**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**МОІСЕЄНКО АНТОН СЕРГІЙОВИЧ**

УДК 616.351-089.87-06-084

**ОПТИМІЗАЦІЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА УСКЛАДНЕНИЙ НЕПРОХІДНІСТЮ КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК З УРАХУВАННЯМ ТЯЖКОСТІ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ**

14.01.03 – хірургія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України».

|  |  |
| --- | --- |
| Науковий керівник: | доктор медичних наук, член-кореспондент НАМН України, професор **Бойко Валерій Володимирович,**  ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії  ім. В. Т. Зайцева НАМН України», директор,  Харківський національний медичний університет,  завідувач кафедри хірургії №1. |
| Офіційні опоненти: | **Шапринський Володимир Олександрович**, д.мед.н., професор, Вінницький національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри хірургії №1;  **Цівенко Олексій Іванович**, д.мед.н., професор, Харківський національний університет  імені В. Н. Каразіна МОН України,  професор кафедри хірургічних хвороб. |
|  |  |

Захист відбудеться « » 2018 р. о 13.30 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д64.600.01 в Харківському національному медичному університеті за адресою: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Харківського національного медичного університету (61022, м. Харків, пр. Науки, 4).

Автореферат розісланий « » 2018 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04,

доктор медичних наук, професор О.В. Мерцалова

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**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 [Г.В. Бондар, 2012; В.В. Бенедікт, 2014; R.K. Maitra et. аl., 2013].

Особливе занепокоєння останнім часом викликає збільшення кількості задавнених та ускладнених форм КРР, причому така ситуація є характерною не тільки для регіонів України, але й для країн близького та далекого зарубіжжя, насамперед країн Європи та Америки [Л.О. Гулак і співавт., 2010; Ф.І. Гюльмамедов, 2012; N.E. Kemeny, 2013]. Наявність ускладнень, своєю чергою, обмежує можливість оперативного й хіміопроменевого лікування [В.І. Русін, 2009].

Малоінформованість населення, відсутність ефективних скринінгових програм в онкопроктології є основними причинами пізнього виявлення та звернення хворих на колоректальний рак по допомогу [С.Ф. Багненко і співавт., 2015; J. Young et. аl., 2012].

За даними багатьох авторів, обтураційна непрохідність є найчастішим ускладненням раку товстої кишки й становить від 10 до 70 %. серед усіх ускладнень (Я.С. Березницький і співавт., 2011; В.В. Міщенко і співавт., 2012; J. Garza, 2009].

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 лімітуватися віком хворих [О.Є. Каніковський і співавт., 2014; С.Н. Щаєва, 2015; M. Gonzalez et. аl., 2015].

Незважаючи на позитивну динаміку й безсумнівний 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 [О.В. Протасова і співавт., 2017; В.І. Жуков і співавт., 2010; G.P. Stathopoulus., 2010; H. Nozawa, 2012].

Сьогодні найбільш перспективними методами відновлення товстокишкового пасажу є малоінвазивні ендохірургічні методики. [В.В. Міщенко і співавт., 2009; О.В. Шелехов, 2009; G.J. Poston, 2011]. Найбільш перспективними напрямками є відновлення просвіту оклюзованої пухлиною кишки шляхом ендоскопічної реканалізації стентування пухлинного стенозу товстої кишки, накладання колостоми лапароскопічним доступом. [С.Ф. Багненко і співавт., 2015; G. Portier, 2007].

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 актуальною й потребують подальшого вдосконалення методів діагностики, етапності проведення обстежень, вибору оптимального обсягу та способу хірургічних утручань при обтураційній товстокишковій непрохідності, а особливо – в умовах гострої непрохідності.

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

**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 й 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 і оцінки 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* – оперативні втручання при лікуванні колоректального раку, ускладненого обтураційною товстокишковою непрохідністю.

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

*Методи дослідження* – клініко-лабораторні, морфологічні, інструментальні, статистичні, математичний аналіз.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Робота є комплексним дослідженням обґрунтованого хірургічного лікування хворих на ускладнений непрохідністю колоректальний рак з урахуванням тяжкості ендогенної інтоксикації.

Уточнено наукові дані про етіопатогенетичні механізми розвитку обтураційної товстокишкової непрохідності у хворих з колоректальним раком.

Доповнено та уточнено вибір методів діагностики та лікування хворих на ускладнений непрохідністю колоректальний рак з урахуванням тяжкості ендогенної інтоксикації.

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

Доповнено 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.

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

Доповнено та уточнено прогнозування й попередження ускладнень обтураційної кишкової непрохідності при КРР та вибору тактики й обсягу хірургічного лікування.

**Практичне значення отриманих результатів та їх впровадження у практику.** Запропоновано новий спосіб малоінвазивного лікування обтураційної непрохідності товстої кишки, який дозволяє виконувати ендоскопічну балонну дилатацію 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 ступінь тяжкості колоректального раку кишковика у хворих за рахунок покращення точності діагностики, яка досягається завдяки отриманню 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 встановити, 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 й упроваджено 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.

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 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», хірургічні відділення КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги імені проф. О.І. Мєщанінова» та 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 роботи.** Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на IX Міжнародній науково-технічній конференції «Актуальні питання біологічної фізики та хімії», 2013, Севастополь; Х Міжнародній науково-практичній конференції «Тенденції сучасної науки», 2014, Шеффілд; Х Міжнародній науково-практичній конференції «Динаміка наукових досліджень», 2014, Пшемисль; ХI Міжнародній науково-практичній конференції «Динаміка сучасної науки», 2015, Софія; ХI Міжнародній науково-практичній конференції «Динаміка наукових досліджень», 2015, Пшемисль; науково-практичній конференції молодих вчених «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії», 2016, Харків; науково-практичній конференції «Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії», 2016, Вінниця; науково-практичній конференції молодих вчених «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії», 2017, Харків; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії», 2017, Харків; Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мінімально-інвазивна хірургія органів малого тазу», 2017, Одеса; Засіданні Асоціації хірургів Харківській області, 2017, Харків.

**Публікації.** Матеріали проведених досліджень та отримані результати відображено в 20 наукових роботах, серед яких 13 статей у фахових виданнях, що входять до переліку МОН України, 1 стаття в збірнику, котрийа входить до міжнародного індексу наукового цитування, три тези, опублікованих в 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.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи досліджень.** 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 інструментального обстеження й лікування 106 хворих з колоректальним раком, ускладненим обтураційною непрохідністю товстої кишки. Групи пацієнтів, залучених у 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, адекватні меті й 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 й скласти прогноз оптимізації лікування та виживання хворих.

Нами вивчено дані 54 історій хвороб пацієнтів з ускладненим непрохідністю колоректальним раком 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 знаходилися 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 надходили до стаціонару за екстреними показниками – обтураційна товстокишкова непрохідність на тлі пухлинного процесу або ж поєднання її з іншими ускладненнями (кровотеча, перифокальне запалення, абсцес та ін.).

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 і 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.

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, рентгенографія, морфологічна верифікація діагнозу. У всіх хворих при виконанні колоноскопії проводилось 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 тазу, 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 магнітна 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.

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.

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

Вивчення загальної популяції Т-лімфоцитів (СД3+), субпопуляцій Т-лімфоцитів − Т-хелперів (СД4), Т-супресорів (СД8) і β-лімфоцитів (СД19) у сироватці крові здійснювалося 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) у сироватці крові досліджували за допомогою імуноферментних тест-систем виробництва ТОВ НВЛ «Гранум-Україна».

Дослідження циркулюючих імунних комплексів визначали в сироватці крові за методом Гашкової і співавт. (1977). Вміст медіаторів імунної системи (пробластомних й антибластомних цитокінів) визначали імуноферментним методом. Визначалися 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 «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). Вміст сульфгідрильних груп (SH-групи) як активаторів багатьох метаболічних процесів й антиоксидантів визначали в крові з реактивом Елмана спектрофотометричним методом.

З метою дослідження ендогенної інтоксикації хворих на КРР визначали вміст молекул середньої маси (МСМ) в сироватці крові скринінговим методом за Габриелян Н.Н.

Визначення активності цитохрому Р450 із субстратом бензпіреном у лімфоцитах крові здійснювали за реакцією гідроксилювання субстрату. Інтенсивність реакції оцінювали за флуоресценцією субстрату 3-гідроксибензопірену. Лімфоцити виділяли із венозної крові на градієнті фікол-верографін.

Для оцінювання біологічної активності білків сироватки крові та їхньої 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.

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.

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, тирозину, фенілаланіну, лейцину, ізолейцину, лізину, гістідину, офнітину, глутамату; деяких метаболітів обміну цистеїнової амінокислоти – таурину;

Загальний білок, альбуміни, креатинін, сечовину визначали 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 вивчали медіаторні амінокислоти: гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) досліджувалась за E. Cormana, C. Vomes, G Trobin – 1980; глутамінова амінокислота досліджувалася за E. Bernt, Bergmeyr – 198; L-триптофан і його метаболіти – 5-ОІОК, ІОК, серотонін вивчалися за Atack C., Magnusson T. – 1978. Гормон мелатонін як продукт обміну триптофану вивчали імуноферментних методом за допомогою моноклональних антитіл і наборів реактивів Melatonin ELISA kit (Hamburg), kat – N2RE54021.

Амінокислота L-триптофан є стабілізатором гемвмісного ферменту триптофан-2,3-диоксигенази (Т-2,3-ДО), вона підтримує утворення стабільного конформаційного стану й зниження швидкості його деградації. Т-2,3-ДО-геназну активність визначали за Badawy A.A. – B. Evans M. – 1973.

Для з'ясування рівня дисбіозу кишківника загальноприйнятим бактеріологічним методом визначали у фекаліях кількість біфідобактерій, бактеріоїдів, лактобацил, ешерихій, цитратсинтезуючих бактерій, синьогнійних паличок, ентерококів, стафілококів, пептострептококів, дріжджоподібних грибів. Метаболіти мікробіоценозу кишківника − карбонові кислоти (оцтова, пропіонова, масляна, молочна); дикарбонові кислоти (α-кетоглутарова, щавелево-оцтова); 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). ПОЛ і окислювальну модифікацію білків досліджували також за рівнями інтенсивності біохемілюмінесценції (БХЛ) і фосфоресценції (ФС) сироватки крові.

Статистичний аналіз проводили з використанням методів варіаційної статистики й оцінюванням 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 перевіряли 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 обчислювали 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.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

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 роки. 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.

Відповідно до локалізації 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 визначено аденокарциноми різного рівня диференціювання. Найчастіше зустрічались помірнодиференційовані аденокарциноми 57,54 %, високодиференційовані спостерігались у 22,64 %, потім низькодиференційовані − у 15,09 % і недиференційовані − у 3,77 %

При дослідженні росту пухлини, згідно з класифікацією В.Д. Федорова і співав. (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 відрізнялись 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 залучали.

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 складали хворі без метастатичного ураження реґіонарних лімфатичних вузлів (26,42 %). Ураження лімфатичних вузлів відмічалось у 78 пацієнтів, що складало 73,58 %. У 13 хворих констатовано наявність віддалених метастазів в 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 %) перетворювала лікування КРР на серйозну медико-біологічну проблему. 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 захворювань. Частота й характер супутньої патології наведені в таблиці. Аналіз свідчить, що найбільший відсоток із супутньою патологією становлять 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 із компенсованою, у 5 – із субкомпенсованою та у 2 пацієнтів із 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 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, у 8 осіб (61,53 %) з 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 спостерігаються 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 свідченням прихованого перебігу захворювання упродовж тривалого часу.

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. 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 (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).

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 і 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 окиснювально-відновлювальних процесів у механізмах формування колоректального раку, який розвивається на фоні глибоких порушень інтегративних систем контролю гомеостатичної функції організму. Критеріально-значущими показниками в діагностиці ранніх стадій (ІІ ст.) пухлини кишківника 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.

Результати вивчення стану ерготропної функції показали, що зменшення екскреції КА корелює з тяжкістю перебігу хвороби й може бути прогностичним критерієм ефективності хірургічного лікування. Аналіз свідчить, що хвороба має перебіг на тлі пригнічення всіх 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 з третьою стадією, 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 поліпшує позитивну динаміку показників, але вони залишаються вірогідно відмінними від аналогічних показників умовно-здорових людей.

Вивчення обміну амінокислот у хворих на КРР довело, 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, що характеризує напрямок метаболічних процесів і ступінь тяжкості захворювання, що є важливим діагностичним критерієм при диференційованому підході до обгрунтування 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.

Аналіз стану мікробіоценозу кишківника і рівнів ендогенної інтоксикації у хворих на КРР при обтураційній непрохідності пухлинного ґенезу та 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 кишківника 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 кишківника, що супроводжується збільшенням його проникності й зміною метаболічної активності залозистого апарату та функції травлення, що може виступати найважливішою ланкою індукції канцерогенезу й зниження специфічної і неспецифічної імунологічної резистентності організму. Основними патогенетичними ланцюгами розвитку колоректального раку може бути хронічне запалення й активація пробластомної мікрофлори кишківника, індукція вільнорадикальних процесів, виснаження антиоксидантної системи, накопичення токсичних метаболітів.

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

При виборі хірургічної тактики у хворих з гострою кишковою непрохідністю при КРР для оцінювання стану використовували модифіковану систему М-SAPS, яка адаптована до даної патології та включає 12 найбільш показових і 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, ніж в оригінальній методиці, та все ж таки цей показник достатньо точно віддзеркалював клінічний стан хворих з цією патологією. 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.

У хворих групи порівняння при локалізації первинної пухлини в лівій частині ободової кишки найчастіше виконували операцію 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 в 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 в ургентному порядку і мали декомпенсовану обтураційну кишкову непрохідність. Найбільш частим операційним втручанням 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 втручань 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 – у 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 – у 1 (1,85 %); правостороння геміколектомія – у 4 - (7,41 %) і розвантажувальна ілеостома – у 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.

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.

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



Рис. 1. Трансоральна ентероскопія (хворий Н., 60 років)

В інших двох випадках використано нашу авторську методику, при якій в стандартній фірмовій двобалонній системі (трубці) для ентероскопії перед інкубацією додатково виконували отвори для декомпресії, а після досягнення необхідного відділу тонкої кишки ентероскоп вилучався, а інтубаційна трубка слугувала в подальшому для декомпресії.



Рис. 2. Трансоральна ентероскопія з інтубацією тонкої кишки трансназальним зондом (хворий П., 66 років)

В інших хворих неефективність консервативної терапії потребувала виконання екстрених операцій. Термінові малоінвазивні ендоскопічні та відкриті оперативні втручання виконано 45 (86,54 %) пацієнтам. В інших 42 хворих з ГНТК застосований метод ендоскопічного стентування зони пухлинної стриктури.

В 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 проводили в рентгенхірургічній операційній під час відеоендоскопічної колоноскопії та при періодичному рентгенівському контролі за допомогою ангіографічної установки. 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. На наступному етапі під візуальним ендоскопічним контролем за зону звуження проводили металізований провідник діаметром 2,5 – 3,8 мм з гнучким дистальним кінцем. Після цього за допомогою колоноскопічної візуалізації та рентгеноскопії встановлювали систему доставки колоректального стента в зону пухлинного звуження.

У 33 випадках стентуванню передувала превентивна ендоскопічна балонна дилятація зони пухлинної стриктури.

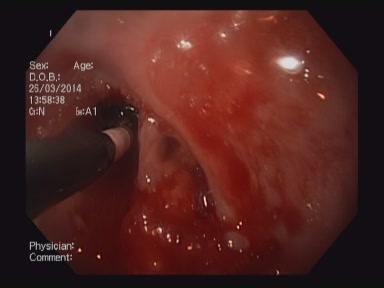


Рис. 3. Ендоскопічна балонна дилатація зони пухлинної стриктури

(хворий М., 58 років)

На цю технологію малоінвазивного лікування гострої обтураційної непрохідності товстої кишки отримано патент на винахід України (№ 112562 від 26.12.2016 р.).

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. Упродовж перших двох років (на етапі опанування методики) в 5 випадках (11,90%) спостерігалася дислокація колоректальних стентів. У всіх випадках вдавалося коригувати їхнє положення за допомогою ендоскопічних методів.



Рис. 4. Розкритий стент у зоні пухлини (хворий Н., 62 роки)

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

**ВИСНОВКИ**

1. Клінічно визначено, 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, гаптоглобіну 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 кишківника й підвищенням його проникності для токсинів й антигенів, що поєднано з порушенням обміну вітамінів, іонів металів, вуглеводів, ліпідів, білків, нуклеїнових кислот та пригніченням ерготропної функції організму на тлі активації трофотропної як прогностичної основи адаптаційних механізмів в умовах розвитку канцерогенезу.

3. Зменшення екскреції катехоламінів, норадреналіну та адреналіну прямо корелює з тяжкістю перебігу хвороби, зниження цих показників в 3,5 і 2,5 раза від норми є прогностично негативним критерієм ефективності хірургічного лікування; своєю чергою, рівень екскреції дофаміну зворотно 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 у 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 оцінювання загального стану хворих з ускладненим непрохідністю колоректальним раком дозволив встановити у 87 % пацієнтів високий та у 13 % помірно високий прогностичний рівень ризику виникнення розвитку післяопераційних ускладнень та потребувало застосування в цієї категорії хворих малоінвазивних оперативних утручань.

5. Комплекс лікувальних заходів у хворих з тяжким перебігом гострої непрохідності кишківника на тлі колоректального раку повинен передбачати використання малоінвазивних ендоскопічних утручань - ентероскопічну інтубацію привідних відділів кишківника 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 урахуванням тяжкості ендогенної інтоксикації дозволив в основній групі в 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 кишківника 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 кишківника 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), який дозволяє купіювати явища товстокишкової непрохідності при зменшенні травматичності процедури шляхом забезпечення ефективного дренування на всій протяжності кишківника.

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, домогтися купіювання явищ товстокишкової непрохідності.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ**

**ЗА ТЕМОЮ 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 отриманих 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 отриманих 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 добір та аналіз клінічного матеріалу, забезпечував добір літературних джерел, проводив статистичну обробку та обґрунтування отриманих 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 у 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).*
15. 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).*
16. 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 сформулював основну ідею, що лягла в основу виконання цього способу, оформив патент).*
17. 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 сформулював основну ідею, що лягла в основу виконання цього способу, оформив патент).*
18. 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).*
19. 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).*
20. 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).*

**АНОТАЦІЯ**

**Моісєнко А.С. Оптимізація хірургічного лікування хворих на ускладнений непрохідністю колоректальний рак, з урахуванням 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. – Харківській національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2018.

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

Робота виконана на основі комплексного клiнiко-лабораторного та iнструментального обстеження і лікування 106 хворих з колоректальним раком, ускладненим обтураційною непрохідністю товстої кишки. Хворі були розподілені на дві групи: основну, що включала 52 пацієнтів, 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 втручань.

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

Дані, отримані в результаті проведених досліджень, дозволили встановити, 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 виділити групи ризику серед хворих на КРР та розробити алгоритм консервативного і оперативного лікування обтураційної товстокишкової непрохідності в залежності від ступеня тяжкості – компенсована, субкомпенсована, декомпенсована.

Представлені результати комплексного дослідження змін показників метаболізму білкового, ліпідного, мінерального, гормонального стану, мікробіоценозу кишечнику і рівнів ендогенної інтоксикації у хворих на КРР при обтураційній непрохідності для визначення тяжкості перебігу захворювання, ризиків розвитку післяопераційних ускладнень і 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 розроблений підхід до вибору методів діагностики та лікування хворих на ускладнений непрохідністю колоректальний рак з врахуванням тяжкості ендогенної інтоксикації дозволив в основній групі у порівнянні з групою порівняння зменшити частоту стомуючих оперативних утручань в 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.

**АННОТАЦИЯ**

**Моисеенко А.С. Оптимизация хирургического лечения больных на осложненный непроходимостью колоректальный рак, с учетом тяжести эндогенной интоксикации. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.03 – хирургия. – Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, Харьков, 2018.

Диссертационная работа посвящена разработке и улучшению результатов лечения больных КРР с толстокишечной непроходимостью путем повышения эффективности диагностики, патогенетического лечения и прогнозирования течения заболевания на основе комплексного изучения и оценки уровня эндогенной интоксикации.

Работа выполнена на основе комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования и лечения 106 больных с колоректальным раком, осложненным обтурационной непроходимостью толстой кишки. Больные были разделены на две группы: основную, включавшей 52 пациента, и группу сравнения, состоящий из 54 пациентов.

В основной группе пациентов использовался разработанный в ГУ «ИЗНХ им. В.Т. Зайцева НАМН Украины» алгоритм хирургической тактики, основанный на критериях тяжести эндогенной интоксикации и внедрении разработанных и усовершенствованных методов диагностики, консервативной терапии и оперативного лечения с преимущественным использованием на первоначальном этапе малоинвазивных эндоскопических вмешательств.

В группе сравнения в лечение применялись общепринятые критерии определения хирургической тактики и применения методов консервативной терапии и оперативного лечения. Исходя из основных клинических показателей, больные основной группы и группы сравнения были сопоставимы, что свидетельствовало о репрезентативности групп и проведенных в них исследований.

Данные, полученные в результате проведенных исследований позволили установить, что основные критерии оценки несостоятельности анастомозов в послеоперационном периоде связаны с уровнем эндогенной интоксикации, биоэнергетическим состоянием и системой оксидантно-антиоксидантной защиты. Неблагоприятными прогностическими критериями обтурационной толстокишечной непроходимости являются также дисбиоз микробиоценоза ЖКТ, наличие аминного типа метаболической активности микрофлоры и активация пробластомных цитокинов на фоне подавления клеточного звена иммунной системы.

Обоснование метаболических критериев несостоятельности послеоперационных анастомозов позволило выделить группы риска среди больных КРР и разработать алгоритм консервативного и оперативного лечения обтурационной толстокишечной непроходимости в зависимости от степени тяжести - компенсированная, субкомпенсированная, декомпенсированная.

Представлены результаты комплексного исследования изменений показателей метаболизма белкового, липидного, минерального, гормонального состояния, микробиоценоза кишечника и тяжести эндогенной интоксикации у больных КРР при обтурационной непроходимости для определения тяжести течения заболевания, риск развития послеоперационных осложнений.

В результате исследования разработан подход к выбору методов диагностики и лечения больных на осложненный непроходимостью колоректальный рак с учетом тяжести эндогенной интоксикации, позволил в основной группе по сравнению с группой сравнения уменьшить частоту стомирующих оперативных вмешательств в 6 раз, уменьшить частоту послеоперационных осложнений на 12,3%, а послеоперационную летальность - на 17,6%.

**Ключевые слова:** острая обтурационная непроходимость толстой кишки, колоректальный рак, колоректальное стентирование.

**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.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ**

CRC - colorectal cancer

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

РСлгК- рак сліпої кишки

РТК - рак товстої кишки

ФЛ - фосфоліпіди

ХС – холестерин