

reaches high numbers (3-4 orders of magnitude), *Peptococcus*, bacteria of the genus *Clostridium* and *Staphylococcus*.

Microorganisms that in intact animals are autochthonous and occupy the dominant position in cavity microbiota of the colon, in 24 hours of ADP their constancy index and, especially, PL were decreased. These microorganisms include *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Fuzobacterium*, *Enterococcus* and aerobic grampositive *Streptobacillus*. On the other hand, was increased PL of opportunistic *E. coli* (3-4 orders of magnitude), *Peptococcus*, bacteria of the genus *Clostridium* and *Staphylococcus*.

The literature:

1. A.W. Walker Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis / Walker A.W., Lawley T.D. // Pharmacological Research – Vol.69 №1. – 2013. Pp.75-86.
2. N.Kaur Intestinal dysbiosis in inflammatory bowel disease / Kaur N., Chen Chun-Chia, Luther J. et al. // Gut Microbes – Vol.2 №4. – 2011. Pp.211-216.
3. A.W. Walker Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota / Walker A.W., Ince J., Duncan S.H. et al. // The ISME Journal – Vol.5 – 2011. Pp.220-230.

**Бойко В.В., Ткаченко А.С., Моїсеєнко А.С., Гопкалов В.Г.,  
Моїсеєнко Ю.А., Шеховцова Е.В., Ткаченко М.О.**

ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії  
ім. В.Т. Зайцева НАМН України»,  
Харківський національний медичний університет

## **СТАН СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ І ОКСИДАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК З ОБТУРАЦІЙНОЮ ТОВСТОКИШКОВОЮ НЕПРОХІДНІСТЮ**

Ускладнення товстокишкової непрохідності пухлинного генезу залишаються однією із найактуальніших проблем в сучасній хірургії і онкопроктології, оскільки вони характеризуються високою частотою післяопераційних ускладнень (38,6-80%) і летальністю (25,1-46,4%). Основною причиною смертності пацієнтів при даній патології є інтенсивний розвиток поліорганної недостатності внаслідок швидкого прогресуючого ендотоксикозу і бактеріальної транслокації, які індукують неспроможність кишкового бар'єру і спонукають проникнення ендогенних бактерій і токсинів в порталний та системний кровоток, виступаючи провокуючим фактором системної запальної реакції [1-3]. Високий відсоток летальності пацієнтів з обтураційною товстокишковою непрохідністю пухлинного

генезу обумовлено складністю сучасної невідкладної діагностики, а також відсутністю єдиної тактики відносно оперативного лікування [1,2,3]. Успіхи лікування раку товстої кишки в багатьох випадках залежить від ефективності відновлювального етапу хірургічного втручання, враховуючи, що неспроможність швів анастомозу виникає з частотою у 20-32% випадків. Дослідження свідчать, що основними причинами даного ускладнення є порушення мікроциркуляції в стінці кишки внаслідок накладання великої кількості швів, утворення порожнин між оточуючими поверхнями, накладання широких міжкишкових анастомозів, вплив товстокишкової мікрофлори, підвищення тиску в просвіті кишки, наявність супутньої патології [2-4]. Незважаючи на успіхи у лікуванні раку товстої кишки, актуальною проблемою залишається обґрунтування ролі міжклітинних і міжтканинних комунікативних зв'язків сполучної тканини в механізмах розвитку метастазування пухлин і оцінці ступеня тяжкості перебігу хвороби з урахуванням метаболічної активності про- і антизапальних цитокінів. Дані дослідження можуть мати прогностичне значення для відновлювального етапу після хірургічних втручань, який часто супроводжується неспроможністю швів анастомозу і розвитком ендогенної інтоксикації у хворих на рак товстої кишки, що ускладнений обтураційною непрохідністю. Аналіз літературних джерел вказує, що для обґрунтування диференційованого алгоритму патогенетичного лікування і розробки індивідуальних засобів, тактики та об'єму оперативного втручання важливе значення мають комплексні дослідження стану окислювально-відновлювальних і біоенергетичних процесів [1-3]. Тому, розробка і обґрунтування можливих прогностичних маркерів післяопераційних ускладнень і особливо обтураційної товстокишкової непрохідності та неспроможності швів анастомозів представляє собою актуальну не тільки хірургічну, але і медико-біологічну проблему.

**Метою** роботи було вивчення стану сполучної тканини і оксидативних процесів у хворих з обтураційною товстокишковою непрохідністю при колоректальному раку.

#### **Матеріали і методи дослідження.**

Під наглядом знаходилося 73 пацієнта, які страждали на колоректальний рак, обстежувалися та лікувалися у Харківському обласному онкологічному центрі. У 29 хворих було діагностовано клінічно і підтверджено гістологічно рак прямої кишки (РПК), із них: у 21 пацієнта спостерігалася III стадія пухлинного процесу з компенсованою обтураційною непрохідністю, а у 8 хворих – IV стадія раку з субкомпенсованою непрохідністю; у 14 хворих було діагностовано рак попереково-ободової кишки (РПОК): із них у 6 пацієнтів діагностовано III стадію, а у 8 хворих – IV стадію раку, відповідно з компенсованою і субкомпенсованою обтураційною непрохідністю; у 16 хворих було діагностовано рак сліпої кишки (РСлК): із них у 9 пацієнтів III і у 7 хворих IV стадія пухлинного процесу; відповідно з компенсованою і субкомпенсованою товстокишковою обтураційною непрохідністю; у 14 пацієнтів був поставлений діагноз рак сигмоподібної кишки (РСигК), із яких у 8 пацієнтів встановлено III і у 6 – IV стадію патологічного

процесу, відповідно з компенсованою і субкомпенсованою обтураційною непрохідністю товстої кишки. Всього під наглядом було 44 пацієнта з III стадією і 29 пацієнтів з IV стадією раку товстої кишки (РТК). Вік пацієнтів був у межах 50-72 років. Із них кількість чоловіків складала 38, а жінок – 35. До групи порівняння входило 18 умовно-здорових пацієнтів аналогічного віку і статі без онкопатології. Програма дослідження передбачала вивчення стану сполучної тканини у хворих на КРР і у групи порівняння за показниками визначення в плазмі крові вмісту глікозаміногліканів (ГАГ), колагенолітичної активності плазми крові (КЛА) загальноприйнятими методами [5, 6], а активність еластази в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою моноклональних антитіл і набору реагентів (Human PMN Elastase Elisa RD 191021100) за інструкцією фірми «Biobendor» (Німеччина). Вміст в плазмі крові фукози, N-ацетилнейрамінової кислоти, глюкуронової кислоти, глюкозаміну і активності β-глюкуронідази визначали загальноприйнятими методами [7, 8].

Стан оксидативних процесів в гомогенатах пухлини і тканині товстої кишки, що не була вражена патологічним процесом, оцінювали шляхом проведення тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ) у модифікації О.І. Цебржинського [9]. Продукцію супероксидного аніон-радикалу ( $O_2^-$ ) в гомогенаті тканин визначали з індукторами у вигляді НАДФН для оцінки генерації  $O_2^-$  мікосомальним електронно-транспортним ланцюгом, при індукції НАДН для оцінки генерації  $O_2^-$  мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом і в умовах індукції пірогеналом для оцінки генерації  $O_2^-$  фагоцитами товстої кишки [9]. Статистичне опрацювання отриманих результатів здійснювали з використанням критерію Стьюдента-Фішера за допомогою програми BIOSTAT.

### **Результати дослідження та їх обговорення.**

Результати дослідження оціночних показників стану сполучної тканини у хворих на колоректальний рак з обтураційною товстокишковою непрохідністю виявили підвищення активності еластази як при третій, так і четвертій стадіях патологічного процесу. Найбільш інтенсивне зростання активності ферменту спостерігалися у хворих на рак прямої кишки, найменш виражене у пацієнтів при раці попереково-ободової кишки (табл. 1). Її активність підвищувалася в 6,7 і 8,2 рази, відповідно при компенсованій (III стадія) і субкомпенсованій (IV стадія) кишкової непрохідності. На цьому фоні відмічалася підвищення вмісту у плазмі крові глікозаміногліканів. Цей показник в найбільшій мірі зростав у хворих на рак попереково-ободової кишки: в 2,6 і 3,24 рази, відповідно при третій і четвертій стадіях пухлинного процесу. Колагенолітична активність плазми крові також була найбільш високою у хворих на рак прямої кишки: при III стадії вона підвищувалася у 8,3 рази, а при IV стадії – у 10,6 рази. Аналіз свідчить, що у хворих на КРР відмічаються значні зміни в сполучній тканині, які характеризуються активацією катаболічних процесів і пригніченням відновлювальних синтезів. На думку багатьох авторів, рак не здатний розвиватися в організмі, в якому система сполучної тканини зберегла свою реактивність. При цьому, формування

і ріст пухлинного процесу завжди протікає на фоні пригнічення синтетичних процесів [2, 10]. Дослідження вказують, що у хворих на КРР значно підвищені механізми розпаду і знижені відновлювальні синтези сполучної тканини.

На це вказують високі рівні в плазмі крові N-ацетилнейрамінової кислоти, фукози, глюкуронової кислоти, глюкозаміну і активності β-глюкуронідази (табл. 1). Найбільш високі рівні цих субстратів спостерігалися у хворих на рак прямої кишки.

Так, N-ацетилнейрамінова кислота підвищувалася в 1,7 і 3,29 рази, фукоза – у 4,1 і 7,46 рази, глюкуронова кислота – у 2,01 і 2,6 рази, глюкозамін – у 1,51 і 2,62 рази, відповідно при компенсованій і субкомпенсованій обтураційній товстокишкової непрохідності. На цьому фоні активність β-глюкуронідази зростала в 2,79 і 4,02 рази, відповідно при III і IV стадіях патологічного процесу.

Таблиця 1

**Стан оціночних показників сполучної тканини у плазмі крові хворих на колоректальний рак з обтураційною товстокишковою непрохідністю**

Показники	Локалізація патологічного процесу, M±m					
	Умовно здорові (n=18)	РПК (n=29)	РПОК (n=14)	РСЛК (n=16)	РСЛК (n=14)	Стадія хвороби
Еластаза, (пг/мл)	25,7±1,6	172,5±10,3*	54,2±4,8*	86,5±6,2*	57,4±3,9*	III
		210,6±15,4*	83,7±5,6*	97,4±5,3*	88,3±6,2*	IV
ГАГ (мкмоль/л)	36,2±2,1	48,7±1,9*	92,6±6,8*	38,5±2,4*	42,5±2,7*	III
		66,8±3,2*	117,4±7,3*	57,6±3,8*	55,3±3,6*	IV
КЛА (мкмоль оксипроліну/л. год)	7,4±0,63	61,54±3,7*	28,7±1,6*	44,3±2,7*	22,5±1,3*	III
		78,5±6,2*	37,5±2,4*	56,2±4,1*	31,6±2,8*	IV
N-ацетил-нейрамінова кислота (ммоль/л)	2,1±0,14	3,6±0,28*	3,2±0,18*	3,12±0,22*	3,3±0,32*	III
		6,3±0,43*	5,3±0,36*	4,75±0,46*	6,4±0,37*	IV
Фукоза (ммоль/л)	0,13±0,005	0,54±0,02*	0,28±0,015*	0,35±0,02	0,37±0,03*	III
		0,97±0,04*	0,46±0,017*	0,53±0,03*	0,62±0,05*	IV
Глюкуронова кислота (ммоль/л)	46,4±3,2	93,5±6,7*	82,4±5,3*	76,3±5,5*	65,4±5,7*	III
		120,6±5,8*	97,2±4,9*	88,6±5,2*	82,3±4,4*	IV
Глюкозамін (ммоль/л)	3,7±0,18	5,6±0,35*	4,9±0,37*	4,3±0,32*	4,12±0,42*	III
		9,7±0,42*	5,2±0,46*	5,4±0,39*	5,3±0,46*	IV
В-глюкуронідаза (мкг/мл.год.)	9,4±0,85	26,3±1,2*	17,8±1,46*	15,8±1,42*	18,3±1,65*	
		4,02	25,4±1,5*	22,5±1,8*	28,4±1,72*	
		37,8±1,6*				

Примітка: \* різниця вірогідна p<0,05

Дослідження генерації супероксидного аніон-радикалу кисню в мікросомальному електронно-транспортному ланцюзі гомогенатів товстої кишки не враженої пухлиною, показало зниження продукції  $O_2$  на 39,96% при IV стадії пухлинного процесу у порівнянні з III стадією КРР. Аналогічна динаміка продукції  $O_2$  спостерігалась і в мітохондріальному електронно-транспортному ланцюзі гомогенату товстої кишки, що не вражена пухлиною: продукція супероксидного аніон-радикалу кисню зростала при IV стадії пухлини на 35,88% у порівнянні з III стадією (табл.2). Генерація  $O_2$  НАДФН-оксидазною системою лейкоцитів у гомогенатах товстої кишки підвищувалася при IV стадії на 51,09% у порівнянні з III стадією хвороби.

Таблиця 2

**Генерація супероксидного аніон-радикалу кисню в тканинах товстої кишки хворих КРР з obturaційною товстокишковою непрохідністю**

Показники	Стадія хвороби, тканина (M±m)			
	Товста кишка не вражена пухлиною		Пухлина товстої кишки	
	III стадія	IV стадія	III стадія	IV стадія
Генерація $O_2$ мікросомальним електронно-транспортним ланцюгом (стимуляція НАДФН) (нмоль/мг.с)	35,74±1,68	21,46±1,35*	14,38±1,26*	12,75±0,98*
Генерація $O_2$ мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом (стимуляція НАДН) (нмоль/мг.с)	42,65±2,15	27,36±1,88*	23,45±1,56*	17,3±1,26*
Генерація $O_2$ НАДФН-оксидазною системою лейкоцитів (стимуляція пірогеналом) (нмоль/мг.с)	8,73±0,56	4,27±0,38*	3,86±0,41*	2,10±0,13*

Примітка: \* різниця вірогідна  $p < 0,05$

Аналіз продукції  $O_2$  мікросомальним електронно-транспортним ланцюгом (стимуляція НАДН) і НАДФН-оксидазною системою лейкоцитів (стимуляція пірогеналом) показав, що в гомогенатах пухлин як при III, так і при IV стадіях розвитку патологічного процесу ще більше знижується генерація  $O_2$  (табл.2). На думку деяких авторів це може бути обумовлено значним вивільненням антиоксидантів, вільних сульфгідрильних груп, які виступають інгібіторами оксидативних процесів [11]. Проте слід зазначити, що суттєве зниження продукції  $O_2$  даними системами може свідчити про порушення детоксикаційної, синтетичної, біоенергетичної, імунологічної функції в умовах розвитку КРР.

Таким чином, результати дослідження показали, що при obturaційній товстокишкової непрохідності пухлинного генезу, відмічаються суттєві порушення сполучної тканини, які характеризуються активацією катаболічних процесів на фоні пригнічення відновлювальних синтезів. Дисфункція сполучної тканини супроводжується зниженням продукції  $O_2$  мікросомальним електронно-транспортним ланцюгом, мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом і

НАДФН–оксидазною системою лейкоцитів, що може бути поєднано із зниженням процесів детоксикації, біоенергетики, відновлювальних синтезів та імунологічною недостатністю. Оціночні показники стану сполучної тканини і оксидативних процесів мали тісний зв'язок із ступенем тяжкості перебігу хвороби.

#### Література

1. Пахомова Г.В. Выбор объема оперативного вмешательства при obturационной непроходимости ободочной кишки / Г.В. Пахомова, Н.С. Утешев, Т.Г. Подловченко [и др.] // Хирургия. – 2003. – №6. – С. 55-59.
2. Яицкий Н.А. Опухоли толстой кишки / Н.А. Яицкий, В.М. Седов, С.В. Васильев // М.: МЕД пресс-информ. – 2004. – 376 с.
3. Ермолов А.С. Выбор метода хирургического лечения obturационной непроходимости при опухолях ободочной кишки / А.С. Ермолов, Э.П. Рудин, Д.Д. Дюн // Хирургия. – № 2. – 2004. – С.4-7.
4. Макаров О.Г. Лечение рака толстой кишки, осложненного кишечной непроходимостью / О.Г. Макаров // Колопроктология. – №3 (13). – 2005. –С. 39-43.
5. Шараев П.Н. Метод определения гликозамингликанов в биологических жидкостях / П.Н. Шараев, В.Н. Пишков, Н.И. Соловьева [и др.] // М.: Медицина. Лабораторное дело. – 1987. – №5. – С.330-332.
6. Шараев П.Н. Определение коллагенолитической активности плазмы крови. / П.Н Шараев, В.Н. Пишков, Н.Г. Зворыгина [и др.] // Лабораторное дело. – 1987. – №1. – С. 60-62.
7. Асатиани В.С. Новые методы биохимической фотометри / В.С. Асатиани // – М. 1965 – 272 с.
8. Беркало Л.В. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / Л.В.Беркало, О.В. Бобович, Н.О. Боброва [та ін.] // – Полтава – 2003. – 320 с.
9. Цебржинский О.И. Дифференцированное спектрофотометрическое определение продукции супероксида в тканях НСТ–тестом / О.И. Цебржинский // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2002. – Т.2 №1. – С. 96-97
10. Дядюшка Г.Ф. Система соединительной ткани и злокачественные опухоли / Г.Ф. Дядюшка, Э.П. Булкина // Киев: Наукова думка. – 1978. – 310 с.
11. Жуков В.И. Детергенты – модуляторы радиомиметических эффектов. / В.И. Жуков, В.В. Мясоєдов, Ю.И. Козин [и др.] // Белгород: Белвитамин. – 2000. –375 с.