**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

**Моісеєнко Антон Сергійович**

**УДК: 616.345/.351-006.6-085-089:616-007.272-06-615.9**

**Оптимізація хірургічного лікування хворих на ускладнений непрохідністю колоректальний рак,**

**з врахуванням тяжкості ендогенної інтоксикації**

14.01.03 - хiрургiя

Дисертація на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

222 – медицина

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_** А.С. Моісеєнко

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

## Науковий керівник: член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Бойко Валерій Володимирович

Харків – 2018

**АНОТАЦІЯ**

**Моісеєнко А.С.Оптимізація хірургічного лікування хворих на ускладнений непрохідністю колоректальний рак, з врахуванням тяжкості ендогенної інтоксикації.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2018.

Дисертаційну роботу присвячено розробленню та покращенню результатів лікування хворих на КРР з товстокишковою непрохідністю шляхом підвищення ефективності діагностики, патогенетичного лікування й прогнозування перебігу захворювання на основі комплексного вивчення та оцінки рівня ендогенної інтоксикації.

Робота виконана на основі комплексного клiнiко-лабораторного та iнструментального обстеження й лікування 106 хворих з колоректальним раком, ускладненим обтураційною непрохідністю товстої кишки. Хворі були розподілені на дві групи: основну, до якої залучено 52 пацієнти, і групу порівняння, що складається з 54 пацієнтів.

В основній групі пацієнтів використовувався розроблений в ДУ «ІЗНХ

ім. В.Т. Зайцева НАМН України» алгоритм хірургічної тактики, що базувався на критеріях тяжкості ендогенної інтоксикації та впровадженні розроблених і вдосконалених методів діагностики, консервативної терапії та оперативного лікування з переважним використанням на первинному етапі малоінвазивних ендоскопічних утручань.

У групі порівняння для лікування застосовували загальноприйняті критерії визначення хірургічної тактики та застосування методів консервативної терапії й оперативного лікування. Виходячи з основних клінічних показників, включаючи стать, вік, анамнез тощо, хворих основної групи й групи порівняння можна було зіставити, що свідчило про репрезентативність груп і проведених у них досліджень.

Дані, отримані в результаті проведених досліджень, дозволили виявити, що основні критерії оцінки неспроможності анастомозів у післяопераційному періоді пов’язані з рівнем ендогенної інтоксикації, біоенергетичним станом та системою оксидантно-антиоксидантного захисту. Несприятливими прогностичними критеріями обтураційної товстокишкової непрохідності є також дисбіоз мікробіоценозу ШКТ, наявність амінного типу метаболічної активності мікрофлори та активація пробластомних цитокінів на тлі пригнічення клітинної ланки імунної системи.

Обґрунтування метаболічних критеріїв неспроможності післяопераційних анастомозів дало можливість виокремити групи ризику серед хворих на КРР та розробити алгоритм консервативного й оперативного лікування обтураційної товстокишкової непрохідності залежно від ступеня тяжкості – компенсований, субкомпенсований, декомпенсований.

Подано результати комплексного дослідження змін показників метаболізму білкового, ліпідного, мінерального, гормонального стану, мікробіоценозу кишківника й рівнів ендогенної інтоксикації у хворих на КРР при ОТКН для визначення тяжкості перебігу захворювання, ризиків розвитку післяопераційних ускладнень та обрання хірургічної тактики.

Представлено переваги застосування малоінвазивних ендоскопічних методів корекції гострої обтураційної непрохідності товстої кишки, таких як трансоральна ентероскопія з одночасним проведенням ендоскопічного лаважу тонкої кишки та ендоскопічне стентування зони пухлинної стриктури.

У результаті дослідження розроблено підхід до вибору методів діагностики та лікування хворих на ускладнений непрохідністю колоректальний рак з урахуванням тяжкості ендогенної інтоксикації дозволив в основній групі порівняно з групою порівняння зменшити частоту стомуючих оперативних утручань у 6 разів, зменшити частоту післяопераційних ускладнень на 12,3 %, а післяопераційну летальність - на 17,6 %.

*Ключові слова:*гостра обтураційна непрохідність товстої кишки, колоректальний рак, колоректальне стентування, ендогенна інтоксикація.

**SUMMARY**

**Moiseyenko A.S. Optimization of surgical treatment of patients with colorectal cancer complicated by obstruction, taking into account the severity of endogenous intoxication.** – Manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences (doctor of philosophy), specialty 14.01.03 – surgery. – Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2018.

The work is devoted to the development and improvement of the results of treatment of patients with CRC with colonic obstruction by increasing the efficiency of diagnosis, pathogenetic treatment and predicting the course of the disease on the basis of a comprehensive study and assessment of the level of endogenous intoxication.

The work was performed on the basis of complex clinical-laboratory and instrumental examination and treatment of 106 patients with colorectal cancer, complicated obstructive obstruction of the colon. The patients were divided into two groups: the main one, which included 52 patients, and a comparison group consisting of 54 patients.

The main group of patients was used algorithm of surgical tactics, based on the criteria of the severity of endogenous intoxication and the implementation of developed and improved methods of diagnosis, conservative therapy and surgical treatment with predominant use in the initial stage of non invasive endoscopic interventions.

In the comparison group, commonly used criteria for the definition of surgical tactics and the use of conservative therapy and surgical treatment were used in the treatment. Based on the main clinical indicators, including gender, age, anamnesis, etc., the patients in the main group and the comparison group could be compared, indicating the representativeness of the groups and their studies.

The substantiation of metabolic criteria for the inconsistency of postoperative anastomoses made it possible to identify risk groups among patients with CRC and to develop an algorithm for conservative and operative treatment of obstructive colonic obstruction, depending on the degree of severity-compensated, subcompensated, decompensated.

The results of the integrated study of changes in the metabolic rate of the protein, lipid, mineral, hormonal, intestinal microbiocenosis and endogenous intoxication levels in patients with chronic obstructive pulmonary obstruction are described in order to determine the severity of the disease, the risks of development of postoperative complications and the choice of surgical tactics.

The advantages of using endoscopic methods of correction of acute obstructive obstruction of the colon, such as transoral enteroscopy with concurrent endoscopic lavage of the small intestine and endoscopic stenting of the tumor stricture zone, are presented.

As a result of the study, an approach to the selection of methods for diagnosing and treating patients with colorectal cancer complicated by obstruction was developed, taking into account the severity of endogenous intoxication, allowed a reduction in the frequency of ostomy surgical interventions by 6 times in the main group compared to the comparison group, to reduce the incidence of postoperative complications by 12.3% and postoperative lethality - by 17.6%.

Keywords: сolorectal cancer, colorectal stenting, acute obturation obstruction of the colon, endogenous intoxication.

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

**Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Моисеенко А.С. Прогностическое значение серотонина в диагностике стадии заболевания и эффективности патогенетического лечения колоректального рака / Жуков В. И., Перепадя С. В., Винник Ю. А., Моисеенко А. С., Зайцева О. В. // Проблеми екології та медицини. - 2009. - №3-4 (Т.20). - С. 20-22. *(Автором проаналізовано отримані дані, виконано статистичну обробку, підготовлено текст статті та підібрано демонстративний матеріал).*
2. Моисеенко А. С. Изучение фосфоресценции сыворотки крови больных колоректальным раком и ее диагностическое значение / Зайцева О. В., Жуков В. И., Перепадя С. В., Моисеенко А. С., Винник Ю. А. // Вісник проблем біології і медицини. - 2010. - №3. - С. 136-141. *(Автор проводив лікування хворих, забезпечував добір літературних джерел та клінічне обстеження пацієнтів, самостійно проводив статистичну обробку та обґрунтування отриманних результатів).*
3. Моисеенко А. С. Исследование нейрохимических аспектов обмена медиаторных аминокислот у больных колоректальным раком / Перепадя С. В., Жуков В. И., Зайцева О. В., Моисеенко А. С., Перепадя О. В. // Проблеми екології та медицини. - 2010. - №1-2 (Т.14). - С. 25-27. *(Автор брав участь у діагностичних та лікувальних утручаннях, забезпечував добір літературних джерел та клінічне обстеження пацієнтів, самостійно проводив статистичну обробку та обґрунтування отриманних результатів).*
4. Моисеенко А. С. Состояние белкового обмена у больных колоректальным раком и его диагностическое значение для оценки степени тяжести заболевания / Жуков В. И., Белевцов Ю. П., Винник Ю. А., Книгавко В. Г., Зайцева О. В., Моисеенко А. С. // Вісник проблем біології і медицини. - 2011. - №3 (Т.3). - С. 60-65. *(Автор проводив хірургічні втручання, брав участь у діагностичному та лікувальному процесі, здійснив підбір та аналіз клінічного матеріалу, забезпечував добір літературних джерел, проводив статистичну обробку та обґрунтування отриманних результатів).*
5. Моисеенко А. С. Прогностическое значение гистогормонов в патогенезе онкологии толстого кишечника / Перепадя С. В., Моисеенко А. С., Жуков В. И., Зайцева О. В., Перепадя О. В. // Вісник проблем біології і медицини. - 2011. - №1. - С. 157-160. *(Автор узагальнив отримані результати, зробив висновки та написав статтю).*
6. Моисеенко А. С. Изучение состояния аналитико-синтетической и поведенческой функции ЦНС у больных колоректальным раком и их прогностическое значение / Жуков В. И., Белевцов Ю. П., Винник Ю. А., Книгавко В. Г., Зайцева О. В., Моисеенко А. С. // Проблеми екології та медицини. - 2011. - №5-6 (Т.15). - С. 9-12. *(Автор забезпечував добір літературних джерел та клінічне обстеження пацієнтів, самостійно проводив статистичну обробку та обґрунтування отриманих результатів).*
7. Моисеенко А. С. Использование хемилюминесцентного анализа в оценке структурно-функционального состояния плазматических мембран у больных колоректальным раком / Винник Ю. А., Белевцов Ю. П., Жуков В. И., Зайцева О. В., Книгавко В. Г., Моисеенко А. С. // Новоутворення. - 2011. - №2 (8). - С. 104-110. *(Автором проаналізовано отримані дані, виконано статистичну обробку, підготовлено текст статті та підібрано демонстративний матеріал).*
8. Моісеєнко А. С. Спряженість метаболічної активності мікробіоценозу кишечника, його бар’єрної функції та рівня ендогенної інтоксикації у хворих на колоректальний рак / Жуков В. І., Перепадя С. В.. Баранніков К. В.. Вінник Ю. О., Зайцева О. В., Кнігавко В. Г., Моісеєнко А. С. // Експериментальна і клінічна медицина. - 2012. - №2 (55). - С. 58-64. *(Автором проаналізовано отримані дані, виконано статистичну обробку, підготовлено текст статті та підібрано демонстративний матеріал).*
9. Моісеєнко А. С. Стан специфічної і природної імунобіологічної резистентності у хворих на колоректальний рак в умовах обтураційної непрохідності товстої кишки / Бойко В. В., Криворучко І. А., Жуков В. І., Моісеєнко А. С., Андреєщев С. А. // Клінічна хірургія. - 2014. - № 8. - С. 5-9. *(Автор забезпечував добір літературних джерел та клінічне обстеження пацієнтів, самостійно проводив статистичну обробку результатів).*
10. Моисеенко А. С.Особенности состояния соединительной ткани у больных колоректальным раком / Горбач Т. В., Ткаченко А. С., Мартынов С. Н., Литвиненко Е. Ю., Моисеенко А. С. // Український журнал медицини, біології та спорту. - 2015. - № 2 (2). - С. 56-58.(*Автор брав участь у діагностичних та лікувальних утручаннях, забезпечував добір літературних джерел та клінічне обстеження пацієнтів, самостійно проводив статистичну обробку та обґрунтування отриманих результатів).*
11. Моісеєнко А. С. Ендоскопічні технології в лікуванні гострої обтураційної непрохідності товстої кишки / Бойко В. В., Грома В. Г., Моісеєнко А. С., Тимченко М. Є. // Харківська хірургічна школа. - 2016. - № 5. - С. 69-72. *(Автор проводив хірургічні втручання, брав участь у проведенні ендоскопічних утручань, забезпечував добір літературних джерел пацієнтів, проводив статистичну обробку та обґрунтування отриманих результатів).*
12. Моісеєнко А. С. Малоінвазивні ендохірургічні втручання в лікуванні гострої обтураційної непрохідності товстої кишки / Бойко В. В., Грома В. Г., Моісеєнко А. С., Гончаренко Л. Й., Саріан І .В. // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2016. - №1 (Т.20). - С.222-225. *(Автор проводив хірургічні втручання даній категорії хворих, забезпечував добір літературних джерел та клінічне обстеження пацієнтів, проводив статистичну обробку та обґрунтування отриманих результатів).*
13. Моісеєнко А. С. Застосування малоінвазивних технологій в лікуванні гострої обтураційної непрохідності товстої кишки / Моісеєнко А. С. // Харківська хірургічна школа. - 2016. - № 6. - С. 46-48 *(Особистий внесок дисертанта: добір та аналіз наукової літератури, обробка й узагальнення результатів досліджень).*
14. Моисеенко А. С. Колоректальное стентирование в лечении острой обтурационной непроходимости толстой кишки / Бойко В. В., Грома В. Г., Моисеєнко А. С., Моисеенко Ю. А., // Харьковская хирургическая школа. - 2017. - №2. - С.95-97. *(Автор забезпечував добір літературних джерел та клінічне обстеження пацієнтів, самостійно проводив статистичну обробку та обґрунтування отриманих результатів).*

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Моісеєнко А. С. Клінічне значення вмісту серотоніну в сироватці крові хворих з обтураційною товстокишковою непрохідністю пухлинного генезу / Моісеєнко А. С. // Х Міжнародна науково-практична конференція «Динаміка наукових досліджень», Пшемисль. - 2014. – С.17-21 *(Автором проаналізовано отримані дані, виконано статистичну обробку, оформлено тези та підібрано демонстративний матеріал).*
2. Моісеєнко А. С. Стан сполучної тканини і оксидативних процесів у хворих на колоректальний рак з обтураційною товстокишковою непрохідністю / Бойко В. В., Ткаченко А. С., Моісеєнко А. С., Гопкалов В. Г., Моісеєнко Ю. А., Шеховцова Е. В., Ткаченко М. О. // ХI Міжнародна науково-практична конференція «Динаміка наукових досліджень», Пшемисль. - 2015. – С.5-10. *(Автором проаналізовано отримані дані, виконано статистичну обробку, проведено оформлення тез та підібрано демонстративний матеріал).*
3. Моисеенко А. С. Использование малоинвазивных технологий в лечении острой обтурационной непроходимости толстой кишки опухолевого генеза / Бойко В. В., Сушков С. В., Грома В. Г., Доценко Е. Г., Моисеенко А. С., Тыжненко М. А. // Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Мінімально інвазивна хірургія органів малого тазу», Одеса. - 2017. – С.88-89. *(Автор проводив хірургічні втручання, брав участь у проведенні ендоскопічних утручань, забезпечував добір літературних джерел пацієнтів, проводив статистичну обробку та обґрунтування отриманих результатів).*

**Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

1. Патент на винахід № 107429 Україна, МПК А61В 5/00. Спосіб визначення ступеня тяжкості хворих на колоректальний рак кишечнику / Вінник Ю. О., Жуков В. І., Висоцька О. В., Порван А. П., Фам Тхі Хуєн Чанг, Перепадя С. В., Моісєнко А. С.; патентовласник Харківський національний університет радіоелектроники. - № а 2013 13986; заявл. 02.12.2013, опубл. 25.12.2014, Бюл. № 24. *(Автор провів патентний пошук, добір літературних джерел, впровадив і вивчив результати його застосування, оформив патент).*
2. Патент на корисну модель № 110837 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб малоінвазивного лікування обтураційної непрохідності товстої кишки / Бойко В. В., Грома В. Г., Моісєнко А. С.; патентовласник ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім.. В. Т. Зайцева НАМН України». - № u 2016 03473; заявл. 04.04.2016, опубл. 25.10.2016, Бюл. № 20. *(Автор провів патентний пошук, добір літературних джерел та основну ідею, що лягла в основу виконання цього способу, оформив патент).*
3. Патент на корисну модель № 112562 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб малоінвазивного лікування обтураційної непрохідності товстої кишки / Бойко В. В., Грома В. Г., Моісєнко А. С.; патентовласник ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України». - № u 2016 05599; заявл. 24.05.2016, опубл. 26.12.2016, Бюл. № 24. *(Автор провів патентний пошук, добір літературних джерел та основну ідею, що лягла в основу виконання цього способу, оформив патент).*

ЗМІСТ

|  |  |
| --- | --- |
| ЗМІСТ…………………………………………………………………….. | 11 |
| Перелік умовних скорочень…………………………………... | 13 |
| ВСТУП…………………………………………………………………… | 14 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ……………………………………… | 22 |
| 1.1. Сучасний стан проблеми лікування хворих з ускладненим непрохідністю колоректальним раком………………………………………... | 22 |
| 1.2. Невирішені питання в діагностиці та лікуванні колоректального раку, ускладненого обтураційною непрохідністю………………………….. | 28 |
| 1.3. Перспективи вивчення та можливості використання показників ендогенної інтоксикації в діагностиці й виборі хірургічної тактики у хворих на колоректальний рак………………………………………………… | 38 |
| Розділ 2. МатеріАЛИ та методи дослідження………….… | 46 |
| 2.1. Загальна характеристика спостережень…………………………… | 46 |
| 2.2. Методи дослідження……………………………………………..…. | 56 |
| 2.3 Статистичні дослідження…………………………………………… | 63 |
| Розділ 3. КРИТЕРІАЛЬНО-ЗНАЧУЩІ ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ З УСКЛАДНЕНИМ НЕПРОХІДНІСТЮ КОЛОРЕКТАЛЬНИМ РАКОМ ТА ЇХ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ……………………………………………….. | 65 |
| 3.1. Аналіз показників метаболізму в крові хворих на КРР та їх прогностичне значення у встановленні стадій захворювання………………. | 65 |
| 3.2. Стан білкового обміну у хворих на КРР і його діагностичне значення для оцінки ступеня тяжкості захворювання……………………….. | 78 |
| 3.3 Стан мікробіоценозу кишковика й рівнів ендогенної інтоксикації у хворих на КРР при обтураційній непрохідності пухлинного ґенезу……… | 80 |
| 3.4 Ендогенна інтоксикація організму у хворих на колоректальний рак і її прогностичне значення для виокремлення груп ризику…………….. | 91 |
| Розділ 4. ХірургічнЕ лікування хворих на ускладнений непрохідністю колоректальний рак………… | 95 |
| 4.1. Хірургічна тактика у хворих при КРР…………………………….. | 95 |
| 4.2. Хірургічне лікування хворих при КРР…………………………….. | 100 |
| 4.3. Особливості хірургічної тактики і лікування хворих основної групи…………………………………………………………………………….. | 108 |
| АНАЛІЗ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ…… | 119 |
| ВИСНОВКИ……………………………………………………………… | 131 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ………………………………………… | 133 |
| СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ………………………………………………… | 134 |
| ДОДАТКИ……………...………………………………………………… | 161 |

**Перелік умовних скорочень**

Г6ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа

2,4-ДНФАГ – 2,4-динітрофенілальдогідразони

2,4-ДНФКГ – 2-4-динітрофенілкетогідразони

АФК – активні форми кисню

ДК – дієнові кон'югати

ДУ – Державна установа

КРР – колоректальний рак

ЛДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

МДА – малоновий діальдегід

МСМ – молекули середньої маси

НАМН – Національна академія медичних наук

ОВА – овальбумін

ОТКН – обтураційна товстокишкова непрохідність

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

РПК – рак прямої кишки

РПОК – рак поперечно-ободової кишки

РСК – рак сигмоподібної кишки

РТК – рак товстої кишки

ФЛ – фосфоліпіди

ХС – холестерин

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

**Вступ**

**Актуальність теми.** Проблема діагностики, лікування та прогнозування перебігу колоректального раку (КРР), особливо його ускладнених форм, у багатьох країнах світу, зокрема в Україні, набуває значної актуальності [5].

Особливе занепокоєння останнім часом викликає збільшення задавнених та ускладнених форм КРР, причому ця ситуація є характерною не тільки для регіонів України, але й для країн близького та далекого зарубіжжя, насамперед країн Європи та Америки [14]. Наявність ускладнень, своєю чергою, обмежує можливість оперативного й хіміопроменевого лікування. За даними багатьох авторів, обтураційна непрохідність є найчастішим ускладненням раку товстої кишки і становить серед усіх ускладнень від 10 до 70 % [10, 11, 12, 52].

Сьогодні проведені наукові дослідження свідчать про те, що рівень анестезіології та реаніматології при впровадженні антибіотикопрофілактики дає можливість оперувати КРР у хворих практично будь-якого віку. Притому збереження природного пасажу кишкового вмісту також не повинно бути обмеженим через вік хворих [4, 5, 8, 19].

Незважаючи на позитивну динаміку й беззаперечний прогрес у лікуванні раку товстої кишки, актуальною проблемою залишається обґрунтування комплексного підходу до тактики та обсягу індивідуальних хірургічних утручань, залежно від стану систем управління гомеостазом (нервова, ендокринна, імунна), міжтканинних і міжклітинних комунікативних зв’язків сполучної тканини, системно-антисистемної взаємодії, біоенергетичних процесів з урахуванням метаболічної активності про- та антибластомних цитокінів, метаболічної активності та видового складу мікробіоценозу ШКТ.

Це дозволить виявити найбільш значущі критерії оцінки ступеня тяжкості перебігу хвороби і рівня ендогенної інтоксикації та розробити структурно-метаболічні й біоенергетичні моніторингові маркерні показники прогнозування лікування хворих на КРР, що може мати також і профілактичне прогностичне значення для оптимізації відновлювального етапу після хірургічних утручань, який часто супроводжується неспроможністю швів анастомозу.

Вивчення й комплексна оцінка стану інтегративних систем біоенергетичних та окислювально-відновлювальних процесів, рівнів ендогенної інтоксикації у хворих на рак товстої кишки, ускладнений обтураційною непрохідністю, дають змогу для обґрунтування диференційованого алгоритму патогенетичного лікування й розроблення індивідуальних засобів тактики та обсяг оперативного втручання, що має важливе значення для прогнозування післяопераційних ускладнень і виживання хворих.

Аналіз і узагальнення захворюваності на колоректальний рак, зростання ускладнень пухлинного процесу, збільшення відсотка пацієнтів похилого й старечого віку та відсутність уніфікованого підходу щодо тактики хірургічного лікування роблять дану проблему дуже актуальною й потребують подальшого вдосконалення методів діагностики, етапності проведення обстежень, вибору оптимального об’єму та способу хірургічних утручань при обтураційній товстокишковій непрохідності і, особливо, в умовах гострої непрохідності.

Визначення та обґрунтування можливих прогностичних маркерів післяопераційних ускладнень й особливо неспроможності товстокишкових анастомозів становить собою актуальну хірургічну проблему.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами.**

Дисертація виконана відповідно до наукової тематики ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» у відділенні патології стравоходу та шлунково-кишкового тракту і є частиною науково-дослідної роботи: «Розробити технології евісцерації малого таза в умовах ускладнених пухлин тазових органів" [№ державної реєстрації 0114U006576] та науково планової теми: «Вивчення ролі загальних і місцевих факторів на загоєнні товстокишкового анастомозу у хворих з ускладненим місцеворозповсюдженим колоректальним раком [№ державної реєстрації 0109U000365]. Науково-дослідна робота виконувалась також за темою: «Комбіноване лікування хворих з пухлинними захворюваннями шлунково-кишкового тракту» [№ державної реєстрації 0198U2285] і пріоритетної теми фінансування МОЗ України: «Клініко-експериментальне обґрунтування донозологічної діагностики та оптимізації патогенетичної терапії онкопатології товстого кишечника на основі вивчення інтегративних систем контролю гомеостатичної функції організму» (№ держ. реєстрації 0110U000485) Харківської медичної академії післядипломної освіти та Харківського національного медичного університету МОЗ України, у яких автор брав безпосередню участь і був відповідальним виконавцем вищенаведених науково-технічних тем.

У зв'язку з цим, визначена **мета роботи -** покращення результатів хірургічного лікування хворих на КРР, ускладнений товстокишковою непрохідністю, шляхом підвищення ефективності діагностики, патогенетичного лікування і прогнозування перебігу захворювання на основі комплексного вивчення та оцінки рівня ендогенної інтоксикації.

Для досягнення поставленої мети нами було сформульовано такі **завдання**:

1. Визначити критеріально значущі лабораторні показники стадійного розвитку пухлинного процесу та прогнозу перебігу захворювання у хворих на ускладнений непрохідністю колоректальний рак.

2. Визначити етіопатогенетичні механізми розвитку обтураційної товстокишкової непрохідності у хворих з колоректальним раком.

3. Визначити прогностичні показники можливих післяопераційних ускладнень та оцінювання ступеня тяжкості перебігу обтураційної кишкової непрохідності з урахуванням рівнів ендогенної інтоксикації.

4. Розробити систему прогнозування та попередження ускладнень, обтураційної кишкової непрохідності при КРР та вибору тактики й обсягу хірургічного лікування.

5. Розробити комплекс малоінвазивних оперативних утручань у хворих на ускладнений непрохідністю колоректальний рак, що можуть виконуватись у тяжких та некурабельних хворих.

6. Вивчити ефективність розробленого підходу до вибору хірургічної тактики та методів лікування у хворих на ускладнений непрохідністю колоректальний рак шляхом порівняльного аналізу результатів в основній групі та групі порівняння.

***Об’єкт дослідження***– ускладнений обтураційною товстокишковою непрохідністю колоректальний рак.

***Предмет дослідженн****я* – оцінка стану анаболічних і катаболічних процесів, ерготропної та трофотропної функцій організму при хірургічному лікуванні КРР, ускладненого товстокишковою обтураційною непрохідністю та прогнозування неспроможності анастомозів в ранньому післяопераційному періоді після реконструктивно-відновлювальних хірургічних утручань.

**Наукова новизна та практична значущість одержаних результатів.**

Робота є комплексним дослідженням обґрунтованого хірургічного лікування хворих на ускладнений непрохідністю колоректальний рак, з урахуванням тяжкості ендогенної інтоксикації, у результаті проведення якого:

- уточнено наукові дані про етіопатогенетичні механізми розвитку обтураційної товстокишкової непрохідності у хворих на колоректальний рак;

- доповнено та уточнено вибір методів діагностики та лікування хворих на ускладнений непрохідністю колоректальний рак з урахуванням тяжкості ендогенної інтоксикації;

- удосконалено застосування у хворих з ускладненим непрохідністю колоректальним раком алгоритм хірургічної тактики, що базується на оцінюванні стану хворого згідно з адаптованою системою М-SAPS;

- запропоновано комплекс малоінвазивних оперативних утручань у хворих на ускладнений непрохідністю колоректальний рак, що можуть виконуватись у тяжких та некурабельних хворих;

- розроблено систему прогнозування та попередження ускладнень, обтураційної кишкової непрохідності при КРР та вибору тактики й обсягу хірургічного лікування;

- удосконалено алгоритм підходу до вибору хірургічної тактики та методів лікування у хворих на ускладнений непрохідністю колоректальний рак шляхом порівняльного аналізу результатів в основній групі та групі порівняння.

Уперше з використанням клінічних, лабораторно-інструментальних, рентгенологічних, гістологічних методів дослідження та широкого спектру оцінки стану нервової, ендокринної, імунологічної системи й провідних моніторингових метаболічних показників білкового, вуглеводного та ліпідного обміну було розроблено математичну модель прогнозу з використанням дискримінантного аналізу визначення ступеня тяжкості хворих на колоректальний рак кишковика. Комплексне обстеження дозволило виявити найбільш значущі метаболічні маркерні показники обміну речовин: аспарагінова амінотрансфераза, аланінова амінотрансфераза, білірубін, гамма-глутамілтрансфераза, лужна фосфатаза, глюкоза, креатинфосфокіназа, лактатдегідрогеназа, сечовина, креатини, загальний білок, магній, фосфор, холестерин, альбумін, залізо, що мають суттєвий вплив на формування ступеня тяжкості перебігу колоректального раку.

**Практичне значення отриманих результатів та їх впровадження у практику.** Запропоновано новий спосіб малоінвазивного лікування обтураційної непрохідності товстої кишки, який дозволяє виконувати ендоскопічну балонну дилятацію зони пухлинної стриктури з подальшим встановленням стента, що виключає можливість перфорації зони пухлини, домогтися купіювання явищ товстокишкової непрохідності (Патент України на корисну модель № 112562 від 26.12.2016 р. – Бюл. № 24).

Запропоновано новий спосіб малоінвазивного лікування обтураційної непрохідності товстої кишки (патент України на корисну модель № 110837 від 25.10.2016 р. – Бюл. № 20), який дозволяє купіювати явища товстокишкової непрохідності при зменшенні травматичності процедури шляхом забезпечення ефективного дренування на всій протяжності кишковика.

Розроблено та впроваджено в практику спосіб визначення ступеня тяжкості хворих на колоректальний рак кишковика, який дозволяє більш ефективно визначити ступень тяжкості колоректального раку кишковика у хворих за рахунок покращення точності діагностики, яка досягається отриманням найбільш інформативних, прогностично значущих, показників формування раку (патент України на винахід № 107429 від 25.12.2014 р. – Бюл. №24).

Дані, отримані в результаті проведених досліджень, дозволили з’ясувати, що основні критерії оцінки неспроможності анастомозів у післяопераційному періоді пов’язані з рівнем ендогенної інтоксикації, біоенергетичним станом та системою оксидантно-антиоксидантного захисту. Несприятливими прогностичними критеріями обтураційної товстокишкової непрохідності є також дисбіоз мікробіоценозу ШКТ, наявність амінного типу метаболічної активності мікрофлори та активація пробластомних цитокінів на тлі пригнічення клітинної ланки імунної системи.

Розроблено і впроваджено алгоритми комбінованих оперативних утручань при обтураційній товстокишковій непрохідності, яка за метаболічними прогностичними показниками має низький і високий рівні післяопераційних ускладнень у вигляді неспроможності товстокишкових анастомозів. До таких показників належать вміст вільних сульфгідрильних груп у крові > 28,0 ммоль/л, що реєструються на тлі високого рівня ендогенної інтоксикації, активації пробластомних цитокінів та пригнічення АОС і біоенергетичних процесів.

Вивчення та обґрунтування метаболічних критеріїв ризику розвитку неспроможності післяопераційних анастомозів дало можливість виокремити групи ризику серед хворих на КРР та розробити алгоритм консервативного й оперативного лікування обтураційної товстокишкової непрохідності залежно від ступеня тяжкості – компенсована, субкомпенсована, декомпенсована.

Результати досліджень були використані при розробленні методичних рекомендацій МОЗ України Харківським національним медичним університетом, Харківською медичною академією післядипломної освіти, Харківським обласним онкологічним центром, Харківським національним фармацевтичним університетом МОЗ України та Харківським національним університетом імені В.Н.Каразіна. Основні практичні результати дисертаційної роботи було упроваджено в роботу відділення невідкладної хірургії, травматичного шоку, військової хірургії з хірургією надзвичайних ситуацій, анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т.Зайцева НАМН України» та хірургічного відділення КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мєщанінова» і КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф».

Основні положення проведених досліджень використовуються в навчальному процесі на кафедрі хірургії №1 Харківського національного медичного університету .

**Особистий внесок дисертанта.** Здобувачем самостійно визначено мету й завдання дослідження, здійснено вибір методів. Здобувач самостійно зібрав клінічний матеріал, здійснив аналіз історій хвороб та статистичне опрацювання отриманих результатів лікування. На підставі аналізу результатів клінічних досліджень дисертантом було розроблено удосконалену тактику хірургічного лікування хворих на КРР.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на IX Міжнародній науково-технічній конференції «Актуальні питання біологічної фізики та хімії» (Севастополь, 2013); Х Міжнародній науково-практичній конференції «Тенденції сучасної науки» (Шеффілд, 2014); Х Міжнародній науково-практичній конференції «Динаміка наукових досліджень» (Пшемисль, 2014); ХI Міжнародній науково-практичній конференції «Динаміка сучасної науки» (Софія, 2015); ХI Міжнародній науково-практичній конференції «Динаміка наукових досліджень», (Пшемисль, 2015); науково-практичній конференції молодих вчених «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії» (Харків, 2016); науково-практичній конференції «Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії» (Вінниця, 2016); науково-практичній конференції молодих вчених «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії» (Харків, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (Харків, 2017); всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мінімально-інвазивна хірургія органів малого тазу» (Одеса), 2017; Засіданні Асоціації хірургів Харківській області (Харків, 2017).

**Публікації.** Матеріали проведених досліджень і отримані результати відображено в 20 наукових роботах, серед яких 13 статей у фахових виданнях, що входять до переліку МОН України; 1 стаття, що входить в міжнародні індекси наукового цитування; три тези, опублікованих у збірниках матеріалів з’їздів і науково-практичних конференцій; отримано 2 патенти України на корисну модель та 1 патент України на винахід.

**Обсяг та структура дисертації.**

Дисертацію викладено на 162 сторінках машинописного тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, висновків, аналізу отриманих результатів, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, який містить 223 джерела (кирилицею та латиницею). Робота ілюстрована 34 таблицями, 10 рисунками.

**РОЗДІЛ I**

**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

* 1. **Сучасний стан проблеми лікування хворих з ускладненим непрохідністю колоректальним раком**

Згідно з численними публікаціями останніх років, наприкінці ХХ і початку ХХІ століття спостерігається значне підвищення кількості пацієнтів, що страждають на рак товстої кишки. За даними ВООЗ, ця патологія посідає провідне місце в структурі онкологічної захворюваності й смертності. Тому однією із важливих і невирішених проблем сучасної онкології є рак товстої кишки, а в хірургії непрохідність кишковика, яка посідає перше місце в структурі ускладнених форм колоректального раку – 15 % - 90 % [14].

На виникнення й прогресування обтураційної кишкової непрохідності впливає низка факторів і, перш за все, локалізація, анатомічні форми та стадії пухлинного процесу. Крім того, лише поодинокі пацієнти госпіталізуються в хірургічний стаціонар у першу добу від початку захворювання, переважна більшість (60 % - 90 %) в строки більше ніж три доби і, як правило, мають супутню патологію практично в 100 % випадків з боку серцево-судинної, дихальної та інших систем [136].

Обтураційна товстокишкова непрохідність пухлинного ґенезу найбільш характерна для пухлин лівих відділень товстої кишки (67-72 %), що пов’язано з особливостями місцевого росту (ендофітний, циркулярний), специфікою інтрамурального лімфовідтоку, а також великою щільністю пухлини цієї локалізації та меншим діаметром товстої кишки.

У більшості випадків пацієнти з обтураційним ілеусом – це особи похилого й старечого віку зі значним спектром супутніх захворювань, часто в стадії декомпенсації. Близько половини всіх спостережень представляють випадки захворювання, коли обтураційна непрохідність поєднана з іншими ускладненнями – проростання пухлини, перифокальне запалення, кровотеча або перфорація й розвиток перитоніту. При цьому, паліативні та симптоматичні операції виконуються майже в 44 % випадків і мають значну післяопераційну летальність, яка досягає 46,5 %. Основними її причинами є неспроможність анастомозів, перитоніт, серцево-судинна недостатність, пневмонія, ракова інтоксикація, тромбоемболія легеневої артерії [117, 119].

Клінічний перебіг колоректального раку значною мірою визначається локалізацією пухлинного осередку. Характерними особливостями клінічного перебігу обтураційної непрохідності правої половини товстої кишки є: 1) виражений токсикоанемічний синдром; 2) рідка консистенція товстокишкового вмісту; 3) великий діаметр просвіту товстої кишки в цьому відділі обумовлює той факт, що непрохідність викликають великі, пухлини, які тривало ростуть; 4) виняток становлять пухлини ілеоцекального переходу, які провокують розвиток гострої гострої товстокишкової непрохідності при порівняно невеликих розмірах; 5) тривалість захворювання й інтенсивне кровопостачання правої половини товстої кишки призводять до відносно великої кількості пацієнтів з генералізацією пухлинного процесу та наявністю віддалених метастазів у печінці та канцероматозу очеревини; 6) великий об’єм постстенотичної ділянки товстої кишки зумовлює низьку ефективність консервативного лікування обтураційної непрохідності правої товстої кишки [98, 100].

Клінічний перебіг обтураційної непрохідності лівої половини товстої кишки має також свої особливості: лівостороння локалізація пухлини, включаючи локалізацію у верхньоампулярному відділі прямої кишки, у структурі колоректального раку посідає 45–50 %; щільність вмісту товстої кишки в цьому її відділі і відносно невеликий діаметр пухлини сприняють те, що непрохідність частіше викликають відносно невеликі, але циркулярно ростучі ендофітні пухлини; з цих самих причин явище товстокишкової непрохідності виявляють на ранніх етапах розвитку пухлини; невеликі розміри пухлин і порівняно ранній розвиток симптомів непрохідності обумовлюють те, що більшість із них резектабельні, не мають віддалених метастазів, навіть за наявності декомпенсованої стадії захворювання [68, 97, 100]. Для пухлин прямої кишки характерною особливістю є те, що в загальній структурі раку товстої кишки ця локалізація займає 35-37 %. Широкий діаметр просвіту й щільності калу призводять до ранньої травматизації пухлини, швидкої маніфестації захворювання, ректальної кровотечі, виділення слизу. Для пухлин анального каналу характерним є швидкий розвиток больового синдрому і вкрай рідкий розвиток непрохідності. Симптоми декомпенсованої форми порушення товстокишкової прохідності з’являються при дуже великих, тривало існуючих пухлинах змішаного характеру росту. Як правило, до цього часу пухлини стають нерезектабельними, часто супроводжуються віддаленими метастазами раку. Виконання клізм при цьому часто утруднені через неможливість введення наконечника зонда. Симптоми декомпенсації внаслідок великої ємності супрастенотичного відділу товстої кишки розвиваються повільно, тому хворі пацієнти часто госпіталізуються в стаціонар з клінікою субкомпенсованої стадії непрохідності [64, 68, 95].

Різноманітність форм клінічних проявів порушення товстокишкової прохідності призвела до того, що тривалий час була відсутня чіткість у виборі тактичних установок щодо ведення хворих і характеру виконуваних оперативних утручань залежно від ступеня кишкової непрохідності. Більш зрозумілим стало питання клінічної оцінки порушення товстокишкової прохідності завдяки розробленню клінічної класифікації. Головною ідеєю в ній було виокремлення компенсованої, субкомпенсованої та декомпенсованої стадій обтураційної товстокишкової непрохідності [50]. Декомпенсована стадія згідно з клінічною класифікацією поділяється на гостру товстокишкову непрохідність легкого, середнього та тяжкого ступенів. Декомпенсована форма порушення прохідності є гострою товстокишковою непрохідністю.

Діагностика гострої обтураційної товстокишкової непрохідності включає такий алгоритм діагностичних дій:

1. Скарги й анамнез хворого.

2.Фізикальне дослідження (огляд хворого, пальпація, перкусія, аускультація, пальцеве дослідження прямої кишки, піхви у жінок).

3. Лабораторні методи дослідження.

4. Інструментальні методи дослідження є як обов’язковими, так і додатковими. До обов’язкових методів належать ректороманоскопія, оглядова рентгенографія грудної клітки й живота, а також ультразвукове дослідження очеревинної порожнини. [100, 116].

Додаткові методи дослідження включають проведення колоноскопії, іригоскопії, ультразвукові дослідження черевної порожнини, таза, комп’ютерну томографію, електрокардіографію. При виконанні колоноскопії, як зазначають дослідники, не слід нагнітати повітря в просвіт товстої кишки, тому що інсуфляція повітря може погіршити непрохідність. Колоноскопія, як правило, може бути виконана лише до рівня нижнього краю пухлини. Просування колоноскопа вище місця стенозу не вдається і протяжність пухлини залишається невідомою [20, 82]. Якщо ж ендоскоп вдається провести за пухлину, то колоноскопія може стати не тільки діагностичним, але й лікувальним засобом, за допомогою якого здійснюється евакуація кишкового вмісту. У цьому випадку операція може бути відкладена до покращення загального стану пацієнта [83, 116, 153].

Серед загальновідомих методів діагностики заслуговує на увагу використання комп’ютерної томографії, якій присвячено досить багато наукових досліджень [56]. Комп’ютерна томографія має перевагу перед іншими методами дослідження при обстеженні хворих в доопераційному періоді. Це пов’язано з її можливістю не тільки описати розташування пухлини, її ступінь інвазії, розрахувати об’єм, але й виявляти ускладнення пухлинного процесу у вигляді стенозу просвіту кишки, внутрішньотазові й навколокишкові абсцеси, наявність лімфаденопатії у відділах черевної порожнини й паренхіматозних органах [97].

Непрохідність товстої кишки пухлинного ґенезу часто поєднана з кровотечею, яка обумовлена розпадом пухлини та ерозією судин [136, 140]. Ступінь хірургічного ризику при кровотечах підвищується майже до 100 % [130]. Досить частим ускладненням товстокишкової непрохідності пухлинного ґенезу є перфорація. Притому кишковий вміст витікає з кишки в очеревинну порожнину і викликає перитоніт. Лікування таких хворих здійснюється за принципом локального або поширеного перитоніту [120].

Виходячи з аналізу літературних даних, що присвячені проблемі колоректального раку, очевидними є маловтішні результати хірургічного лікування, особливо ускладнених форм раку ободової та прямої кишки. Порівняно з комбінованими методами лікування КРР (передопераційна променева терапія, ад’ювантна цитостатична терапія) при суто хірургічних утручаннях (незважаючи на високий ступінь радикальності втручань) спостерігається підвищення кількості місцевих регіональних рецидивів зі зниженням показників загальної і безрецидивної виживаності. Розвиток низки серйозних ускладнень злоякісного ураження товстої і прямої кишки практично виключає можливість проведення неоад’ювантного лікування. [22]. До того ж, при виконанні одномоментного хірургічного втручання з приводу ускладненого КРР значно погіршуються безпосередні результати лікування, що виражається в підвищенні вірогідності виконання обструктивних варіантів оперативного видалення пухлин товстої кишки, зростання рівня післяопераційної летальності й числа ускладнень. У результаті цього багатоетапність утручання або незадовільний наслідок первинного оперативного втручання не тільки суттєво знижує якість життя хворих, але й не дозволяє здійснити ад’ювантний етап комбінованого лікування. Особливого значення набуває розроблення методів декомпресії та доопераційної підготовки відділів кишковика проксимальніше пухлини. Пошук ефективних методів декомпресії кишковика при ускладненому перебігу КРР спричинив появу різнополярних поглядів на вирішення проблеми, що роглядається [20, 33]. Низка авторів схиляється до виконання багатомоментних операцій, інші припускають можливість одномоментних операцій з формуванням первинного поміжкишкового анастомозу. Неоднозначність стану хворих з даною патологією змушує диференційовано розглядати кожен випадок, ураховуючи множинність факторів (анамнез захворювання, вік хворого, об’єктивний статус на момент надходження до стаціонару, ступінь компенсації супутньої патології та ін.) перед тим, як прийняти рішення про подальшу тактику хірургічного лікування. У деяких випадках формування розвантажувальної колостоми, спрямованої на усунення життєзагрожуючого ускладнення, є єдино правильним вирішенням питання тактики лікування хворого з гострою кишковою непрохідністю. Мінімальне за обсягом хірургічне втручання значно скорочує час післяопераційної реабілітації, що є важливим з урахуванням необхідності застосування в найкоротші строки після операції всього сучасного комплексу діагностичних досліджень (КТ, МРТ та ін.), передопераційного стадіювання онкопроцесу, виконання неоад’ювантної хіміопроменевої терапії [127].

Неухильне зростання кількості пацієнтів, оперованих в екстреному порядку з приводу різноманітних гострих ускладнень КРР, та показники летальності й інвалідності, які зберігаються на високому рівні, дозволяють судити про те, що ця проблема ще дуже далека до свого кінцевого вирішення й потребує до себе якнайпильнішої уваги з боку науковців і лікарів-практиків різного профілю. Виходячи з аналізу літературних джерел, присвячених проблемі КРР, очевидно, що при хірургічному лікуванні віддалені результати залишаються маловтішними (особливо це стосується такої локалізації, як рак прямої кишки). Порівняно з комбінованими методами лікування колоректального раку (насамперед із застосуванням передопераційної променевої терапії) при суто хірургічному втручанні (незважаючи на високий ступінь радикального втручання), спостерігається підвищення кількості місцевих і регіональних рецидивів та зниження показників загальної і безрецидивної виживаності [8]. Формування деяких значних ускладнень злоякісного ураження товстої й прямої кишки практично виключає можливість проведення неоад’ювантної терапії [90]. До того ж, при виконанні одномоментного хірургічного втручання з приводу ускладненого КРР значно погіршуються безпосередні результати лікування, що виражається у підвищенні вірогідності виконання обструктивних варіантів оперативного видалення пухлин товстої кишки, зростанні рівнів післяопераційної летальності та кількості ускладнень, які відмічаються в 25–54,5 % випадків. Унаслідок цього багатоетапність утручання або незадовільний наслідок первинного оперативного втручання не тільки суттєво знижує якість життя прооперованих хворих, але й не дозволяє здійснити ад’ювантний етап комбінованого лікування. Виходячи з викладених вище положень особливої значущості набуває розроблення методів декомпресії та доопераційної підготовки відділів кишковика проксимальніше пухлини. Сьогодні найбільш перспективними методами відновлення товстокишкового пасажу, нормалізації кишкового мікробіоценозу є малоінвазивні ендохірургічні методики. У першу чергу, найбільш перспективними напрямками є відновлення просвіту оклюзованої пухлиною кишки шляхом ендоскопічної реканалізації стентування пухлинного стенозу товстої кишки, накладання колостоми лапароскопічним доступом. Крім того, незважаючи на широке поширення ендоскопічних технологій у хірургічній практиці, конкретні алгоритми їх застосування при лікуванні ускладненого КРР досі ще не розроблені, не вивчені можливості використання ендохірургічних технологій в поєднанні з іншими варіантами інтенсивного інтестинального лікування. [20, 88]. Тому перспективи покращення результатів лікування ускладненого КРР нагально потребують визначення умов, розроблення чітких показань і створення оптимальних методичних підходів використання ендохірургічних засобів відновлення товсокишкового пасажу в поєднанні з комплексним патогенетичним підходом, відновленням порушеного гомеостазу та подальшою радикальною операцією, а також об’єктивної оцінки безпосередніх і віддалених результатів.

* 1. **Невирішені питання в діагностиці та лікуванні колоректального раку, ускладненого обтураційною непрохідністю**

Гостра непрохідність кишковика, будучи ускладненням різних захворювань і характеризуючись порушенням пасажу кишкового вмісту, не є якоюсь окремою нозологічною формою. Цей патологічний стан має перебіг за єдиним «сценарієм» і супроводжується типовими клінічними проявами, викликаючи інтоксикацію й водно-електролітні розлади. У зв'язку з цим, більшість хворих надходять до загальнохірургічних стаціонарів. Традиційна діагностична та лікувальна тактика розглядається і багато в чому вибирається єдина при несхожих за своїм етіопатогенезом видах непрохідності. Значні розбіжності в етіології, патогенезі, клінічних проявах та результатах лікування потребують індивідуалізованого підходу до вибору діагностичної програми, прогнозування перебігу та вибору хірургічної тактики при окремих нозологічних групах захворювань. Особливо це стосується хворих з обтураційною непрохідністю кишковика на тлі пухлинних захворювань товстої кишки.

Малоінформованість населення, відсутність ефективних скринінгових програм в онкопроктології є основними причинами пізнього виявлення та пізнього звернення хворих на колоректальний рак по допомогу. Більшість пацієнтів з пухлинним ураженням товстої кишки − особи похилого та старечого віку (60–90 %) [116].

Вони надходять до стаціонару, як правило, пізно та частіше за все із задавненими формами онкологічного процесу й тривало існуючими явищами порушення кишкової прохідності. Часто через тяжкість загального стану пацієнтів, хірург вимушений вдаватися до паліативного втручання, яке спрямоване, перш за все, на ліквідацію кишкової непрохідності [25, 28].

Унаслідок помітного постарішання населення захворюваність на КРР підвищується значно інтенсивніше після 65 років і становить 72,5 %. Більшість із цих пацієнтів надходять до стаціонару в екстреному порядку. Притому в абсолютної більшості хворих ускладнення КРР стали першим проявом захворювання [68].

Як свідчать дослідження, обтураційна кишкова непрохідність є одним із частих ускладнень раку товстої кишки. Вона розвивається у 26,4–69 % хворих на КРР і є тяжким ускладненням пухлинного процесу [25, 100, 112].

Одним із основних показників, який характеризує стан діагностики КРР, є ступінь задавненості пухлинного процесу. За даними багатьох авторів, питома вага хворих на рак ободової кишки IV стадії становить 32 %, на рак прямої кишки IV стадії − 28,6 %, на рак прямої кишки ІІІ стадії − 65 %.

Усе, наведене вище, обумовлює високу післяопераційну летальність хворих при обтураційній товстокишковій непрохідності. Вона на сьогодні, за даними різних авторів, досягає від 23 до 52 %. Частота післяопераційних гнійно-септичних ускладнень при виконанні операцій на висоті гострої товстокишкової непрохідності досягає 38,6–80 % [5]. За літературними даними, частота ускладнень після оперативного втручання на товстій кишці з приводу ускладненого КРР залишається досить високою − 11,3-65,6 %, загальна післяопераційна летальність при обтураційній пухлинній товстокишковій непрохідності дорівнює 31,3–41,6 %. Серед осіб похилого й старечого віку післяопераційна смертність досягає 74 %. Це обумовлено первинно тяжким станом хворих від ракової інтоксикації, пізнім зверненням по допомогу, наявністю можливого перитоніту, супутніми хронічними захворюваннями, неадекватно вибраним обсягом оперативного втручання та іншими факторами [12, 23].

Головною клінічною особливістю пухлинної товстокишкової непрохідності є стертість клінічної симптоматики на ранніх етапах розвитку хвороби й достатньо висока вірогідність успіху консервативних методів лікування. За даними різних авторів, ефективність консервативної терапії коливається від 14 до 60 % [98].

Анатомічним субстратом визначеної особливості в більшості випадків є відсутність повного перекриття кишки прогресуючою пухлиною. Наявність каналу в пухлині дає пацієнту можливість на успішність консервативної терапії. Це й обумовлює часом неоднозначний підхід до лікування пацієнтів з обтураційним ілеусом пухлинного ґенезу [111].

Значення цього аспекту дуже велике, оскільки ефективність консервативного вирішення непрохідності кишковика дає в руки хірурга можливість виконувати радикальне відстрочене втручання при стабілізації стану хворого. Обтураційна товстокишкова непрохідність (ОТКН) частіше за все розвивається при локалізації пухлини в лівій половині товстої кишки (до 80 %) і значно рідше при локалізації в правій половині кишки [25, 112].

До цього часу хірурги не визначились, скільки можна консервативно лікувати хворого з пухлинним товстокишковим ілеусом. У цьому аспекті вельми показовим є дослідження професора Г.А. Пахомової [110], яка переконливо довела, що консервативні заходи, які проводяться протягом 12-22 годин (і пов’язана з ними затримка операції) не погіршують загального стану хворого. Ще більш патогенетично обґрунтованим є спосіб оцінки тривалості консервативних заходів, які ґрунтуються на оцінюванні рівня інтраабдомінальної гіпертензії [109].

Спроби проведення консервативних заходів щодо усунення товстокишкової непрохідності часто є неефективними. Гостра товстокишкова непрохідність тяжкого ступеня має задавнений характер. При цьому, у патологічний процес втягується тонка кишка, відбувається контамінація та транслокація товстокишкової мікрофлори через стінку тонкої кишки в кров’яне русло і порожнину очеревини. Виникає синдром ентеральної недостатності. [136].

Передопераційна підготовка, нутритивна підтримка й антибіотикопрофілактика хворих є важливими складовими алгоритму лікування колоректального раку, ускладненого товстокишковою непрохідністю. Аналіз літератури вказує, що на сьогодні практично не існує протипоказань до оперативних втручань як за поширеністю, так і за функціональними показниками. Тому передопераційна інтенсивна терапія набула важливої ролі в оптимізації оперативного лікування при різних хірургічних утручаннях, у тому числі при обтураційній товстокишковій непрохідності [34]. Оперативна допомога з приводу товстокишкової непрохідності пухлинного ґенезу – це завжди тяжка травма, яка поєднана з можливими порушеннями функції життєвоважливих органів і систем. Злоякісні пухлини та супутні хронічні захворювання значно знижують адаптивні й функціональні можливості організму до хірургічної травми. У літературі описано стан стресу в онкологічних хворих [44, 80]. Дослідники відмічають, що зміна загальної резистентності організму проявляється у вигляді пригнічення протипухлинного клітинного імунітету, антибактеріальної резистентності, адаптаційно-компенсаторних реакцій на стрес та ін. Процес адаптації або дезадаптації до хірургічного втручання й анестезіологічного забезпечення має перебіг на всіх рівнях структурно-функціональної організації: організменому, органному, клітинному та субклітинному. Тому завжди потрібна ретельна передопераційна підготовка, спрямована на усунення виявлених значних порушень гомеостатичної функції організму. Одна із суттєвих причин, що призводить до глибоких порушень усіх видів обміну речовин, і тяжкість стану хворого,яка обумовлює, а в багатьох випадках визначає кінець оперативного втручання, - це порушення харчування внаслідок системної дії пухлини й аліментарної її недостатності. Це тісно пов’язано з вимушеною дієтою, закрепами, хронічними кровотечами, дисфагією та болями [49, 50, 62]. Практично в усіх онкологічних хворих на рак товстої кишки відмічаються порушення білкового, вуглеводного, енергетичного, ліпідного, вітамінного, нуклеїнового та водно-електролітного видів обміну речовин. Характерними є різного ступеня гіпопротеїнемії, як на фоні гіповолемії, так і без неї, виснаження організму й кахексія. Ці зміни ускладнюються під впливом операційної травми, анестезії, гіпоксії, больового синдрому. Інфікування й розпад пухлини призводять до інтенсивного росту умовно-патогенної і патогенної флори, що є причиною тяжких гнійно-септичних ускладнень [66, 75, 100]. Вторинний імунодефіцит і дисбаланс усіх ланцюгів протиінфекційного імунітету виявляється в більшої частини хворих на КРР. Значну роль у цьому відіграє зниження фагоцитарної активності нейтрофілів, імуноглобулінів, а також дисфункція в системі цитокінів [27]. Більшість хворих з товстокишковою непрохідністю пухлинного ґенезу – це літні люди (60-80 %), які мають численну супутню патологію серцево-судинної, дихальної, ендокринної систем (ішемічна хвороба серця, гіпертонія, хронічні неспецифічні захворювання легень, цукровий діабет, патологія нирок). Високий ризик хірургічного втручання при обтураційній товстокишковій непрохідності потребує ретельного дослідження стану життєвоважливих органів і систем, а також проведення відповідної корекції загального стану хворих пацієнтів.

На жаль, досі ще немає загальновизнаних рекомендацій щодо тактики хірургічного лікування хворих на КРР з ускладненою кишковою непрохідністю, не приділяється належного значення обсягу й тривалості передопераційної підготовки, передопераційному стадіюванню КРР, не враховується в повному обсязі тяжкість стану хворого, тоді як більшість із них мають супутні хронічні захворювання.

Висока поширеність нутритивної недостатності у хворих на КРР обмежує можливості використання сучасних методів лікування і може бути безпосередньою причиною небезпечних для життя ускладнень і смерті. Недостатність харчування має низку негативних наслідків і виявляється у 46 – 88 % онкологічних хворих [61]. Основними клінічними проявами специфічного розладу метаболізму онкологічних хворих є анорексія і кахексія. Ракова кахексія являє собою цілий комплекс метаболічних розладів і характеризується розвитком анорексії, астенії, втрати маси тіла, розладами водно-електролітичного обміну, прогресуючою недостатністю вітальних функцій. Втрата маси тіла при раковій кахексії виникає внаслідок виникнення гіперметаболічної інверсії обміну речовин, яка підтримує прогресивно зростаючий дефіцит енергетичних субстратів, протеїнів, негативний азотистий баланс. Другою, не менш важливою причиною ракової кахексії є порушення утилізації нутрієнтів, що проявляється в прогресуючій втраті маси тіла [49].

За сучасними уявленнями, злоякісний пухлинний процес має перебіг з прогресуючими порушеннями метаболізму, які нагадують такі при гострій запальній реакції та характеризуються такими змінами: зниження толерантності до глюкози (прихований діабет); початкова тенденція до гіперглікемії з подальшою – до гіпоглікемії; виснаження запасів глікогену в печінці і м’язах; мобілізація ліпідів із жирових депо й м’язів; дистрофія м’язів (підвищений катаболізм і пригнічений синтез білків); підвищений глюконеогенез у печінці і нирках; активація системи гіпоталамус-гіпофіз-наднирники з гіперпродукцією глюкокортикоїдів; інволюція тимусу й імунодепресія [50].

У патогенезі порушень обмінних процесів при злоякісних новоутвореннях можна виокремити такі ланцюги: анорексія й порушення функції травлення шлунково-кишкового тракту; розлади обміну білків і амінокислот, а саме, втрата тканинних амінокислот і протеїнів унаслідок підвищення реакції глюконеогенезу; зменшення вмісту альбумінів у крові в результаті підвищення їх розпаду; втрата азоту з сечею; підвищення витрат енергії тканинами; активний захват азоту, глюкози, вітамінів та інших субстратів пухлиною, що росте. Як наслідок, виникає дефіцит відповідних метаболітів в організмі. У хворих із задавненими стадіями злоякісних новоутворень на тлі ракової інтоксикації поліорганна недостатність провокує синдром системної запальної реакції і супресію імунної відповіді, що є найчастішою причиною смерті. Поліорганні порушення в ранньому післяопераційному періоді, особливо при функціональній недостатності підшлункової залози й печінки, призводять до порушення порожнинного травлення. Кишковик відіграє центральну роль у патогенезі метаболічних зсувів при критичних станах [100]. Кишковик − не тільки орган, який відповідає за забезпечення організму необхідними нутрієнтами, але він також виконує ендокринну, імунну, метаболічну, дезінтоксикаційну, вітамінну, бар’єрну та інші функції цілісного організму. Основним методом профілактики й лікування порушень білково-енергетичної недостатності є адекватна своєчасна якісна та оптимальна нутритивна підтримка, адаптована під специфічні розлади метаболізму онкохворих. Вона спрямована на підтримку оптимальної маси тіла; підтримку вісцерального пулу білка; попередження дефіциту нутрієнтів; підвищення загальної резистентності організму до різних методів протипухлинної терапії (хірургічне лікування, хіміопроменева терапія); профілактику й лікування імунодепресії; підвищення якості життя та ін.

Адекватне застосування нутритивної підтримки як в доопераційному, так і в післяопераційному періоді є складовою частиною комплексного лікування онкологічних хворих, яке знижує летальність і підвищує виживаність пацієнтів [61, 91].

В усіх випадках потрібно приділяти велику увагу адекватній антибіотикопрофілактиці. При виборі антибактеріальних препаратів необхідно враховувати їхню ефективність щодо грампозитивної, грамнегативної і анаеробної неклостридіальної флори товстої кишки. Сучасна концепція антибіотикопрофілактики в передопераційний період передбачає, що мікробна контамінація операційної рани практично в 90 % випадків незалежно від дотримання правил асептики й антисептики буде позитивною [120, 130] і серед мікрофлори переважно завжди буде стафілокок.

Основними завданнями в лікуванні гострої товстокишкової обтураційної непрохідності пухлинного ґенезу є ліквідація явища кишкової непрохідності та відновлення пасажу кишкового хімусу. Виконання першого завдання забезпечується бажанням застосування радикального оперативного втручання, яке передбачає видалення ракової пухлини шляхом широкої анатомічної резекції товстої кишки та адекватної лімфоаденектомії. Економні сегментарні резекції не є радикальними і не відповідають онкологічним принципам [6, 12]. Виконання першого та другого завдання не можливе без адекватної перед- і післяопераційної корекції порушення гомеостазу. Слід зазначити, що хірургічна тактика при обтураційних пухлинах товстої кишки вже давно є предметом жвавих дискусій. Ще в 1913 р. на ХІІІ з’їзді хірургів було прийнято положення про виконання багатоетапних оперативних утручань при лікуванні ускладнених форм захворювання з накладанням на першому етапі розвантажувальної колостоми. Така тактика набула широкого поширення, що було обумовлено високим рівнем летальності після первинно-радикальних утручань. Подальший розвиток медицини, досягнення анестезіології і оперативної техніки дозволили переглянути ці положення. На сьогодні більшість хірургів при ускладнених формах КРР перевагу віддає хірургічним утручанням з первинним видаленням пухлини, що забезпечує значне зниження інтоксикації в післяопераційному періоді і перешкоджає подальшому росту та дисимінації злоякісного процесу [25, 68, 126].

Ціла низка хірургів впевнена в раціональності виконання багатоетапних оперативних утручань: на першому етапі передбачається накладання декомпресійних цеко- або колостоми, надалі планується видалення пухлини й відновлення непереривності товстої кишки. Такої тактики дотримуються у пацієнтів з підвищеним ризиком, обумовленим тяжким станом, вираженою інтоксикацією, наявністю некомпенсованих супутніх захворювань у похилому й старечому віці. Одним із варіантів накладання колостоми є операція з використанням лапароскопічної техніки. На першому етапі виконують лапароскопічне накладання колостоми. Після купіювання ознак кишкової непрохідності і стабілізації загального стану хворого здійснюється обстеження, і в середньому через 14-18 діб виконується радикальне хірургічне втручання (з ліквідацією або під прикриттям стоми). Притому у пацієнтів, що перенесли малоінвазивні хірургічні втручання, післяопераційний період має значно легший перебіг [95].

Інші хірурги перевагу віддають резекції кишки з пухлиною й формуванню проксимальної колостоми (на зразок операції Гартмана). Разом з тим, спостерігається висока частота параколостомічних ускладнень (грижа, евентрація, абсцес, флегмона) і стенозів [98]. Також слід зазначити, що після операції типу Гартмана пацієнти потребують повторного оперативного втручання з метою відновлення безперервності травного каналу, яке в 40-72 % спостережень стає неможливим [28].

Третя група хірургів використовує диференційовану хірургічну тактику, яка враховує особливості патогенезу й виразність кишкової непрохідності, що дозволяє покращити безпосередні результати лікування.

При компенсованій і субкомпенсованій обтураційній непрохідності кишковика можливим є виконання радикальних утручань з первинним накладанням товстокишкового анастомозу.

При декомпенсованій стадії непрохідності кишковика показане виконання втручань з первинним видаленням пухлини, що завершуються накладанням колостоми. Якщо обтураційна непрохідність кишковика ускладнилась перфорацією і перитонітом, можливе виконання обструктивних резекцій або розвантажувальних колостом [25].

Головним завданням хірургічного втручання при обтураційній товстокишковій непрохідності на першому етапі є спорожнення кишковика від вмісту хімусу й усунення його непрохідності. Це завдання може бути вирішене двома шляхами: накладанням нориці (колостоми) для відведення кишкового вмісту назовні або обвідного анастомозу для відведення його всередину. Кожне із цих утручань може бути кінцевим (як правило, при раку IV стадії) або тимчасовим, виконаним для підготовки хворого до наступних оперативних етапів. Ці оперативні втручання мають паліативний характер і спрямовані, перш за все, на усунення безпосередньої загрози життю хворого, що виникла внаслідок непрохідності товстої кишки [136, 146].

У деяких випадках реканалізацію пухлини виконують з використанням різних методик: балонної дилатації із встановленням спеціальних внутрішньопросвітних стентів, кріодеструкції пухлини, електрокоагуляції або лазерної абляції [85, 153].

Усі ці способи не втратили недоліків: проведення ендоскопічної реканалізації обмежене довжиною ректоскопа і можливе тільки при пухлинах прямої кишки; застосування цих способів можливо здійснити тільки в плановій хірургії (без ознак ілеусу); у більшості випадків вони використовуються з паліативною метою для зменшення симптомів захворювання при задавненості онкологічного процесу. На сьогодні є повідомлення про початок клінічного застосування іншого підходу до декомпресії товстої кишки при обтураційному ілеусі без лапаротомії − це метод черезкишкової реканалізації, обтуруючої просвіт пухлини за допомогою спеціальних ендоскопічних і хірургічних приладів (у тому числі й при локалізації обтуруючої пухлини в більш проксимальних відділах товстої кишки). Такий малоінвазивний підхід дозволяє виграти час і підготувати пацієнта для радикального хірургічного лікування з подальшим використанням відновлення неперервності травного тракту за допомогою накладання анастомозу [29].

Отже, неухильне зростання кількості пацієнтів, оперованих в екстреному порядку з приводу гострої обтураційної товстокишкової непрохідності, і високі рівні показників летальності та інвалідності дозволяють вважати, що проблема ускладненого КРР дуже далека від її вирішення і потребує уваги лікарів та вчених найрізноманітніших профілів [25].

* 1. **Перспективи вивчення та можливості використання показників ендогенної інтоксикації в діагностиці й виборі хірургічної** **тактики у хворих на колоректальний рак**

На думку багатьох вчених, забруднення середовища проживання людини, погіршення соціально-економічних умов, наявність хронічного емоціогенного стресу, недоброякісне харчування, підвищення рівня інфекційної і неінфекційної захворюваності та екологічна криза породили забруднення внутрішнього середовища організму хімічними, фізичними та біологічними чинниками, що порушують гомеостаз і ускладнюють перебіг хвороби. Надходження в організм токсичних речовин і накопичення ендотоксинів при багатьох екологічно-обумовлених захворюваннях і патологічних станах обумовлюють актуальність завдання очищення «екологічного простору» клітин організму від ендо- і екзотоксинів [99].

Дослідження показують, що в розвитку ендогенної інтоксикації виокремлюють такі основні механізми: зниження активності природних детоксикуючих систем організму (виділення речовин з тканин у кров, видалення з крові і зовнішнє виділення), значне збільшення швидкості утворення та накопичення ендотоксинів у тканинах та органах, або поєднання цих механізмів. Велика роль у розвитку ендотоксемії належить структурно-функціональному стану шлунково-кишкового тракту й особливості проникності тонкого й товстого кишковика, що дозволяє токсинам проникати в систему кровообігу та розноситись до різних органів і тканин [50, 81]. Саме кишковик при порушенні функції та морфофункціонального стану біоценозу стає осередком токсико-інфекційного впливу на організм в цілому. У зв'язку з порушенням ендоекології мікробіоценозу кишковика, відбуваються численні структурні, функціональні та метаболічні зміни, які лежать в основі формування різноманітних патофізіологічних станів організму, зокрема й, можливо, колоректального раку [99, 149].

Дослідження показують, що розвиток ендогенної інтоксикації супроводжується збільшенням концентрації молекул середньої маси (МСМ) і корелює з тяжкістю стану хворих, що може слугувати показником ступеня токсифікації організму. Молекули середньої маси чинять вплив на життєдіяльність організму. Вони за своєю будовою близькі до регуляторних пептидів, здатні з'єднуватись і блокувати рецептори клітин, змінюючи при цьому внутрішньоклітинний метаболізм та їхні функції [50]. Це особливо чітко проявляється при запальних процесах різної локалізації, дії токсичних, хімічних речовин, злоякісному пухлинному рості, цукровому діабеті та ін., які пов'язані з активацією протеїназ і утворенням великої кількості продуктів деградації білків − молекул середньої маси. На думку низки авторів, до субстратів ендогенної інтоксикації належать активні форми кисню (АФК), продукти перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і окислювальної модифікації білків, перекисів, гідроперекисів, дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, кетонів, спиртів, альдо- і кетогідразонів та ін. [37]. Підвищення їх вмісту у крові є прогностично несприятливою ознакою, що свідчить про деградацію біополімерів, надмолекулярних комплексів і порушення структурно-метаболічних та фізико-хімічних процесів у клітинних мембранах.

На сьогодні для оцінювання мікробіоценозу ШКТ використовуються в клінічній практиці кілька методів дослідження [114]: бактеріологічний − визначення складу фекальної мікрофлори, що відбиває мікробний склад дистальних відділів кишковика; біохімічний − експрес-метод визначення протеолітичної активності супернатантів фекалій; високовольтний електрофорез на папері з виявлення β-аспартилгліцину, β-аспартиллізину, β-аланіну, 5-аміновалеріанової та γ-аміномасляної кислот та ін.; іонна хроматографія − визначення біогенних амінів, жовчних і карбонових кислот, ароматичних сполук; газорідинна хроматографія − виявлення у фекаліях летких жирних кислот (оцтової, валеріанової, капронової, ізомасляної та ін.). На даний час основним і найбільш поширеним методом лабораторної діагностики дисбактеріозу залишається бактеріологічне дослідження калу пацієнтів, і він вважається класичним методом. На практиці для діагностики дисбактеріозу досліджується [99] кількість біфідобактерій, лактобацил, ентеробактерій, кишкових паличок, протею, ентерококів, золотистого стафілококу, синьогнійної палички, кандид. Ступінь тяжкості дисбактеріозу визначається ступенем зниження кількості біфідобактерій та інших облігатних мікроорганізмів і підвищенням числа умовно-патогенних видів.

Дослідження мікробіоценозу при КРР свідчать про порушення міжвидових відносин мікрофлори у ШКТ та зрив динамічної рівноваги між макроорганізмом і мікробними асоціаціями, що заселяють товстий кишковик. Це може бути однією з найважливіших причин зміни трофічної, захисної, метаболічної та імунологічної функції, які притаманні фізіологічному біотипу мікробів товстого кишковика [79, 99].

На думку багатьох авторів [31, 49], канцеролітичні властивості організму можуть бути головними факторами протипухлинного захисту. Вони забезпечуються кишковим мікробіоценозом і зокрема канцеролітичною кишковою паличкою. Інші штами здатні стимулювати ріст злоякісних клітин. Вивчення протипухлинної активності мікробіоценозу кишковика може бути перспективним напрямком канцеролітичного захисту організму.

Завдяки численним дослідженням було з’ясовано, що серед факторів, які впливають на виникнення й розвиток пухлини в організмі, суттєве значення має нейроендокринна система. Вона відіграє головну роль в обмінних і захисно-пристосувальних реакціях організму. У трофічних процесах, що здійснюються в організмі під впливом симпато-адреналової системи (САС), безпосередню участь беруть, як відомо, катехоламіни: норадреналін (НА) – медіатор, що вивільняється в нервово-тканинних синапсах при збудженні постгангліонарних синаптичних волокон, і адреналін (А) – гормон, що вивільняється в кров клітинами мозкової речовини надниркових залоз [7].

Ефекти адреналіну та норадреналіну стосуються практично всі функції організму. Вони впливають на мозок, серце й кровообіг, гладку мускулатуру шлунково-кишкового тракту, матки, очей, бронхів, центральну нервову систему, скелетні м’язи, згортання крові, селезінку, перерозподіл калорій в організмі і на багато інших фізіологічних функцій. В основі багатьох патологій лежить порушення балансу катехоламінів, як в ЦНС, так і на периферії [24].

Таким чином, дослідження свідчать, що в умовах формування колоректального раку спостерігаються порушення балансу катехоламінів як в ЦНС, так і на периферії. Ці зміни можуть бути поєднані з пригніченням ерготропної функції і розвитком патологічних процесів в ЦНС, серцево-судинній і дихальній системах, скелетних м’язах, шлунково-кишковому тракті. На думку деяких авторів [9], пригнічення симпатоадреналової системи знижує антиметастатичну та імунологічну резистентність організму, призводить до дисбалансу внутрішнього середовища і нейрогуморальної регуляції.

На сьогодні не викликає сумніву важлива роль САС, її гормонів і медіаторів у забезпеченні внутрішнього середовища організму.

Перспективним у виникненні пухлин і перебігу пухлинної хвороби є також вивчення і подальше ретельне дослідження участі серотоніну й серотонін-залежних систем. Тому вивчення обміну серотоніну у хворих на колоректальний рак, ускладнений обтураційною товстокишковою непрохідністю, та визначення ступеня тяжкості перебігу хвороби є актуальною медичною проблемою.

Для вирішення фундаментальних проблем патогенезу захворювань першочергове значення має вивчення походження ключових ферментів, порушення функцій яких часто являє собою провідний ланцюг у механізмах дисфункції процесів обміну речовин при патологічних станах. За останні роки накопичилося достатньо даних, які свідчать про важливе патогенетичне значення порушень каталітичної функції моноамінооксидази (МАО) при багатьох захворюваннях центральної нервової системи (ЦНС), серцево-судинної системи (ССС), психічних і онкологічних патологіях. Моноамінооксидази каталізують окислювальне дезамінування первинних, вторинних і третинних моноамінів з утворенням альдегідів і у такий спосіб підтримують на певному фізіологічному рівні вміст катехоламінів, серотоніну й гістаміну. Сьогодні загальноприйнятим є існування двох основних типів МАО. Моноаміноксидази типу А – звуться МАО, активність яких блокують вельми низькі (О, ІмкМ) концентрації хлоргіліну, і специфічними субстратами є норадреналін та серотонін. Ураховується, що хлоргілін ковалентно зв’язується з активним центром ферменту через ФАД. Активність МАО-В гальмує лише значно більш високі концентрації хлоргіліну; вибірковим інгібітором цього типу є депреніл, а специфічними субстратами бензиламін, β-фенілетиламін (ФЕА) і β-метилгістамін. Багато важливих амінів (наприклад, тирамін, дофамін) дезамінуються МАО обох типів – А і В. Дослідження багатьох авторів підтверджує гіпотезу про існування множинних форм МАО. Так, у мозку виявленно чотири ізоформи МАО І, ІІα, ІІβ, ІІІ [96]. При шизофренії відсутня ізоформа МАО ІІІ і суттєво модифікована ІІ форма МАО.

Цікавість до дослідження МАО визначається її важливою роллю в процесах медіації нервових імпульсів, чіткою локалізацією в мембранних структурах і здатністю до зміни субстратної специфічності в умовах, що спричиняють накопичення ліпідних перекисів [51]. У літературі є дані, що свідчать про наявність прямого кореляційного зв’язку між інтенсивністю обміну біогенних амінів у клітинних структурах і ступенем активності патологічного процесу в різних органах. Виходячи з усього вище сказаного, дослідження активності МАО в тромбоцитах крові, біогенних мономанів – серотоніну, дофаміну в сироватці крові хворих на колоректальний рак при обтураційній товстокишковій непрохідності становить значний інтерес для оцінювання ступеня тяжкості перебігу хвороби та обґрунтування обсягу хірургічного лікування.

Сучасні досягнення медицини свідчать, що життєдіяльність організму, органів і тканин найбільшою мірою залежить від ступеня порушення метаболізму та гемодинамічних розладів [44]. Це дає підставу вважати, що в основі формування патохімічних механізмів розвитку КРР провідна роль належить структурно-метаболічним порушенням і, у першу чергу, білковому обміну, який інтегрує й координує всі види обміну речовин та енергії (нуклеїновий, жировий, вуглеводний, водно-сольовий). В існуючій науковій літературі не отримали належного висвітлення питання про стан білкового обміну та його роль у патогенезі колоректального раку. З огляду на вищесказане, у роботі вивчався стан білкового обміну та його метаболітів у хворих на колоректальний рак, а також обґрунтування прогностичних критеріїв оцінки ступеня тяжкості захворювання й одужання.

Серед чинників ризику виникнення колоректального раку багато авторів називають порушення харчування, недостатність вітамінів, хронічні запальні захворювання і дисбіоз шлунково-кишкового тракту. Однак вплив цих чинників на виникнення колоректального раку лише частково знаходить своє підтвердження в наукових дослідженнях [37].

На думку багатьох авторів, досить інформативними показниками при різних патологічних станах є динамічні зміни іонів металів. До цього часу виявлено багато свідчень того, що порушення обміну мікроелементів пов'язане як з їх недостатнім надходженням в організм, так і з порушенням біохімічних процесів, супутніх багатьом захворюванням [45].

Дослідження метаболічної активності мікробіоценозу кишковика та рівня ендогенної інтоксикації при новоутвореннях шлунково-кишкового тракту (ШКТ) намічає новий аспект в проблемі профілактики і терапії канцерогенезу – обґрунтування системи заходів з ендоекологічної реабілітації хворих, тобто проблема екології внутрішнього середовища організму на сьогодні підлягає найретельнішим дослідженням.

З великої кількості ризик-факторів розвитку онкопатології шлунково-кишкового тракту на серйозну увагу заслуговує питання вивчення вмісту низькомолекулярних токсичних продуктів обміну речовин, які при тривалому впливі здатні пошкоджувати біомембрани й забезпечувати трансформацію нормальної тканини в пухлинну [37].

Таким чином, неухильне зростання кількості пацієнтів, оперованих в екстреному порядку з приводу різноманітних гострих ускладнень КРР, та показники летальності й інвалідності, які зберігаються на високому рівні, дозволяють судити про те, що ця проблема ще дуже далека від свого кінцевого вирішення і потребує до себе якнайпильнішої уваги з боку науковців і лікарів- практиків різного профілю. Виходячи з аналізу літературних джерел, присвячених проблемі КРР, стає очевидним, що при хірургічному лікуванні віддалені результати залишаються маловтішними (особливо це стосується такої локалізації, як рак прямої кишки). Сьогодні найбільш перспективними методами відновлення товстокишкового пасажу, нормалізації кишкового мікробіоценозу і відновлення, обумовлених ілеусом порушеннь гомеостазу, є малоінвазивні ендохірургічні методики. У першу чергу, найбільш перспективними напрямками є відновлення просвіту окклюзованої пухлиною кишки шляхом ендоскопічної реканалізації, стентування пухлинного стенозу товстої кишки, накладання колостоми лапароскопічним доступом. Крім того, незважаючи на широке поширення ендоскопічних технологій у хірургічній практиці, конкретні алгоритми їх застосування при лікуванні ускладненого КРР досі ще не розроблені, не вивчені можливості використання ендохірургічних технологій в поєднанні з іншими варіантами інтенсивного інтестинального лікування.

**Резюме**

Зростання кількості пацієнтів, оперованих в екстреному порядку з приводу гострої обтураційної товстокишкової непрохідності, і високі рівні показників летальності та інвалідності дозволяють вважати, що проблема ускладненого КРР дуже далека від її вирішення і потребує уваги лікарів та вчених найрізноманітніших профілів. Перспективи покращення результатів лікування ускладненого КРР нагально потребують визначення умов, розроблення чітких показань і створення оптимальних методичних підходів до використання ендохірургічних засобів відновлення товсокишкового пасажу в поєднанні з комплексним патогенетичним підходом, відновленням порушеного гомеостазу і в подальшому радикальною операцією, а також об’єктивної оцінки безпосередніх і віддалених результатів.

**Розділ ІІ**

**МАТЕРІАЛИ та методи дослідження**

**2.1. Загальна характеристика спостережень. Клінічні дослідження**

Робота виконана у Державній установі «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України» на основі комплексного клiнiко-лабораторного та iнструментального обстеження й лікування 106 хворих з колоректальним раком, ускладненим обтураційною непрохідністю товстої кишки. Групи пацієнтів, які були включені до дослідження, однакові за віком та статтю, за формою росту, поширеністю та гістологічною структурою пухлини й були порівняні поміж собою. Вибрані та використані в роботі сучасні методи дослідження, є адекватними й такими, що відповідають меті і завданню, дозволили скласти уявлення про стан метаболічних, біоенергетичних, імунологічних та нейроендокринних порушень у хворих на КРР за умов формування обтураційної непрохідності товстої кишки та розробити і скласти прогноз оптимізації лікування та виживання хворих.

Нами вивчено дані 54 історій хвороб пацієнтів на ускладнений непрохідністю колоректальний рак з 2006 по 2010 роки, у лікуванні яких застосовувалися загальноприйняті критерії визначення хірургічної тактики та застосування методів консервативної терапії і оперативного лікування. Зазначені хворі склали групу порівняння. Також проведено вивчення результатів лікування 52 хворих, які перебували на лікуванні з 2011 по 2016 роки, у лікувальних заходах у даної групи хворих використовувався розроблений алгоритм хірургічної тактики, що базувався на критеріях тяжкості ендогенної інтоксикації та впровадженні розроблених і вдосконалених методів діагностики, консервативної терапії та оперативного лікування з переважним використанням на первинному етапі малоінвазивних ендоскопічних утручань. Ці пацієнти склали основну групу.

Усі хворі надійщли до стаціонару за екстреними показаннями – обтураційна товстокишкова непрохідність на тлі пухлинного процесу або ж поєднання її з іншими ускладненнями (кровотеча, перифокальне запалення, абсцес та ін.). Середній вік хворих становив 68,5±7,9 року.

За статтю хворі розподілились так – 47 жінок (43,34 %) та 59 чоловіків (55,66 %). Вік усіх пацієнтів знаходився в межах від 43 до 79 років. Найбільша частина хворих перебувала у вікових групах від 60 до 79 років.

Згідно з локалізацією пухлинного процесу в товстій кишці всі хворі були розподілені на три групи: перша група – це хворі з локалізацією пухлини в прямій кишці (27 пацієнтів; 25,47 % від усіх хворих на КРР); друга група включала хворих на пухлини лівої половини ободової кишки (66 пацієнтів; 62,25 %); третя група була представлена пацієнтами з пухлинами правої половини ободової кишки (13 пацієнтів; 12,26 %).

Розподіл хворих за статтю та віком у групах проведено відповідно до вікової періодизації, прийнятої на ІХ Міжнародному конгресі геронтологів (Київ, 1962) і представлено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

**Розподіл хворих за віком та статтю у групах**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерії:  вік, стать | Група спостереження, n ( %) | | | |
| Рак прямої кишки (n=27) | Рак лівої половини ободової кишки (n=66) | Рак правої половини ободової кишки (n=13) | Усього |
| Вік (роки): | абс / % | абс / % | абс / % | абс / % |
| 40-50 | 1 (0,94) | 4 (3,77) | 1 (0,94) | 6 (5,66) |
| 51-60 | 4 (3,77) | 13 (12,26) | 7 (6,60) | 24 (22,64) |
| 61-70 | 14 (13,20) | 37 (34,90) | 4 (3,77) | 55 (51,88) |
| 71-79 | 8 (7,54) | 12 (11,32) | 1 (0,94) | 21 (19,81) |
| жіноча | 11 (10,37) | 32 (30,18) | 4 (3,77) | 47 (44,33) |
| чоловіча | 16 (15,09) | 34 (32,07) | 9 (8,49) | 59 (55,66) |

Розподіл пацієнтів за віком і статтю показав, що більше ніж 90 % хворих – це люди старше 50 років, а 71,6 % це люди похилого і старечого віку.

Розподіл хворих за гістологічною будовою пухлин виконано відповідно до Міжнародної Морфологічної класифікації пухлин товстої кишки (7-а редакція класифікації TNM (2009). При гістологічному дослідженні препаратів пухлини визначені аденокарциномами різного рівня диференціювання, як найпоширенішими типами злоякісних новоутворень (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

**Розподіл хворих на КРР залежно від морфологічного диференціювання пухлини**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Морфологічне диференціювання | Рак прямої кишки | Рак лівої половини ободової кишки | Рак правої половини ободової кишки | Усього |
| G1 − високо-диференційовані | 7 (6,61 %) | 16 (15,09 %) | 2 (1,88 %) | 25 (23,58 %) |
| G2 − помірно-диференційовані | 16 (15,09 %) | 36 (33,96 %) | 9 (8,49 %) | 61 (57,54 %) |
| G3 − низько-диференційовані | 3 (2,83 %) | 12 (11,32 %) | 1 (0,94 %) | 16 (15,09 %) |
| G4 − не-диференційовані | 1 (0,94 %) | 2 (1,88 %) | 1 (0,94 %) | 4 (3,77 %) |
| Усього | 27 | 66 | 13 | 106 (100 %) |

Найчастіше зустрічались помірнодиференційовані аденокарциноми 57,54 %, високодиференційовані спостерігались у 23,58 %, потім низькодиференційовані − у 15,09 % і недиференційовані − у 3,77 % (табл. 2.2).

Під час дослідження росту пухлини керувалися класифікацією В.Д. Федорова і співавт. (1985), які виокремлюють три форми: екзофітну, змішану, ендофітну. Досліджувані групи хворих на КРР були розподілені так (табл. 2.3), що переважали змішаний (44,33 %) та ендофітний типи росту пухлини. Екзофітний тип росту пухлин визначався у 16,98 % хворих. Дослідні групи хворих за характером росту пухлини статистично не відрізнялися поміж собою.

Таблиця 2.3

**Розподіл хворих залежно від форми росту пухлин**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Форми росту пухлини | Рак прямої кишки | Рак лівої половини ободової кишки | Рак правої половини ободової кишки | Усього |
| Екзофітний ріст (усього) | 4 (3,77 %) | 12 (11,32 %) | 2 (1,88 %) | 18 (16,98 %) |
| Основна група | 2 (1,88 %) | 6 (5,66 %) | 1 (0,94 %) | 9 (8,49 %) |
| Група порівняння | 2 (1,88 %) | 6 (5,66 %) | 1 (0,94 %) | 9 (8,49 %) |
| Змішаний ріст (усього) | 12 (11,32 %) | 29 (27,35 %) | 6 (5,66 %) | 47 (44,33 %) |
| Основна група | 6 (5,66 %) | 14 (13,21 %) | 3 (2,83 %) | 23 (21,70 %) |
| Група порівняння | 6 (5,66 %) | 15 (14,15 %) | 3 (2,83 %) | 24 (22,64 %) |
| Ендофітний ріст (всього) | 11 (10,37 %) | 25 (23,58 %) | 5 (4,71 %) | 41 (38,67 %) |
| Основна група | 5 (4,72 %) | 12 (11,32 %) | 3 (2,83 %) | 20 (18,87 %) |
| Група порівняння | 6 (5,66 %) | 13 (12,26 %) | 2 (1,88 %) | 21 (19,81 %) |
| Усього | 27 (25,47 %) | 66 (62,26 %) | 13 (12,26 %) | 106 (100 %) |

Поширеність пухлинного процесу оцінювали відповідно до загальноприйнятої класифікації TNM сьомого видання (2009).. Результати досліджень розподілу пухлинного процесу КРР представлені в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

**Розподіл хворих з обтураційною непрохідністю товстої кишки**

**за стадіями захворювання**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Стадія захворювання | Стать | Рак прямої кишки (n=27) | Рак лівої половини ободової кишки (n=66) | Рак правої половини ободової кишки (n=13) | Усього  (n=106) |
| ІІА | чол. | 2 | 4 | - | 6 |
| жін. | 1 | 2 | - | 3 |
| ІІВ | чол. | 3 | 5 | 1 | 9 |
| жін. | 1 | 3 | 1 | 5 |
| ІІС | чол. | 1 | 1 | 1 | 3 |
| жін. | 1 | 1 | - | 2 |
| ІІІА | чол. | - | - | - | - |
| жін. | - | - | - | - |
| ІІІВ | чол. | 5 | 9 | 2 | 16 |
| жін. | 4 | 10 | 2 | 16 |
| ІІІС | чол. | 3 | 11 | 3 | 17 |
| жін. | 3 | 11 | 1 | 15 |
| IVА | чол. | 1 | 3 | 1 | 5 |
| жін. | 1 | 4 | - | 5 |
| IVВ | чол. | 1 | 1 | 1 | 3 |
| жін. | - | 1 | - | 1 |

Усі хворі з кишковою непрохідністю мали за поширеністю ІІ, ІІІ і IV стадії пухлинного процесу. Пацієнтів з І стадіями пухлинного росту в наших дослідженнях не було.

Із результатів дослідження видно, що найбільша кількість хворих із третьою стадією пухлинного процесу спостерігалась як серед чоловіків (55,93 %), так і серед жінок (65,95 %).

Згідно з поширеністю пухлинного процесу й відповідно до класифікації TNM, розподіл хворих за рівнем інвазії кишкової стінки представлено в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

**Розподіл хворих на КРР залежно від місцевого поширення первинної пухлини (TNM-7, 2009)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерії поширення | Групи хворих | | | |
| Рак прямої кишки (n=27) | Рак лівої половини ободової кишки (n=66) | Рак правої половини ободової кишки (n=13) | Усього  (n=106) |
| абс / % | абс / % | абс / % | абс / % |
| Т1 − пухлина інфільтрує підслизовий шар | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Т2 − пухлина інфільтрує власну м'язову оболонку | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Т3 − пухлина інфільтрує субсерозний шар, або паракишкову, або параректальну клітковину, не покриті очеревиною | 16 | 38 | 6 | 60 |
| Т4 − пухлина поширюється на сусідні органи або структури і/або проростає вісцеральну очеревину | 11 | 28 | 7 | 46 |
| Т4а – пухлина проростає вісцеральну очеревину | 8 | 19 | 5 | 32 |
| Т4b – пухлина безпосередньо проростає інші органи та/або структури | 3 | 9 | 2 | 14 |

Розподіл хворих залежності від стану реґіонарних лімфовузлів представлений у табл. 2.6. Дослідження виявили, що значну кількість складали хворі без метастатичного ураження реґіонарних лімфатичних вузлів (26,42 %). Ураження лімфатичних вузлів відмічалось у 78 пацієнтів (73,58 %).

Таблиця 2.6

**Розподіл хворих залежно від стану регіонарних лімфовузлів (відповідно до міжнародної класифікації пухлин TNM)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерій N | Рак прямої кишки (n=27) | Рак лівої половини ободової кишки (n=66) | Рак правої половини ободової кишки (n=13) | Усього  (n=106) |
| абс / % | абс / % | абс / % | абс / % |
| N0 | 9 | 16 | 3 | 28 |
| N1 | 8 | 26 | 5 | 39 |
| N2 | 10 | 24 | 5 | 39 |

Згідно з критерієм «М» (віддалені метастази) хворі розподілились так (таблиця 2.7).

Таблиця 2.7

**Розподіл хворих залежно від наявності віддалених метастазів (відповідно до міжнародної класифікації пухлин TNM)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерій М | Рак прямої кишки (n=27) | Рак лівої половини ободової кишки (n=66) | Рак правої половини ободової кишки (n=13) | Усього  (n=106) |
| абс / % | абс / % | абс / % | абс / % |
| М0 | 24 | 57 | 12 | 93 |
| М1 | 3 | 9 | 1 | 13 |
| М1a | 2 | 7 | 1 | 10 |
| М1b | 1 | 2 | 0 | 3 |

У 13 хворих констатовано наявність віддалених метастазів у печінку «М1», що становило 12,26 %.

Значна більшість хворих (79 пацієнтів − 74,52 %) знаходилась у віці 51-70 років. Питома вага хворих від 60 до 79 років (76 пацієнтів − 71,69 %) перетворює лікування КРР на серйозну медико-біологічну проблему.

Це пов’язано з тим, що хірургічне втручання для даної категорії хворих поєднане з певним спектром супутніх захворювань, які є у пацієнтів. Супутня патологія відзначена у 104 хворих. У переважної кількості хворих зареєстровано два і більше хронічних захворювань. Частота і характер супутньої патології наведені в табл. 2.8.

Таблиця 2.8

**Розподіл хворих на КРР залежно від супутньої патології**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Супутня патологія | Кількість хворих із супутньою патологією (n) | Ті, хто захворів, від загальної кількості з супутньою патологією ( %) | Ті, хто захворів, від загальної групи хворих на КРР ( %) |
| Ішемічна хвороба серця | 36 | 34,61 | 33,96 |
| Гіпертонічна хвороба | 25 | 24,03 | 23,58 |
| Захворювання дихальної системи | 12 | 11,32 | 11,32 |
| Цукровий діабет | 5 | 4,80 | 4,71 |
| Жовчнокам’яна хвороба, хронічний холецистит | 4 | 3,84 | 3,77 |
| Варикозне розширення вен нижніх кінцівок | 11 | 10,57 | 10,37 |
| Хронічне захворювання сечовивідної системи | 3 | 2,88 | 2,83 |
| Ожиріння | 2 | 1,92 | 1,88 |
| Захворювання нервової системи | 4 | 3,84 | 3,77 |
| Захворювання сполучної тканини − артрит | 2 | 1,92 | 1,88 |
| Всього хворих (n=106) | n=104 |  | n=106 |

Аналіз свідчить, що найбільший відсоток із супутньою патологією складають хворі на серцево-судинні захворювання (57,54 %); суттєва кількість хворих страждала на захворювання дихальної системи (11,32 %); жовчнокам’яну хворобу (3,77 %); варикозне розширення вен (10,37 %); цукровий діабет (4,71 %); захворювання нервової системи (3,77 %) та сечовивідної системи (2,83 %).

Клінічна характеристика першої групи (хворі на пухлини прямої кишки) свідчила, що основним ускладненням була обтураційна непрохідність товстої кишки. У 16 пацієнтів (59,26 %) відмічалася декомпенсована, а в 9 пацієнтів – субкомпенсована товстокишкова непрохідність (табл. 2.9). Кровотечу спостерігали у 2 пацієнтів з компенсованою, у 5 – із субкомпенсованою та у 2 пацієнтів з декомпенсованою кишковою непрохідністю; мікроперфорацію пухлини з формуванням параректального абсцесу спостерігали в 1 пацієнта з декомпенсованою обтураційною непрохідністю товстої кишки.

Із 106 хворих на КРР у 66 пацієнтів патологічний процес мав локалізацію в лівій частині ободової кишки (селезінковий кут поперечно-ободової кишки, низхідна ободова і сигмоподібна кишка, ректосигмоїдний відділ товстої кишки). У 53 хворих (80,3 %) відмічалася декомпенсована, а в 9 пацієнтів (13,63 %) – субкомпенсована клінічна форма обтураційної товстокишкової непрохідності, в інших – компенсована. Серед ускладнень спостерігали: перфорацію у 2 випадках, в одному з яких – з формуванням параколітичного абсцесу, у 13 – гостру кишкову кровотечу.

До третьої групи пацієнтів були включені хворі на КРР, у яких патологічний процес розвивався в правій частині ободової кишки. Таких пацієнтів нараховувалось 13, з яких у 8 осіб (61,53 %) спостерігали інші гострі ускладнення: кровотечу – у 7, мікроперфорацію з формуванням абсцесу – в одного з них.

Аналіз матеріалів свідчив, що у хворих на колоректальний рак за умов формування товстокишкової непрохідності розвиваються паралельно й інші симптоми, які ускладнюють перебіг даного захворювання. Найменша кількість ускладнень спостерігаються при компенсованій обтураційній товстокишковій непрохідності. При субкомпенсованій та декомпенсованій клінічних формах обтураційної непрохідності зростають як кількісні показники, так і види ускладнень (табл. 2.9).

Таблиця 2.9

**Ступінь непрохідності і кількісні показники ускладнень КРР**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Клінічна форма непрохідності, n | Кровотеча n( %) | Перфорація n( %) | Усього ускладнень, n( %) |
| Компенсована, n=8 | 5 ( %) | - | 5 ( %) |
| Субкомпенсована, n=27 | 12( %) | 1 ( %) | 13 ( %) |
| Декомпенсована, n=71 | 5 ( %) | 3 ( %) | 8 ( %) |

Дослідження клінічних форм непрохідності виявили, що при компенсованій обтураційній товстокишковій непрохідності ускладнення у вигляді кровотечі, запалення, абсцесів зустрічаються у 5 хворих, що становить близько 2/3 (62,50 %) пацієнтів даної клінічної форми захворювання. Аналіз субкомпенсованої клінічної обтураційної непрохідності товстої кишки свідчить про те, що в кожного другого пацієнта розвивається додатково одне ускладнення у вигляді кровотечі чи перфорації. При декомпенсованій обтураційній непрохідності товстої кишки лише в кожного дев’ятого пацієнта можлива наявність супутніх ускладнень, що свідчить про прихований перебіг захворювання протягом тривалого часу, аж до виникнення гострої декомпенсованої кишкової непрохідності, що диктує необхідність включити даних хворих до групи ризику.

Декомпенсована легкого ступеня тяжкості гостра обтураційна непрохідність була діагностована в одного пацієнта з пухлиною правої половини ободової кишки, у 4 – з пухлинами лівої половини ободової кишки та 2 – з пухлинами прямої кишки.

Декомпенсована середнього ступеня тяжкості гостра обтураційна непрохідність була діагностована у 45 хворих з пухлинним процесом у лівій половині ободової кишки, 12 – прямої кишки та одного з пухлиною в правій половині ободової кишки. У даного хворого відмічалася затримка випорожнення до 4 діб і відходження газів.

Декомпенсована тяжкого ступеня тяжкості гостра обтураційна непрохідність була діагностована у 4 хворих з пухлинами лівої половини ободової кишки та у 2 – з пухлинами прямої кишки. Стан хворих був тяжким на тлі виразної ендогенної інтоксикації, постійних болів, нудоти й багаторазової блювоти.

**2.2. Методи дослідження**

Комплексне обстеження пацієнтів, хворих на колоректальний рак, ускладнений обтураційною кишковою непрохідністю, складалося з трьох етапів: доопераційного (включало вивчення анамнестичних і клінічних даних, фізикальне обстеження пацієнтів, загально-клінічних і біохімічних показників, результатів інструментальних методів обстеження, морфологічного дослідження біоптату пухлини), інтраопераційного (візуальної оцінки ступеня поширення пухлинного процесу) і післяопераційного (кінцевий гістологічний аналіз операційного матеріалу й узагальнення всіх отриманих даних на етапах діагностики, лікування й складання прогнозу виживання хворих). При вивченні анамнезу з’ясовували наявність обтяженої спадковості на онкопатологію і, насамперед, на рак товстої кишки, можливих негативних професійних факторів та інших перенесених захворювань. У нашому дослідженні сімейний анамнез раку товстої кишки відмічено в 3,4±1,2 % випадків. При аналізі історій хвороб анемія була виявлена у 7,2 %, в умовах вірогідного інтервалу від 4,8 до 8,6 % пацієнтів. Гіперкоагуляція відмічалась у 71,3 % при вірогідному інтервалі від 66,5 % до 75,6 % пацієнтів, а диспротеїнемія зустрічалась у 58,3 %, при вірогідному інтервалі від 46,4 % до 65,3 % хворих.

При обстеженні хворого проводилося детальне опитування про життя та захворювання, наявні скарги, фізикальне обстеження, пальцеве обстеження прямої кишки. До обов’язкових методів обстеження належали колоноскопія, іригоскопія, морфологічна верифікація діагнозу. У всіх хворих при виконанні колоноскопії проводилося взяття біопсійного матеріалу для гістологічних досліджень. Крім цього, при обстеженні проводили дослідження загального та біохімічного аналізу крові, загального аналізу сечі, рентгенологічне обстеження товстої кишки, рентгенографію органів грудної клітки, ультразвукове дослідження черевної порожнини, заочеревини та малого таза, електрокардіографію. Додатково виконувалось обстеження на сифіліс, вірусний гепатит. З метою верифікації локального поширення пухлинного процесу, локального та віддаленого метастазування виконувалася комп’ютерна томографія в ангіорежимі або ж магнітно-резонансна томографія. Усі хворі чоловіки були оглянуті урологом, а жінки − гінекологом. План лікування хворого мав велику залежність від ступеня непрохідності товстої кишки, віку, супутньої патології та узгоджувався з хіміотерапевтом, радіологом, терапевтом, анестезіологом. У процесі підготовки, а також після операції щоденно всім хворим виконувалися клінічний аналіз крові, дослідження згортувальної системи крові, визначення гематокриту, сечовини, показників загального білка та його фракцій. Обсяг передопераційних обстежень також залежав від того, в якому стані хворі надходили до лікувального закладу.

Програма досліджень передбачала вивчення стану інтегративних систем контролю гомеостазу (імунної, нервової, ендокринної) та основних видів обміну речовин (білкового, вуглеводного, мінерального, ліпідного, нуклеїнового). При цьому, велике значення мало вивчення показників ендогенної інтоксикації та біоенергетичних процесів як важливих компонентів прогнозування лікування і виживання хворих.

**Лабораторні показники.** З метоювстановлення у кожного пацієнта порушень гомеостатичного стану в роботі було використано важливий загальнобіологічний принцип системно-антисистемної взаємодії в забезпеченні гомеостатичної функції організму.

Загальноприйнятими методами вивчався стан оксидантно-антиоксидантної системи, згортувальної й антизгортувальної систем, систем збудження і гальмування нервових процесів, окислювального і відновлювального станів, анаболічних і катаболічних процесів, ерготропної і трофотропної функцій організму та ін. Для реалізації цього завдання було використано широкий спектр різних методів дослідження, які віддзеркалюють стан білкового, вуглеводного, ліпідного, мінерального, нуклеїнового видів обміну речовин, біоенергетичних процесів, рівнів ендогенної інтоксикації, напрямок окислювальних процесів і відновлювальних синтезів, що є важливим критерієм для визначення обсягу хірургічного втручання та прогнозування ефективності лікування і виживання хворих.

Вивчення загальної популяції Т-лімфоцитів (СД3+), субпопуляцій Т-лімфоцитів − Т-хелперів (СД4), Т-супресорів (СД8) і β-лімфоцитів (СД19) в сироватці крові здійснювалось за допомогою моноклональних антитіл СД3+, СД4, СД8, СД19 імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі STAT-FAX 303, США.

Вміст імуноглобулінів A, M, G (Ig A, Ig M, Ig G), загального імуноглобуліну Е (Ig Е) в сироватці крові досліджували за допомогою імуноферментних тест-систем виробництва ТОВ НВЛ «Гранум-Україна», а вміст алергенспецифічного Ig Е досліджували також за допомогою імуноферментних тест-систем виробництва НВТ «Мікроген» (Росія).

Дослідження циркулюючих імунних комплексів визначали в сироватці крові за методом Гашкової і співавт. (1977). Вміст медіаторів імунної системи (пробластомних і антибластомних цитокінів) визначали імуноферментним методом. Визначались такі цитокіни, як інтерлейкіни (IL): IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, а також фактор некрозу пухлин альфа (ФНП-α) в сироватці крові за допомогою тест-систем виробництва ВАТ «Протеїновий контур» (Росія) та виробництва «Diaclone» (Франція).

Моніторингові метаболічні та органоспецифічні показники: АсТ, АлТ, лужна фосфатаза (ЛФ), гамма-глутаматтранспептидаза (γ-ГТ), креатинфосфокіназа (КФК), лактатдегідрогеназа (ЛДГ), ізофермент КФК (серцева фракція КФК-МВ), білірубін, глюкоза, сечовина, креатинін, загальний білок, альбуміни, холестерин, тригліцериди, іони магнію, фосфору, заліза досліджували в сироватці крові з використанням наборів реагентів фірми «Cone Lab» (Фінляндія) та «Roche» (Швеція) на біохімічному автоматичному полі аналізаторі «Cobas mira» фірми «Гофман-Ля-Рош» (Австрія-Швейцарія). Ліпіди загальні (ЛЗ), ліпіди дуже низької щільності (ЛДНЩ), ліпіди низької щільності (ЛНЩ) та ліпіди високої щільності (ЛВЩ), фосфоліпіди, ненасичені естерифіковані жирні кислоти (НЕЖК) виявляли традиційними методами [24].

Вміст сульфгідрильних груп (SH-групи) як активаторів багатьох метаболічних процесів і антиоксидантів визначали в крові з реактивом Елмана спектрофотометричним методом [12, 24].

Вміст гострофазових білків гаптоглобіну досліджували в сироватці крові з використанням набору реагентів фірми «Sentinel» (Італія, Мілан); церулоплазмін − сироваткова оксидаза − визначалася методом Rawin в модифікації Машкова і співавт. (1986). Активність каталази крові досліджували спектрофотометричним методом [24]. Окислювальну модифікацію білків вивчали за вмістом у сироватці крові 2,4-динітрофенілальдогідразонів (2,4-ДНФАГ) та 2,4-динітрофенілкетогідразонів (2,4-ДНФКГ) за методом Н.Г. Герасимової, М.А. Флерова [51].

З метою дослідження ендогенної інтоксикації хворих на КРР визначали вміст молекул середньої маси (МСМ) в сироватці крові скринінговим методом за Габріелян Н.Н. [65]. Лейкоцитарний індекс інтоксикації розраховували за формулою В.К. Островського [50]:

,

де ПК – плазматичні клітини; М1 − мієлоцити; Ю – юні; П – паличкоядерні; С − сегментоядерні; Л – лімфоцити; М – моноцити; Є – еозинофіли; Б − базофіли.

Визначення активності цитохрому Р450 із субстратом бензпіреном в лімфоцитах крові здійснювали за реакцією гідроксилювання субстрату. Інтенсивність реакції оцінювали за флуоресценцією субстрату 3-гідроксибензопірену [40].

Оцінку біологічного віку здійснювали за процентом електронегативності ядер клітин букального епітелію в досліджуваних групах і контролі (пацієнти без особливих скарг на стан здоров’я) [152].

Обмін іонів металів (Na+, K+, Ca2+, Mg2+) в обстежуваних пацієнтів вивчали атомно-абсорбційним методом [60].

Рівень ендогенної інтоксикації та накопичення вільних радикалів і продуктів перекисного окиснення ліпідів оцінювали за допомогою надслабкої люмінол-залежної індукованої біохемілюмінесценції [32].

Стан NO-синтазної окислювальної системи оцінювали згідно з методичними рекомендаціями МОЗ України «Діагностика ендотеліальної функції − оцінка вазоактивного пулу оксиду азоту» − Київ. − 2007. − 18 с.

Для оцінки біологічної активності білків сироватки крові та їх компактної конфігурації визначалася фосфоресценція сироватки крові флуоресцентним методом за допомогою медичного біохемілюмінометра ХЛМЦ1-01, який був оснащений фосфороскопом та монохроматором. Активація випромінювання фотонів здійснювалася спектрами збудження (λзб): 297 нм, 313 нм, 364 нм, 404 нм і 434 нм [46, 47].

Гормональний стан хворих оцінювався за допомогою наборів реагентів для твердофазного імуноферментного аналізу: мелатонін ELISA kit, NRE 54021 фірми JBL (Німеччина); адренокортикотропін (АКТГ) − ELISA kit, DSL-10-5-100 фірми DSL (США); тироксин (Т4), трийодтиронін (Т3), тиреотропін (ТТГ), пролактин (ПЛ), кортизон − набор реагентів фірми ЗАО «Алкор-БИО», Санкт-Петербург; окситоцин ELISA kit, EJA-3117, DRG − США; паратирін ELISA kit, DSL-10-800, США; кальцитонін ELISA kit, N434-3000, США. Усі гормональні, імунологічні показники досліджувалися з використанням біохімічного імуноферментного аналізатора STAT-FAX-303 ( США).

Стан білкового обміну досліджувався за показниками в сироватці крові вмісту загального білка, альбуміну, продуктів азотистого обміну – креатиніну, сечовини, аміаку; гострофазних білків – церулоплазміну, гаптоглобіну; амінокислот – цистеїну, аспартату, треоніну, серину, проліну, гліцину, аланіну, валіну, цистину, метіоніну, тирозіну, фенілаланіну, лейцину, ізолейцину, лізину, гістидину, офнітину, глутамату; деяких метаболітів обміну цистеїнової амінокислоти – таурину; аргініну – орнітину; триптофану – таких метаболітів, як серотонін, 5-оксиіндолацетат, індолацетат, мелатонін, індикан. Для визначення амінокислотного обміну використовувався метод іонообмінної хроматографії на іонітах з подальших їх визначенням на автоматичному аналізаторі амінокислот Т339 (Чехія або Словакія). Вміст амінокислот у плазмі крові порівнювався зі стандартами і виражався в нмоль/мл [114, 129].

Загальний білок, альбуміни, креатинін, сечовина визначалися за допомогою набору реагентів фірми «Cone-Lab» (Фінляндія) та «Roche» (Швеція) на біохімічному автоматичному поліаналізаторі «Cobas mira» фірми «Гофман-Ля-Рош» (Австрія-Швейцарія).

З метою дослідження адаптаційно-пристосувальних механізмів вивчалися медіаторні амінокислоти: гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) досліджувалась за E. Cormana, C. Vomes, G Trobin – 1980 [171]; глутамінова амінокислота досліджувалась за E. Bernt, Bergmeyr – 1981 [163]; Гормон мелатонін як продукт обміну триптофану вивчався імуноферментних методом за допомогою моноклональних антитіл і наборів реактивів Melatonin ELISA kit (Hamburg), kat – N2RE54021. Вміст кінцевого продукту обміну L-триптофану – тваринного індикану в сироватці крові визначали традиційним методом [129].

Активність ерготропної функції організму визначали за вмістом у сечі адреналіну, норадреналіну, дофаміну, дигідроксифенілаланіну (ДОФА) та дофаміну в крові. Метод виділення катехоламінів включає три основні стадії: збір і зберігання матеріалу та його фракціонування для визначення необхідних показників та їх кількісне визначення. Принцип виділення КА із сечі ґрунтується на їх адсорбції в лужному середовищі в колонці з окисом алюмінію (Al2O3). Елюцію на першому етапі здійснювали 0,25 н СН3СООН. При цьому з адсорбента знімали адреналін, норадреналін, дофамін і частково ДОФА. На другому етапі залишки ДОФА елюціювали 1 н HCl. КА визначали флуориметричним методом, принцип якого полягає в тому, що під впливом окислювачів вони перетворюються на адренохром і норадренохром. У присутності лугів амінохроми шляхом внутрішньомолекулярного самовідновлення перетворюються на амінолютини, які здатні до флуоресценції під дією ультрафіолетового світла. Як окислювачі використовують йод і залізо, а як стабілізатор флуоресценції – аскорбінову кислоту. Вимірювання флуоресценції здійснювали при 432-535 нм для визначення адреналіну й норадреналіну; при 365-436 нм для дофаміну і при світлофільтрах 365-535 нм визначали флуоресценцію адреналіну, норадреналіну і ДОФА. Розрахунки концентрації ДОФА, дофаміну, адреналіну й норадреналіну здійснювали за стандартними кривими. Визначення дофаміну в плазмі крові здійснювали методом, що базується на його окисненні йодом з утворенням яскраво флуоресціюючого діоксиіндолу, який визначають флуориметрично. Вимірювали флуоресценцію дофаміну при довжині хвилі збудження 340 нм і флуоресценції 435 нм здійснювали на спектрофлуориметрі фірми «Хітачи» МПР-4. Інтенсивність флуоресценції дофаміну обчислювали за різницею флуоресценції дослідної та контрольної проб (прямого і зворотного окиснення). Розрахунок здійснювали за побудованою стандартною кривою дофаміну.

Для з'ясування рівня дисбіозу кишковика загальноприйнятим бактеріологічним методом визначали у фекаліях кількість біфідобактерій, бактеріоїдів, лактобацил, ешерихій, цитратсинтезуючих бактерій, синьогнійних паличок, ентерококів, стафілококів, пептострептококів, дріжджеподібних грибів [132]. Метаболіти мікробіоценозу кишковика − карбонові кислоти (оцтова, пропіонова, масляна, молочна); дикарбонові кислоти (α-кетоглутарова, щавелево-оцтова); ароматичні сполуки (n-крезол, індол, скатол, фенілпропіонова кислота); аміни (метиламін, гістамін, серотонін) вивчали методом газорідинної хроматографії на хроматографі «Цвет 1000».

Програма дослідження передбачала вивчення лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), визначення у сироватці крові продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) − дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) та окисної модифікації білків − 2,4-динітрофенілальдогідразонів (2,4-ДНФАГ) і 2-4-динітрофенілкетогідразонів (2,4-ДНФКГ), а також молекул середньої маси (МСМ) [50]. ПОЛ і окислювальну модифікацію білків досліджували також за рівнями інтенсивності біохемілюмінесценції (БХЛ) і фосфоресценції (ФС) сироватки крові [46, 47].

Комісією з біоетики Державної установи (ДУ) «Інститут загальної і невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук (НАМН) України» з’ясовано, що проведені клінічні дослідження не суперачать основним біоетичним нормам (протокол № 14 від 26.09.2016р.).

**2.3. Статистична обработка отриманих результатів**

Статистичний аналіз проводився з використанням методів варіаційної статистики і оцінкою вірогідності за Стьюдентом-Фішером. Для аналізу результатів, отриманих при дослідженні, використовували методи біостатистики. При порівнянні емпіричного розподілу використовували критерій Колмогорова-Смирнова, який оцінює максимальне відхилення емпіричної кривої від теоретичної складової. Для нормально розподілених показників здійснювали розрахунок середньої арифметичної (М), дисперсії (σ2) та помилки середньої (m), у разі необхідності розраховано 95 % вірогідний інтервал оцінки середньої. Для виявлення відмінності показників перевірялися такі гіпотези: 1) про рівність дисперсій показників під час різноманітних клінічних проявів (критерій Фішера та критерій χ2-Пірсона); 2) про рівність середніх значень досліджуваного показника (t-критерій Стьюдента для непов’язаних вибірок); 3) про рівність середніх значень показника при парних або корельованих вибірках перед та після лікування (t-критерій Стьюдента для непов’язаних вибірок). Для результатів, не підпорядкованих нормальному закону розподілу, розраховували медіану, перший та третій квартиль, які достатньою мірою визначають характеристики розподілу. З метою порівняння цих показників у різноманітних вибірках, а також для дискретних величин, використовували критерій χ2-Пірсона та U-критерій Манна-Уїтні. Для аналізу зв’язку між показниками використовували методи кореляційного аналізу. При цьому розраховували коефіцієнт лінійної кореляції (r) Пірсона або показник рангової кореляції Спірмена (Р).

Статистичний аналіз виконували з використанням програм Statistica 6.0 (StatSoft, Inc. 2001) та SPSS 7.5 на ПК типу Pentium.

Застосування перерахованих методів сприяло отриманню максимально достовірних результатів, які поряд з наявними літературними даними дозволили вирішити поставлені задачі.

**Розділ ІІІ**

**КРИТЕРІАЛЬНО-ЗНАЧУЩІ ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ З УСКЛАДНЕНИМ НЕПРОХІДНІСТЮ КОЛОРЕКТАЛЬНИМ РАКОМ ТА ЇХ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ У ВИБОРІ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ**

На сьогодні світовою наукою й практикою запропоновано досить багато специфічних і неспецифічних онкотестів, які ґрунтуються на визначенні біомолекулярних, імунологічних та інших онкомаркерів.

**3.1. Аналіз показників метаболізму в крові хворих на КРР та їхнє прогностичне значення у встановленні стадій захворювання**

Проведене нами дослідження показало, що в сироватці обстежених хворих вміст МСМ (інтегрального показника інтоксикації) збільшується в середньому в 6 разів, що свідчить про високий рівень інтоксикації організму за наявності пухлини. Слід відмітити, що ступінь збільшення вмісту МСМ корелює зі стадією захворювання (2 стадія 0,411  0,012 у.о, р<0,01, 3 стадія – 0,726  0,019, р<0,01 порівняно з контрольною групою 0,10,01).

Відомо, що ріст пухлини супроводжується збільшенням вмісту білків гострої фази, тобто парапротеїнів. До таких білків належать гаптоглобін. Збільшення його відмічається у всіх обстежених нами хворих, при тому у хворих 3-ої та 4-ої стадії вміст гаптоглобіну достовірно вищий, аніж у хворих 2 стадії (рис. 3.1).

Вивчення білкового спектра сироватки крові показало, що у хворих на рак виникає різке (особливо на 3-ій стадії) зниження альбуміну при значному збільшенні всіх глобулінових фракцій, особливо β-глобулінів (табл. 3.1).

Розвиток пухлини супроводжується значною активацією ПОЛ, що спричиняє дестабілізацію мембран, порушення трансмембранного транспорту й міжклітинних регуляторних співвідношень та спричняє значні зміни метаболізму. Перешкоджає активації ПОЛ антиоксидантна система. Вивчення стану прооксидантно-антиоксидантної системи показало, що ріст пухлини зумовлюється активацією ПОЛ, а ступінь збільшення залежить від стадії захворювання (табл. 3.2).

Активність вивчених ферментів АОС також збільшується, проте ступінь збільшення активності як каталази, так і СОД менший, ніж ріст концентрації продуктів ПОЛ. Такі зміни в стані вивчених систем, безумовно, можливо оцінити як прояв оксидативного стресу.

г/л



**Рисунок 3.1. Вміст гаптоглобіну в сироватці крові хворих на КРР**

Таблиця 3.1

**Білковий спектр сироватки крові**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи | Альбумін  ( %) | α1-глобу- ліни ( %) | α2-глобу-ліни ( %) | β-глобу-ліни( %) | γ-глобу-ліни ( %) |
| Контрольна, n=10 | 52,51,3 | 5,50,24 | 8,40,42 | 11,80,9 | 23,81,2 |
| ІІ стадія,  n=8 | 48,51,7  р<0,05 | 6,60,4  р<0,05 | 9,00,6  р>0,05 | 15,41,0  р<0,01 | 20,50,5  р<0,05 |
| ІІІ стадія,  n=20 | 39,8 1,2  р<0,001 | 7,50,5  р<0,001 | 9,50,3  р<0,05 | 23,10,5  р<0,01 | 19,61,2  р<0,02 |

Таблиця 3.2

**Активність ПОЛ і складові антиоксидантної системи**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи | МДА ммоль/л | ДК  мкмоль/л | Каталаза мкмоль/л | СОД  ЕД/г Hb |
| Контрольна, n =10 | 7,150,82 | 57,342,17 | 3,150,21 | 27,641,32 |
| ІІ стадія, n=8 | 16,051,22  р<0,001 | 72,115,08  р<0,001 | 4,290,17  р<0,05 | 32,452,08  р<0,02 |
| ІІІ стадія, n=15 | 28,151,64  Р1<0,001  Р2<0,001 | 105,485,27  Р1<0,001  Р2<0,001 | 6,340,45  Р1<0,001  Р2<0,02 | 39,242,08  Р1<0,01  Р2<0,01 |

Одним із найбільш міцних антиоксидантів та регуляторів метаболізму є мелатонін (рис. 3.2). Як видно із отриманих нами даних, вміст мелатоніну значно знижується в онкохворих, до того ж, ступінь зниження залежить від стадії захворювання. Відомо, що мелатонін є не тільки антиоксидантом, але й важливим регулятором рівня гіпофізарних гормонів, функції ЦНС, серцево-судинної системи, дихальної системи та обміну речовин.

пг/мл



**Рисунок 3.2. Вміст мелатоніну в сироватці крові хворих на КРР**

Вивчення вмісту кортизолу в сироватці крові хворих показав, що у хворих з 2-ою стадією відмічається значне збільшення вмісту кортизолу (32,64 1,22 нМ/л – норма, 45,922,11 нМ/л – ІІ стадія). У хворих з 3-ою стадією захворювання вміст кортизолу знижується і стає нижчим, ніж в контрольній групі – 27,35 1,08 нМ/л. Тому, можливо, зниження рівня кортизолу пов’язане з дезадаптивними реакціями гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Результати свідчать, що визначення рівня кортизолу може використовуватися як прогностичний критерій оцінки ступеня тяжкості хвороби.

Гормон мелатонін і нейромедіатор серотонін мають спільний попередник – триптофан і синтезуються в одній ендокринній залозі – епіфізі. Можна очікувати, що зниження концентрації мелатоніну в епіфізі спричиняє збільшення вмісту серотоніну й буде сприяти дисфункції гіпоталамо-гіпофізарного нейро-ендокринного комплексу.

Вивчення вмісту серотоніну в сироватці крові обстежених нами хворих показало, що його рівень у хворих з 2-ою стадією збільшується в 30 % випадків, у хворих з 3-ою стадією – у 100 % випадків (рис. 3.3), оскільки серотонін і мелатонін синтезуються з триптофану, можна передбачити, що низький рівень мелатоніну пов'язаний з активним збільшенням серотоніну.

нМ/л



**Рисунок 3.3. Вміст серотоніну в сироватці крові у хворих на КРР**

Рівень мелатоніну тісно пов’язаний зі складом імунної системи. Непрямим показником імунного статусу є рівень катіонного білка й активність мієлопероксидази. Нами встановлено, що рівень катіонного білка, так й активність мієлопероксидази значно змінюються при пухлинному рості.

Проведене нами дослідження показало, що вміст катіонного білка у хворих з 2-ою стадією втричі вищий, ніж у контрольній групі (контроль 0,11 у.о., ІІ ст. – 0,34 у.о., ІІІ ст. – 0,23 у.о.), тоді як у пацієнтів з 3-ою стадією рівень катіонного білка достовірно нижчий порівняно з 2-ою стадією, але вище, аніж у контрольній групі приблизно вдвічі. Активність мієлопероксидази значно збільшується у хворих з ІІ стадією (0,06 у.о. – контроль – 0,14 ІІ стадія), а з 3-ою стадією - знижується (нижче рівня контролю – 0,05 у.о.). Отримані дані дозволяють стверджувати, що дані показники є діагностично значущими для оцінки ступеня тяжкості перебігу раку товстого кишковика.

Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа (Г6ФДГ) – це ключовий фермент першої стадії пептозофосфатного циклу. Збільшення його активності свідчить про активацію синтезу нуклеїнових кислот, тобто про активацію поділу клітин, що може бути пов'язано з ростом новоутворень. Виявлено, що збільшення активності ферменту відмічається у всіх обстежених хворих (рис. 3.4).

нмоль/л



**Рисунок 3.4. Вміст Г6ФДГ у сироватці крові хворих на КРР**

Визначення вмісту карциноембріонального антигену в обстежених нами хворих показало, що у хворих з 2-ою стадією збільшення вмісту вище фізіологічної норми виявляється в 20 % випадках, з 3-ою стадією – у 50 % випадках, тобто визначення раковоембріонального антигену неможливо розглядати як надійний діагностичний критерій.

Аналіз отриманих нами результатів дозволяє передбачити, що для визначення ранніх стадій росту пухлини найбільш вірогідними показниками є МСМ, Г-6-ФДГ, катіонний білок, білковий спектр, мелатонін та серотонін. Комплексна оцінка метаболічних показників свідчить про патогенетичну роль білкового обміну й окислювально-відновлювальних процесів у механізмах формування колоректального раку, який розвивається на тлі глибоких порушень інтегративних систем контролю гомеостатичної функції організму. Критеріально-значущими показниками в діагностиці ранніх стадій (ІІ ст.) пухлини кишковика є рівень катіонного білка, вміст мелатоніну, серотоніну, кортизолу й активність Г-6-ФДГ; у діагностиці ІІІ стадії раку критеріально значущими показниками є протеїнограма, активність Г-6-ФДГ, вміст катіонного білка, мелатоніну й серотоніну. Дані проведених досліджень свідчать про те, що моніторингові метаболічні показники повинні включати вивчення обміну триптофану, рівня МСМ, катіонного білка, мієлопероксидази, з аналізом корелятивного зв’язка між показниками.

Вивчення стану ерготропної функції у хворих на КРР дозволили встановити порушення екскреції катехоламінів порівняно з умовно-здоровими пацієнтами. Показники характеризувалися зменшенням окремих форм КА і свідчили про єдиний напрямок зсувів у симпато-адреналовій системі.

Стосовно екскреції дофаміну й норадреналіну у хворих на колоректальний рак, відмічалось зниження в добовій сечі при третій стадії пухлинного процесу цих показників відповідно у 1,67 раза (на 48,2 %) і у 2,2 раза (на 54,4 %). У пацієнтів з четвертою стадією канцерогенезу добова екскреція дофаміну зменшувалась у 2,02 раза (на 51,5 %), а норадреналіну в 3,46 раза (на 71,1 %).

Вміст адреналіну було знижено у 2,05 раза (на 51,5 %) і у 2,6 раза (на 61,6 %) відповідно при третій і четвертій стадії КРР.

Вивчення обміну іонів металів виявило динамічні зміни їх вмісту, характеризуються підвищенням рівнів калію, магнію, фосфору, заліза, цинку, міді та зниженням натрію, кальцію (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Стан обміну іонів металів у сироватці крові хворих на КРР при обтураційній непрохідності**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Група спостереження, M±m | | | |
| III декомпен-сована (n=11) | II субкомпен-сована (n=27) | I компен-сована (n=30) | IV умовно здорові (n=23) |
| Калій (ммоль/л) | 6,10±0,38\* | 5,65±0,30\* | 4,32±0,26\* | 3,18±0,22 |
| Натрій (ммоль/л) | 122,5±8,53\* | 136,7±6,92\* | 140,43±5,89\* | 155,73±6,17 |
| Кальцій (ммоль/л) | 1,44±0,16\* | 1,57±0,18\* | 1,86±0,17\* | 2,42±0,16 |
| Магній (ммоль/л) | 3,37±0,22\* | 2,86±0,24\* | 1,53±0,16\* | 0,98±0,12 |
| Фосфор (ммоль/л) | 2,68±0,24\* | 2,44±0,12\* | 2,27±0,18 | 2,10±0,14 |
| Залізо (мкмоль/л) | 46,12±4,53\* | 38,27±2,56\* | 29,62±1,75\* | 22,73±1,84 |
| Цинк (мкмоль/л) | 34,46±1,25\* | 31,52±2,17\* | 28,68±1,63\* | 25,32±1,26 |
| Мідь (мкмоль/л) | 39,33±1,64\* | 32,43±2,56\* | 23,47±1,82\* | 17,45±1,38 |

Примітка: \* – р<0,05 порівняно з даними референтної групи (умовно здорові).

Так, концентрація іонів К+ при компенсованій, субкомпенсованій і декомпенсованій обтураційній товстокишковій непрохідності підвищувалася відповідно на 35,8 %; 77,6 % і 91,8 %. Вміст іонів магнію збільшувався на 56,1 %; 191,8 % і 243,8 %; фосфор підвищувався на 8,09 %; 16,2 % і 27,6 %; концентрація заліза підвищувалася на 30,3 %; 68,36 % і 102,9 %; цинк збільшувався на 13,2 %; 24,4 % і 36,09 %; мідь підвищувалася на 34,49 %; 85,84 % і 125,4 %. Результати виявили найбільш значущі зміни рівнів вмісту в сироватці крові іонів магнію, заліза й міді. Їх концентрації при декомпенсованій обтураційній непрохідності підвищувалися, відповідно, на 243,8 %; 102,9 % та 125,4 %. Вміст натрію було знижено на 9,0 %; 12,7 % і 21,4 %, а іонів кальцію на 23,2 %; 35,2 % і 41,5 % відповідно при компенсованій, субкомпенсованій та декомпенсованій товстокишковій непрохідності.

Дослідження обміну іонів металів у сироватці крові хворих на КРР при обтураційній товстокишковій непрохідності виявили досить високі рівні K+, Mg2+, Fe2+, Cu2+ на фоні зниження Ca2+ та Na+, що може мати важливе діагностичне й прогностичне значення при обгрунтуванні ступеня тяжкості захворювання, проведенні патогенетичної терапії й ефективності проведених лікувальних заходів.

Виявлено, що при компенсованій, субкомпенсованій та декомпенсованій обтураційній непрохідності калій відповідно знижувався на 10,2 %; 24,7 % і 41,3 %; кальцій – на 16,7 %; 33,4 % і 48,8 %; магній – на 13,2 %; 29,7 % і 35,8 %; фосфор – на 20,9 %; 30,7 % і 45,6 %; залізо – на 12,4 %; 26,1 % та 33,2 %; цинк – на 4,9 %; 12,0 % і 19,0 %; мідь – на 38,3 %; 44,0 % і 56,2 %. Вміст натрію в еритроцитах підвищувався при компенсованій, субкомпенсованій та декомпенсованій обтураційній непрохідності відповідно на 67,8 %; 174,5 % та 224,6 %.

Аналіз обміну іонів металів в еритроцитах хворих на КРР і групи умовно здорових пацієнтів виявив зниження калію, кальцію, магнію, фосфору, заліза, цинку й міді на тлі підвищення натрію (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Стан обміну в еритроцитах іонів металів у хворих на КРР при обтураційній непрохідності товстої кишки**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Група спостереження, M±m | | | |
| III декомпен-сована | II субкомпен-сована | I компен-сована | IV умовно здорові |
| Калій (ммоль/л) | 56,73±4,82\* | 68,14±5,73\* | 81,25±3,38\* | 90,46±4,15 |
| Натрій (ммоль/л) | 18,60±1,54\* | 15,73±1,12\* | 9,62±0,76\* | 5,73±0,48 |
| Кальцій (ммоль/л) | 0,43±0,03\* | 0,56±0,04\* | 0,70±0,04\* | 0,84±0,07 |
| Магній (ммоль/л) | 2,10±0,15\* | 2,30±0,18\* | 2,84±0,14\* | 3,27±0,23 |
| Фосфор (ммоль/л) | 21,63±2,87\* | 27,54±1,69\* | 31,42±2,04\* | 39,72±5,15 |
| Залізо (мкмоль/л) | 156,44±9,73\* | 173,26±8,14\* | 205,22±9,63\* | 234,16±10,62 |
| Цинк (мкмоль/л) | 127,5±6,17\* | 138,44±5,73\* | 149,56±3,18 | 157,23±5,80 |
| Мідь (мкмоль/л) | 18,45±1,68\* | 23,65±1,87\* | 30,26±2,85\* | 42,16±3,55 |

Примітка: \* – р<0,05 порівняно з даними референтної групи (умовно здорові).

Результати натрій-калієвого обміну виявили збільшення K+ і зниження Na+ у сироватці крові. В еритроцитах напрямок їх обміну був протилежним – рівень калію в еритроцитах знижувався, а натрію підвищувався.

Дослідження вмісту іонів металів у сечі хворих на КРР при обтураційній товстокишковій непрохідності виявило підвищення іонів калію, кальцію, магнію, фосфору, заліза, цинку, міді на тлі значного зниження іонів натрію (табл. 3.5).

Так, концентрація калію при компенсованій, субкомпенсованій та декомпенсованій товстокишковій непрохідності підвищувалася відповідно на 6,7 %; 14,6 % і 24,9 %; кальцію – на 58,5 %; 91,4 % і 98,7 %; магнію – на 10,8 %; 33,0 % і 40,0 %; фосфору – на 59,7 %; 104,3 % і 108,6 %; заліза – на 46,6 %; 62,1 % і 77,3 %; цинку – на 2,6 %; 18,5 % і 28,3 %; міді – на 110,7 %; 128,6 % та 157 %. На тлі збільшення цих іонів, в сечі спостерігалося значне зниження іонів натрію при аналогічних стадіях товстокишкової непрохідності. При компенсованій непрохідності рівень натрію в сечі знижувався у 1,92 раза (на 48 %), при субкомпенсованій стадії – в 4,15 раза (на 76 %) і при декомпенсованій непрохідності – в 5,53 раза (на 81,2 %) порівняно з групою умовно здорових пацієнтів.

Таблиця 3.5

**Стан обміну іонів металів у сечі у хворих на КРР при обтураційній непрохідності товстої кишки**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Група спостереження, M±m | | | |
| III декомпен-сована | II субкомпен-сована | I компен-сована | IV умовно здорові |
| Калій (ммоль/л) | 95,24±5,16\* | 87,35±4,18\* | 81,40±3,75\* | 76,22±4,15 |
| Натрій (ммоль/л) | 30,48±1,73\* | 40,56±3,72\* | 87,64±5,38\* | 168,43±10,27 |
| Кальцій (ммоль/л) | 1,63±0,24\* | 1,57±0,19\* | 1,30±0,16\* | 0,82±0,06 |
| Магній (ммоль/л) | 2,97±0,32\* | 2,82±0,27\* | 2,35±0,18 | 2,12±0,14 |
| Фосфор (ммоль/л) | 3,84±0,27\* | 3,76±0,30\* | 2,94±0,28\* | 1,84±0,24 |
| Залізо (мкмоль/л) | 5,62±0,30\* | 5,14±0,47\* | 4,65±0,37\* | 3,17±0,19 |
| Цинк (мкмоль/л) | 225,63±7,54\* | 208,42±10,63\* | 180,56±8,23 | 175,94±7,14 |
| Мідь (мкмоль/л) | 0,72±0,05\* | 0,64±0,04\* | 0,59±0,03\* | 0,28±0,017 |

Примітка: \* – р<0,05 порівняно з даними референтної групи (умовно здорові).

Результати досліджень виявили в сечі хворих на КРР при обтураційній непрохідності товстої кишки істотне підвищення концентрації кальцію, заліза, міді, фосфору (кальційурію, фосфатурію, залізоурію і мідьурію) і дуже низький вміст іонів натрію, які затримуються в організмі хворих.

Ці дані свідчать про те, що у хворих на КРР при обтураційній товстокишковій непрохідності спостерігається затримка в організмі іонів натрію на тлі розвитку кальційурії, фосфатурії, залізоурії та мідьурії, які мали високий кореляційний зв'язок зі ступенем тяжкості розвитку патологічного процесу. Значна затримка іонів натрію в організмі й істотна втрата іонів міді можуть бути прогностичними критеріями ступеня тяжкості перебігу захворювання. Вивчення динаміки вмісту іонів металів (табл. 1-4) у біологічних середовищах хворих на КРР при обтураційній товстокишковій непрохідності виявило, що концентрація калію підвищувалася в сироватці крові, волоссі, сечі і знижувалася в еритроцитах (p<0,05).

Динаміка обміну іонів марганцю (Mn2+) у хворих на КРР при обтураційній товстокишковій непрохідності супроводжувалася підвищенням рівнів цього катіона в плазмі крові, сечі, цільній крові та зниженням даного показника у волоссі та еритроцитах (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Динаміка обміну іонів марганцю у хворих на КРР при обтураційній товстокишковій непрохідності**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Біологічне середовище | Група спостереження, M±m | | |
| Умовно здорові (n=23) | Компенсована стадія (n=30) | Субкомпенсована стадія (n=27) |
| Плазма крові (мкг/л) | 14,7±2,3 | 26,8±2,1\* | 29,8±1,7\* |
| Сеча (мкг/л) | 6,4±1,2 | 10,7±1,3\* | 12,4±1,5\* |
| Еритроцити (мкг/л) | 17,6±2,4 | 12,4±1,2\* | 8,1±1,1\* |
| Цільна кров (мкг/л) | 35,7±4,6 | 46,8±3,3\* | 52,6±3,5\* |

Примітка: \* – р<0,05 порівняно з даними референтної групи (умовно здорові).

У плазмі крові при компенсованій і субкомпенсованій товстокишковій непрохідності Mn2+ підвищувався в 1,82 раза (на 82,3 %) і відповідно в 2 рази (на 100 %). У сечі при відповідних стадіях хронічної непрохідності вміст марганцю збільшувався в 1,67 раза (на 67,2 %) і в 1,92 раза (на 92,2 %). У цільній крові рівні іонів Mn2+ підвищувалися в 1,31 раза (на 31,09 %) і 1,47 раза (на 47,3 %). Знижувався вміст Mn2+ в еритроцитах при компенсованій і субкомпенсованній товстокишковій непрохідності в 1,4 раза (на 29,55 %) і відповідно в 2,2 раза (на 53,98 %). Схожа динаміка обміну іонів марганцю відзначалася й у волоссі. При компенсованій і субкомпенсованій непрохідності рівні іонів марганцю знижувалися відповідно в 1,35 раза (на 25,95 %) і в 1,96 раза (на 49,20 %).

Результати досліджень виявили підвищення Mn2+ у плазмі, сечі та цільній крові на тлі зниження його вмісту в еритроцитах і волоссі. Така динаміка іонів марганцю свідчить про втрату даного елемента в організмі хворих на КРР. Еритроцити і волосся найбільшою мірою втрачали іони марганцю, тоді як рівні їх у сечі підвищувалися більш ніж в 1,9 раза.

Аналіз результатів динаміки іонів Mn2+ у хворих на КРР при обтураційній товстокишковій непрохідності свідчить про можливу його патогенетичну роль у механізмах розвитку гіпохромної анемії, лейкопенії, порушенні процесів біоенергетики та тканинного дихання, які часто спостерігаються у даної категорії пацієнтів. Істотне підвищення іонів Mn2+ в сечі на тлі зниження його в еритроцитах може свідчити про ступінь тяжкості перебігу хвороби, що може бути прогностичним критерієм ефективності проведених лікувально-оздоровчих заходів.

Аналіз динаміки іонів металів у біологічних середовищах свідчить про спряженість їх обміну (табл. 3.7).

Так, рівні натрію знижувалися в сироватці, сечі та істотно підвищувалися в еритроцитах і волоссі. Вміст іонів кальцію було знижено у сироватці, еритроцитах, волоссі та збільшено в сечі. Магній був підвищений у сироватці, волоссі, сечі й знижений в еритроцитах. Концентрація іонів фосфору була збільшена в сироватці, сечі й знижена в еритроцитах і волоссі. В еритроцитах і волоссі знижувалась, а в сироватці крові та сечі підвищувалася кількість заліза. Рівні цинку знижувалися в еритроцитах, волоссі та підвищувалися в сироватці і сечі. Вміст міді підвищувався в сироватці, волоссі, сечі й знижувався в еритроцитах. Марганець підвищувався в сироватці крові, сечі й знижувався в еритроцитах і волоссі.

Таблиця 3.7

**Динамічні зміни іонів у біологічних середовищах хворих на КРР при обтураційній непрохідності товстої кишки**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Група хворих | | | | | | | | | | | |
| сироватка | | | еритроцити | | | волосся | | | сеча | | |
| I | II | III | I | II | III | I | II | III | I | II | III |
| K+ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Na+ | ↓ | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Ca2+ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Mg2+ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | – | ↑ | ↑ | – | ↑ | ↑ |
| P5+ | – | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Fe2+ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Zn2+ | ↑ | ↑ | ↑ | – | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | – | ↑ | ↑ |
| Cu2+ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Mn2+ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ | ↑ |

Примітка: «↑» – підвищення показника; «↓» – зниження показника; «–» – відсутність вірогідних відмінностей з групою умовно здорових людей (I – компенсована, II – субкомпенсована, III – декомпенсована непрохідність).

Слід зазначити, що у всіх випадках спостерігалася спряженість динамічних змін іонів Na+, K+, Ca2+ і Mg2+ у біологічних середовищах. Достовірно не відрізнялися результати вмісту фосфору в сироватці крові, цинку в еритроцитах, магнію у волоссі й сечі та цинку в сечі хворих з компенсованою обтураційною непрохідністю. Найбільші зміни в сироватці крові спостерігалися з боку іонів K+, Mg2+, Fe2+, та Cu2+, Mn2+. В еритроцитах ці порушення були найбільш виражені для іонів K+, Ca2+, P5+, Cu2+, Mn2+; у волоссі – для іонів K+, P5+, Fe2+, Cu2+ та в сечі для іонів K+, Na+, Ca2+, P5+, Fe2+ та Cu2+.

Аналіз результатів показує, що зниження рівня іонів натрію в сечі більше, ніж у 4 рази, і підвищення концентрації іонів міді більше, ніж в 2 рази, може бути несприятливим показником перебігу обтураційної товстокишкової непрохідності. Вони можуть виступати критеріальнозначущими показниками оцінки ступеня тяжкості захворювання.

**3.2. Стан білкового обміну у хворих на КРР і його діагностичне значення для оцінки ступеня тяжкості захворювання**

Вивчення обміну амінокислот у хворих на КРР свідчило, що ці зміни стосувалися множинних шляхів обміну амінокислот і відображали стан дисфункції процесів кооперативної взаємодії окислювальних реакцій і відновних синтезів.

При вивченні залежності цих показників від ступеня тяжкості захворювання, виявлено прямий кореляційний зв'язок зі стадією розвитку пухлинного процесу (r>0,84). Так, у хворих на рак товстого кишковика порівняно з групою умовно здорових пацієнтів аспартат підвищувався на 47 %, 79 %, 122 % і 142 % відповідно, при першій, другій, третій і четвертій стадіях розвитку пухлинного процесу (табл. 3.8).

Глутамат збільшувався на 50,5 %, 63,9 %, 79,6 % і 97,3 %; пролін − на 20 %, 46,2 %, 68,3 % і 90,7 %; гістидин − на 52,7 %, 85,5 %, 104,3 % і 117,7 %; оксипролін − на 74,4 %, 77,6 %, 119,2 % і 129,3 %; аспарагін − на 43,8 %, 77,7 %, 109 , 4 % і 126,5 %; гаптолгобін − на 89 %, 126 %, 145,2 % та 157 %; церулоплазмін − на 85,1 %, 100,7 %, 132 % і 148 %, при відповідних стадіях раку товстого кишковика. Дослідження показують, що при першій стадії КРР більш високі значення визначалися з боку церулоплазміну, гаптоглобіну й оксипроліну; при другій стадії захворювання додатково визначено збільшення рівня гістидину та аспарагіну; при третій і четвертій стадіях захворювання істотно збільшувався також вміст аспартату, що може бути діагностичним критерієм оцінки ступеня тяжкості патологічного процесу. Динаміка вмісту плазмових амінокислот і білків гострої фази у сироватці крові, є прогностично значущим показником в умовах визначення ступеня тяжкості та стадії захворювання, а також обґрунтування патогенетичного лікування. Практично у всіх випадках спостерігалося зниження незамінних амінокислот і збільшення замінних, що відображає значну напругу захисно-компенсаторних механізмів, спрямованих на відновлення втрачених функцій організмом. Поява при третій і четвертій стадії розвитку РТК високих концентрацій аспартату й аспарагіну на тлі збільшення оксипроліну, церулоплазміну й гаптоглобіну, свідчить про прогностично несприятливий перебіг хвороби і тяжкий стан хворих.

Таблиця 3.8

**Стан динаміки критеріально значущих оціночних показників білкового обміну у хворих на КРР залежно від стадії захворювання**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Група спостереження (М±m), стадія КРР | | | |
| здорові | II стадія  (n=8) | III стадія (n=44) | IV стадія (n=29) |
| Аспартат (нмоль/мл) | 3,80±0,24 | 6,83±1,27\* | 8,44±1,85\* | 9,23±0,67\* |
| Глутамат (нмоль/мл) | 16,43±2,42 | 26,94±2,65\* | 29,52±3,18\* | 32,43±2,78\* |
| Пролін (нмоль/мл) | 27,46±3,88 | 40,17±3,84\* | 46,22±4,37\* | 52,38±4,16\* |
| Гістидін (нмоль/мл) | 8,70±1,13 | 16,14±2,83\* | 17,78±2,46\* | 18,42±2,65\* |
| Оксипролін (нмоль/мл) | 14,80±1,16 | 26,28±2,14\* | 32,45±2,76\* | 33,94±1,27\* |
| Аспарагін (нмоль/мл) | 10,40±0,65 | 17,85±1,98\* | 21,78±2,43\* | 23,56±2,16\* |
| Гаптоглобін (г/л) | 0,73±0,18 | 1,65±0,31\* | 1,79±0,25\* | 1,88±0,23\* |
| Церулоплазмін (мг/л) | 423,65±45,83 | 850,32±86,75\* | 984,36±88,34\* | 1050,74±  58,22\* |

Примітка: \* – р<0,05 порівняно з даними референтної групи (умовно здорові).

Таким чином, результати вивчення білкового обміну у хворих на КРР виявили значні порушення пулу вільних плазмових амінокислот, які дозволяють судити про розвиток дисметаболічних процесів, тканинної гіпоксії та зниження окисного фосфорилювання. Динаміка вільних плазмових амінокислот є прогностично значущим показником, що характеризує напрямок метаболічних процесів і ступінь тяжкості захворювання, що є важливим діагностичним критерієм при диференційованому підході до обґрунтування патогенетичної терапії та обсягу хірургічного втручання.

**3.3. Стан мікробіоценозу кишковика і рівнів ендогенної інтоксикації у хворих на КРР при обтураційній непрохідності пухлинного генезу**

Мікробіоценоз тонкого й товстого кишковика відіграє винятково важливу роль у процесах життєдіяльності людини.

Вивчення мікробіоценозу хімусу товстого кишковика у хворих на КРР порівняно з референтною групою виявило значне зниження кількості біфідобактерій, бактероїдів, лактобацил і цитратсинтезуючих ентеробактерій, відповідно на 70,9 %, 82,5 %, 66,0 % і 52,4 %. Водночас встановлено підвищення загальної кількості Esherichia coli (кишкова паличка) на 27,2 %, із них лактозонегативних − на 33,1 %; гемолітичних форм − на 124,6 %. Ці дані свідчать про зміну метаболічної активності й вірулентності бактерій Esherichia coli та набуття ними умовно-патогенних властивостей.

Як показують результати дослідження, у хворих на колоректальний рак переважали гемолітичні й лактозонегативні види кишкових паличок, що продукують екзо- та ендотоксини і проявляють інвазивні та адгезивні властивості до епітеліальних клітин слизової оболонки кишковика. У цих умовах вони здатні проникати у тканини, розмножуватись, викликати інтоксикацію на тлі хронізації запалення слизової кишковика, що супроводжується індукцією пробластомних цитокінів. Своєю чергою, пробластомні (прозапальні) цитокіни – інтерлейкіни (JL): JL-1β, JL-6, JL-8 можуть впливати на експресію генів епітелію слизової оболонки кишковика й викликати індукцію перетворення нормальної клітини на злоякісну.

Серед неферментуючих мікроорганізмів спостерігалося збільшення числа колоній ентерококів на 32,9 %; стафілококів − на 188 %; пептострептококів − на 43,8 %; клостридій − на 129,0 % і дріжджеподібних грибів − на 346,7 %. Серед умовно-патогенних мікроорганізмів у хворих на РТК визначалися синьогнійна паличка, гемолітичні ентерококи, коагулазопозитивні стафілококи (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

**Стан мікробіоценозу у хворих на колоректальний рак при обтураційній товстокишковій непрохідності**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Види мікроорганізмів | Кількість колонієутворюючих одиниць (КУО) на 1г фекалій (Lg), М±m | |
| Хворі КРР (n=57) | Умовно здорові (n=23) |
| Біфідобактерії | 2,83±0,36 \* | 9,73±0,65 |
| Бактероїди | 1,65±0,22 \* | 9,45±0,82 |
| Лактобацили | 2,46±0,17 \* | 7,24±0,44 |
| Ешерихії, з них:  лактозонегативні  гемолітичні | 11,35±0,86 | 8,92±0,53 |
| 8,97±0,45 \* | 6,74±0,32 |
| 2,83±0,27 \* | 1,26±0,15 |
| Цитратсинтезуючі ентеробактерії | 2,16±0,19 \* | 4,53±0,27 |
| Синьогнійна паличка | 3,75±0,28 \* | 0 |
| Ентерококи,  з них: гемолітичні | 7,22±0,54 \* | 5,43±0,48 |
| 2,34±0,36 \* | 0 |
| Стафілококи, з них:  Коагулазопозитивні | 8,25±0,94 \* | 2,86±0,35 |
| 3,42 ± 0,35 \* | 0 |
| Пептострептококи | 7,28±0,52 \* | 4,82±0,37 |
| Клостридії | 8,36±0,78 \* | 3,65±0,46 |
| Дріжджеподібні гриби,  із них: Саndida albicans. | 12,24±1,15 \* | 2,74±0,32 |
| 3,66±0,23 \* | 0 |

Примітка: Lg – десятковий логарифм від КУО/г; \* − p<0,05 порівняно з даними референтної групи (умовно здорові).

Поява у хворих на КРР патогенних ентерококів і стафілококів також може слугувати джерелом запальних процесів, розвитку ендогенної інтоксикації, порушення бар'єрної та метаболічної функції слизової кишковика. Ці зміни мають перебіг на тлі пригнічення активності антибластомної (антизапальної) мікрофлори, вміст якої значно знижувався при КРР. Серед умовно-здорової мікрофлори кишковика при КРР виявлялися гриби роду Candida albicans, які є продуцентами ендотоксинів глікопротеїдного походження, протеолітичних ферментів і гемолізинів. Вони здатні виявляти дермонекротичну активність, ентероінвазивні та ентероадгезивні властивості до клітин слизової епітелію кишковика, що може прискорювати процеси інвазії та метастазування ракових клітин. У групі умовно здорових пацієнтів не визначалася синьогнійна паличка, гемолітичні ентерококи, коагулазопозитивні стафілококи і дріжджові гриби роду Candida albicans.

У табл. 3.10 наведені дані дослідження метаболічних показників мікробіоценозу у хворих на КРР виявлено значне зниження в екстракті фекалій вмісту карбонових кислот: оцтової, пропіонової, масляної та молочної кислоти відповідно на 75,0 %, 60,0 %, 66,3 % і 77,8 %, що узгоджується зі зниженням кількості захисної анаеробної кишкової мікрофлори (біфідобактерії, бактероїди, лактобацили). Спостерігалося зниження фізіологічних рівнів дикарбонових кислот: α-кетоглутарової, щавелево-оцтової кислоти на 51,5 % і 62,0 %, що підтверджує слабку біохімічну активність як аеробних, так і анаеробних кишкових бактерій, особливо щодо перетворення вуглеводів. Оцінка співвідношення в екстрактах фекалій вмісту похідних ароматичних амінокислот порівняно з референтною групою виявила підвищення активності представників товстокишкової мікрофлори. При цьому мікробіологічний профіль фекальних сполук характеризувався збільшенням більш ніж у 4 рази загальної кількості ароматичних субстратів − n-крезолу, індолу, скатолу й фенілпропіонової кислоти. Так, наприклад, кількість n-крезолу підвищена на 377,2 %, індолу − на 368,2 %, скатолу − на 414,2 % і фенілпропіонової кислоти − на 331,3 %. При дослідженні амінів − метиламіну, гістаміну й серотоніну − установлено підвищення декарбоксилазної активності представників мікробіоценозу товстого кишковика щодо циклічних амінокислот (гістидин, триптофан). В екстрактах фекалій хворих на КРР порівняно з референтною групою виявлено збільшення у 8 разів вмісту метиламіну (на 690 %); гістаміну − у 9 разів (на 850 %) і серотоніну − у 5 разів (на 408 %).

Таблиця 3.10

**Показники метаболічної активності мікробіоценозу у хворих на КРР при обтураційній товстокишковій непрохідності**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Метаболічні показники (мг/л) | Група спостереження, М±m | |
| Хворі на КРР (n=57) | Умовно здорові (n=23) |
| Карбонові кислоти:  - оцтова | 345,62±15,38\* | 1385,37±18,82 |
| -пропіонова | 78,43±6,25\* | 194,72±16,43 |
| -масляна | 54,27±4,52\* | 143,86±9,26 |
| -молочна | 86,33±7,14\* | 382,40±12,34 |
| Дикарбонові кислоти:  -α-кетоглютарова | 68,34±4,92\* | 140,15±8,62 |
| -щавелевооцтова | 8,33±6,15 | 19,37±2,14 |
| Ароматичні сполуки:  - n-крезол | 5,44±0,26\* | 1,14±0,04 |
| -індол | 6,18±0,35\* | 1,32±0,03 |
| - скатол | 6,53±0,42\* | 1,27±0,02 |
| -фенілпропіонова кислота | 4,96±0,37\* | 1,15±0,012 |
| Аміни:  -метиламін | 2,53±0,22\* | 0,32±0,014 |
| - гістамін | 2,66±0,18\* | 0,28±0,018 |
| -серотонін | 8,24±0,57\* | 1,62±0,15 |

Примітка: \* − р<0,05 порівняно з даними референтної групи (умовно здорові).

Разом з тим слід зазначити, що при оцінюванні метаболічного профілю мікробіоценозу товстого кишковика в референтній групі спостереження було відмічено підвищення до рівнів хворих на КРР у трьох (7 %) пацієнтів вмісту метиламіну, гістидину, серотоніну та у 9,3 % пацієнтів − n-крезолу, індолу, скатолу, що характеризувало порушення у частини здорових пацієнтів міжвидових відносин, біохімічної активності мікрофлори і розвиток гнильних процесів. Ці дані дозволяють, з урахуванням літературних і власних досліджень, віднести таких умовно здорових пацієнтів до групи ризику можливого розвитку онкопатології товстого кишковика.

Результати проведених досліджень свідчили про розвиток у хворих на КРР дисбактеріозу кишковика, який характеризується пригніченням захисної і активацією умовно патогенної мікрофлори на тлі порушення процесів перетворення вуглеводів, жирів, білків та накопичення токсичних продуктів обміну, що є важливим патогенетичним фактором активації, індукції, проліферації і метаплазії пухлинної тканини. Провідним метаболічним профілем мікробіоценозу при раку товстого кишковика є значне накопичення біогенних амінів – метиламіну, серотоніну й гістаміну, що може мати прогностичне значення для діагностики, патогенетичної терапії та визначення ролі харчових нутрієнтів у механізмах формування онкопатології, а також у виявленні групи ризику людей серед населення, які страждають на дисбіотичні розлади ШКТ.

Дослідження бар'єрної функції кишковика виявили суттєві порушення проникності тонкого кишковика і його метаболічної активності у хворих на КРР.

У табл. 3.11 наведено результати вивчення вмісту ОВА в сироватці крові до і після харчового навантаження яєчним білком у хворих на КРР та умовно здорових пацієнтів. У хворих на КРР чоловіків вміст досліджуваного білка в сироватці крові порівняно з початковим рівнем збільшувався при РПК у 23,2; РСК − у 28; РСлгК − у 30,5; РПОК − у 27,4 раза.

Таблиця 3.11

**Вміст овальбуміну в сироватці крові хворих на КРР до і після харчового навантаження яєчним білком залежно від локалізації пухлинного процесу та статі**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Локалізація  раку | Концентрація ОВА (нг/мл), M±m | | | |
| Чоловіки | | Жінки | |
| До харчового навантаження | Після харчового навантаження | До харчового навантаження | Після харчового навантаження |
| РПК | 0,97±0,34 | 22,6±4,3\* | 0,86±0,30 | 23,4±5,6\* |
| РСлК | 0,85±0,28 | 24,3±4,1\* | 0,82±0,34 | 22,8±4,5\* |
| РСигК | 0,93±0,32 | 28,4±5,8\* | 0,90±0,27 | 27,9±6,3\* |
| РПОК | 0,86±0,30 | 23,6±4,7\* | 0,82±0,29 | 24,5±4,3\* |
| Умовно здорові | 0,56±0,13 | 0,75±0,19 | 0,52±0,17 | 0,68±0,21 |

Примітка: \* − р<0,05 порівняно як з даними референтної групи (умовно здорові), так і з підгрупою «до харчового навантаження».

Подібна динаміка зміни концентрації ОВА в сироватці крові спостерігалась і в жінок: при РПК відзначалося підвищення ОВА у 27,2; РСлК − у 27,8; РСК − у 31; РПОК − у 29,8. В усіх випадках за умов перорального надходження нативного білка до ШКТ його концентрація через тригодинну експозицію підвищувалась у сироватці крові більш ніж у 20 разів. Однак найбільш високі рівні ОВА в крові були виявлені як у чоловіків, так і в жінок, при РСК, РСлК та РПОК. Суттєвих відмінностей у динаміці накопичення ОВА між жінками і чоловіками не виявлено (р>0,05). Залежно від ступеня тяжкості та стадії розвитку пухлинного процесу, встановлено у всіх хворих до харчового навантаження курячим нативним білком, вірогідне підвищення ОВА в сироватці крові (табл. 3.12). При першій стадії цей показник підвищувався на 57 %, при другій – на 72 %; при третій – на 77 % і при четвертій – на 83 %. Після харчового навантаження у групи умовно-здорових пацієнтів вміст ОВА в сироватці крові підвищувався на 31 %, тоді як у хворих на колоректальний рак при першій стадії захворювання цей показник збільшувався в 21,9; при другій – у 25,1; при третій – у 28,5 і при четвертій стадії – у 32,8 раза. У всіх випадках перевищення рівнів ОВА щодо групи порівняння було більше, ніж у 20 разів, при цьому встановлено тісний зв'язок між стадією розвитку канцерогенезу й концентрацією даного білка в сироватці крові.

Таблиця 3.12

**Вміст овальбуміну в сироватці крові хворих на КРР до харчового навантаження і після залежно від стадії розвитку пухлинного процесу**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Стадія раку,  кількість хворих | Кількість ОВА (нг/мл), M±m | |
| До харчового навантаження  (чол., жін.) | Після харчового навантаження  (чол., жін.) |
| 2-а стадія (n=8) | 0,93±0,14\* | 23,35±1,76\* |
| 3-я стадія (n=30) | 0,96±0,17\* | 27,40±2,37\* |
| 4-а стадія (n=27) | 0,99±0,21\* | 32,56±3,28\* |
| Умовно здорові (n=73) | 0,54±0,15 | 0,71±0,20 |

Примітка: \* − р<0,05 порівняно з даними референтної групи (умовно здорові).

Результати вивчення бар'єрної функції тонкого й товстого кишковика свідчили про порушення структурно-функціонального й метаболічного стану епітелію, яке пов'язане зі збільшенням його проникності при колоректальному раку та може слугувати однією з провідних причин розвитку токсифікації організму метаболітами травлення й продуктами життєдіяльності мікробіоценозу, що, своєю чергою, може бути преморбідним станом розвитку канцерогенезу ШКТ. Стадія захворювання й локалізація пухлинного процесу мали високий кореляційний зв'язок з порушеннями проникності епітелію тонкого й товстого кишковика, тобто стан проникності виступає як прогностично значущий показник у діагностиці при визначенні ступеня тяжкості й локалізації раку товстого кишковика.

Дослідження рівня ендогенної інтоксикації у хворих на КРР виявило на тлі дисбіотичних явищ кишковика не тільки порушення його проникності, але й широкий спектр метаболітів обміну, яким властива мембранотропна активність.

Так, результати дослідження виявили збільшення у сироватці крові хворих на КРР вмісту МДА; ДК; 2,4-ДНФАГ; 2,4-ДНФКГ; МСМ і підвищення лейкоцитарного індексу інтоксикації при різних формах локалізації пухлинного процесу (табл. 3.13). Залежно від локалізації онкопатології рівень МДА найбільшою мірою підвищувався у хворих при РПОК і РСлК, відповідно на 105,6 % і 96,2 % порівняно з показниками умовно здорових пацієнтів. Концентрації ДК були значно збільшені при РПК, РПОК: на 194 % і 144 %, відповідно. Вміст продуктів окисної модифікації білків 2,4-ДНФАГ і 2,4-ДНФКГ в усіх випадках підвищувався більш ніж на 100 %. Особливо високі рівні 2,4-ДНФКГ відзначались у хворих на РПК, РСК і РПОК: їх концентрації в сироватці крові перевищували величини групи порівняння, відповідно на 173 %, 180 % і 169 %.

Наявність молекул середньої маси істотно зростала при РСлК, РПОК, відповідно на 181,8 %, 200 %. Лейкоцитарний індекс інтоксикації при всіх формах КРР підвищувався у 2,92…3,69 раза. Слід зазначити, що в цілому середні величини досліджуваних показників у всіх випадках (всі хворі без поділу їх на стать і стадії розвитку пухлинного процесу) статистично відрізнялися від показників групи умовно здорових пацієнтів, що свідчить про значну токсифікацію організму в умовах розвитку раку товстого кишковика.

Аналіз динаміки вмісту МДА у хворих на КРР виявив збільшення концентрації цього показника в сироватці крові при ІІ стадії на 47 % і особливо при ІІІ і IV – відповідно на 204,7 % і 308 % порівняно з групою умовно здорових пацієнтів. Схожа картина була й щодо концентрацій ДК. Так, при ІІ, ІІІ і IV стадіях їх рівні ДК збільшувалися на 286,9 %, 307,6 % і 343 %. Вміст продуктів окисної модифікації білків (альдо- і кетогідразони), підвищувався при всіх стадіях канцерогенезу від 200 до 300 %.

Таблиця 3.13

**Стан показників ендогенної інтоксикації у хворих на КРР залежно від локалізації пухлинного процесу**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група спостереження, М±m | | | | |
| РПК  (n=7) | РСлК  (n=18) | РСК  (n=15) | РПОК  (n=17) | Умовно здорові (n=23) |
| МДА (мкмоль/л) | 3,8±1,5\* | 4,2±1,6\* | 3,7±1,4\* | 4,4±1,3\* | 2,1±0,18 |
| ДК (ммоль/л) | 27,2±4,4\* | 15,3±3,9\* | 19,8±4,3\* | 22,6±4,5\* | 9,2±0,67 |
| 2,4-ДНФАГ (од. опт. щільн. /1г білка, λ=370нм) | 58,4±5,7\* | 61,5±5,3\* | 56,7±4,9\* | 60,3±4,2\* | 27,3±1,87 |
| 2,4-ДНФКГ (од. опт. щільн. / 1г білка, λ=380нм) | 65,3±8,7\* | 60,8±8,2\* | 66,8±7,5\* | 64,2±6,6\* | 23,8±2,19 |
| МСМ (ум.од) | 0,58±0,19\* | 0,62±0,24\* | 0,53±0,25\* | 0,66±0,22\* | 0,22±0,03 |
| ЛІІ | 3,8±1,8\* | 4,1±1,7\* | 4,8±1,2\* | 4,4±0,8\* | 1,3±0,08 |

Примітка: \* р<0,05 порівняно з даними референтної групи (умовно здорові).

Встановлені метаболічні порушення на тлі збільшення МСМ і ЛІІ можуть свідчити про посилення ендогенної інтоксикації та формування мембранної патології у хворих на КРР. Ці судження знайшли підтвердження при дослідженні динаміки показників залежно від стадії канцерогенезу (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

**Стан показників ендогенної інтоксикації у хворих на КРР залежно від стадії канцерогенезу**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Стадія развитку пухлин, М±m | | | Умовно здорові,  М±m |
| ІІ – стадія  (n=8) | ІІІ – стадія  (n=30) | IV – стадія  (n=27) |  |
| ІБХЛ (імп/с) | 452,4±49,6\* | 347,2±65,4\* | 146,5±73,2\* | 752,6±149,7 |
| Фосфорес-ценція  (імп/с) | 4170,7±  180,4\* | 5960,3±  220,5\* | 6804,6±  153,4\* | 2785,7±53,52 |
| МДА (мкмоль/л) | 3,1±0,4\* | 4,3±0,5\* | 4,9±0,8\* | 2,1±0,18 |
| ДК (ммоль/л) | 26,4±1,8\* | 28,3±1,5\* | 31,6±2,3\* | 9,2±0,67 |
| 2,4-ДНФАГ (од. опт. щільн./1г білка, λ=370нм) | 56,2±2,3\* | 59,4±3,8\* | 62,7±1,4\* | 27,3±1,86 |
| 2,4-ДНФКГ (од. опт. щільн./1г білка, λ=380нм) | 63,7±4,9\* | 66,5±3,2\* | 71,2±2,5\* | 23,8±2,1 |
| МСМ (ум.од) | 0,57±0,08\* | 0,62±0,05\* | 0,68±0,09\* | 0,22±0,02 |
| ЛІІ | 3,9±04\* | 4,7±06\* | 5,1±0,7\* | 1,3±0,07 |

Примітка: \* р<0,05 порівняно з даними референтної групи (умовно здорові).

Рівні середньомолекулярних пептидів залежно від стадії пухлинного процесу збільшувалися більше ніж у 2 рази, а ЛІІ зростав від 1,92 (ІI стадія) до 3,92 (IV стадія). В усіх випадках відзначалася чітка залежність між стадією розвитку пухлини й показниками МДА; ДК; 2,4-ДНФАГ; 2,4-ДНФКГ; МСМ і ЛІІ (р<0,05).

Результати дослідження свідчать, що при канцерогенезі товстого кишковика спостерігається аутоінтоксикація організму, ступінь вираженості якої тісно пов'язаний зі стадією розвитку онкологічного процесу. Провідними патогенетичними механізмами формування КРР можуть виступати активація ПОЛ, окисної модифікації білків, нуклеїнових кислот та інших макромолекул, пошкодження структурно-функціонального стану мембран клітин і внутрішньоклітинних органел, інгібування процесів біоенергетики, тобто порушення кооперативної взаємодії оксидантно-антиоксидантного гомеостазу.

Аналіз таі узагальнення отриманих результатів дозволяють зробити такі висновки. Рак товстого кишковика супроводжується пригніченням захисної та активацією умовно-патогенної мікрофлори, якій властива пробластомна дія, що потенціює розвиток канцерогенезу. Провідним метаболічним профілем мікробіоценозу при раку товстого кишковика є амінний тип, що супроводжується накопиченням біогенних амінів – метиламіну, серотоніну й гістаміну. Пацієнти, у яких мікробіоценоз кишковика має амінний метаболічний тип, можуть бути групою ризику розвитку КРР. Колоректальний рак має перебіг на тлі дисбіозу шлунково-кишкового тракту та порушення бар'єрної функції товстого кишковика, які супроводжуються збільшенням його проникності й зміною метаболічної активності залозистого апарату та функції травлення, що може виступати найважливішою ланкою індукції канцерогенезу й зниження специфічної та неспецифічної імунологічної резистентності організму. В усіх випадках відзначається спряженість профілю мікробіоценозу, бар'єрної функції кишковика та рівня ендогенної інтоксикації. Основними патогенетичними ланцюгами розвитку колоректального раку може бути: хронічне запалення й активація пробластомної мікрофлори кишковика, індукція вільнорадикальних процесів, виснаження антиоксидантної системи, накопичення токсичних метаболітів, розвиток мембранної патології та перетворення нормальної клітини на малігнізовану.

**3.4. Ендогенна інтоксикація організму у хворих на колоректальний рак і її прогностичне значення для виокремлення груп ризику**

У роботі вивчалися вміст в сироватці крові хворих на колоректальний рак середньомолекулярних пептидів, продуктів перекисного окиснення ліпідів, окислювальної модифікації білків та обґрунтування їх прогностичного значення при оптимізації патогенетичної терапії.

Результати дослідження виявили збільшення в сироватці крові хворих на КРР вмісту МДА, дієнів, 2,4-ДНФАГ, 2,4-ДНФКГ, МСМ і лейкоцитарного індексу інтоксикації при різних формах локалізації пухлинного процесу (табл. 3.15). Залежно від місця розвитку онкопатології, малоновий діальдегід найбільшою мірою підвищувався у хворих при РПОК і РСлК, відповідно на 105,6 % і 96,2 %. Вміст дієнових кон’югатів був значно збільшений при РПК, РПОК і РТК порівняно з умовно здоровою групою спостереження на 194 %, 144 % і 162 %. Продукти окисної модифікації білків 2,4-ДНФАГ і 2,4-ДНФКГ у всіх випадках підвищувалися більш ніж на 100 %. Особливо високі рівні відзначалися 2,4-ДНФКГ у хворих на РПК, РСигК і РПОК. Їх концентрації в сироватці крові перевищували величини групи порівняння, відповідно на 173 %, 180 % і 169 %.

Молекули середньої маси істотно підвищувалися при РСлК, РПОК, відповідно на 181,8 %, 200 %. Лейкоцитарний індекс інтоксикації при всіх формах КРР підвищувався більш ніж в 2,8 раза (РПК). Водночас слід зазначити, що середні величини досліджуваних показників у всіх випадках мали велику помилку, яка може пояснюватися тим, що в групи порівняння були включені всі хворі без поділу їх на стать і стадії розвитку пухлинного процесу. Однак навіть у такому випадку досліджувані показники та їх величини статистично відрізнялися від групи умовно здорових пацієнтів, що свідчить про значну токсифікацію організму в умовах розвитку раку товстого кишковика.

Таблиця 3.15

**Стан показників ендогенної інтоксикації у хворих на КРР залежно від локалізації пухлинного процесу**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Група спостереження, М±m | | | | |
| РПК | РСлК | РСигК | РПОК | Умовно здорові |
| МДА (мкмоль/л) | 3,8±1,5\* | 4,2±1,6\* | 3,7±1,4\* | 4,4±1,3\* | 2,1±0,18 |
| Дієни (мм/л) | 27,2±4,4\* | 15,3±3,9\* | 19,8±4,3\* | 22,6±4,5\* | 9,2±0,67 |
| 2,4-ДНФАГ (од. опт. щільн. 1г білка λ-370 нм) | 58,4±5,7\* | 61,5±5,3\* | 56,7±4,9\* | 60,3±4,2\* | 27,3±1,87 |
| 2,4-ДНФКГ (од. опт. щільн. 1г білка λ-380 нм) | 65,3±8,7\* | 60,8±8,2\* | 66,8±7,5\* | 64,2±6,6\* | 23,8±2,19 |
| МСМ (ум.од.) | 0,58±  0,19\* | 0,62±  0,24\* | 0,53±  0,25\* | 0,66±  0,22\* | 0,22±0,03 |
| ЛІІ | 3,8±1,8\* | 4,1±1,7\* | 4,8±1,2\* | 4,4±1,3\* | 1,3±0,08 |

Примітка: \* р<0,05 порівняно з даними референтної групи (умовно здорові).

Продукти вільно-радикального окиснення і ПОЛ, окислювальної модифікації білків здатні порушувати конформацію біополімерів, змінювати гідрофобний обсяг мембран, заряд на поверхні клітин і їх проникність для іонів, амінокислот, олігопептидів, гормонів та ін. Виявлені метаболічні порушення на тлі збільшення МСМ і ЛІІ можуть свідчити про посилення ендогенної інтоксикації та формування мембранної патології у хворих на КРР. Ці судження знайшли підтвердження при дослідженні динаміки показників залежно від стадії канцерогенезу (табл. 3.16).Аналіз динаміки МДА у хворих на КРР виявив збільшення концентрації цього показника в сироватці крові при другій стадії на 47 % і особливо при третій і четвертій, відповідно на 204,7 % і 308 % порівняно з групою умовно здорових пацієнтів. Схожа динаміка була притаманна також дієновим кон'югатам. Так, при другій, третій і четвертій стадіях їх рівні підвищувалися на 286,9 %, 307,6 % та 343 %.

Таблиця 3.16

**Стан показників ендогенної інтоксикації у хворих на КРР залежно**

**від стадії канцерогенезу**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Стадія розвитку пухлини, М±m | | | Умовно здорові,  М±m |
| 2 стадія | 3 стадія | 4 стадія |  |
| МДА (мкмоль/л) | 3,1±0,4\* | 4,3±0,5\* | 4,9±0,8\* | 2,1±0,18 |
| Дієни (мм/л) | 26,4±1,8\* | 28,3±1,5\* | 31,6±2,3\* | 9,2±0,67 |
| 2,4-ДНФАГ (од. опт. щільн. / 1г білка λ-370нм) | 56,2±2,3\* | 59,4±3,8\* | 62,7±1,4\* | 27,3±1,86 |
| 2,4-ДНФКГ (од. опт. щільн. / 1г білка λ-380нм) | 63,7±4,9\* | 66,5±3,2\* | 71,2±2,5\* | 23,8±2,1 |
| МСМ (ум.од.) | 0,57±0,08\* | 0,62±0,05\* | 0,68±0,09\* | 0,22±0,02 |
| ЛІІ | 3,9±04\* | 4,7±06\* | 5,1±0,7\* | 1,3±0,07 |

Примітка: \* р<0,05 порівняно з даними референтної групи (умовно здорові).

Продукти окисної модифікації білків, альдо- й кетогідразони, підвищувалися при всіх стадіях канцерогенезу від 200 до 300 %. Рівень середньомолекулярних пептидів залежно від стадії пухлинного процесу збільшувався більше ніж удвічі, а ЛІІ збільшувався при третій і четвертій стадії більш, ніж у три рази. У всіх випадках відзначалася чітка залежність між стадією розвитку пухлини й показниками динаміки МДА, дієнів, 2,4-ДНФАГ, 2,4-ДНФКГ, МСМ та ЛІІ (р<0,05).

**Резюме**

Обтураційна товстокишкова непрохідність формується на тлі хронічних запальних процесів, які супроводжуються активацією прозапальних цитокінів, розвитком дисбіозу кишковика і підвищенням його проникності для токсинів і антигенів, що поєднано з порушенням обміну вітамінів, іонів металів, вуглеводів, ліпідів, білків, нуклеїнових кислот та пригніченням ерготропної функції організму на фоні активації трофотропної, як прогностичної основи адаптаційних механізмів в умовах розвитку канцерогенезу.

Зменшення екскреції катехоламінів, норадреналіну та адреналіну прямо корелює з тяжкістю перебігу хвороби, зменшення цих показників в 3,5 і 2,5 раза від норми є прогностично негативним критерієм ефективності хірургічного лікування. Рівень екскреції дофаміну зворотньо пропорційно корелює зі ступенем тяжкості перебігу обтураційної непрохідності. Зниження іонів натрію в сечі більше, ніж у 4 рази, і підвищення концентрації іонів міді більше, ніж в 2 рази, є несприятливим показником перебігу обтураційної товстокишкової непрохідності. Моніторинговим показником ефективності лікування є зменшення рівня серотоніну в плазмі крові.

**Розділ ІV**

**ХірургічнЕ лукування хворих на ускладнений непрохідністю колоректальний рак**

**4.1. Хірургічна тактика у хворих при КРР**

Вибір методу хірургічного втручання, діапазон яких варіює від накладання розвантажувальних колостом до виконання первинних радикальних операцій у хворих з гострою кишковою непрохідністю, утруднений внаслідок складності адекватного оцінювання тяжкості їх стану за порівняно короткий період, відведений для обстеження й передопераційної підготовки.

Різні системи бальної оцінки тяжкості стану хворих в ургентній хірургії дозволяють об’єктивно оцінити їх стан для відбору в різні групи ризику, визначити тактику лікування, обсяг оперативного втручання й прогнозувати вихід захворювання в кожному конкретному випадку. Прикладом такої системи є шкала SAPS (Simplified Acute Physiology Score), яка рекомендована Le Gall J.-R. [186].

Нами для оцінювання стану хворих з гострою кишковою непрохідністю при КРР використовувалася модифікована система М-SAPS, адаптована до даної патології і включає 12 найбільш показових і доступних параметрів, що визначаються у хворих з гострою кишковою непрохідністю в перші дві години від моменту надходження в клініку. Загальна сума балів в модифікованій шкалі М-SAPS дещо менша, аніж в оригінальній методиці, та все ж таки цей показник досить точно віддзеркалює клінічний стан хворих з цією патологією (табл. 4.1).

Усіх хворих на КРР залежно від локалізації пухлини ми розподілили на три групи пацієнтів: перша група – це пацієнти з діагнозом рак прямої кишки (n=27), друга – хворі на рак лівої ободової кишки (n=66) і третя група – це хворі на рак правої ободової кишки (n=13).

У групі порівняння хірургічне лікування в плановому порядку виконане 4 (3,77 %) хворим і за екстреними показниками – 50 (47,17 %) пацієнтам.

Таблиця 4.1

**Оцінка тяжкості стану хворих на КРР з обтураційною товстокишковою непрохідністю за шкалою М-SAPS**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Бали за шкалою М-SAPS і числові значення показників, які відповідають їм | | | | | | | | |
| 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Вік, роки |  |  |  |  | ≤45 | 46-55 | 56-65 | 66-75 | ≥76 |
| Пульс за 1 хвилину | ≥180 | 140-179 | 110-139 |  | 70-109 |  | 55-69 | 40-54 | ≤39 |
| Систолічний артеріальний тиск, мм.рт.ст. | ≥190 |  | 150-189 |  | 80-149 |  | 55-79 |  | ≤54 |
| Температура тіла, °С | ≥41 | 39-40,9 |  | 38,5-38,9 | 36-38,4 | 34-35,9 | 32-33,9 | 30 |  |
| Частота дихання за 1 хвилину | ≥50 | 35-49 |  | 25-34 | 12-24 | 10-11 | 6-9 |  | ≤6 |
| Лейкоцити, 109/л | ≥40 |  | 20-39,9 | 15-19,9 | 3-14,9 |  | 1-2,9 |  | ≤1 |
| Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) |  |  |  |  | 2,3-4 | 4,1-5 | 5,1-6 | ≥7,1 |  |
| Гематокрит, % | ≥60 |  | 50-59,9 | 46-49,9 | 30-49,9 |  | 20-29,9 |  | ≤20 |
| Сечовина, ммоль/л | ≥55 | 36-54,9 | 29-39,5 | 7,5-28,9 | 3,5-7,4 | 3,5 |  |  |  |
| Калій плазми, ммоль/л | ≥7 | 6-6,9 |  | 5,5-5,9 | 3,5-5,4 | 3,34 | 2,5-2,9 |  | ≤2 |
| Симптоми перитоніту |  |  |  |  | немає |  | є |  |  |
| Рентгенологічні ознаки непрохідності |  |  |  |  | немає або гіпер-пневматоз | одиничні рівні рідини | багато чаш Клойбера |  |  |

Дотримуючись класифікації порушення кишкової прохідності, що репрезентована Є.Г. Топузовим (1986), за ступенем вираженості явищ кишкової непрохідності пацієнтів розподіляли так: хворі з компенсованою 4 (3,77 %), субкомпенсованою 14 (13,21 %) і декомпенсованою 35 (33,02 %) кишковою непрохідністю.

Хворі з гострою (декомпенсованою) обтураційною товстокишковою непрохідністю відповідали таким критеріям: загальний стан хворого – тяжкий; відсутність відходження газів і випорожнень протягом декількох днів (2-5); нудота, багаторазова блювота, переймоподібний біль у животі; позитивні перитонеальні симптоми; рентгенологічно – чаші Клойбера. При оцінюванні загального стану хворого нами використовувалася наведена вище модифікована шкала SAPS. Відповідно до цієї шкали стан хворих оцінювався шляхом сумації балів за 12 показниками клініко-лабораторних досліджень (що визначаються в перші дві години після госпіталізації) і класифікується як задовільний, середнього ступеня тяжкості та тяжкий. Результати даних М-SAPS показують, що незначна частина пацієнтів n=8 (7,55 %) надходить до хірургічної клініки у відносно стабільному (задовільному) стані при умовах формування кишкової непрохідності на відміну від хворих з гострою кишковою непрохідністю n=71 (66,98 %), стан яких оцінювався як тяжкий (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Оцінка загального стану хворих згідно зі шкалою М-SAPS**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Стан пацієнтів на момент надходження | Умови формування кишкової непрохідності | Гостра кишкова непрохідність |
| Задовільний (≤ 6 балів) | n=8 (7,55 %) | 0 |
| Середнього ступеня тяжкості (від 7 до 12 балів) | n=6 (5,66 %) | n=21 (19,81 %) |
| Тяжкий стан (≥ 13 балів) | 0 | n=71 (66,98 %) |

Як у групі порівння, так і в основній групі обсяг клініко-діагностичних процедур відрізнявся у хворих з гострою (декомпенсованою) обтураційною кишковою непрохідністю і за умов формування при компенсованій та субкомпенсованій формах кишкової непрохідності (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Клінічний мінімум лабораторних досліджень хворих на КРР в передопераційний період у хворих групи порівняння**

|  |  |
| --- | --- |
| Група хворих з декомпенсованою (гострою) кишковою непрохідністю | Група хворих з компенсованою і субкомпенсованою кишковою непрохідністю |
| Оглядова рентгенографія органів грудної клітки й очеревинної порожнини | Оглядова рентгенографія органів грудної клітки й очеревинної порожнини |
| Ультразвукові дослідження органів очеревинної порожнини та малого таза | Ультразвукові дослідження органів очеревинної порожнини та малого таза |
| Оцінка тяжкості стану хворих згідно зі шкалою M-SAPS | Оцінка тяжкості стану хворих згідно зі шкалою M-SAPS |
| Екстрена операція | Іригоскопія |
|  | Фіброколоноскопія з біопсією |
|  | Фіброгастродуоденоскопія |
|  | Ендоректальне ультразвукове дослідження |
|  | Комп’ютерна і/або магнітно-резонансна томографія органів очеревинної порожнини та малого таза |
|  | Екстрена або планова операція |

У групі порівняння передопераційна підготовка пацієнтів з декомпенсованою кишковою непрохідністю полягала в установці назогастрального зонд, сечового катетера, гігієнічної підготовки операційного поля й екстреної корекції гемодинамічних розладів. Пацієнтам із компенсованою та субкомпенсованою кишковою обтураційною непрохідністю з першого дня призначалася безшлакова дієта, ентеральне харчування та інфузійна терапія, що була спрямована на корекцію водно-електролітних порушень. Як дренуючі засоби ставились щоденно очисні клізми. За потреби здійснювалася корекція супутньої патології. Проводилася передопераційна антибіотико-профілактика гнійно-септичних ускладнень.

Усі хворі з декомпенсованою обтураційною товстокишковою непрохідністю були екстрено прооперовані, тоді як при компенсованій і субкомпенсованій непрохідності пацієнти підлягали оперативному лікуванню у відстроченому порядку після декомпресії товстокишкової непрохідності та стабілізації основних гемодинамічних показників, водно-електролітних порушень і нутритивної підтримки хворих. Таким чином, усі хворі в екстреному або плановому порядку проходили доопераційну підготовку з урахуванням ступеня тяжкості перебігу хвороби, віку, наявності супутньої патології тощо.

Успіх хірургічного лікування значною мірою забезпечується передопераційною підготовкою органів і систем хворого, особливо товстої кишки до обширного й травматичного втручання. Значення передопераційної підготовки особливо яскраво проявляється при порівнянні результатів планових та екстрених операцій. Частота післяопераційних ускладнень і летальність після екстрено виконаних утручань сягає відповідно 60 % і 20 %, що в декілька разів перевищує відповідні показники після операцій, яким передувала підготовка хворих до операційних утручань у плановому порядку.

У групі порівняння після 7 планових утручань післяопераційні ускладнення спостерігались у 2 % хворих, а летальність становила 14,29 %. На сьогодні у хворих на рак товстої кишки немає альтернативи хірургічним методам лікування. У зв’язку з цим, удосконалення хірургічних утручань є завданням кожного хірурга, який займається лікуванням пухлин товстої кишки.

**4.2. Хірургічне лікування хворих при КРР**

Хірургічне лікування раку ободової кишки полягало у видаленні сегменту товстої кишки з пухлиною, її брижі та органа або його частини, що безпосередньо включений до пухлинного процесу. Обсяг резекції залежав, головним чином, від локалізації пухлини, ступеня тяжкості хвороби, віку, супутньої патології тощо. Якщо пухлина була розташована в правій половині ободової кишки, то виконувалася правостороння геміколектомія з формуванням ілеотрансверзоанастомозу по типу «кінець в бік» або «кінець в кінець». При невеликих пухлинах середньої третини поперечно-ободової кишки без ураження лімфатичних вузлів по ходу середньої ободової артерії застосовувалася резекція поперечно-ободової кишки. У разі виявлення метастазування в лімфатичні вузли обсяг резекції розширювався до субтотальної резекції ободової кишки.

Залежно від локалізації пухлини в сигмоподібній кишці розглядалося декілька варіантів оперативних утручань. Якщо пухлина розташована в проксимальній третині сигмоподібної кишки, раціональним було виконання лівосторонньої геміколектомії з формуванням трансверзоректоанастомозу. При локалізації пухлини в дистальній третині сигмоподібної кишки частіше виконувалася дистальна резекція сигмоподібної кишки з формуванням сигморектоанастомозу. Разом з артеріями сигмоподібної кишки перев’язували верхню прямокишкову артерію. Рідше виконували геміколектомію з перев’язкою стовбура нижньої брижової артерії та з подальшим формуванням трансверзоректального анастомозу. Резекцію ободової кишки закінчували формуванням товстокишкового анастомозу тільки за дотримання таких умов: добра підготовка кишки, хороше кровопостачання анастомозних відділів, відсутність натягу кишки в зоні ймовірного анастомозу.

Операції при пухлинах ободової кишки поділяли на одно-, дво- і тримоментні. Одномоментні операції полягали в радикальному видаленні ділянки кишки з пухлиною і відновленні натурального пасажу кишкового вмісту, тобто у формуванні анастомозу. При ускладнених пухлинах, а також за найменших сумнівів у дотриманні зазначених умов виконували багатоетапні операції. Завданням першого етапу було видалення злоякісної пухлини без накладання анастомозу. Операцію закінчували накладанням двостулкової (операція Мікуліча) або одностулкової (операція Гартмана) колостоми.

До формування на першому етапі тільки колостоми без видалення пухлини вдавалися у виключних випадках − при значному місцевому поширенні пухлини або її абсцедуванні з утворенням обширного параболічного інфільтрату. Така тактика обумовлена тим, що, як правило, минає значний час (до одного місяця) між першим і другим етапом, протягом якого може виникнути лімфогенне й віддалене метастазування.

На сьогодні при місцевопоширеному раку ободової кишки існує загальноприйнята хірургічна тактика. При проростанні пухлини в сусідні органи показана резекція єдиним блоком уражених сегментів ободової кишки й зачепленого органа (сечовий міхур, тонка кишка, шлунок тощо). Віддалені спостереження показують, що 5-річна виживаність після таких комбінованих резекцій досить висока і сягає 50 %. При діагностуванні метастазів інколи раціональним є проведення операцій в два етапи. На першому видаляють пухлину кишки, а на другому, після додаткового обстеження (комп’ютерна томографія та ін.) і відповідної підготовки виконують розширену резекцію.

Клініко-анатомічні дослідження показали, що для дотримання принципів радикальності операцій на прямій кишці достатньо відступити від нижнього полюсу на 2-5 см, а від верхнього полюсу – на 12-15 см. Унаслідок цього одним із основних факторів, що впливав на вибір способу операції при пухлинах прямої кишки був рівень розташування нижнього полюсу пухлини.

До останнього часу у хворих на нижньоампулярний рак незалежно від ступеня поширеності пухлини найбільш часто застосовуваним видом оперативного втручання була екстирпація, яка включала видалення прямої кишки, заднього проходу, анальних сфінктерів з формуванням колостоми на передній очеревинній стінці. На сьогодні після підготовки виконуються: черевно-проміжнісна екстирпація прямої кишки з формуванням товстокишкового тазового резервуару й створення гладком’язової манжетки в ділянці промежинної колостоми; черевно-промежинна екстирпація прямої кишки з низведенням ободової кишки в рану промежини й формуванням серозно-м’язової манжетки в ділянці промежинної колостоми; типова черевно-промежинна екстирпація прямої кишки з формуванням колостоми на передній очеревинній стінці; евісцерація таза.

Значно простішим є вирішення питання про вибір способу оперативного втручання при локалізації пухлини в середньоампулярному відділі прямої кишки. При розташуванні пухлини на відстані 4 см від краю заднього проходу операцією вибору є черевно-анальна резекція з низведенням ободової кишки в анальний канал. Поширеною є точка зору про те, що найбільш радикальною операцією при даній локалізації раку є черевно-промежинна екстирпація, навряд чи сьогодні сприйнята як з онкологічної позиції, так і з точки зору можливої подальшої соціальної і трудової реабілітації. Більш ніж у 68 % хворих на рак прямої кишки пухлини розташовуються поза зоною затвірного апарату прямої кишки і, як наслідок, існує можливість його збереження при дотриманні принципів радикальності в значній більшості випадків захворювання. Протипоказанням до виконання черевно-анальної резекції прямої кишки з низведенням ободової кишки в анальний канал може бути ускладнення раку середньоампулярного відділу перифокальним запаленням з утворенням абсцесів і нориць в ділянці пухлини.

Передню резекцію прямої кишки виконували при розташуванні нижнього полюсу пухлини на відстані 8 см і вище від краю заднього проходу. При цьому втручанні потрібно відступати від нижнього краю пухлини не менше, ніж на 5 см, а від верхнього полюсу – на 12 см. Після видалення ураженого сегменту прямої кишки й частини сигмоподібної кишки формується колоректальний анастомоз по типу «кінець в кінець». У випадках при «високих» передніх резекціях, як правило, формується трирядний анастомоз нитками на атравматичній голці. При «низьких» передніх резекціях анастомоз зручно накладати за допомогою зшиваючих апаратів. Передня резекція протипоказана у хворих з явищами кишкової непрохідності. У цьому випадку виконують операцію Гартмана, яка полягає в ушиванні культі прямої кишки наглухо й формуванні одностулкової колостоми на передній черевній стінці. Також можливе виконання черевно-анальної резекції прямої кишки з колостомою, при якій ободова кишка замість низведення в анальний канал виводиться на передню черевну стінку. Два останніх види операцій застосовували практично виключно у хворих групи порівняння, оскільки сьогодні поряд з питаннями радикальності приділяється велике значення функціональним результатам виконаних оперативних утручань у більшості хворих на рак прямої кишки. Заключний обсяг і вид оперативного втручання визначали після лапаротомії і ретельної ревізії органів черевної порожнини.

Характер виконаних хірургічних утручань залежно від ступеня виразності кишкової прохідності у хворих з локалізацією пухлини в прямій кишці та у хворих групи порівняння наведено в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

**Характер та особливості оперативних утручань залежно від ступеня порушення кишкової прохідності у хворих групи порівняння з пухлинами прямої кишки**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вид оперативного втручання | Компенсована й субкомпенсована кишкова непрохідність | Гостра кишкова непрохідність | Усього |
| Операція Гартмана | 1 (7,14 %) | 5 (35,71 %) | 6 (42,86 %) |
| Передня резекція прямої кишки й превентивна колостома | 1 (7,14 %) | 0 | 1 (7,14 %) |
| Розвантажувальна колостомія | 2 (14,29 %) | 4 (28,57 %) | 6 (42,86 %) |
| Черевно-промежинна екстирпація прямої кишки | 1 (7,14 %) | 0 | 1 (7,14 %) |
| Усього | 5 (35,71 %) | 9 (64,29 %) | 14 (100 %) |

Із 14 хворих на рак прямої кишки в плановому порядку виконана операція Гартмана в 1 випадку (7,14 %), передня резекція прямої кишки з превентивною колостомою – в 1 хворого (7,14 %), розвантажувальна колостомія виконана у двох (14,29 %) пацієнтів і черевно-проміжнісна екстирпація прямої кишки проведена в одного (7,14 %) хворого. При декомпенсованій кишковій непрохідності в екстреному випадку після короткотривалої доопераційної підготовки 4 (28,57 %) хворим була виконана розвантажувальна колостомія, іншим виконувалась операція Гартмана (35,71 %). Безперечними позитивними моментами останньої операції є одночасне видалення первинної пухлини й усунення кишкової непрохідності, при цьому виникають позитивні умови для підготовки та виконання другого етапу хірургічного втручання – відновлення кишкової безперервності.

Характер хірургічних утручань залежно від ступеня вираженості симптомів кишкової непрохідності у хворих з локалізацією пухлини в лівій частині ободової кишки наведений у табл. 4.5.

Таблиця 4.5

**Залежність виконаних оперативних утручань від ступеня порушення кишкової прохідності у хворих групи порівняння з пухлинами лівої частини ободової кишки**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вид оперативного втручання | Компенсована й субкомпенсована кишкова непрохідність | Декомпенсована кишкова непрохідність | Усього |
| Операція по типу Гартмана | 1 (2,94 %) | 20 (58,82 %) | 21 (61,76 %) |
| Лівостороння геміколектомія | 4 (11,76 %) | 3 (8,82 %) | 7 (20,59 %) |
| Розвантажувальна колостомія | 1 (2,94 %) | 4 (11,76 %) | 5 (14,71 %) |
| Субтотальна колектомія | 0 | 1 (2,94 %) | 1 (2,94 %) |
| Усього | 6 (17,65 %) | 28 (82,35 %) | 34 (100 %) |

Локалізація пухлин у лівій частині ободової кишки та ступінь непрохідності дозволили проведення 21 операції (61,76 %) за типом Гартмана; лівосторонньої геміколектомії у 7 пацієнтів (20,59 %); розвантажувальної колостомії в 5 хворих (14,71 %); субтотальної колектомії в одного пацієнта (2,94 %).

Таким чином, при локалізації первинної пухлини в лівій частині ободової кишки найчастіше виконувалась операція за типом Гартмана (табл. 4.5). Обвідний анастомоз зовсім не використовувався. В одного пацієнта з гострою товстокишковою непрохідністю у зв’язку з деструктивними змінами правих відділів ободової кишки була виконана субтотальна колектомія з формуванням ілеоректоанастомозу.

При локалізації пухлин у правій частині ободової кишки обсяг оперативного втручання залежав від ступеня прохідності товстої кишки, загального стану пацієнтів, супутньої патології та ін. (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Залежність виконання оперативних утручань від ступеня порушення кишкової прохідності у хворих групи порівняння з пухлинами правої частини ободової кишки**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вид оперативних утручань | Компенсована і субкомпенсована непрохідність | Декомпенсована кишкова непрохідність | Усього |
| Правостороння геміколектомія | 2 (33,33 %) | 1 (16,67 %) | 3 (50,0 %) |
| Правостороння геміколектомія з формуванням ілеотрансверзоанастомозу | 1 (16,67 %) | 0 | 1 (16,67 %) |
| Розвантажувальна ілеостома | 1 (16,67 %) | 1 (16,67 %) | 2 (33,33 %) |
| Усього | 4 (66,67 %) | 2 (33,33 %) | 6 (100 %) |

Чотири пацієнти мали пухлини в правій частині ободової кишки з субхронічною кишковою непрохідністю. Вони були госпіталізовані та прооперовані планово. Два пацієнти були доставлені до клініку ургентно й мали декомпенсовану обтураційну кишкову непрохідність. Найбільш частим операційним утручанням при правосторонній непрохідності ободової кишки були правостороння або розширена геміколектомія (табл. 4.6). Розвантажувальна ілеостома була виконана одному пацієнту похилого віку, що мав супутню серцево-судинну патологію.

Результати залежності виконання оперативних утручань від ступеня порушення кишкової прохідності у хворих з пухлинами товстої кишки свідчать, що операція Гартмана або за типом Гартмана була виконана у 27 пацієнтів (50,0 %); передня резекція прямої кишки з превентивною колостомою – в 1 (1,85 %); розвантажувальна колостомія – у 11 (20,37 %); черевно-проміжнісна екстирпація прямої кишки – у 1 (1,85 %); лівостороння геміколектомія – у 7 (12,96 %); субтотальна колектомія – у 1 (1,85 %); правостороння геміколектомія – у 3 (5,56 %); правостороння геміколектомія з формуванням ілеотранверзоанастамозу – у 1 (1,85 %) і розвантажувальна ілеостома – в 1 (1,85 %) (табл. 4.7).

Найбільш частими оперативними втручаннями були операція Гартмана (50,0 %); розвантажувальна колостомія (20,37 %); лівостороння геміколектомія (12,96 %) і правостороння геміколектомія (5,56 %). Найменш частими оперативними втручаннями були передня резекція прямої кишки, черевно-промежинна екстирпація прямої кишки, субтотальна колектомія та правостороння геміколектомія з формуванням ілеотранверзоанастамозу.

Таблиця 4.7

**Результати залежності оперативних утручань від ступеня порушення кишкової прохідності у хворих групи порівняння з пухлинами товстої кишки**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Вид оперативних утручань | Рак прямої кишки | Пухлини лівої частини ободової кишки | Пухлини правої частини ободової кишки | Усього оперативних утручань |
| Операція Гартмана або за типом Гартмана | 6 (11,11 %) | 21 (38,89 %) | - | 27 (50,0 %) |
| Передня резекція прямої кишки з превентивною колостомою | 1 (1,85 %) | - | - | 1 (1,85 %) |
| Розвантажувальна колостомія | 6 (11,11 %) | 5 (4,26 %) | - | 11 (20,37 %) |
| Черевно-промежинна екстирпація прямої кишки | 1 (1,85 %) | - | - | 1 (0,94 %) |
| Лівостороння геміколектомія | - | 7 (12,96 %) | - | 7 (12,96 %) |
| Субтотальна колектомія | - | 1 (1,85 %) | - | 1 (1,85 %) |
| Правостороння геміколектомія | - | - | 3 (5,56 %) | 3 (5,56 %) |
| Правостороння геміколектомія з формуванням ілеотранверзоанастамозу | - | - | 1 (1,85 %) | 1 (1,85 %) |
| Розвантажувальна ілеостома | - | - | 2 (3,70 %) | 2 (3,70 %) |
| Усього | 14 (25,93 %) | 34 (62,96 %) | 6 (11,11 %) | 54 (100 %) |

**4.3. Особливості хірургічної тактики і лікування хворих основної групи**

Усім хворим основної групи, незалежно від ступеня тяжкості перебігу гострої товстокишкової непрохідності, проводилася консервативна терапія, що включала декомпресію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту; очисні клізми; інфузійну терапію, корекцію електролітних і білкових порушень; корекцію супутніх захворювань; антибактеріальну терапію.

Уже в ході обстеження у 4 (7,67 %) хворих вдалося домогтися купіювання явищ порушення кишкової прохідності за допомогою консервативних заходів. Важливо підкреслити, що у всіх цих хворих була зареєстрована компенсована форма ГНТК.

У трьох хворих з гострою непрохідністю правої половини товтої кишки використана методика трансназальної інтубації тонкої кишки без лапаротомного доступу шляхом використання мініінвазивних ендоскопічних та рентгенологічних технологій з метою ефективного дренування та очищення тонкої кишки та привідного відділу ободової кишки з метою купіювання гострих явищ обтураційної непрохідності з подальшим проведенням у найкоротші строки після інтенсивної підготовки хворого радикального хірургічного втручання.

В одному випадку вирішення поставленого завдання досягалося тим, що проводили трансоральну ентероскопію з одночасним проведенням ендоскопічного лаважу тонкої кишки.

Після досягнення термінального відділу тонкої кишки в тонку кишку заводили провідник, по якому проводилась інтубація тонкої кишки трансназальним зондом під контролем рентгентелебачення за рентгенконтрасними мітками на зонді. Декомпресію і промивання тонкої кишки проводили через двопросвітний зонд (рис. 4.1).



Рисунок 4.1 Трансоральна ентероскопія (хворий Н., 60 років).

В інших двох випадках використана наша авторська методика, при якій в стандартній фірмовій двобалонній системі (трубці) для ентероскопії перед інтубацією додатково виконували отвори для декомпресії, а після досягнення необхідного відділу тонкої кишки ентероскоп витягувався, а інтубаційна трубка слугувала в подальшому з метою декомпресії (рис. 4.2).



Рисунок 4.2 Трансоральна ентероскопія з інтубацією тонкої кишки трансназальним зондом (хворий П., 66 років).

Після компенсації явищ кишкової непрохідності та мінімальної стабілізації систем гомеостазу у ранній відстрочений період проводилася лапаротомія з видаленням пухлини відповідно до принципів онкологічної радикальності.

Запропонований спосіб дозволив у 3 випадках здійснити інтубацію тонкої кишки, провести адекватну декомпресію привідних відділів кишковика без травматичного втручання, а після стабілізації стану хворого провести радикальне оперативне втручання.

В інших хворих неефективність консервативної терапії потребувала виконання екстрених операцій. Термінові малоінвазивні ендоскопічні та відкриті оперативні втручання виконані 45 (86,54 %) пацієнтам. У 3 (5,77 %) хворих виконано відкриті оперативні втручання: у 2 – операція Гартмана, в 1 – сигмостомія за Майдлем. В інших 42 хворих з ГНТК застосовано метод ендоскопічного стентування зони пухлинної стриктури.

У наших спостереженнях були використані нітинолові колоректальні стенти, що саморозширюються, фірм «HANAROSTENT, M. I. Tech» - у 19 випадках та «Вoston Scientific» - у 23 випадках. Принципової різниці в будові стентів ми не відмітили.

Загальними критеріями відбору пацієнтів з ГНТК для колоректального стентування були обтураційна кишкова непрохідність, у тому числі декомпенсована; наявність тяжких супутніх захворювань у стадії декомпенсації, що обумовлюють непереносимість або високий ризик хірургічного втручання; дисемінація пухлинного процесу; технічна можливість проведення провідника (просвіт не менше 25 мм); звуження просвіту кишки в зоні пухлинної стриктури як мінімум до діаметра стента.

Протипоказання до проведення колоректального стентування при ГНТК: підозра на перфорацію пухлини; рак нижньоампулярного відділу прямої кишки, агональний стан хворого.

У таблиці 4.8 представлені нозологічні форми, що спричинили розвиток гострої обтураційної непрохідності товстої кишки в групі хворих, котрим проведено стентування.

Таблиця 4.8

**Розподіл хворих основної групи, котрим проведено стентування,**

**згідно з нозологічними форм ами ГНТК**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Нозологія | Основна група | |
| n | % |
| Рак печінкового кута ободової кишки | 1 | 1,92 |
| Рак поперечно-ободової кишки | 2 | 3,85 |
| Рак селезінкового кута ободової кишки | 2 | 3,85 |
| Рак низхідної ободової кишки | 7 | 13,46 |
| Рак сигмоподібної кишки | 19 | 36,54 |
| Рак прямої кишки | 11 | 21,15 |
| Усього | 42 | 80,77 |

Колоректальне стентування проводилося в рентгенхірургічній операційній під час відеоендоскопічної колоноскопії та при періодичному рентгенівському контролі за допомогою ангіографічної установки. Ураховуючи тяжкість соматичного стану пацієнтів усі стентування проведено під анестезіологічним моніторингом та із застосуванням внутрішньовенної седації. Колоноскоп підводили до місця звуження, проводячи по ходу просування в проксимальному напрямку лаваж товстої кишки за допомогою ендоскопічної помпи.

Після достатньої очистки постстриктурного відрізку товстої кишки зону звуження контрастували рідким водорозчинним контрастом, визначаючи його топіку і протяжність. На наступному етапі під візуальним ендоскопічним контролем за зону звуження проводили металізований провідник діаметром 2,5 – 3,8 мм з гнучким дистальним кінцем. Точність проведення провідника в зоні пухлинного звуження та проксимальніше останнього контролювали рентгенологічно. Після цього за допомогою колоноскопічної візуалізації та рентгеноскопії встановлювали систему доставки колоректального стента в зону пухлинного звуження. У 6 випадках використано стенти на коротких системах доставки, що застосовували при стентуванні прямої і сигмоподібної кишок (рис. 4.3).

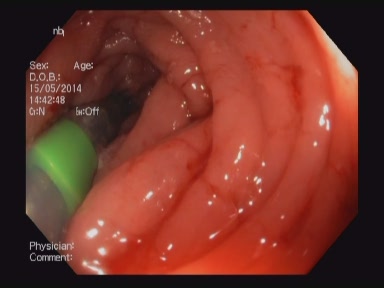


Рисунок 4.3 Застосування системи доставки

У даному випадку система доставки мала діаметр 6-8 мм, проводилася по провіднику паралельно ендоскопічному апарату, менш гнучка, менш приємна у використанні, але й відповідно мала меншу собівартість та потребувала провідник значно меншої довжини (достатньо 160 см).

В інших 36 випадках ми застосовували стенти на вузьких системах доставки, що проводилися через біопсійний канал колоноскопа, потребуючи використання жорстких і наджорстких провідників довжиною 400 – 450 см. Зазвичай ці стенти й провідники становили обладнання значно вищої цінової категорії.

У 33 випадках стентуванню передувала превентивна ендоскопічна балонна дилатація зони пухлинної стриктури (рис. 4.4).

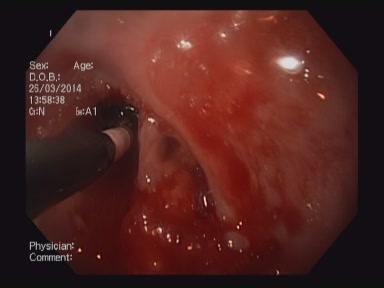


Рисунок 4.4 Ендоскопічна балонна дилатація зони пухлинної стриктури

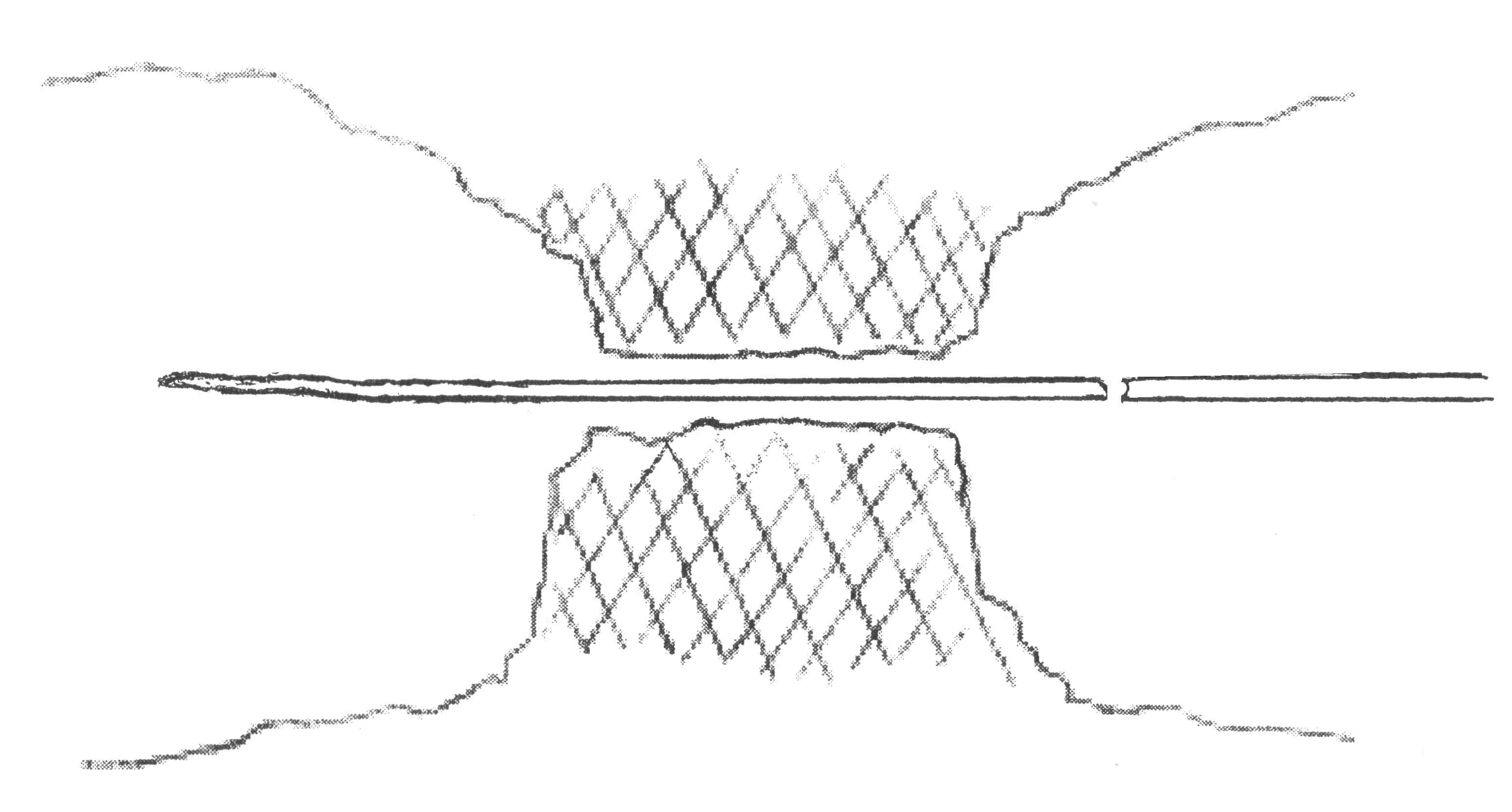
Повнота та швидкість розкриття нітинолового колоректального стента проводилася під ендоскопічним та рентгентелевізійним контролем. Відновлення прохідності товстої кишки перевірялося відразу після стентування шляхом візуалізації надходження кишкового вмісту.

Миттєве проведення колоноскопа проксимальніше стента відразу після стентування вважаємо недоцільним з огляду на те, що стент не розкривається негайно після установки й насильницьке проведення апарата, може призвести до його дислокації або ж навіть пошкодження товстої кишки.

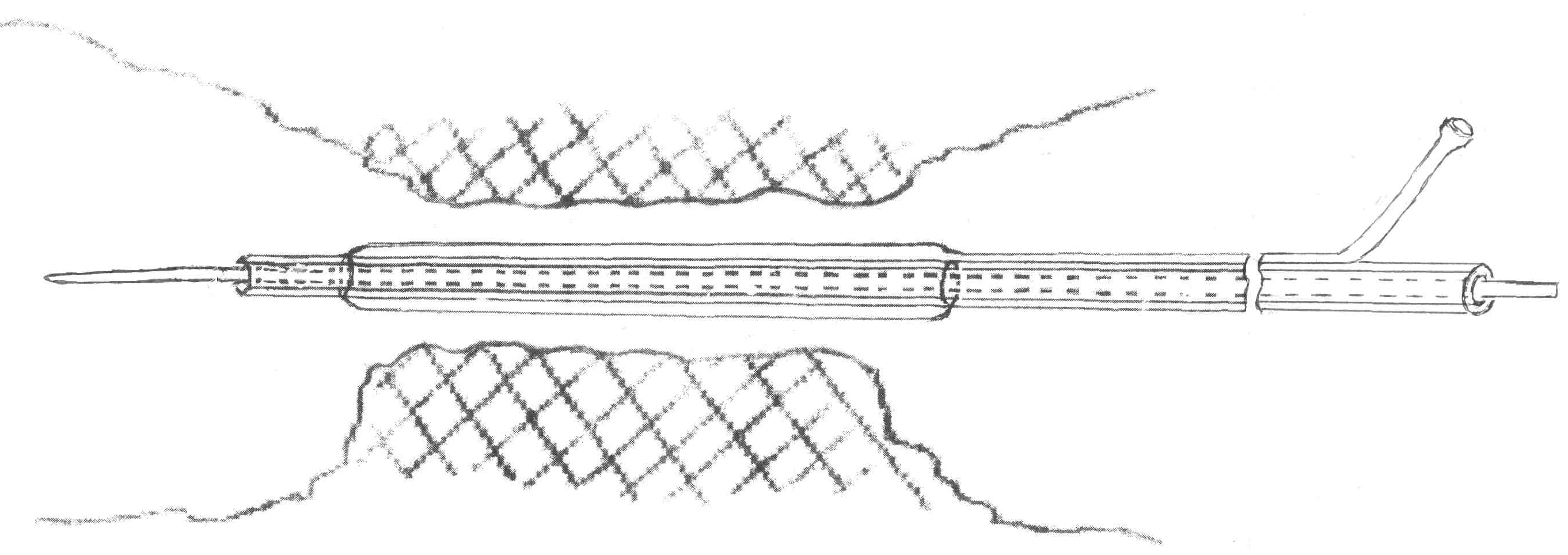
Повнота та швидкість розкриття нітинолового колоректального стента проводилася під ендоскопічним та рентгентелевізійним контролем. Відновлення прохідності товстої кишки перевірялося відразу після стентування шляхом візуалізації надходження кишкового вмісту. Миттєве проведення колоноскопа проксимальніше стента відразу після стентування вважаємо недоцільним з огляду на те, що стент не розкривається негайно після установки й насильницьке проведення апарата, може призвести до його дислокації або ж навіть пошкодження товстої кишки.

На технолію малоінвазивного лікування гострої обтураційної непрохідності товстої кишки (рис. 4.5), колективом авторів ДУ «ІЗНХ імені В.Т. Зайцева НАМН України» отримано патент на винахід України (№ 112562 від 26.12.2016р.).

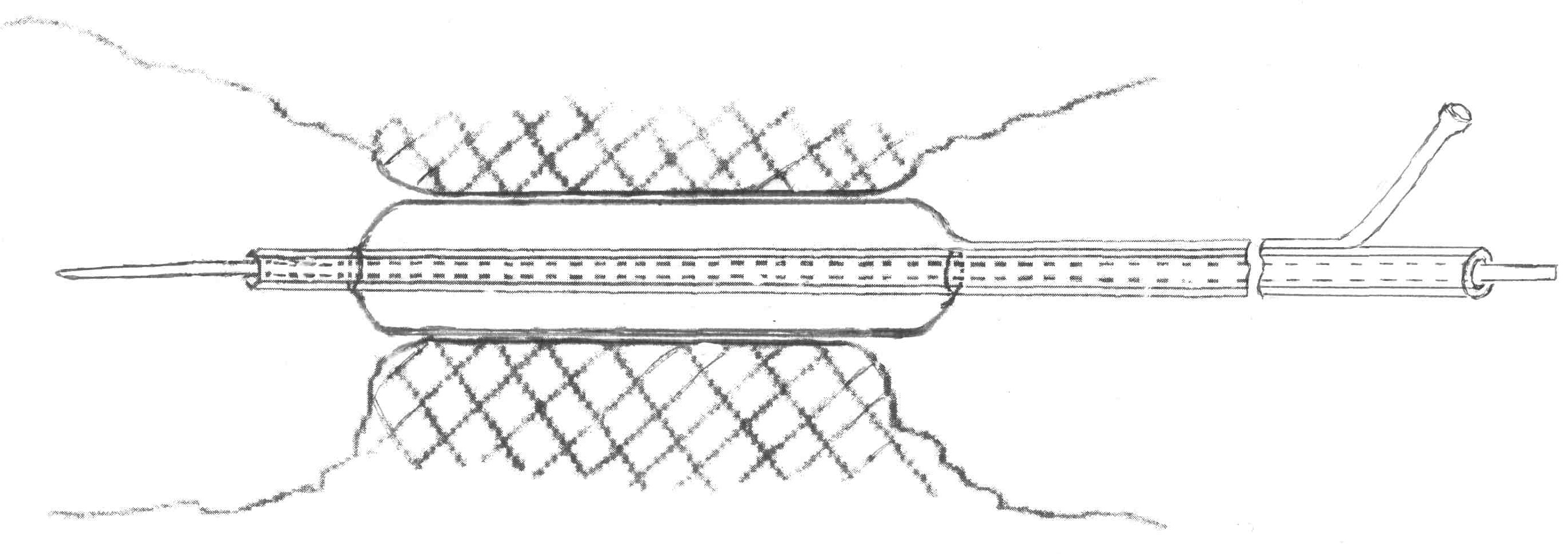
а)



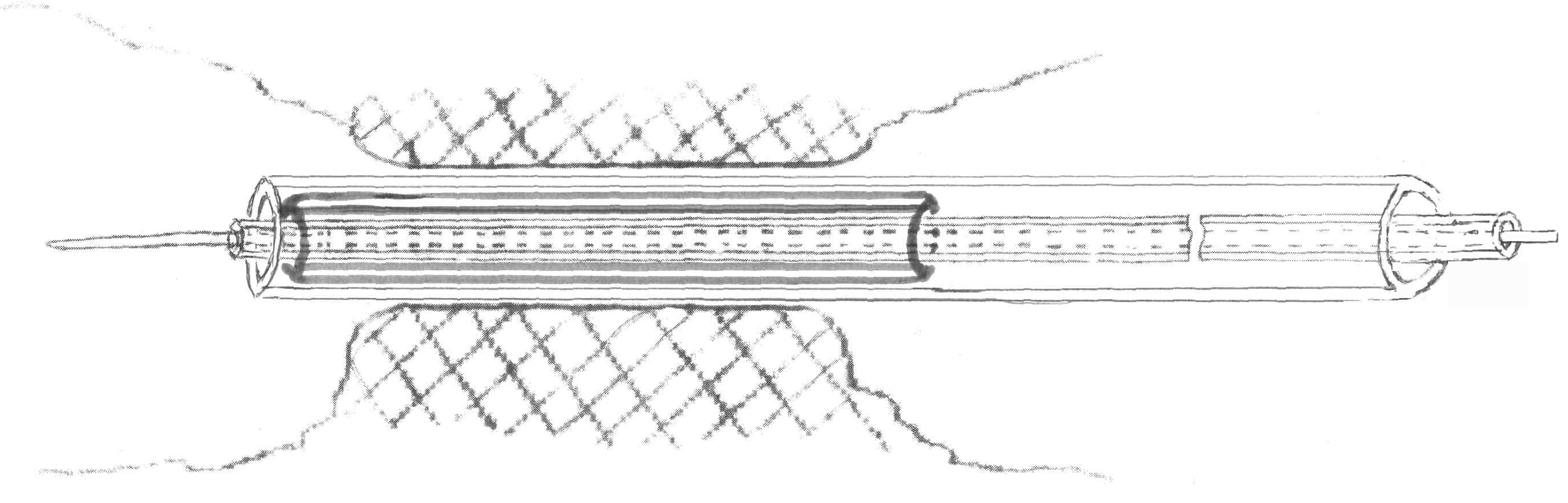
б)



в)



г)



д)

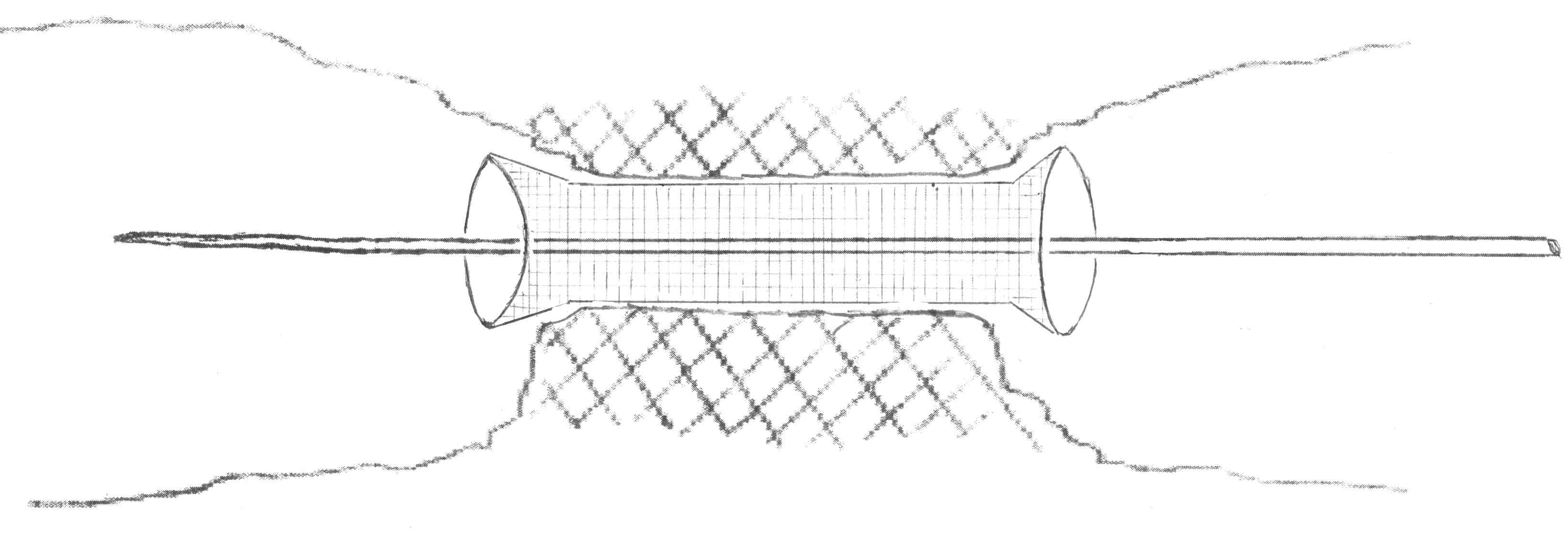


Рисунок 4.5 Колоректальне стентування з балонною дилатацією зони пухлинної стриктури (Патент № 112562 от від 25.10.2016р.): а) проведення провідника за зону пухлинної стриктури; б) доставка балонного дилататора в зону пухлинної стриктури; в) ендоскопічна балонна дилатація пухлинної стриктури; г) доставка стента на доставочному пристрої в зону пухлинної стриктури; д) стент, встановлений в зону пухлинної стриктури до видалення провідника

На 4-ту добу після стентування з метою оцінки ефективності функціонування стента й виключення його дислокації виконувалася іригоскопія. При правильному розташуванні колоректального стента контрастування товстої кишки разом зі стентом здійснювалося вільно. Також у післяопераційному періоді протягом 3-6-ти діб пацієнтам проводилася корекція водно-електролітних і білкових порушень, анемії, лікування супутніх захворювань (рис. 4.6).



Рисунок 4.6 Розкритий стент у зоні пухлини (хворий Н., 62 роки).

Характер проведених оперативних утручань після купіювання ознак гострої непрохідності товстої кишки, передопераційної підготовки та проведення хіміо- та рентгентерапії свідчать, що одномоментна резекція сигмоподібної кишки з формуванням десцендоректоанастомозу виконана у 8 пацієнтів (18,6 %); комбіновані оперативні втручання (резекція сегменту ободової кишки і зачепленого органа - сечовий міхур, тонка кишка, придатки, чи в поєднанні з гемігепатектомією) – у 7 (16,3 %); операція Гартмана або за типом Гартмана – у 6 (14,0 %); лівобічна геміколектомія з формуванням трансверзоректоанастомозу – у 4 (9,3 %); передня резекція прямої кишки з формуванням десцендоректоанастамозу – у 4 (9,3 %); правобічна геміколектомія з формуванням ілеотрансверзоанастомозу – у 3 (7,0 %); резекція поперечно-ободової кишки – у 2 (4,7 %); субтотальна резекція ободової кишки – у 2 (4,7 %); секторальна резекція прямої кишки і анального сфінктеру – у 1 (2,3 %); трансанальна резекція нижньоампулярного відділу прямої кишки з формуванням ректоанального анастомозу – у 1 (2,3 %); типова черевно-анальна резекція прямої кишки з низведенням ободової кишки в анальний канал – в 1 (2,3 %); черевно-проміжнісна екстирпація прямої кишки з низведенням ободової кишки в рану проміжності і формуванням серозно-м’язової манжетки в ділянці промежинної колостоми – в 1 (2,3 %); евісцерація таза – у 1 (2,3 %); черевно-проміжнісна екстирпація прямої кишки – в 1 (2,3 %) (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

**Характер відкритих оперативних утручань у хворих основної групи у відстроченому періоді**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Вид оперативних утручань | Рак прямої кишки | Пухлини лівої частини ободової кишки | Пухлини правої частини ободової кишки | Усього оперативних утручань |
| Одномоментна резекція сигмоподібної кишки, десцендоректоанастомоз | - | 8 (18,6 %) | - | 8 (18,6 %) |
| Комбіновані оперативні втручання (резекція сегменту ободової кишки і зачепленого органа -сечовий міхур, тонка кишка, придатки, чи в поєднанні з гемігепатектомією) | - | 7 (16,3 %) | - | 7 (16,3 %) |
| Операція Гартмана або за типом Гартмана | 1 (2,3 %) | 5 (11,6 %) | - | 6 (14,0 %) |
| Лівобічна геміколектомія, трансверзоректоанастомоз | - | 4 (9,3 %) | - | 4 (9,3 %) |
| Передня резекція прямої кишки | 4 (9,3 %) | - | - | 4 (9,3 %) |
| Правобічна геміколектомія, ілеотрансверзоанастомоз | - | - | 3 (7,0 %) | 3 (7,0 %) |
| Резекція поперечно-ободової кишки | - | - | 2 (4,7 %) | 2 (4,7 %) |
| Субтотальна резекція ободової кишки | - | 1 (2,3 %) | 1 (2,3 %) | 2 (4,7 %) |
| Десцендоректоанастомоз | - | 1 (2,3 %) | - | 1 (2,3 %) |
| Секторальна резекція прямої кишки й анального сфінктера | 1 (2,3 %) | - | - | 1 (2,3 %) |
| Трансанальна резекція нижньоампулярного відділу прямої кишки з формуванням ректоанального анастомозу | 1 (2,3 %) | - | - | 1 (2,3 %) |
| Типова черевно-анальна резекція прямої кишки з низведенням ободової кишки в анальний канал | 1 (2,3 %) | - | - | 1 (2,3 %) |
| Черевно-промежинна екстирпація прямої кишки з низведенням ободової кишки в рану проміжності і формуванням серозно-м’язової манжетки | 1 (2,3 %) | - | - | 1 (2,3 %) |
| Евісцерація таза | 1 (2,3 %) | - | - | 1 (2,3 %) |
| Черевно-промежинна екстирпація прямої кишки | 1 (2,3 %) | - | - | 1 (2,3 %) |
| Усього | 11 (25,6 %) | 26 (60,5 %) | 6 (14,0 %) | 43 (100 %) |

Результатом встановлення колоректальних стентів було відновлення кишкової прохідності у 42 хворих. В одному спостереженні під час стентування сталася перфорація стінки сигмоподібної кишки в зоні некрозу пухлини. Ускладнення потребувало ургентного оперативного втручання - операції Гартмана. Протягом перших двох років (на етапі освоєння методики) в 5 випадках (11,90%) спостерігалася дислокація колоректальних стентів. У всіх випадках вдавалося коригувати їх положення за допомогою ендоскопічних методів.

Окремо слід зазначити, що при колоректальному стентуванні непокритими стентами дислокації не спостерігалося. Тривалість життя у некурабельних хворих становила від 3 до 16 міс. У 33 випадках (63,46 %) хворим після купіювання явищ гострої обтураційної непрохідності товстої кишки й компенсації кардіальної патології виконано радикальні оперативні втручання.

Технічного успіху при стентуванні досягнуто в 100% випадків. Це пов'язано з тим, що при попередньо виконуваній колоноскопії оцінювалася можливість проведення провідника проксимальніше пухлини, також проводився ретельний вибір колоректального стента з урахуванням локалізації пухлини, протяжності пухлинного стенозу. Рання післяопераційна летальність при даній методиці становила 1 випадок (1,9%).

Некурабельні хворі (9 пацієнтів) у стабільному стані були виписані зі стаціонару під нагляд хірурга й онколога для паліативного лікування.

**Аналіз отриманих результатів та їх обговорення**

Проблема лікування та прогнозування перебігу колоректального раку в багатьох країнах світу, у тому числі Україні, набуває значної актуальності. Особливе занепокоєння останнім часом викликає збільшення ускладнених форм КРР, у першу чергу, обтураційна товстокишкова непрохідність, що обмежує можливість оперативного й хіміопроменевого лікування.

Незважаючи на позитивну динаміку й прогрес у лікуванні КРР, актуальною проблемою залишається обґрунтування комплексного підходу до тактики та обсягу індивідуальних хірургічних утручань залежно від рівнів ендогенної інтоксикації.

Вивчення й комплексна оцінка стану ендогенної інтоксикації у хворих на рак товстої кишки, ускладненим обтураційною непрохідністю, дає змогу для обґрунтування диференційованого алгоритму патогенетичного лікування й розроблення індивідуальної тактики та об’єму оперативного втручання, що має важливе значення для прогнозування операційних і післяопераційних ускладнень і виживання хворих.

Об’єктом дослідження був колоректальний рак, ускладнений товстокишковою обтураційною непрохідністю. Проведено аналіз безпосередніх і віддалених результатів лікування 106 хворих на рак товстої кишки. Усі хворі надійшли до стаціонару за екстреними показаннями – обтураційна товстокишкова непрохідність на тлі пухлинного процесу або ж поєднання її з іншими ускладненнями (кровотеча, перифокальне запалення, абсцес та ін.). Середній вік хворих становив 68,5±7,9 року. За статтю хворі розподілились так – 47 жінок (43,34 %) та 59 чоловіків (55,66 %). Вік усіх пацієнтів знаходився в межах від 43 до 79 років. Найбільша частина хворих перебувала у вікових групах від 60 до 79 років.

Згідно з локалізацією пухлинного процесу в товстій кишці всі хворі були розподілені на три групи: перша група – це хворі з локалізацією пухлини в прямій кишці (27 пацієнтів; 25,47 % від усіх хворих на КРР); друга група включала хворих на пухлини лівої половини ободової кишки (66 пацієнтів; 62,25 %); третя група була представлена пацієнтами з пухлинами правої половини ободової кишки (13 пацієнтів; 12,26 %).

При гістологічному дослідженні препаратів пухлини визначені аденокарциномами різного рівня диференціювання. Найчастіше зустрічалися помірнодиференційовані аденокарциноми 57,54 %, високодиференційовані спостерігались у 23,58 %, потім низькодиференційовані − у 15,09 % і недиференційовані − у 3,77 %

При дослідженні росту пухлини, згідно з класифікацією В.Д. Федорова і співавт. (1985), встановлено переважно змішаний (44,33 %) та ендофітний типи росту пухлини. Екзофітний тип визначався у 16,98 % хворих. Дослідні групи хворих за характером росту пухлини статистично не відрізнялися поміж собою.

Поширеність пухлинного процесу оцінювали відповідно до загальноприйнятої класифікації (TNM сьомого видання, 2009).. Усі хворі з кишковою непрохідністю мали за поширеністю ІІ, ІІІ і IV стадії пухлинного процесу. Пацієнти з І стадією пухлинного росту до дослідження не включалися.

Найбільша кількість хворих із третьою стадією пухлинного процесу спостерігалась як серед чоловіків (55,93 %), так і серед жінок (65,95 %); друга стадія розвитку пухлин у чоловіків становила 30,50 %, у жінок 21,28 %, в інших випадках констатована четверта стадія.

Значну частку становили хворі без метастатичного ураження реґіонарних лімфатичних вузлів (26,42 %). Ураження лімфатичних вузлів відмічалось у 78 пацієнтів, що становило 73,58 %. У 13 хворих констатовано наявність віддалених метастазів у печінку «М1», що становило 12,26 %.

Розподіл пацієнтів за віком і статтю показав, що більше ніж 90 % хворих – це люди старше 50 років, а 71,6 % – це люди похилого й старечого віку. Хірургічне втручання для даної категорії хворих поєднане з певним спектром супутніх захворювань, які є у пацієнтів. Супутня патологія відзначена у 104 хворих. У значної кількості хворих зареєстровано два і більше хронічних захворювання. Частота й характер супровідної патології наведені в табл. 2.8. Аналіз свідчить, що найбільший відсоток із супутньою патологією складають хворі на серцево-судинні захворювання (57,54 %); суттєва кількість хворих страждала на захворювання дихальної системи (11,32 %); жовчнокам’яну хворобу (3,77 %); варикозне розширення вен (10,37 %); цукровий діабет (4,71 %); захворювання нервової системи (3,77 %) та сечовивідної системи (2,83 %).

Клінічна характеристика першої групи (хворі на пухлини прямої кишки) свідчила, що основним ускладненням була обтураційна непрохідність товстої кишки. У 16 пацієнтів (59,26 %) відмічалася декомпенсована, а в 9 пацієнтів – субкомпенсована товстокишкова непрохідність. Кровотечу спостерігали у 2 пацієнтів з компенсованою, у 5 – з субкомпенсованою та у 2 пацієнтів з декомпенсованою кишковою непрохідністю; мікроперфорацію пухлини з формуванням параректального абсцесу спостерігали в 1 пацієнта з декомпенсованою обтураційною непрохідністю товстої кишки.

Із 106 хворих на КРР у 66 пацієнтів патологічний процес мав локалізацію в лівій частині ободової кишки (селезінковий кут поперечно-ободової кишки, низхідна ободова й сигмоподібна кишка, ректосигмоїдний відділ товстої кишки). У 53 хворих (80,3 %) відмічалася декомпенсована, а в 9 пацієнтів (13,63 %) – субкомпенсована клінічна форма обтураційної товстокишкової непрохідності, в інших – компенсована. Серед ускладнень спостерігали перфорацію у 2 випадках, в одного з яких – з формуванням параколітичного абсцесу, у 13 – гостру кишкову кровотечу.

До третьої групи пацієнтів були включені хворі на КРР, у яких патологічний процес розвивався в правій частині ободової кишки. Таких пацієнтів нараховувалося 13, серед них 8 осіб (61,53 %), у яких спостерігали інші гострі ускладнення: кровотечу – у 7, мікроперфорацію з формуванням абсцесу – в одного з них.

Аналіз матеріалів свідчив, що у хворих на колоректальний рак за умов формування товстокишкової непрохідності розвиваються паралельно й інші симптоми, які ускладнюють перебіг даного захворювання. Найменша кількість ускладнень спостерігається при компенсованій обтураційній товстокишковій непрохідності. При субкомпенсованій та декомпенсованій клінічних формах обтураційної непрохідності зростають як кількісні показники, так і види ускладнень.

Дослідження клінічних форм непрохідності виявили, що при компенсованій обтураційній товстокишковій непрохідності ускладнення у вигляді кровотечі, запалення, абсцесів зустрічаються у 5 хворих, що становить близько 2/3 (62,50 %) пацієнтів даної клінічної форми захворювання. Аналіз субкомпенсованої клінічної обтураційної непрохідності товстої кишки свідчить про те, що в кожного другого пацієнта розвивається додатково одне ускладнення у вигляді кровотечі чи перфорації. При декомпенсованій обтураційній непрохідності товстої кишки лише в кожного дев’ятого пацієнта можлива наявність супутніх ускладнень, що є ознакою прихованого перебігу захворювання протягом тривалого часу, аж до виникнення гострої декомпенсованої кишкової непрохідності, що диктує необхідність включити даних хворих до групи ризику.

Декомпенсована легкого ступеня тяжкості гостра обтураційна непрохідність була діагностована в одного пацієнта з пухлиною правої половини ободової кишки, у 4 – з пухлинами лівої половини ободової кишки та 2 – з пухлинами прямої кишки. Декомпенсована середнього ступеня тяжкості гостра обтураційна непрохідність була діагностована у 45 хворих з пухлинним процесом у лівій половині ободової кишки, у 12 – прямої кишки та одного з пухлиною в правій половині ободової кишки. Декомпенсована тяжкого ступеня тяжкості гостра обтураційна непрохідність була діагностована у 4 хворих з пухлинами лівої половини ободової кишки та у 2 – з пухлинами прямої кишки.

Комплексне обстеження пацієнтів, хворих на колоректальний рак, ускладнений обтураційною кишковою непрохідністю, складалося з трьох етапів: доопераційного (який включав вивчення анамнестичних і клінічних даних, фізикальне обстеження пацієнтів, загально-клінічних і біохімічних показників, результатів інструментальних методів обстеження, морфологічного дослідження біоптату пухлини), інтраопераційного (який передбачав візуальне оцінювання ступеня поширення пухлинного процесу) і післяопераційного (кінцевий гістологічний аналіз операційного матеріалу й узагальнення всіх отриманих даних на етапах діагностики, лікування й встановлення прогнозу виживання хворих).

Програма досліджень передбачала вивчення стану інтегративних систем контролю гомеостазу (імунної, нервової, ендокринної) та основних видів обміну речовин (білковий, вуглеводний, мінеральний, ліпідний, нуклеїновий). При цьому, велике значення мало вивчення показників ендогенної інтоксикації та біоенергетичних процесів як важливих компонентів прогнозування лікування й виживання хворих.

Аналіз показників метаболізму в крові хворих на КРР показав, що для визначення ранніх стадій росту пухлини найбільш вірогідними показниками є МСМ, Г-6-ФДГ, катіонний білок, білковий спектр, мелатонін та серотонін. Комплексна оцінка метаболічних показників свідчить про патогенетичну роль білкового обміну й окислювально-відновлювальних процесів у механізмах формування колоректального раку, який розвивається на тлі глибоких порушень інтегративних систем контролю гомеостатичної функції організму. Критеріально-значущими показниками в діагностиці ранніх стадій (ІІ ст.) пухлини кишковика є рівень катіонного білка, вміст мелатоніну, серотоніну, кортизолу й активність Г-6-ФДГ; у діагностиці ІІІ стадії раку критеріально значущими показниками є протеїнограма, активність Г-6-ФДГ, вміст катіонного білка, мелатоніну й серотоніну. Дані проведених досліджень свідчать про те, що моніторингові метаболічні показники повинні включати вивчення обміну триптофану, рівня МСМ, катіонного білка, мієлопероксидази, гаптоглобіну, білкового спектра крові з аналізом корелятивного зв’язка між показниками.

Результати вивчення стану ерготропної функції показали, що зменшення екскреції КА корелює з тяжкістю перебігу хвороби і може бути прогностичним критерієм ефективності хірургічного лікування. Аналіз свідчить, що хвороба має перебіг на тлі пригнічення усіх метаболічних процесів і зниження всіх захисних резервів та потребує метаболічної корекції ерготропної й трофотропної функції організму.

Дослідження гормонального обміну показали, що незалежно від стадії розвитку пухлини, прогностично значущими були показники рівнів кортизолу й мелатоніну, які свідчили про значну напругу захисних резервів організму та дисфункцію всієї нейроендокринної системи. У пацієнтів з IV стадією пухлинного процесу ендокринні порушення були більш виразні, ніж у тих, хто мав третю стадію, та спричиняли значне зниження регуляторних та обмінних процесів.

Аналіз результатів вивчення динаміки активності дезамінування показав, що моніторинговим показником ефективності лікування може бути рівень серотоніну в плазмі крові, а показником ступеня тяжкості перебігу обтураційної товстокишкової непрохідності при КРР, рівень дофаміну. Хірургічне лікування хворих деякою мірою приводить до позитивної динаміки показників, але вони залишаються вірогідно відмінними від аналогічних показників умовно-здорових людей.

Вивчення обміну амінокислот у хворих на КРР свідчило, що ці зміни стосувалися множинних шляхів обміну амінокислот і відображали стан дисфункції процесів кооперативної взаємодії окислювальних реакцій і відновних синтезів. Результати вивчення виявили значні порушення пулу вільних плазмових амінокислот, які дозволяють судити про розвиток дисметаболічних процесів, тканинної гіпоксії та зниження окисного фосфорилювання. Динаміка вільних плазмових амінокислот є прогностично значущим показником, який характеризує напрямок метаболічних процесів і ступінь тяжкості захворювання, що є важливим діагностичним критерієм при диференційованому підході до обґрунтування патогенетичної терапії та обсягу хірургічного втручання.

Дослідження імунологічної резистентності хворих на КРР виявили пригнічення неспецифічної резистентності організму, що характеризувалося зниженням фагоцитарної активності нейтрофілів, бактерицидності шкірних покривів, високомолекулярних циркулюючих імунних комплексів на тлі зростання аутофлори шкірних покривів, середньо- і низькомолекулярних пептидів. Такі зміни супроводжувалися розвитком ендогенної інтоксикації, еритропенією, лейкопенією та метгемоглобінемією.

Аналіз динаміки обміну іонів металів у біологічних середовищах свідчить про спряженість їх обміну. У ході дослідження з’ясовано, що зниження іонів натрію в сечі більше, ніж у 4 рази, і підвищення концентрації іонів міді більше, ніж у 2 рази, може бути несприятливим показником перебігу обтураційної товстокишкової непрохідності. Вони можуть виступати критеріально значущими показниками оцінки ступеня тяжкості захворювання.

Аналіз стану мікробіоценозу кишковика і рівнів ендогенної інтоксикації у хворих на КРР при обтураційній непрохідності пухлинного ґенезу й узагальнення отриманих результатів дозволили зробити такі висновки. Рак товстого кишковика супроводжується пригніченням захисної й активацією умовно-патогенної мікрофлори, якій властива пробластомна дія, що потенціює розвиток канцерогенезу. Провідним метаболічним профілем мікробіоценозу при раку товстого кишковика є амінний тип, що супроводжується накопиченням біогенних амінів – метиламіну, серотоніну й гістаміну. Пацієнти, у яких мікробіоценоз кишковика має амінний метаболічний тип, можуть бути групою ризику розвитку КРР. Колоректальний рак має перебіг на тлі дисбіозу шлунково-кишкового тракту та порушення бар'єрної функції товстого кишковика, що супроводжується збільшенням його проникності й зміною метаболічної активності залозистого апарату й функції травлення, що може виступати найважливішою ланкою індукції канцерогенезу й зниження специфічної та неспецифічної імунологічної резистентності організму. В усіх випадках відзначається спряженість профілю мікробіоценозу, бар'єрної функції кишковика та рівня ендогенної інтоксикації. Основними патогенетичними ланцюгами розвитку колоректального раку може бути хронічне запалення й активація пробластомної мікрофлори кишковика, індукція вільнорадикальних процесів, виснаження антиоксидантної системи, накопичення токсичних метаболітів, розвиток мембранної патології та перетворення нормальної клітини на малігнізовану. Прогностично значущим показником оцінки ступеня тяжкості захворювання може бути інтенсивність біохемілюмінесценції сироватки крові. Діагностичним критерієм визначення передракового метаболічного стану може слугувати інтенсивність фосфоресценції, що дозволяє виявити зміни конформаційної структури білків сироватки крові до появи пухлинного росту, це має важливе профілактичне діагностичне й прогностичне значення для онкології.

Аналіз результатів дослідження свідчить про те, що в умовах розвитку канцерогенезу спостерігається зрив захисно-компенсаторних механізмів, спрямованих на забезпечення гомеостазу, які сталися в результаті тривалої активації вільнорадикальних процесів, перекисного окиснення ліпідів і окислювальної модифікації складних макромолекул (білки, нуклеїнові кислоти та ін.), що неминуче спричиняє порушення ядерно-цитоплазматичної взаємодії і контролю регуляції метаболізму.

Одним з провідних патогенетичних механізмів формування КРР є порушення енергетики біохімічних і метаболічних процесів і мембранна патологія клітини, які обумовлюють прискорення старіння організму й потенціюють активацію та індукцію канцерогенезу. Індукована Н2О2 БХЛ і електрокінетичні властивості клітинних ядер можуть бути використані для діагностики ступеня тяжкості захворювання, обґрунтування оптимальної патогенетичної терапії і складання прогнозу одужання хворих на колоректальний рак.

При виборі хірургічної тактики у хворих з гострою кишковою непрохідністю при КРР для оцінювання стану використовувалася модифікована система М-SAPS, яка адаптована до даної патології і включала 12 найбільш показових та доступних параметрів, що визначались у хворих з гострою кишковою непрохідністю в перші дві години від моменту надходження в клініку. Загальна сума балів у модифікованій шкалі М-SAPS дещо менша, аніж в оригінальній методиці, та все ж таки, цей показник досить точно віддзеркалював клінічний стан хворих з цією патологією. Результати даних М-SAPS показують, що незначна частина пацієнтів n=8 (7,55 %) надходять до хірургічної клініки у відносно стабільному (задовільному) стані за умови формування кишкової непрохідності на відміну від хворих з гострою кишковою непрохідністю n=71 (66,98 %), стан яких оцінювався як тяжкий.

У хворих групи порівняння при локалізації первинної пухлини в лівій частині ободової кишки найчастіше виконувалась операція за типом Гартмана. Обвідний анастомоз зовсім не використовувався. В одного пацієнта з гострою товстокишковою непрохідністю у зв’язку з деструктивними змінами правих відділів ободової кишки була виконана субтотальна колектомія з формуванням ілеоректоанастомозу.

При локалізації пухлин у правій частині ободової кишки, обсяг оперативного втручання залежав від ступеня прохідності товстої кишки, загального стану пацієнтів, супутньої патології та ін. Чотири пацієнти мали пухлини в правій частині ободової кишки із субхронічною кишковою непрохідністю. Вони були госпіталізовані та прооперовані в плановому порядку. Два пацієнти були доставлені в клініку ургентно й мали декомпенсовану обтураційну кишкову непрохідність. Найбільш частим операційним утручанням при правосторонній непрохідності ободової кишки були правостороння або розширена геміколектомія. Розвантажувальна ілеостома була виконана одному пацієнту похилого віку, що мав супутню серцево-судинну патологію.

Результати залежності виконання оперативних утручань від ступеня порушення кишкової прохідності у хворих з пухлинами товстої кишки свідчать, що операція Гартмана або за типом Гартмана була виконана у 27 пацієнтів (50,0 %); передня резекція прямої кишки з превентивною колостомою – в 1 (1,85 %); розвантажувальна колостомія – в 11 (20,37 %); черевно-промежинна екстирпація прямої кишки – в 1 (1,85 %); лівостороння геміколектомія – у 7 (12,96 %); субтотальна колектомія – в 1 (1,85 %); правостороння геміколектомія – у 3 (5,56 %); правостороння геміколектомія з формуванням ілеотранверзоанастамозу – в 1 (1,85 %) і розвантажувальна ілеостома – в 1 (1,85 %).

Найбільш частими оперативними втручаннями були операція Гартмана (50,0 %); розвантажувальна колостомія (20,37 %); лівостороння геміколектомія (12,96 %) і правостороння геміколектомія(5,56 %). Найменш частими оперативними втручаннями були передня резекція прямої кишки, черевно-промежинна екстирпація прямої кишки, субтотальна колектомія та правостороння геміколектомія з формуванням ілеотранверзоанастамозу.

Хворим з компенсованою і субкомпенсованою формами обтураційної товстокишкової непрохідності проводилася доопераційна гамма-терапія. Сумарна осередкова доза 20 Гр (по 4 Гр 5 днів щоденно). Внутрішньо-очеревинна поліхіміотерапія (ВОПХТ) проводилася фторурацилом (разова доза – 0,6 г/м2; курсова доза – 4-6 г) і цисплатином (разова доза – 60 г/м2). Для виконання поліхіміотерапії у черевну порожнину за допомогою троакара справа від пупка вводиться хлорвініловий катетер. Препарати перед процедурою введення розводили у 400-800 мл ізотонічного розчину хлориду натрію і вводили за допомогою системи для переливання крові зі швидкістю 60-80 крапель за хвилину. У перший день вводився фторурацил і далі щоденно до досягнення курсової дози. З другого дня починали проводити гамма-терапію за аналогічною схемою 4 Гр щоденно 5 днів (сумарна осередкова доза – 20 Гр). При закінченні гамма-терапії одноразово вводився цисплатин. Після проведення хворим курсу доопераційної внутрішньо-очеревинної поліхіміотерапії катетер видаляли і через 1-3 доби виконувалось оперативне втручання.

Усім хворим основної групи, незалежно від ступеня тяжкості перебігу гострої товстокишкової непрохідності, проводилася консервативна терапія, що включала декомпресію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту; очисні клізми; інфузійну терапію, корекцію електролітних і білкових порушень; корекцію супутніх захворювань; антибактеріальну терапію.

У трьох хворих з гострою непрохідністю правої половини товтої кишки використана методика трансназальної інтубації тонкої кишки без лапаротомного доступу шляхом використання мініінвазивних ендоскопічних та рентгенологічних технологій з метою ефективного дренування та очищення тонкої кишки та привідного відділу ободової кишки з метою купіювання гострих явищ обтураційної непрохідності з подальшим проведенням у найкоротші строки після інтенсивної підготовки хворого радикального хірургічного втручання.

Після досягнення термінального відділу тонкої кишки в тонку кишку заводили провідник, по якому проводилась інтубація тонкої кишки трансназальним зондом під контролем рентгентелебачення за рентгенконтрасними мітками на зонді.

В інших двох випадках використана наша авторська методика, при якій в стандартній фірмовій двобалонній системі (трубці) для ентероскопії перед інтубацією додатково виконували отвори для декомпресії, а після досягнення необхідного відділу тонкої кишки ентероскоп витягувався, а інтубаційна трубка слугувала в подальшому з метою декомпресії.

У наших спостереженнях були використані нітинолові колоректальні стенти, що саморозширюються, фірм «HANAROSTENT, M. I. Tech» - у 19 випадках та «Вoston Scientific» - у 23 випадках.

Колоректальне стентування проводилося в рентгенхірургічній операційній під час відеоендоскопічної колоноскопії та при періодичному рентгенівському контролі за допомогою ангіографічної установки.

Характер проведених оперативних утручань після купіювання ознак гострої непрохідності товстої кишки, передопераційної підготовки та проведення хіміо- та рентгентерапії свідчать, що одномоментна резекція сигмоподібної кишки з формуванням десцендоректоанастомозу виконана у 8 пацієнтів (18,6 %); комбіновані оперативні втручання (резекція сегменту ободової кишки і зачепленого органа - сечовий міхур, тонка кишка, придатки, чи в поєднанні з гемігепатектомією) – у 7 (16,3 %); операція Гартмана або за типом Гартмана – у 6 (14,0 %); лівобічна геміколектомія з формуванням трансверзоректоанастомозу – у 4 (9,3 %); передня резекція прямої кишки з формуванням десцендоректоанастамозу – у 4 (9,3 %); правобічна геміколектомія з формуванням ілеотрансверзоанастомозу – у 3 (7,0 %); резекція поперечно-ободової кишки – у 2 (4,7 %); субтотальна резекція ободової кишки – у 2 (4,7 %); секторальна резекція прямої кишки і анального сфінктеру – у 1 (2,3 %); трансанальна резекція нижньоампулярного відділу прямої кишки з формуванням ректоанального анастомозу – у 1 (2,3 %); типова черевно-анальна резекція прямої кишки з низведенням ободової кишки в анальний канал – в 1 (2,3 %); черевно-проміжнісна екстирпація прямої кишки з низведенням ободової кишки в рану проміжності і формуванням серозно-м’язової манжетки в ділянці промежинної колостоми – в 1 (2,3 %); евісцерація таза – у 1 (2,3 %); черевно-проміжнісна екстирпація прямої кишки – в 1 (2,3 %)

Результатом встановлення колоректальних стентів було відновлення кишкової прохідності у 42 хворих. В одному спостереженні під час стентування сталася перфорація стінки сигмоподібної кишки в зоні некрозу пухлини. Ускладнення потребувало ургентного оперативного втручання - операції Гартмана. Протягом перших двох років (на етапі опанування методики) в 5 випадках (11,90%) спостерігалася дислокація колоректальних стентів. У всіх випадках вдавалося коригувати їх положення за допомогою ендоскопічних методів.

Окремо слід зазначити, що при колоректальному стентуванні непокритими стентами дислокації не спостерігалося. Тривалість життя у некурабельних хворих становила від 3 до 16 міс. У 33 випадках (63,46 %) хворим після купіювання явищ гострої обтураційної непрохідності товстої кишки й компенсації кардіальної патології виконано радикальні оперативні втручання.

**Висновки**

1. Клінічно установлено, що прогностично значущими показниками при другій стадії КРР є високі рівні гістидину та аспарагіну; при ІІІ та ІV стадіях значно підвищувався вміст аспартату, що може бути діагностичним показником оцінки ступеня тяжкості перебігу хвороби. Поява при ІІІ та ІV стадії раку високих концентрацій аспартату, аспарагіну, церулоплазміну, гаптоглабіну та оксипроліну свідчить про тяжкий незадовільний перебіг хвороби. Для визначення ранніх стадій росту пухлини найбільш вірогідними показниками є МСМ, Г-6-ФДГ, катіонний білок, білковий спектр, мелатонін та серотонін.

2. Обтураційна товстокишкова непрохідність формується на тлі хронічних запальних процесів, які супроводжуються активацією прозапальних цитокінів, розвитком дисбіозу кишковика і підвищенням його проникності для токсинів і антигенів, що поєднано з порушенням обміну вітамінів, іонів металів, вуглеводів, ліпідів, білків, нуклеїнових кислот та пригніченням ерготропної функції організму на фоні активації трофотропної, як прогностичної основи адаптаційних механізмів в умовах розвитку канцерогенезу.

3. Зменшення екскреції катехоламінів, норадреналіну та адреналіну прямо корелює з тяжкістю перебігу хвороби, зменшення цих показників в 3,5 і 2,5 раза від норми є прогностично негативним критерієм ефективності хірургічного лікування; своєю чергою, рівень екскреції дофаміну зворотньо пропорційно корелює зі ступенем тяжкості перебігу обтураційної непрохідності. Зниження іонів натрію в сечі більше, ніж у 4 рази, і підвищення концентрації іонів міді більше, ніж в 2 рази, є несприятливим показником перебігу обтураційної товстокишкової непрохідності. Моніторинговим показником ефективності лікування є зменшення рівня серотоніну в плазмі крові.

4. Застосування адаптованої системи М-SAPS для оцінки загального стану хворих з ускладненим непрохідністю колоректальним раком дозволило встановити у 87 % пацієнтів високий та у 13 % помірно високий прогностичний рівень ризику виникнення розвитку післяопераційних ускладнень та потребувало застосування у цієї категорії хворих малоінвазивних оперативних утручань.

5. Комплекс лікувальних заходів у хворих з тяжким перебігом гострої непрохідності кишковика на тлі колоректального раку повинен передбачати використання малоінвазивних ендоскопічних утручань - ентероскопічну інтубацію привідних відділів кишковика та дилатацію і (чи) стентування пухлинної стриктури до повного купіювання ознак непрохідності з подальшим визначенням обґрунтувань до відкритого хірургічного втручання, поєднаним з хіміо- чи радіологічним лікуванням.

6. Розроблений підхід до вибору методів діагностики та лікування хворих на ускладнений непрохідністю колоректальний рак з врахуванням тяжкості ендогенної інтоксикації дозволив в основній групі у зіставленні з групою порівняння зменшити частоту стомуючих оперативних утручань у 6 разів, зменшити частоту післяопераційних ускладнень на 12,3 %, а післяопераційну летальність - на 17,6 %.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1 Для визначення ступеня тяжкості хворих на колоректальний рак кишковика доцільно визначати метаболічні маркерні показники обміну речовин: аспарагінової амінотрансферази, аланінової амінотрансферази, білірубіну, гамма- глутамілтрансферази, лужної фосфатази, глюкози, креатинфосфокінази, лактатдегідрогенази, сечовини, креатиніну, загального білка, магнію, фосфору, холестерину, альбуміну, заліза, який дозволяє більш ефективно визначити ступінь тяжкості колоректального раку кишковика у хворих за рахунок покращення точності діагностики, яка досягається отриманням найбільш інформативних, прогностично значущих показників формування раку (патент України на винахід № 107429 від 25.12.2014 р. – Бюл. №24).

2. Для удосконалення лікування обтураційної непрохідності товстої кишки, доцільно використовувати спосіб малоінвазивного лікування обтураційної непрохідності товстої кишки (Патент України на корисну модель № 110837 від 25.10.2016 р. – Бюл. № 20), позитивним моментом якого є купіювання явищ товстокишкової непрохідності при зменшенні травматичності процедури шляхом забезпечення ефективного дренування на всій протяжності кишковика.

3. Для удосконалення лікування гострої обтураційної непрохідності товстої кишки, слід використовувати спосіб малоінвазивного лікування обтураційної непрохідності товстої кишки (Патент України на корисну модель № 112562 від 26.12.2016 р. – Бюл. № 24), який дозволяє виконувати ендоскопічну балонну дилятацію зони пухлинної стриктури з подальшим встановленням стента, що виключає можливість перфорації зони пухлини, і домогтися купіювання явищ товстокишкової непрохідності.

**СПИСОК використаних джерел**

1. Акопова О. В. Обратимость энергозависимого накопления кальция в митохондриях / О. В. Акопова // Український біохімічний журнал. – 2008. – Т. 80, № 2. – С. 82-89.
2. Ан В. К. Неотложная проктология / В. К. Ан, В. Л. Ривкин. − М. : Медпрактика-М, 2003. – 144 с. (С. 90-97)
3. Атлас онкологических операций / под ред. В. И. Чиссова, А. Х. Трахтенберга, А. И. Пачеса. − М. : Гэотар-Медиа, 2008. – 632 с.
4. Беляев А. М. Возможности нестандартных подходов к лечению острой толстокишечной непроходимости / А. М. Беляев, С. Ю. Дворецкий // Достижения и перспективы лечения и реабилитации в колопроктологии : тези докл. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 6-7 сентября 2007 г.  − СПб. : Аграф+, 2007. − С. 63-64.
5. Бенедикт В. В. Аналіз летальності у хворих на гостру непрохідність кишки. Можливі шляхи покращення результатів лікування / В. В. Бенедикт // Український журнал хірургії. − 2009. − № 1. − С. 7.
6. Березницький Я. С. Обгрунтування виконання первинно-відновних оперативних втручань при обструктивній непрохідності ободової кишки / Я. С. Березницький, А. В. Гапонов, В. М. Турчин // Український журнал хірургії. – 2009. – № 5. – С. 11.
7. Березов Т. Т. Биологическая химия / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. –М. : Медицина, 2005. – 726 с.
8. Бойко А. В. Лучевая терапия в комбинированном лечении злокачественных опухолей / А. В. Бойко, С. Л. Дарьялова, А. В. Черниченко // Достижения и современные возможности лучевой терапии в плане комбинированного и комплексного лечения больных со злокачественными новообразованиями : материалы Российск. конф.,  
   13-14 мая 2003 г. – Екатеринбург, 2003. – С. 33-34.
9. Бондаренко Л. А. Суточные ритмы включения н-мелатонина в органы гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у крыс в опытах in vitro / Л. А. Бондаренко, А. Р. Геворкян // Бюлетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 143, № 6. – С. 693-694.
10. Бондарь Г. В. Внутриартериальная терапия при местно-распространенном раке прямой кишки / Г. В. Бондарь, А. В. Борота, А. Ю. Кияшко // Онкология. − 2012. − Т. 9, №. 3. − С. 189-194.
11. Бондарь Г. В. Леваторопластика в комплексе реконструкции диафрагмы таза во время брюшноанальной резекции прямой кишки / Г. В. Бондарь, В. Х. Башеев, О. В. Совпель // Український журнал хірургії. – 2009. – № 3. – С. 17.
12. Бондарь Г. В. Непосредственные результаты хирургического лечения осложненного рака проксимальных отделов прямой кишки / Г. В. Бондарь, Н. В. Бондаренко // Український журнал хірургії. − 2009. − № 2. − С. 22.
13. Борозна В. Г. Применение высокоэнергетических лазеров в эндоскопии / В. Г. Борозна, А. Э. Данович, В. А. Стахиевич // Мед. новости. − 2009. − № 7. − С. 27-30.
14. Бюлетень національного канцер-реестру України / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Е. Л. Горох [та ін.]. – Київ, 2007. – № 8. – С. 21-22, 27-28.
15. Векліч Т. О. Вплив поліамінів на активність Mg2+-залежних АТФ-гідролаз плазматичної мембрани клітин міометрія / Т. О. Векліч, О. А. Шкрабак, С. О. Костерін // Український біохімічний журнал. – 2007. – Т. 79, № 1. – С. 46-51.
16. Взаимосвязь экспрессии белка NM23 с клинико-морфологическими факторами и содержанием компонентов системы активации плазминогена в опухолях больных раком желудка / Н. Е. Кушлинский, А. А. Юрченко, В. В. Делекторская, Е. С. Герштейн // Бюлетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 143, № 6. – С. 679-681.
17. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М. : Наука, 1972. – 320 с.
18. Внутриартериальная химиотерапия при местно-распространенном раке прямой кишки / Г. В. Бондарь, А. В. Борота, А. Ю. Кияшко, А. А. Борота // Онкология. − 2007. − Т. 9, № 3. − С. 189-194.
19. Возможности эндолимфатической антибиотикотерапии в лечении воспалительных осложнений рака прямой кишки / Г. В. Бондарь, Ю. В. Думанский, А. В. Борота [и др.] // Український журнал хірургії. − 2009. − № 5. − С. 20.
20. Возможности эндоскопии в диагностике и лечении толстокишечной непроходимости опухолевого генеза / М. И. Кузьмин-Крутецкий, А. М. Беляев, Д. Б. Дегтярев, С. Ю. Дворецкий // РЖГГК. − 2008. – Т. 18, № 3. − С. 73-76.
21. Восстановление непрерывности толстой кишки у колостомированных больных / М. Д. Ханевич, Э. А. Агаларова, М. А. Шашолин, А. А. Зязин // РЖГГК. − 2004. − № 1. − С. 50-53.
22. Выбор метода восстановления непрерывности толстой кишки при резекции прямой кишки по поводу рака / Г. В. Бондарь, В. Х. Башеев, Н. Г. Семикоз [и др.] //Клінічна анатомія та оперативна хірургія. − 2012. – Т. 11, № 1. − С. 80-84.
23. Выбор объема оперативного вмешательства при обтурационной непроходимости ободочной кишки / Г. В. Пахомова, Н. С. Утешев, Т. Г. Подловченко [и др.] // Хирургия. − 2003. − № 6. − С. 55-59.
24. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторное дело. – 1983. − № 3. – С. 33-36.
25. Гостра кишкова непрохідність – діагностика, тактика, вибір способу та об’єму хірургічного втручання / В. В. Міщенко, П. І. Пустовойт, В. В. Величко, Р. Ю. Лукавецький // Український журнал хірургії. – 2009. – № 1. – С. 16.
26. Гринев М. В. Алгоритм лечения запущенных и осложненных форм колоректального рака (пособие для врачей) / М. В. Гринев, А. М. Беляев, Р. В. Корочун. – СПб., 2002. – 12 с.
27. Губский Ю. И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз / Ю. И. Губский. – Винница : Нова книга, 2015. – 360 с.
28. Гюльмамедов Ф. И. Выбор метода восстановления кишечной непроходимости после операции Гартмана / Ф. И. Гюльмамедов, Г. Е. Полунин, Е. Г. Макиенко // Український журнал хірургії. – 2009. – № 2. – С. 53.
29. Давыдов М. И. Эндоректальный анастомоз: предварительная оценка / М. И. Давыдов, Ю. Л. Шальков // Харківська хірургічна школа. – 2006. – № 3. – С. 28-30.
30. Дацун А. І. Роль сорбційно-детоксикаційної та синглетно-кисневої терапії в оптиматизації лікування хворих на резектабельний рак прямої кишки / А. І. Дацун // Oнкологія. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 355-358.
31. Делекторская В. В. Клинические значения содержания молекулярно-биологических маркеров в зонах инвазивного фронта рака толстой кишки / В. В. Делекторская, Д. А. Головков, Н. Е. Кушлинский // Бюлетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 146, № 11. – С. 552-555.
32. Дослідження взаємозв’язку показників динаміки біохемілюмінесценціїї і ступеню інтоксикації експериментальних тварин / В. И. Жуков, О. В. Зайцева, О. И. Антюфеева // Экология и здоровье человека. Охрана водного и воздушного бассейнов. Утилизация отходов : сб. науч. тр. XІІІ межд. науч.-техн. конф., 13-17 июня 2005. – Харьков-Алушта, 2005. – С. 363-369.
33. Дунаевский И. В. Подготовка, обеспечение и послеоперационная терапия больных, оперируемых по поводу колоректального рака / И. В. Дунаевский, В. М. Гельфонд // Практическая онкология. − 2005. − Т. 6, № 2. − С. 127-131.
34. Емельянов Н. В. Метаболическое сопровождение нутритивной поддержки у больных в критических ситуациях / Н. В. Емельянов // Искусственное питание и инфузионная терапия больных в медицине критических состояний : материалы IV Межрегиональной науч.-практ. конф., 21-22 апреля 2004 г. − СПб., 2004. − С. 79-80.
35. Ерко И. П. Низведение поперечно-ободочной кишки через «окно» в брыжейке тонкой кишки (показания и варианты) / И. П. Ерко, Г. Г. Бардаков, О. В. Матвейчук // Харківська хірургічна школа. – 2006. – Т. 22, № 3. – С. 35-37.
36. Ефетов В. М. Рецидивы рака прямой кишки / В. М. Ефетов, С. В. Ефетов, О. Н. Черипко // Oнкология. – 2006. – Т. 8, № 2 – С. 176-180.
37. Жуков В. И. Оксидантно-антиоксидантные взаимодействия и структурно-функциональное состояние плазматических мембран у больных раком прямой кишки / В. И. Жуков, С. В. Перепадя, Ю. А. Винник // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – Вип. 1. – С. 116-120.
38. Зайцева О. В. Состояние свободнорадикальных процессов, перекисного окисления липидов и белков при псориазе / О. В. Зайцева, В. И. Жуков, Е. А. Броше // Експериментальна і клінічна медицина. – 2002 − № 4. – С. 86-89.
39. Зайцева О. В. Хемілюмінесцентні методи в донозологічній оцінці стану здоров’я робітників хімічного виробництва / О. В. Зайцева, В. І. Жуков, О. І. Антюфєєва // Гігієна населених місць. – 2003. – № 41. – С. 180-184.
40. Згода В. Г. Самоинактивация цитохрома Р450 2В4 в ходе каталитического цикла в монооксигеназной реконструированной системе / В. Г. Згода, И. И. Карузина, А. И. Арчаков // Вопросы медицинской химии. − 1997. − № 4. − С. 217-225.
41. Землянских Н. Г. Модификация активности Са2+-АТФазы эритроцитов человека под влиянием глицерола: роль кальмодулина / Н. Г. Землянских, О. К. Кофанова // Биохимия. – 2006. – Т. 71, № 8. – С. 1112-1118.
42. Злокачественные новообразования в России в 1993-2002 гг. / В. В. Старинский, Г. В. Петрова, О. П. Грецова, Н. В. Харченко // VIII Российский онкологический конгресс : материалы конгресса, 23-25 ноября 2004 г. − М., 2004. − С. 105.
43. Золотухін С. Є. Розповсюджений рак прямої кишки. Шляхи підвищення лікування : автореф. дис. на здоб. наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.01.07 «Онкологія» / С. Є. Золотухін. − Донецьк, 2012. – 35 с.
44. Изучение биоэнергетических процессов у больных раком прямой кишки / В. И. Жуков, С. В. Перепадя, О. В. Зайцева [и др.] // Научная мысль информационного века : материалы V междунар. науч.-практ. конф.,  
    7-15 марта 2010. – Пшемышль, 2010. – С. 21-25.
45. Изучение показателей состояния специфической иммунологической резистентности у больных раком прямой кишки // В. И. Жуков, С. В. Перепадя, О. В. Зайцева [и др.] // Научная мысль информационного века : материалы V междунар. науч.-практ. конф., 7-15 марта 2010. – Пшемышль, 2010. – С. 229-231.
46. Изучение фосфоресценции сиворотки крови больных колоректальным раком и ее диагностическое значение / О. В. Зайцева, В. И. Жуков, С. В. Перепадя [и др.] // Вісник проблем біології і медицини. − 2010. − Вип. 3. − С. 136-141.
47. Использование хемилюминесцентного анализа в обосновании мембранных структурно-метаболических нарушений при псориазе / О. В. Зайцева, В. І. Жуков, О. І. Антюфєєва, Е. А. Броше // Проблеми екології та медицини. – 2003. – Т. 7, № 2. – C. 33-35.
48. Исследование взаимосвязи между дисбалансом содержания макро- и микроэлементов в организме и развитием морфологических дезинтеграций в биологических жидкостях и тканях / О. В. Протасова, И. А. Максимова, М. А. Ботвин [и др.] // Физиология человека. – 2007. – Т. 33, № 2. – С. 104-109.
49. Исследование профиля микробиоценоза кишечника у больных колоректальным раком / В. И. Жуков, С. В. Перепадя, О. В. Зайцева  
    [и др.] // Проблеми екології та медицини. – 2010. – Т. 14, № 1-2. – С. 8-11.
50. Исследования уровня эндогенной токсификации организма больных колоректальным раком и его прогностическое значение для выделения групп риска / В. И. Жуков, С. В. Перепадя, О. В. Зайцева [и др.] // Патология. − 2010. − № 3. − С. 34-37.
51. Камышников В. С. Биохимические тесты от А до Я / В. С. Камышников. – М. : Медицина, 2005. – 345 с.
52. Кияшко О. Ю. Реґіонарна внутрішньоартеріальна хіміотерапія нерезектабельного місцево-розповсюдженого раку прямої кишки : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.07 «Онкологія» / О. Ю. Кияшко. – Донецьк, 2009. – 18 с.
53. Коломоец А. В. Влияние вида нутритивной поддержки на функцию печени и ее острофазовый ответ у больных с тяжелым сепсисом / А. В. Коломоец // Укр. журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаєва. − 2007. − № 4. − С. 32-34.
54. Колоректальная хирургия / под ред. Р. К. С. Филипса; пер. с англ. под ред. Г. И. Воробьева. − М. : ГОЭТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
55. Колоректальный рак. Выбор хирургического лечения при толстокишечной непроходимости / М. Д. Ханевич, Г. М. Манихас, В. В. Лузин [и др.]. − СПб. : Аграф+, 2008. – 135 с.
56. Колоректальный рак: актуальные проблемы (по материалам международного конгресса «Профилактика, диагностика и лечение новообразований толстой кишки», Москва 24-25 июня 2004 г.) // Хирургия. Журнал им. Н. П. Пиргова. − 2005. − № 1. − С. 67-69.
57. Кохнюк В. Т. Колоректальный рак / В. Т. Кохнюк. – Минск : Харвест, 2005. – 384 с.
58. Курбонов К. М. Толстокишечная непроходимость опухолевого генеза / К. М. Курбонов, О. К. Кандаков // Колопроктология. − 2006. − № 1. − С. 27-32.
59. Куцый А. С. Внутрибрюшная резекция: оценка несостоятельности анастомоза / А. С. Куцый, Ю. Л. Шальков // Харківська хірургічна школа. – 2006. – Т. 22, № 3. – С. 55-56.
60. Кучеренко Ю. В. Увеличение содержания свободного внутриклеточного кальция в эритроцитах, обработанных криоконсервантом на основе полиэтиленгликоля 1500 / Ю. В. Кучеренко // Український біохімічний журнал. – 2008. – Т. 80, № 3. – С. 124-129.
61. Лейдерман И. Н. Нутритивная поддержка − важнейший компонент терапии сопровождения при лечении онкологических больных / И. Н. Лейдерман. − М., 2002. – 280 с.
62. Лікування обтураційної непрохідності товстої кишки пухлинного ґенезу / О. Є. Каніковський, С. І. Андросов, І. В. Павлик [та ін.] // Український журнал хірургії. − 2009. − № 5. − С. 103-106.
63. Маев И. В. Клиническая оценка эффективности раннего энтерального питания с применением питательной смеси «Рeptamen» у больных, перенесших гастрэктомию по поводу рака желудка / И. В. Маев, Р. И. Шабуров, Н. А. Хенкина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. − 2003. − № 3. − С. 101-106.
64. Макаров О. Г. Лечение рака толстой кишки, осложненного кишечной непроходимостью / О. Г. Макаров // Колопроктология. − 2005. – Т. 13, № 3. − С. 39-43.
65. Матвеев С. Б. Критерии оценки эндогенной интоксикации при ожоговой травме / С. Б. Матвеев, Е. В. Клычникова, С. В. Смирнов // Клиническая лабораторная диагностика. − 2003. − № 10. − С. 3-6.
66. Матвійчук О. Б. Оцінка ризику розвитку гнійно-септичних ускладнень у невідкладній хірургії тонкої та товстої кишок / О. Б. Матвійчук, А. Б. Зіменковський // Український журнал хірургії. − 2009. − № 2. – С. 95.
67. Матриксные металлопротеиназы 7 и 8 и их тканевые ингибиторы 1 и 4 типа в опухолях и плазме крови больных раком толстой кишки / Е. С. Герштейн, Е. А. Короткова, А. М. Щербакова [и др.] // Бюлетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 143, № 4. – С. 438-441.
68. Маханьков Д. О. Тактика лечения больных злокачественными новообразованиями левой половины толстой кишки, осложненными обтурационной непроходимостью / Д. О. Маханьков, А. В. Важенин, С. Ю. Сидельников // Сибирский онкологический журнал. − 2014. − Т. 21, № 1. − С. 63-66.
69. Минаєв Б. П. Дослідження інфрачервоного спектра молекули Fe(II)-порфіну в різних спінових станах квантово-хімічним методом функціоналу густини / Б. П. Минаєв, О. Б. Мінаєв, Д. М. Говорун // Біополімери і клітина. – 2007. – Т. 23, № 6. – С. 519-528.
70. Модифицированная операция Микулича / Г. В. Бондарь, В. Х. Башеев, Н. В. Бондаренко [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2006. – Т. 22, № 3. − С. 12-14.
71. Можливість визначення ступеня кумуляції ксенобіотиків за параметрами динаміки біохемілюмінесценції / О. В. Зайцева, О. И. Антюфеева, В. А. Никонова, М. А. Московец // Сучасні проблеми науки та освіти : матеріали 6-ї міжнародної міждисцип. наук.-практ. конф., 30 квітня - 9 травня 2005 р. – Харків-Алушта, 2005. − С. 79.
72. Моисеенко А.С. Прогностическое значение серотонина в диагностике стадии заболевания и эффективности патогенетического лечения колоректального рака / Жуков В.И., Перепадя С.В., Винник Ю.А., Моисеенко А.С., Зайцева О.В. // Проблеми екології та медицини. - 2009. - №3-4 (Т.20). - С. 20-22.
73. Моисеенко А.С. Изучение фосфоресценции сыворотки крови больных колоректальным раком и ее диагностическое значение / Зайцева О.В., Жуков В.И., Перепадя С.В., Моисеенко А.С., Винник Ю.А. // Вісник проблем біології і медицини. - 2010. - №3. - С. 136-141.
74. Моисеенко А.С. Исследование нейрохимических аспектов обмена медиаторных аминокислот у больных колоректальным раком / Перепадя С.В., Жуков В.И., Зайцева О.В., Моисеенко А.С., Перепадя О.В. // Проблеми екології та медицини. - 2010. - №1-2 (Т.14). - С. 25-27.
75. Моисеенко А.С. Состояние белкового обмена у больных колоректальным раком и его диагностическое значение для оценки степени тяжести заболевания / Жуков В.И., Белевцов Ю.П., Винник Ю.А., Книгавко В.Г., Зайцева О.В., Моисеенко А.С. // Вісник проблем біології і медицини. - 2011. - №3 (Т.3). - С. 60-65.
76. Моисеенко А.С. Прогностическое значение гистогормонов в патогенезе онкологии толстого кишечника / Перепадя С.В., Моисеенко А.С., Жуков В.И., Зайцева О.В., Перепадя О.В. // Вісник проблем біології і медицини. - 2011. - №1. - С. 157-160.
77. Моисеенко А.С. Изучение состояния аналитико-синтетической и поведенческой функции ЦНС у больных колоректальным раком и их прогностическое значение / Жуков В.И., Белевцов Ю.П., Винник Ю.А., Книгавко В.Г., Зайцева О.В., Моисеенко А.С. // Проблеми екології та медицини. - 2011. - №5-6 (Т.15). - С. 9-12.
78. Моисеенко А.С. Использование хемилюминесцентного анализа в оценке структурно-функционального состояния плазматических мембран у больных колоректальным раком / Винник Ю.А., Белевцов Ю.П., Жуков В.И., Зайцева О.В., Книгавко В.Г., Моисеенко А.С. // Новоутворення. - 2011. - №2 (8). - С. 104-110.
79. Моісеєнко А.С. Спряженість метаболічної активності мікробіоценозу кишечника, його бар’эрноъ функції та рівня ендогенної інтоксикації у хворих на колоректальний рак / Жуков В.І., Перепадя С.В.. Баранніков К.В.. Вінник Ю.О., Зайцева О.В., Кнігавко В.Г., Моісеєнко А.С. // Експериментальна і клінічна медицина. - 2012. - №2 (55). - С. 58-64.
80. Моісеєнко А.С. Стан специфічної і природної імунобіологічної резистентності у хворих на колоректальний рак в умовах обтураційної непрохідності товстої кишки / Бойко В.В., Криворучко І.А., Жуков В.І., Моісеєнко А.С., Андреєщев С.А. // Клінічна хірургія. - 2014. - № 8. - С. 5-9.
81. Моисеенко А.С.Особенности состояния соединительной ткани у больных колоректальным раком / Горбач Т.В., Ткаченко А.С., Мартынов С.Н., Литвиненко Е.Ю., Моисеенко А.С. // Український журнал медицини, біології та спорту. - 2015. - № 2 (2). - С. 56-58.
82. Моісеєнко А.С. Ендоскопічні технології в лікуванні гострої обтураційної непрохідності товстої кишки / Бойко В.В., Грома В.Г., Моісеєнко А.С., Тимченко М.Є. // Харківська хірургічна школа. - 2016. - № 5. - С. 69-72.
83. Моісеєнко А.С. Малоінвазивні ендохірургічні втручання в лікуванні гострої обтураційної непрохідності товстої кишки / Бойко В.В., Грома В.Г., Моісеєнко А.С., Гончаренко Л.Й., Саріан І.В. // Вісник Вінницького Національного медичного університету. - 2016. - №1 (Т.20). - С.222-225.
84. Моісеєнко А.С. Застосування малоінвазивних технологій в лікуванні гострої обтураційної непрохідності товстої кишки / Моісеєнко А.С. // Харківська хірургічна школа. - 2016. - № 6. - С. 46-48.
85. Моисеенко А.С. Колоректальное стентирование в лечении острой обтурационной непроходимсоти толстой кишки / Бойко В.В., Грома В.Г., Моисеєнко А.С., Моисеенко Ю.А., // Харьковская хирургическая школа. - 2017. - №2. - С.95-97.
86. Наложение У-образного анастомоза при раке левой половины ободочной кишки, осложненном острой непроходимостью толстой кишки / И. П. Ерко, Г. Г. Бардаков, А. А. Молошок, Н. П. Захаров // Харківська хірургічна школа. – 2006. – Т. 22, № 3. – С. 37-38.
87. Наумов А. И. Выбор шовных материалов и сшивающих аппаратов в хирургии колоректального рака : тез.докл. III Всерос. конф. Колопроктологов [«Актуальные проблемы колопроктологии»] / А. И. Наумов, В. П. Сажин, С. С. Маскин. – Волгоград, 2007. – С. 47-49.
88. Негативные аспекты лапароскопической хирургии / А. С. Балалыкин, А. Ю. Бирюков, Х. С. Муцуров [и др.] // Тезисы XIX Съезда Общества эндоскопических хирургов России. – Альманах Института хирургии им. А.В.Вишневского. – 2016. – № 1. – С. 427-428.
89. Неоад’ювантне лікування хворих на місцево-поширений рак прямої кишки / Ю. В. Чишкевич, Г. І. Максим’як, В. С. Жильчук [та ін.] // Oнкологія. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 374-376.
90. Низкая передняя резекция прямой кишки / А. И. Абелевич, Д. В. Комаров, А. А. Ларин [и др.] // Хирургия. – 2008. – № 6. – С. 43-49.
91. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях / Т. С. Попова, А. Е. Шестопалов, Т. Ш. Тамазашвили, И. Н. Лейдерман; Рос. ассоц. парентер. и энтер. питания. − М. : М-Вести, 2002. – 319 с.
92. Обоснование прогноза безвредных уровней содержания полиоксиэтилен- и полиоксипропиленгликолей в связи проблемой охраны водных экосистем / В. И. Жуков, В. И. Пивень, В. Г. Шевченко [и др.] // Экология и здоровье человека. Охрана водного и воздушного бассейнов. Утилизация отходов : сб. науч. тр. ХIІI междунар. научно-техн. конф.,  
    13-17 июня 2005. – Харьков-Алушта, 2005. − С. 339-343.
93. Онкологическая служба Краснодарского края в фактах и цифрах за 10 лет (1995-2004 гг.) : информационно-аналитические материалы № 5  / под ред. Ю. Е. Дудика, Л. Г. Тесленко. – Краснодар : Совет. Кубань, 2005. – 320 с.
94. Онкопроктология : Учебное пособие / Ю. В. Думанский, А. В. Борота, В. Х. Башеев [и др.]. – Донецк, 2008. – 125 с.
95. Операция Микулича в случаях осложненного рака ободочной кишки / Г. В. Бондарь, В. Х. Башеев, А. О. Понсе [и др.] // Український журнал хірургії. − 2009. − № 4. − С. 19.
96. Особенности Na+, K+-АТФазной активности в аденокарциноме толстой кишки человека / А. А. Капля, А. Г. Кудрявцева, С. В. Хижняк [и др.] // Український біохімічний журнал. – 2007. – Т. 79, № 4. – С. 90-95.
97. Особенности диагностики и лечения обтурационной непроходимости левой половины толстого кишечника / А. С. Трушин, А. И. Сероштанов, В. В. Комарчук [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2006. – Т. 22, № 3. –С. 80-82.
98. Особенности клинического течения и хирургической тактики при острой толстокишечной непроходимостисвищей / И. В. Иоффе, Ю. А. Хунов, Н. А. Шор [и др.] // Український журнал хірургії. – 2009. – № 5. – С. 97.
99. Особенности микробиоценоза у больных колоректальным раком / В. И. Жуков, С. В. Перепадя, О. В. Зайцева [и др.] // Новейшие научные достижения – 2010 : сб. науч. трудов VI междунар. науч.-практ. конф.,  
    17-25 марта 2010. – София, 2010. – С. 16-19.
100. Острая кишечная непроходимость опухолевой этиологии (о проекте Национальных клинических рекомендаций) / С. Ф. Багненко, А. М. Беляев, С. В. Васильев [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 3. – С. 76-80.
101. Павлов О. О. Діагностична значимість визначення інтрамукозного рН-середовища у пацієнтів з гострою кишковою непрохідністю / О. О. Павлов // Український журнал хірургії. – 2009. – № 3. – С. 110-112.
102. Панкреатит. Травмы поджелудочной железы / И. А. Криворучко, В. В. Бойко, Н. И. Березка [и др.]. – Х. :  ХНАДУ, 2006. – 442 c.
103. Патент України на корисну модель № 17460, МПК (2006) А61В 17/00. Спосіб лікування раку сліпої кишки / Бойко В. В., Красивський С. Л., Пєєв С. Б., Донець М. П.; заявник та патентовласник Харківський державний медичний університет. – № u200604500; заявл. 21.04.2006; опубл. 15.09.2006, Бюл. № 9.
104. Патент України на корисну модель № 18135, МПК (2006) А61В 17/03. Спосіб припинення кровотечі у хворих на рак прямої кишки / Бойко В. В., Донець М. П., Красивський С. Л., Пєєв С. Б.; заявник та патентовласник Харківський державний медичний університет. – № u200606271; заявл. 05.06.2006; опубл. 16.10.2006, Бюл. № 10.
105. Патент України на корисну модель № 43248, МПК (2009) G 01N 33/48. Спосіб оцінки тяжкості ендогенної інтоксикації / Жуков В. І., Криворучко І. А., Тесленко С. М. [та ін.]. – № u 200902213: заявл. 13.03.2009; опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.
106. Патент України на винахід № 107429, МПК А61В 5/00. Спосіб визначення ступеня тяжкості хворих на колоректальний рак кишечнику / Вінник Ю.О., Жуков В.І., Висоцька О.В., Порван А.П., Фам Тхі Хуєн Чанг, Перепадя С.В., Моісєнко А.С.; патентовласник Харківський Національний Університет Радіоелектроники. - № а 2013 13986; заявл. 02.12.2013, опубл. 25.12.2014, Бюл. № 24.
107. Патент України на корисну модель № 110837, МПК А61В 17/00. Спосіб малоінвазивного лікування обтураційної непрохідності товстої кишки / Бойко В. В., Грома В. Г., Моісєнко А.С.; патентовласник ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім.. В.Т. Зайцева НАМН України». - № u 2016 03473; заявл. 04.04.2016, опубл. 25.10.2016, Бюл. № 20.
108. Патент України на корисну модель № 112562, МПК А61В 17/00. Спосіб малоінвазивного лікування обтураційної непрохідності товстої кишки / Бойко В. В., Грома В. Г., Моісєнко А.С.; патентовласник ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім.. В.Т. Зайцева НАМН України». - № u 2016 05599; заявл. 24.05.2016, опубл. 26.12.2016, Бюл. № 24.
109. Пахомова Г. А. Субтотальная колэктомия в лечении обтурационной непроходимости ободочной кишки / Г. А. Пахомова // Проблемы колопроктологии. − М., 2000. – 380 с.
110. Пахомова Г. В. Неотложная хирургия ободочной кишки / Г. В. Пахомова, Т. Г. Подловченко, Н. С. Утешев. – М. : Миклош, 2009. – 96 с.
111. Первично-восстановительная тактика хирургического лечения рака толстой кишки, осложненного полной кишечной непроходимостью / Г. В. Бондарь, В. Х. Башеев, Ю. И. Яковец [и др.] // Український журнал хірургії. – 2009. – № 1. – С. 16.
112. Подловченко Т. Г. Рак левой половины ободочной кишки, осложненный кишечной непроходимостью / Т. Г. Подловченко, Г. В. Пахомова // Проблемы колопроктологии. − 2002. − Вып. 18. – С 96-399.
113. Порівняльне дослідження впливу каліксаренів на Na+, K+-АТФазну активність у плазматичній мембрані скоротливих та рухливих клітин / Т. О. Веклич, Н. С. Кочешкова, Р. В. Родік [та ін.] // Український біохімічний журнал. – 2007. – Т. 79, № 3. – С. 19-27.
114. Прогностическое значение метаболитов обмена аминокислоты  
     L-триптофана у больных раком толстого кишечника / Ю. А. Винник, С. В. Перепадя, В. И. Жуков [и др.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. № 2. – С. 93-97.
115. Прогностическое значение состояния NO-синтазной окислительной системы у больных колоректальным раком / В. И. Жуков, С. В. Перепадя, О. В. Зайцева [и др.] // Дни науки – 2010 : материалы VI междунар. науч.-практ. конф., 27 марта - 5 апреля 2012 г. – Прага, 2010. – С. 24-27.
116. Пророков В. В. Современные принципы диагностики и скрининга рака прямой кишки / В. В. Пророков, А. Г. Малихов, В. И. Кныш // Практическая онкология. − 2002. − Т. 3, № 2. − С. 77-81.
117. Профилактика несостоятельности анастомозов полых органов желудочно-кишечного тракта (экспериментальное исследование) / О. В. Галимов, А. Ж. Гильманов, В. О. Ханов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2008. – № 10. – С. 27-31.
118. Пугаев А. В. Обтурационная опухолевая толстокишечная непроходимость / А. В. Пугаев, Е. Е. Ачкасов. − М., 2005. – 224 с.
119. Пути улучшения результатов реконструктивних операций на толстой кишке путем использования сшивающих аппаратов / В. В. Бойко, С. А. Савви, В. Н. Лыхман [и др.] // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского. – 2014. – Т. 143, Ч. V. – С. 47-49.
120. Пути улучшения хирургического лечения больных колоректальным раком, осложненным перфорацией и разлитым перитонитом / В. И. Бондарев, Р. В. Бондарев, А. А. Орехов, А. Л. Чибисов // Харківська хірургічна школа. − 2006. – Т. 22, № 3. − С. 10-11.
121. Результати локального висічення рецидивних пухлин прямої кишки з післяопераційною променевою терапією / С. О. Шалімов, Б. В. Сорокін, В. О. Кікоть [та ін.] // Oнкологія. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 246-249.
122. Роль гистогормонов в канцерогенезе толстого кишечника / В. И. Жуков, С. В. Перепадя, О. В. Зайцева [и др.] // Настоящи изследвания и развитие – 2011 :  материалы VII междунар. науч.-практ. конф., 17-25 января 2011. – София : «Бял ГРАД-БГ» ООД, 2011. – С. 31-33.
123. Руководство по колопроктологии / В. Л. Ривкин, С. Н. Файн, А. С. Бронштейн, В. К. Ан. − М. : Медпрактика-М, 2004. − С. 292-402.
124. Руководство по определению энергетических характеристик бактериальных и внутриклеточных мембран : учебное пособие для студентов вузов / М. С. Мунтян, Л. В. Хитрина, М. Ю. Грабович, А. Т. Епринцев. – Воронеж : Издательско-полиграфический центр ВГУ, 2010. – 64 с.
125. Русін В. І. Лікування обструктивного раку ободової кишки з метастазами в печінку / В. І. Русін, С. М. Чобей // Український журнал хірургії. – 2009. – № 3. – С. 124.
126. Русін В. І. Об’єм хірургічного втручання при обструктивному раку ободової кишки в залежності від ступеня стенозування просвіту / В. І. Русін, С. М. Чобей // Український журнал хірургії. − 2009. − № 4. − С. 117-121.
127. Русін В. І. Окремі стандарти комплексного лікування раку ободової кишки / В. І. Русін, С. М. Чобей // Український журнал хірургії. – 2009. – № 5. – С. 148.
128. Сафронов Д. В. Сравнительная характеристика одноствольных и двуствольных колостом / Д. В. Сафронов, Н. И. Богомолов // РЖГГК. − 2006. − № 1. − С. 72-79.
129. Северин Е. С. Биохимия / Е. С. Северин. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 784 с.
130. Сидоренко Ю. С. К вопросу о тактике лечения больных с осложненными формами рака толстой кишки на современном этапе / Ю. С. Сидоренко, С. А. Грушко, В. П. Назаренко // Проблемы колопроктологии. − М., 2002. − Вып. 18. − С. 432-438.
131. Система для исследования диэлектрической проницаемости биологических тканей / Е. А. Антоненко, Н. П. Мустецов, В. А. Катрич, А. И. Карпов // Прикладная радиоэлектроника. Состояние и перспективы развития : сб. науч. трудов 4-го междунар. радиоэлектронного форума, 19-22 октября 2011 г. – Х., 2011. – С. 87-90.
132. Скоропад В. Ю. Сравнительный анализ отдаленных результатов комбинированного и хирургического лечения рака дистального отдела желудка / В. Ю. Скоропад, Б. А. Бердов, Ю. С. Мардынский [и др.] // Вопросы онкологи. – 2007. – Т. 53, № 4. – С. 427-435.
133. Совершенствование методов диагностики дисбактериоза толстого кишечника : информационное письмо / В. П. Иванов, А. Г. Бойцов, А. Д. Коваленко [и др.]. – СПб., 2002. – 3 с.
134. Современное состояние лечения рака желудка / М. Ю. Вальков, Ю. Н. Харитонов, И. Ф. Захаров [и др.] // Оптимизация лечебно-диагностической тактики при онкологических заболеваниях : материалы науч.-практич. конф., 7-8 июня 2006 г. – Архангельск, 2006. − С. 60-70.
135. Состояние обмена мелатонина у больных колоректальным раком и его прогностическое значение в патогенетическом лечении / Ю. А. Винник, С. В. Перепадя, В. И. Жуков, О. В. Зайцева // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – Вип. 2. – С. 49-52.
136. Сочетание осложненных форм рака толстой кишки: клиника, диагностика, хирургическая тактика / Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко, А. Л. Левчук [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 641-646.
137. Сравнительный анализ выделения метастатического маркера S100А4 иммунными и опухолевыми клетками / Е. А. Духанина, Т. И. Лукьянова, Е. А. Романова [и др.] // Бюлетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 145, № 1. – С. 85-87.
138. Структурно-функциональное состояние цитоллазматических мембран при субхроническом токсическом воздействии на организм теплокровных животных оксиэтилированного ксилита Л-655-2-100 / О. В. Зайцева, В. А. Телегин, В. И. Жуков [и др.] // Теоретична і експериментальна медицина. – 2007. – № 3. – С 63-68.
139. Сулима В. П. Анатомо-морфологічне та фізіологічне підгрунтя попередження постійних колостом / В. П. Сулима // Український журнал хірургії. – 2009. – № 5. – С. 153.
140. Ткач С. В. Колоректальный рак, распространенность, основные формы риска и современные подходы к профилактике / С. М. Ткач, А. Ю. Йоффе // Украинский терапевтический журнал. – 2005. – № 2. – С. 83-88.
141. Токсико-інфекційний шок як ускладення гострої кишкової непрохідності пухлинного ґенезу / І. Є. Соловйов, В. О. Чорний, А. В. Тофан, О. А. Соловйова // Онкология. − 2001. − Т. 3, № 2-3. − С. 169-172.
142. Филлипов С. В. Экспрессия мелатонина и серотонина в опухолях предстательной железы у человека / С. В. Филлипов // Бюлетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 145, № 2. –  
     С. 218-220.
143. Хирургическая тактика при раке прямой кишки, осложненном непроходимостью / В. З. Тотиков, К. Э. Зураев, З. В. Тотиков [и др.] // Колопроктология. − 2005. − № 2. − С. 36-39.
144. Хирургическая тактика у больных раком толстой кишки с метастазами в печень / Г. И. Воробьев, Т. С. Одарюк, Ю. А. Шелыгин [и др.] // Колопроктология. − 2002. − № 2. − С. 2-5.
145. Хирургическая тактика у больных с опухолями прямой кишки, осложненной кровотечением / В. В. Бойко, С. Л. Красивский, Ю. В. Авдосьев, С. Б. Пеев // Врачебная практика. – 2006. – № 3. – С. 47-49.
146. Хирургическое лечение обтурационной непроходимости ободочной кишки / В. З. Тотиков, А. К. Хестанов, К. Э. Зураев [и др.] // Хирургия. − 2001. − № 8. − С. 51-54.
147. Чеботарьова Т. І. Сучасні підходи до променевого лікування хворих на рак прямої кишки / Т. І. Чеботарьова, Г. П. Олійниченко, Т. М. Валевахіна // Харківська хірургічна школа. – 2006. – Т. 22, № 3. – С. 82-83.
148. Чекман І. С. Фізіологічні властивості та перспективи корекції функції аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів / І. С. Чекман, К. В. Тарасова, В. Г. Шевчук // Фізіологічний журнал. – 2008. – Т. 54, № 1. – С. 94-106.
149. Чехун В. Ф. База даних «Особливості функціонального онкогенному» як основа сучасної діагностики і лікування хворих зі злоякісними пухлинами. Повідомлення 1 / В. Ф. Чехун, Л. Г. Бучинська, Н. М. Глущенко // Oнкологія. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 55-58.
150. Чисов В. И. Злокачественные новообразования в России в 2005 году / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М., 2007. – 164 с.
151. Шалімов С. О. Сучасний стан проблеми місцевих рецидивів раку прямої кишки / С. О. Шалімов, Б. В. Сорокін, О. О. Литвиненко // Oнкология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 270-274.
152. Шахбазов В. Г. Оценка состояния здоровья населения с использованием новых биофизических интегральных методов / В. Г. Шахбазов, И. А. Григорова, П. Е. Ностенко // Медицинская экология. Гигиена производственной и окружающей среды. – Харьков : ХГМУ, 1995. – Т. 2. – С. 136-138.
153. Шелехов А. В. Эндохирургические технологии в комбинированном лечении осложненных форм колоректального рака : дис. … доктора мед. наук : 14.00.14 / Шелехов Алексей Владимирович.– Томск, 2009. – 251 с.
154. Шелыгин Ю. А. Рак толстой кишки. Справочник по колопроктологии / под ред. Ю. А. Шелыгина, Л. А. Благодарного. – М. : Литтерра, 2014. – С. 229-267.
155. Щаева С. Н. Анализ гистологического строения, типов роста и характера метастазирования осложненного колоректального рака / С. Н. Щаева, Д. В. Нарезкин, В. И. Соловьев // Онкологическая колопроктология. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 14-21.
156. Щаева С. Н. Колоректальный рак, осложненный перфорацией. Особенности хирургической тактики / Щаева С. Н. // Онкологическая колопроктология. – 2015. – Т. 5, № 4. – С. 38-41.
157. Энтеральное питание как своевременная энергетическая и пластическая поддержка в стрессовых состояниях / Е. В. Ерпулева, Т. Э. Боровик, А. У. Лекманов, А. П. Шадчев // Вестник интенсивной терапии. − 2004. − № 2. − С. 65-72.
158. Яицкий Н. А. Опухоли толстой кишки / Н. А. Яицкий, В. М. Седов, С. В. Васильев. − М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 376 с.
159. Adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal function: prognostic factors and results of therapy / R. Fein, D. P. Kelsen, N. Geller [et al.] // Cancer. − 1985. − Vol. 56, No. 10. − P. 2512-2518.
160. Adjuvant treatment of colorectal cancer / B. M. Wolpin, J. A. Meyerhardt, H. J. Mamon, R. J. [Mayer](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mayer%20RJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17507442) // CA Cancer J. Clin. − 2007. – Vol. 57, No. 3. − P. 168-185.
161. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual / Eds. S. B. Edge [et al.]. − 7th Еd. − New York : Springer, 2010. – 143 p.
162. Baxter N. N. Organ preservation for rectal cancer / N. N. Baxter, J. Garcia-Aguilar // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25, No. 8. – P. 1014-1020.
163. Bernt E. Methodene der enzymatischen analize / E. Bernt, H.U. Bergmeyer // Acta pharm. et toxicol. – 2008. – Vol. 48. – P. 1659-1665.
164. Bladder-sparing extended resection of locally advanced rectal cancer involving the prostate and seminal vesicles / N. Saito, T. Suzuki, M. Sugito [et al.] // Surg.Today. − 2007. – Vol. 37, No. 10. − P.845-852.
165. Cancer invasion to Auerbach’s plexus is an important prognostic factor in patients with pT3-pT4 colorectal cancer / S. Fujita, Y. Nakanisi, H. Taniguchi [et al.] // Dis. Colon Rectum. − 2007. − Vol. 50, No. 11. − P. 1860-1866.
166. Cancer mortality in the United States by education level and race / J. D. Albano, E. Ward, A. Jemal [et al.] // J. Nat. Cancer Inst. − 2007. − Vol. 99, No. 18. − P. 1384-1394.
167. Carcinoembryonic antigen (CEA) measurement during follow-up for rectal carcinoma is useful even if normal levels exist before surgery. A retrospective study of CEA values in the TME trial / I. Grossmann, G. H. de Bock, W. M. Meershoek-Klein Kranenbarg [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. − 2007. – Vol. 33, No. 2. − P. 183-187.
168. Clinicopathological significanct of fibrous tissue around fixed recurrent rectal cancer in the pelvis / K. Uehara, T. Shimoda, Y. Nakanishi [et al.] // Br. J. Surg. − 2007. – Vol. 94, No. 12. − P. 1530-1535.
169. Colorectal cancer presenting as surgical emergencies / M. Cuffy, F. [Abir,](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Abir%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15572097) R. A. [Audisio](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Audisio%20RA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15572097), W. E. [Longo](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Longo%20WE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15572097) // Surg. Oncol. − 2004. − Vol. 13, No. 2-3. − P. 149-157.
170. Combined radical retropubic prostatectomy and abdominoperineal excision of the rectum for locally invasive rectal cancer as a less invasive surgery: report of case / H. Sugita, H. Egami, Y. Yokoyama [et al.] // Int. Surg. − 2007. – Vol. 92, No. 5. − P. 249-253.
171. Cormana E. Purification of GABA on small colunus of Dowex: combination with a method for separation of biogenic amines / E. Cormana, C. Vomes, V. Trolin // Acta pharm. et toxicol. – 1980. – Vol. 46. – P. 235-240.
172. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery / T. Welsch, S. A. Muller, A. Ulrich [et al.] // Int. J. Colorectal Dis. −2007. – Vol. 22, No. 12. − P. 1499-1507.
173. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomosic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial / P. Mattiessen, O. Hallbook, J. Rutergard [et al.] // Ann. Surg. – 2007. – Vol. 264, No. 2. – P. 207-214.
174. Diagnosis and management of colorectal cancer: summary of nice guidance / G. J. Poston, D. Tait, S. O’Connell [et al.] // BMJ. – 2011. – Vol. 343. – P. d6751.
175. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study / E. Mitry, B. Guiu, S. Cosconea [et al.] // Gut. – 2010. – Vol. 59, No. 10. – P. 1383-1388.
176. Garza J. Total pelvic exenteration with a split-thickness skin graft neovagina, continent orthotopic neobladder and rectal anastomosis, resulting in no external ostomies and adequate sexual function / J. Garza, S. S. Wilson, K. Behbakht // Gynecol. Oncol. − 2009. – Vol. 115, No. 2. − P. 312-313.
177. Gonzalez M. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis / M. Gonzalez, P. Gervaz // Future Oncol. – 2015. – Vol. 11, Suppl. 2. – P. 31-33.
178. Guillem J. Surgical treatment of colorectal cancer / J. Guillem, P. Philip, A. Cohen // CA Cancer J. Clin. − 1997. − Vol. 47, No. 2. − Р. 113-128.
179. Improved outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine / N. S. Runkel, U. Hinz, V. Lechnert [et al.] // Br. J. Surg. − 1998. − Vol. 85, No. 9. − P. 1260-1265.
180. Inhibition of sympathetic pathways restores postoperative ileus in the upper and lower gastrointestinal tract / H. Fukuda, D. Tsuchida, K. Koda [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. − 2007. − Vol.  22, No. 8. − P. 1293-1299.
181. Kauh J. Racial disparities in colorectal cancer / J. Kauh, O.W. Brawley, M. Berger // Curr. Probl. Cancer. – 2007. – Vol. 31, No. 3. – P. 123-133.
182. Kemeny N. E. Treatment of metastatic colon cancer: “the times they are A-changing” / N. E. Kemeny // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 31, No. 16. – P. 1913-1916.
183. Klein S. Nutritional support in clinical practice : rewiew of published data and recommendations for future research directions / S. Klein, J. Kinney, K. Jeejeebhoy [et al.] // JPEN. –1997. – Vol. 21, No. 3. – P. 133-156.
184. Kobayashi Y. Total pelvic exenteration with sacrectomy for re-recurrence of rectal cancer / Y. Kobayashi, Y. Moriya // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol. 37, No. 2. – P. 156.
185. Less nausea and vomiting after propofol than after enflurane or isoflurane anesthesia / К. Kortilla, E. Faure, J. Apfelbaum [et al.] // Anesthesiology. – 1988. – Vol. 69. – P. А578.
186. Le Gall J.-R. A simplified acute physiology score for ICU-patient / Le Gall J.-R., Loriat D., Alperovitch A. et al. // Crit. Care Med. – 1984. – Vol. 12. – P. 975-977.
187. Maitra R. K. Surgical management of obstructed and perforated colorectal cancer: still debating and unresolved issues / R. K. Maitra, C. A. Maxwell-Armstrong // Colorectal Cancer. – 2013. – Vol. 2, No. 6. – P. 573-584.
188. Management and prognosis of colon cancer in patients with intestinal obstruction or peritonitis: a French population-based study / F. Borie, B. Tretarre, E. Marchigiano [et al.] // Med. Sci. Monit. − 2005. − Vol. 11, No 6. − P. 266-273.
189. Meguid M. M. Preoperative identification of the surgical patient in need of a postoperative supportive total parenteral nutrition / M. M. Meguid, V. [Meguid](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Meguid%20MM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3917358)// Cancer. – 1985. − Vol. 55, Suppl. 1. − P. 258-262.
190. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: rectal cancer 1.2016. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/rectal.pdf 2015.
191. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer 2.2016. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/colon.pdf 2015.
192. Outcome following repeat liver resection for colorectal liver metastases / H. Nishio, Z. Z. Hamady, H. Z. Malik [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2007. – Vol. 33, No. 6. – P. 729-734.
193. Outcomes after hepatic and pulmonary metastasectomies compared with pulmonary metastasectomy alone in patients with colorectal cancer metastasis to liver and lungs / N. Hattori, Y. Kanemitsu, K. Komori [et al.] // World J. Surg. – 2013. – Vol. 37, No. 6. – P. 1315-1321.
194. Palliation of carcinoma of the rectum using the urologicresectoscope / A. Hamy, J. J. Tuech, P. Pessaux [et al.] // Surg. Endosc. – 2008. – Vol. 17, No. 4. – P. 627-631.
195. Pelvic exenteration affords safe and durable treatment for locally advanced rectal carcinoma / C. J. Gannon, J. S. Zager, G. J. Chang [et al.] // Ann. Surg. Oncol. − 2007. − Vol. 14, No. 6. − P. 1870-1877.
196. Pelvic exenteration: ten-year experience at the European Institute of Oncology in Milan / A. Maggioni, G. Roviglione, F. Landoni [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2009. – Vol. 114, No. 1. – P. 64-68.
197. Poultsides G. A. Reassessing the need for primary tumor surgery in unresectable metastatic colorectal cancer: overview and perspective / G. A. Poultsides, P. B. Paty // Ther. Adv. Med. Oncol. – 2011. – Vol. 3, No. 1. – P. 35-42.
198. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer / P. Das, J. M. Skibber, M. A. Rodriguez-Bigas [et al.] // Cancer. – 2007. – Vol. 109, No 9. – P. 1750-1755.
199. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients / W. D. Dewys, C. [Begg](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Begg%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=7424938), P. T. [Lavin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lavin%20PT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=7424938) [et al.] // Am. J. Med. – 1980. − Vol. 69, No. 4. − P. 491-497.
200. Prognostic factors affecting oncologic outcomes in patiens with locally recurrent rectal cancer: impact of patterns of pelvic recurrence on curative resection / J. K. Park, Y. W. Kim, H. Hur [et al.] // Langenbecks Arch. Surg. – 2009. – Vol. 394, No. 1. – P. 71-77.
201. Rare tumors of the colon and rectum: a national review / H. Kang, J. B. O’Connell, M. J. Leonardi [et al.] // Int. J. Colorectal Dis. – 2007. –Vol. 22, No. 2. – P. 183-189.
202. Rectal cancer : MR imaging before neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for prediction of tumor-free circumferential resection margins and long-term survival / H. A. Wieder, R. Rosenberg, F. Lordick [et al.] // Radiology. − 2007. – Vol. 243, No. 3. − P. 744-751.
203. Schmidt C. R. Contemporary imaging for colorectal cancer / C. R. Schmidt, M. J. Gollub, M. R. Weiser // Surg. Oncol. Clin. N. Am. − 2007. – Vol. 16, No. 2. – P. 369-388.
204. Self-expanding metallic stent insertion in the proximal colon / B. Elsberger, K. Rourke, J. Brush [et al.] // Colorectal Dis. – 2008. – Vol. 10, No 2 . – P. 194-196.
205. Serrated pathway colorectal cancer in the population: genetic consideration / J. Young, M. Jenkins, S. Parry [et al.] // Gut. − 2012. – Vol. 56, No. 10. − P. 1453-1459.
206. Soreide K. Molecular testing for microsatellite instability and DNA mismatch repair defects in hereditary and sporadic colorectal cancers-ready for prime time? / K. Soreide // Tumour Biol. − 2007. – Vol. 28, No. 5. − P. 290-300.
207. Successful wound management for infected perineum in recurrent rectal cancer by a two-step operation using muscle flaps: a case report / Y. Nakafusa, S. Matsushita, T. Shimonishi [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2007. – Vol. 54, No. 78. – P. 1679-1681.
208. Sufentanil or ketamine: Induction in cardiomyopathy patients / G. E. Gutzke, K. Shah, S. N. Glisson [et al.] // Anesthesiology. – 1987. − Vol. 67, No. 3A. – P. A64.
209. Surgical strategy for local recurrence after resection of rectal cancer / S.Fujii, H. Shimada, S. Yamagishi [et al.] // Hepatogastroenterology. − 2009. − Vol. 56, No. 91-92. − P. 667-671.
210. Surgical treatment of acute intestinal obstruction caused by colorectal cancer / B. Milojkovic, D. Mihajlovic, N. Ignjatovic [et al.] //Acta Medica Medianae. – 2015. – Vol. 54, No. 4. – P. 18-22.
211. Surgical treatment of recurrent locoregional rectal cancer / L. Ghouti, G. Portier, S. Kirzin [et al.] // Gastroenterol. Clin. Biol. − 2007. – Vol. 31, No. 1. − P. 55-67.
212. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors / G. P. Kanas, A. Taylor, J. N. Primrose [et al.] // Clin. Epidemiol. – 2012. – Vol. 4, No. 1. – Р. 283-301.
213. Synchronous and metachronous lung metastases in patients with colorectal cancer: A 20-year monocentric experience / H. Nozawa, E. Sunami, J. Nakajima [et al.] // Exp. Ther. Med. – 2012. – Vol. 3, No. 3. – P. 449-456.
214. Systematic review of intraoperative colonic irrigation vs. manual decompression in obstructed left-sided colorectal emergencies / M. H. Kam, C. L. Tang, E. Chan [et al.] / Int. J. Colorectal. Dis. – 2013. – Vol. 24, No. 9. – P. 1031-1037.
215. The efficacy of nutritional assessment and support in cancer surgery / B. F. Smale, J. L. [Mullen](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mullen%20JL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=6791801), G. P. [Buzby](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Buzby%20GP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=6791801), E. F. [Rosato](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rosato%20EF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=6791801) // Cancer. − 1981. − Vol. 47, No. 10. − P. 2375-2381.
216. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery / C. Platell, N. Barwood, G. Dorfmann, G. Makin // Colorectal Dis. – 2007. – Vol. 9, No. 1. – P. 71-79.
217. The oblique rectus abdominal myocutaneos flap for complex pelvic wound reconstruction / D. E. Abbott, A. L. Halverson, J. D. Wayne [et al.] // Dis. Colon. Rectum. − 2008. – Vol. 8, No. 51. − P. 1237-1241.
218. The use of irinotecan, oxaliplatin and raltirexed for the treatment of advanced colorectal cancer: systematic review end economic evaluation / D. Hind, P. Tappenden, I. Tumur [et al.] // Health Technol. Assess. – 2008. – Vol. 12, No. 15. – P. 160-162.
219. Total pelvic exenteration for primary locally advanced and locally recurrent rectal cancer / M. Vermaas, F. T. Ferenschild, C. Verhoef [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2013. – Vol. 33, No. 4. − P. 452-458.
220. Total pelvic exenterations for primary and recurrent malignancies / F. T. Ferenschild, M. Vermaas, C. Verhoef [et al.] // World J. Surg. − 2012. – Vol. 33, No. 7. − P. 1502-1508.
221. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study / G. P. Stathopoulos, C. Batziou, D. Trafalis [et al.] // Oncology. – 2010. – Vol. 78, No. 5-6. – P. 376-381.
222. V-Y Bilateral gluteus maximus advancement flap in the reconstruction of large perineal defects after resection of pelvic malignancies / D. Di Mauro, A. D’Hoore, F. Penninckx [et al.] // Colorectal Dis. – 2009. – Vol. 11, No. 5. – P. 508-512.
223. Wang V. Factors associated with mortality risk for malignant colonic obstruction in elderly patients / V. Wanf, M.G. Guo, Y. Feng, J.Z. Liu, Q. Zheng, J.Z. Di et al. // BMC Gastroenterol. – 2015. – №14. – Р. 76.

**ДОДАТКИ**

**ДОДАТОК А**

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

**Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Моисеенко А.С. Прогностическое значение серотонина в диагностике стадии заболевания и эффективности патогенетического лечения колоректального рака / Жуков В. И., Перепадя С. В., Винник Ю. А., Моисеенко А. С., Зайцева О. В. // Проблеми екології та медицини. - 2009. - №3-4 (Т.20). - С. 20-22. *(Автором проаналізовано отримані дані, виконано статистичну обробку, підготовлено текст статті та підібрано демонстративний матеріал).*
2. Моисеенко А. С. Изучение фосфоресценции сыворотки крови больных колоректальным раком и ее диагностическое значение / Зайцева О. В., Жуков В. И., Перепадя С. В., Моисеенко А. С., Винник Ю. А. // Вісник проблем біології і медицини. - 2010. - №3. - С. 136-141. *(Автор проводив лікування хворих, забезпечував добір літературних джерел та клінічне обстеження пацієнтів, самостійно проводив статистичну обробку та обґрунтування отриманних результатів).*
3. Моисеенко А. С. Исследование нейрохимических аспектов обмена медиаторных аминокислот у больных колоректальным раком / Перепадя С. В., Жуков В. И., Зайцева О. В., Моисеенко А. С., Перепадя О. В. // Проблеми екології та медицини. - 2010. - №1-2 (Т.14). - С. 25-27. *(Автор брав участь у діагностичних та лікувальних утручаннях, забезпечував добір літературних джерел та клінічне обстеження пацієнтів, самостійно проводив статистичну обробку та обґрунтування отриманних результатів).*
4. Моисеенко А. С. Состояние белкового обмена у больных колоректальным раком и его диагностическое значение для оценки степени тяжести заболевания / Жуков В. И., Белевцов Ю. П., Винник Ю. А., Книгавко В. Г., Зайцева О. В., Моисеенко А. С. // Вісник проблем біології і медицини. - 2011. - №3 (Т.3). - С. 60-65. *(Автор проводив хірургічні втручання, брав участь у діагностичному та лікувальному процесі, здійснив підбір та аналіз клінічного матеріалу, забезпечував добір літературних джерел, проводив статистичну обробку та обґрунтування отриманних результатів).*
5. Моисеенко А. С. Прогностическое значение гистогормонов в патогенезе онкологии толстого кишечника / Перепадя С. В., Моисеенко А. С., Жуков В. И., Зайцева О. В., Перепадя О. В. // Вісник проблем біології і медицини. - 2011. - №1. - С. 157-160. *(Автор узагальнив отримані результати, зробив висновки та написав статтю).*
6. Моисеенко А. С. Изучение состояния аналитико-синтетической и поведенческой функции ЦНС у больных колоректальным раком и их прогностическое значение / Жуков В. И., Белевцов Ю. П., Винник Ю. А., Книгавко В. Г., Зайцева О. В., Моисеенко А. С. // Проблеми екології та медицини. - 2011. - №5-6 (Т.15). - С. 9-12. *(Автор забезпечував добір літературних джерел та клінічне обстеження пацієнтів, самостійно проводив статистичну обробку та обґрунтування отриманих результатів).*
7. Моисеенко А. С. Использование хемилюминесцентного анализа в оценке структурно-функционального состояния плазматических мембран у больных колоректальным раком / Винник Ю. А., Белевцов Ю. П., Жуков В. И., Зайцева О. В., Книгавко В. Г., Моисеенко А. С. // Новоутворення. - 2011. - №2 (8). - С. 104-110. *(Автором проаналізовано отримані дані, виконано статистичну обробку, підготовлено текст статті та підібрано демонстративний матеріал).*
8. Моісеєнко А. С. Спряженість метаболічної активності мікробіоценозу кишечника, його бар’єрної функції та рівня ендогенної інтоксикації у хворих на колоректальний рак / Жуков В. І., Перепадя С. В.. Баранніков К. В.. Вінник Ю. О., Зайцева О. В., Кнігавко В. Г., Моісеєнко А. С. // Експериментальна і клінічна медицина. - 2012. - №2 (55). - С. 58-64. *(Автором проаналізовано отримані дані, виконано статистичну обробку, підготовлено текст статті та підібрано демонстративний матеріал).*
9. Моісеєнко А. С. Стан специфічної і природної імунобіологічної резистентності у хворих на колоректальний рак в умовах обтураційної непрохідності товстої кишки / Бойко В. В., Криворучко І. А., Жуков В. І., Моісеєнко А. С., Андреєщев С. А. // Клінічна хірургія. - 2014. - № 8. - С. 5-9. *(Автор забезпечував добір літературних джерел та клінічне обстеження пацієнтів, самостійно проводив статистичну обробку результатів).*
10. Моисеенко А. С.Особенности состояния соединительной ткани у больных колоректальным раком / Горбач Т. В., Ткаченко А. С., Мартынов С. Н., Литвиненко Е. Ю., Моисеенко А. С. // Український журнал медицини, біології та спорту. - 2015. - № 2 (2). - С. 56-58.(*Автор брав участь у діагностичних та лікувальних утручаннях, забезпечував добір літературних джерел та клінічне обстеження пацієнтів, самостійно проводив статистичну обробку та обґрунтування отриманих результатів).*
11. Моісеєнко А. С. Ендоскопічні технології в лікуванні гострої обтураційної непрохідності товстої кишки / Бойко В. В., Грома В. Г., Моісеєнко А. С., Тимченко М. Є. // Харківська хірургічна школа. - 2016. - № 5. - С. 69-72. *(Автор проводив хірургічні втручання, брав участь у проведенні ендоскопічних утручань, забезпечував добір літературних джерел пацієнтів, проводив статистичну обробку та обґрунтування отриманих результатів).*
12. Моісеєнко А. С. Малоінвазивні ендохірургічні втручання в лікуванні гострої обтураційної непрохідності товстої кишки / Бойко В. В., Грома В. Г., Моісеєнко А. С., Гончаренко Л. Й., Саріан І .В. // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2016. - №1 (Т.20). - С.222-225. *(Автор проводив хірургічні втручання даній категорії хворих, забезпечував добір літературних джерел та клінічне обстеження пацієнтів, проводив статистичну обробку та обґрунтування отриманих результатів).*
13. Моісеєнко А. С. Застосування малоінвазивних технологій в лікуванні гострої обтураційної непрохідності товстої кишки / Моісеєнко А. С. // Харківська хірургічна школа. - 2016. - № 6. - С. 46-48 *(Особистий внесок дисертанта: добір та аналіз наукової літератури, обробка й узагальнення результатів досліджень).*
14. Моисеенко А. С. Колоректальное стентирование в лечении острой обтурационной непроходимости толстой кишки / Бойко В. В., Грома В. Г., Моисеєнко А. С., Моисеенко Ю. А., // Харьковская хирургическая школа. - 2017. - №2. - С.95-97. *(Автор забезпечував добір літературних джерел та клінічне обстеження пацієнтів, самостійно проводив статистичну обробку та обґрунтування отриманих результатів).*

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Моісеєнко А. С. Клінічне значення вмісту серотоніну в сироватці крові хворих з обтураційною товстокишковою непрохідністю пухлинного генезу / Моісеєнко А. С. // Х Міжнародна науково-практична конференція «Динаміка наукових досліджень», Пшемисль. - 2014. – С.17-21 *(Автором проаналізовано отримані дані, виконано статистичну обробку, оформлено тези та підібрано демонстративний матеріал).*
2. Моісеєнко А. С. Стан сполучної тканини і оксидативних процесів у хворих на колоректальний рак з обтураційною товстокишковою непрохідністю / Бойко В. В., Ткаченко А. С., Моісеєнко А. С., Гопкалов В. Г., Моісеєнко Ю. А., Шеховцова Е. В., Ткаченко М. О. // ХI Міжнародна науково-практична конференція «Динаміка наукових досліджень», Пшемисль. - 2015. – С.5-10. *(Автором проаналізовано отримані дані, виконано статистичну обробку, проведено оформлення тез та підібрано демонстративний матеріал).*
3. Моисеенко А. С. Использование малоинвазивных технологий в лечении острой обтурационной непроходимости толстой кишки опухолевого генеза / Бойко В. В., Сушков С. В., Грома В. Г., Доценко Е. Г., Моисеенко А. С., Тыжненко М. А. // Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Мінімально інвазивна хірургія органів малого тазу», Одеса. - 2017. – С.88-89. *(Автор проводив хірургічні втручання, брав участь у проведенні ендоскопічних утручань, забезпечував добір літературних джерел пацієнтів, проводив статистичну обробку результатів).*

**Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

1. Патент на винахід № 107429 Україна, МПК А61В 5/00. Спосіб визначення ступеня тяжкості хворих на колоректальний рак кишечнику / Вінник Ю. О., Жуков В. І., Висоцька О. В., Порван А. П., Фам Тхі Хуєн Чанг, Перепадя С. В., Моісєнко А. С.; патентовласник Харківський національний університет радіоелектроники. - № а 2013 13986; заявл. 02.12.2013, опубл. 25.12.2014, Бюл. № 24. *(Автор провів патентний пошук, добір літературних джерел, впровадив і вивчив результати його застосування, оформив патент).*
2. Патент на корисну модель № 110837 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб малоінвазивного лікування обтураційної непрохідності товстої кишки / Бойко В. В., Грома В. Г., Моісєнко А. С.; патентовласник ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім.. В. Т. Зайцева НАМН України». - № u 2016 03473; заявл. 04.04.2016, опубл. 25.10.2016, Бюл. № 20. *(Автор провів патентний пошук, добір літературних джерел та основну ідею, що лягла в основу виконання цього способу, оформив патент).*
3. Патент на корисну модель № 112562 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб малоінвазивного лікування обтураційної непрохідності товстої кишки / Бойко В. В., Грома В. Г., Моісєнко А. С.; патентовласник ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України». - № u 2016 05599; заявл. 24.05.2016, опубл. 26.12.2016, Бюл. № 24. *(Автор провів патентний пошук, добір літературних джерел та основну ідею, що лягла в основу виконання цього способу, оформив патент).*

**ДОДАТОК Б**

**Апробація результатів дисертації.**

Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на IX Міжнародній науково-технічній конференції «Актуальні питання біологічної фізики та хімії» (Севастополь, 2013); Х Міжнародній науково-практичній конференції «Тенденції сучасної науки» (Шеффілд, 2014); Х Міжнародній науково-практичній конференції «Динаміка наукових досліджень» (Пшемисль, 2014); ХI Міжнародній науково-практичній конференції «Динаміка сучасної науки» (Софія, 2015); ХI Міжнародній науково-практичній конференції «Динаміка наукових досліджень», (Пшемисль, 2015); науково-практичній конференції молодих вчених «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії» (Харків, 2016); науково-практичній конференції «Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії» (Вінниця, 2016); науково-практичній конференції молодих вчених «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії» (Харків, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (Харків, 2017); всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мінімально-інвазивна хірургія органів малого тазу» (Одеса), 2017; Засіданні Асоціації хірургів Харківській області (Харків, 2017).