

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

На правах рукопису

ГОЛОТЮК
Володимир Володимирович

УДК: 616.36-008.6+611.36+616.84-007.272+616-006.6

**КОРЕКЦІЯ ДИСФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ В КОМПЛЕКСНОМУ
ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ОБСТРУКТИВНУ
НЕПРОХІДНІСТЬ ОБОДОВОЇ КИШКИ
(Клініко-експериментальне дослідження)**

14.01.03 - Хірургія

**Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

**Науковий керівник:
Шевчук Михайло Григорович
Заслужений діяч науки і техніки
України, доктор медичних наук,
професор**

Івано-Франківськ - 2002

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1 ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ З МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ ПЕЧІНКИ І ЗВ'ЯЗАНИХ З НЕЮ СИСТЕМ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ ОБСТРУКТИВНОЮ НЕПРОХІДНІСТЮ ОБОДОВОЇ КИШКИ ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ (Огляд літератури).....	12
1.1. Питання класифікації, діагностики і лікування обструктивного раку ободової кишки та його ускладнень.....	12
1.2. Сучасні дані про метаболічні порушення та їх корекція у хворих обструктивною непрохідністю ободової кишки.....	17
1.3. Морфологічна структура печінки при обструктивній непрохідності ободової кишки.....	28
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ, КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ	32
2.1. Методика моделювання обструктивної непрохідності ободової кишки.....	32
2.2. Лабораторні методи обстеження хворих на обструктивний рак і собак в умовах змодельованої непрохідності ободової кишки.....	37
2.3. Морфологічні методи обстеження хворих на обструктивний рак і собак в умовах змодельованої непрохідності ободової кишки.....	38
2.4. Загальноклінічні та інструментальні методи обстеження хворих на обструктивний рак ободової кишки.....	40
2.5. Клінічна характеристика хворих на обструктивний рак ободової кишки.....	42

РОЗДІЛ 3 ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ, ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ І ОКИСНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ У СОБАК В УМОВАХ МОДЕЛЮВАННЯ І ХІРУРГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ОБСТРУКТИВНОЇ НЕПРОХІДНОСТІ ОБОДОВОЇ КИШКИ.....	49
3.1. Безпосередні результати перебігу і лікування обструктивної непрохідності ободової кишки у експериментальних тварин.....	49
3.2. Гематологічні показники.....	51
3.3. Біохімічні показники функціонального стану печінки.....	54
3.4. Показники антиоксидантного захисту організму.....	59
3.5. Показники перекисного окислення ліпідів і ендогенної інтоксикації.....	63
РОЗДІЛ 4 ПАТОГІСТОЛОГІЧНА І ЕЛЕКТРОННОМІКРОСКОПІЧНА СТРУКТУРА ПЕЧІНКИ СОБАК В УМОВАХ МОДЕЛЮВАННЯ ОБСТРУКТИВНОЇ НЕПРОХІДНОСТІ ОБОДОВОЇ КИШКИ І ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ВІДНОВЛЕННЯ ЇЇ ПРОХІДНОСТІ.....	69
4.1. Патогістологічна і електронномікроскопічна структура тканини печінки в динаміці перебігу обструктивної непрохідності ободової кишки	69
4.2. Патогістологічна і електронномікроскопічна структура тканини печінки собак в динаміці перебігу обструктивної непрохідності ободової кишки на фоні застосування препарату Церулоплазмін.....	80
4.3. Патогістологічна і електронномікроскопічна структура тканини печінки собак після хірургічного відновлення прохідності ободової кишки.....	87
4.4. Патогістологічна і електронномікроскопічна структура тканини печінки собак після хірургічного відновлення прохідності ободової кишки на фоні застосування препарату Церулоплазмін.....	93

РОЗДІЛ 5 РОЗПОВСЮДЖЕННЯ, БЕЗПОСЕРЕДНІ І ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ОБОДОВОЇ КИШКИ В ІВАНО-ФРАНКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ.....	99
5.1. Розповсюдження рака ободової кишки в Івано-Франківській області.....	99
5.2. Безпосередні і віддалені результати хірургічного лікування хворих на рак ободової кишки.....	105
РОЗДІЛ 6 КОРЕКЦІЯ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ І ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПІД ВПЛИВОМ ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ НА ФОНІ КОМПЛЕКСНОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ОБСТРУКТИВНИМ РАКОМ ОБОДОВОЇ КИШКИ.....	112
6.1. Результати загальноклінічних і біохімічних лабораторних обстежень хворих на обструктивний рак ободової кишки.....	112
6.2. Біохімічні показники функціонального стану печінки.....	117
6.3. Показники антиоксидантного захисту організму.....	122
6.4. Показники перекисного окислення ліпідів і ендогенної інтоксикації.....	127
6.5. Морфологічна і електронномікроскопічна структура печінки	132
6.6. Безпосередні результати хірургічного лікування хворих на обструктивний рак ободової кишки	142
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	150
ВИСНОВКИ.....	174
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	177
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	178
ДОДАТОК А.....	205
ДОДАТОК Б.....	206

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АРГ	– аргіназа
ДК	– дієнові кон'югати
ЗЕС	– зерниста ендоплазматична сітка
ЕІ	– ендогенна інтоксикація
ЕС	– ендоплазматична сітка
КА	– каталаза
КН	– кишкова непрохідність
ЛФ	– лужна фосфатаза
МДА	– малоновий діальдегід
МСМ	– молекули середньої маси
НЕС	– незерниста ендоплазматична сітка
ОК	– ободова кишка
ОНОК	– обструктивна непрохідність ободової кишки
ОРОК	– обструктивний рак ободової кишки
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
РОК	– рак ободової кишки
ТР	– трансферин
ЦП	– церулоплазмін
ПХЕ	– псевдохолінестераза

ВСТУП

Актуальність теми.

Зростання захворюваності на РОК є однією з найскладніших проблем світової охорони здоров'я. Він посідає друге місце серед причин смерті від злоякісних пухлин, поступаючись лише раку легень [227, 267]. В Україні показник захворюваності на РОК за період 1988-1995 рр. збільшився на 15,8%, смертність підвищилась на 20,7%, а летальність хворих до одного року після встановлення діагнозу коливається в межах 46,6-47,7% [121, 156]. Про труднощі в діагностиці РОК свідчить той факт, що майже 80% хворих поступають в спеціалізовані заклади в III-IV стадії захворювання, переважно в зв'язку з виникненням ускладнень, частіше всього КН [50, 98, 118, 143]. З 1547 хворих на РОК, облікованих в Івано-Франківському обласному онкологічному диспансері за 1989-1999 рр., 825 були госпіталізовані в хірургічні відділення області, з них 83,3% з приводу ОРОК.

Незважаючи на безумовний успіх в наданні медичної допомоги пацієнтам з неускладненими формами РОК, безпосередні та віддалені результати лікування обструктивних форм РОК є незадовільними: післяопераційна летальність сягає 23-57%, п'ятирічне виживання не перевищує 28-33% [6, 146, 186]. Висока частота післяопераційних ускладнень і пов'язана з ними летальність зумовлені різними факторами, серед яких важливу роль відіграють метаболічні порушення, що забезпечують виникнення і прогресування синдрому ЕІ, механізми якого вивчені недостатньо [7, 88, 272].

Застосування методів інтенсивної терапії, які впроваджені в практику хірургічних клінік [199, 240], при ОРОК малоефективне [279]. Тому в останнє десятиріччя проводяться інтенсивні пошуки ефективних способів детоксикації організму при даному захворюванні: опрацювання способів декомпресії і очищення кишечника від токсичних продуктів до і після операції [125, 142];

довенозне введення гіпохлориту натрія [64], ендолімфатичне введення антибіотиків широкого спектру дії [24], лазерне опромінення крові [59] і ін.

Основною причиною смерті хворих на ОРОК є стрімкий розвиток поліорганної недостатності на ґрунті ЕІ [133]. Метаболічні механізми, що знешкоджують токсичні речовини, включають три групи реакцій, кожна з яких на високому рівні представлена в печінці. Серед них велике значення надається ензиматичній біотрансформації ліпофільних ксенобіотиків за участю цитохром Р-450-залежних монооксигеназ (1-а фаза детоксикації), кон'югації реактивних метаболітів і гідрофільних сполук (2-а фаза детоксикації), і антиоксидантному захисту [139], за який в значній мірі відповідає синтезований в печінці фермент церулоплазмін [21]. Фармакологічний препарат "Церулоплазмін ліофілізований для ін'єкцій" виробляється Київським державним підприємством по виробництву бактерійних препаратів "Біофарма". Поліфункціональність ЦП сприяє все ширшому застосуванню його в хірургії [20, 161].

В доступній літературі спеціальних досліджень, в яких були б приведені результати комплексного вивчення змін морфофункціонального стану печінки при ОРОК у взаємозв'язку з ЕІ і вплив на них препарату ЦП нами не виявлено.

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

Робота є фрагментом планової комплексної наукової роботи Івано-Франківської державної медичної академії "Застосування ендолімфатичної імуностатикотерапії, фізичних радіомодифікаторів, антиоксидантів та гепатопротекторів в поєднанні з опроміненням як ефективне вирішення медичних та економічних проблем лікування раку органів травлення, репродуктивної і сечостатевої систем" (№ держреєстрації 0101V008233), у виконанні якої автором проведено дослідження стосовно обґрунтування корекції морфофункціональних змін печінки при ОРОК шляхом застосування препарату ЦП, що викладено в матеріалах дисертації.

Мета і завдання дослідження.

Мета дослідження. Покращити безпосередні результати хірургічного лікування хворих на ОРОК шляхом застосування препарату церулоплазмін.

У відповідності з поставленою метою були визначені наступні *задачі дослідження*:

1. Вивчити захворюваність, смертність, безпосередні і віддалені результати хірургічного лікування хворих на рак ободової кишки в Івано-Франківській області за період 1989-1999 рр.
2. З'ясувати особливості порушень показників окисно-антиоксидантного гомеостазу і ЕІ, морфологічної і електронномікроскопічної структури печінки у експериментальних тварин в динаміці перебігу ОНОК і після хірургічного відновлення прохідності кишки.
3. Дослідити особливості показників окисно-антиоксидантного гомеостазу і ЕІ, морфологічну і електронномікроскопічну структуру печінки та її функціональний стан у хворих на ОРОК до і після хірургічного лікування захворювання.
4. Обґрунтувати доцільність включення до комплексу інфузійної детоксикаційної терапії при лікуванні хворих на ОРОК препарату ЦП і вивчити його вплив на морфофункціональний стан печінки, показники окисно-антиоксидантного гомеостазу і ЕІ.
5. Розробити диференційовану хірургічну тактику і оцінити безпосередні результати лікування хворих на ОРОК в залежності від ступеня КН і вираженості ЕІ при застосуванні препарату ЦП.

Об'єкт дослідження: обструктивна непрохідність ободової кишки.

Предмет дослідження: корекція морфофункціональних змін печінки при обструктивній непрохідності ободової кишки.

Методи дослідження. З метою оцінки глибини порушень загального стану хворих виконували загальноклінічні дослідження: загальний і біохімічний аналізи крові, коагулограму, загальний аналіз сечі, електрокардіографію. Функціональний стан печінки оцінювали шляхом визначення активності ЛФ, ПХЕ і АРГ в сироватці крові. Про стан системи антиоксидантного захисту організму судили за рівнем активності КА крові, активності ЦП та насиченості ТР сироватки крові залізом. Для оцінки ступеня ЕІ визначали вміст МСМ;

інтенсивність перекисного окислення ліпідів оцінювали за вмістом в сироватці крові МДА і ДК. Особливості гістологічної будови печінки вивчали на серійних зрізах, забарвлених гематоксилін-еозином, ультратонку структуру органа вивчали шляхом електронної мікроскопії. Статистичну обробку отриманих цифрових даних проводили методом варіаційної статистики з визначенням достовірності отриманих результатів методом Стьюдента.

Наукова новизна одержаних результатів.

На основі прижиттєвого вивчення морфо- і електронномікроскопічної структури печінки та використання цілеспрямованих біохімічних тестів, вперше визначено характер і ступінь дифузних уражень печінки і зв'язаних з ними порушень в про- і антиоксидантній системах організму в динаміці перебігу і хірургічного лікування ОРОК та змодельованої ОНОК. Встановлено, що РОК, ускладнений КН, супроводжується глибокими змінами в паренхімі печінки, які короткочасно посилюються після виконання хірургічних втручань по відновленню прохідності ОК. Показано наявність взаємозв'язку між змінами морфофункціонального стану печінки та порушеннями показників антиоксидантного захисту і наростанням ступеня ЕІ.

Вперше продемонстровано, що застосування препарату ЦП у хворих з ОРОК покращує активність ферментних систем антиоксидантного захисту, зменшує ступінь токсичної дії на печінку продуктів ЕІ та прискорює відновлення структури і функції печінки після хірургічного втручання. Доведено позитивний вплив застосування ЦП на безпосередні результати хірургічного лікування хворих на ОРОК.

Практичне значення одержаних результатів.

Проведені нами дослідження дозволили рекомендувати препарат ЦП в комплекс інфузійно-трансфузійної інтенсивної терапії у хворих на ОРОК в ранньому післяопераційному періоді як природного і ефективного засобу, який посилює систему антиоксидантного захисту організму, не дає ускладнень і не стимулює пухлинного росту. В результаті його застосування настає зниження ступеня ЕІ у хворих в ранньому післяопераційному періоді, нормалізація

показників антиоксидантного захисту організму, активізація репаративних процесів в післяопераційних ранах, що сприяють покращенню безпосередніх результатів хірургічного лікування хворих на ОРОК.

Методика застосування ЦП впроваджена в хірургічних відділеннях Івано-Франківських центральної міської клінічної лікарні, міської клінічної лікарні №1, обласної клінічної лікарні, обласного онкологічного диспансера, Коломийського міжрайонного онкодиспансера, центральних районних лікарень міст Коломиї, Галича, Калуша, медсанчастини Бурштинської ТЕС, що підтверджено відповідними актами впровадження. Отримані результати використовуються в педагогічному процесі при читанні лекцій та проведенні практичних занять на кафедрах хірургічного профілю Івано-Франківської державної медичної академії. Отримано свідоцтво на раціоналізаторську пропозицію “Метод моделювання обструктивної кишкової непрохідності в експерименті” за № 30/2457 від 26 грудня 2001 р.

Особистий внесок здобувача.

Автором самостійно проаналізована медична документація обласного онкодиспансеру на 1547 хворих з вперше установленим діагнозом РОК за 1989-1999 рр. і вивчено безпосередні та віддалені результати хірургічного лікування хворих на ОРОК. Проводив обстеження і лікування 135 хворих на ОРОК, приймав участь в більшості оперативних втручань. Забезпечив весь обсяг запланованих експериментальних досліджень: моделювання непрохідності ОК і хірургічне відновлення пасажу в кишці, догляд за собаками протягом експерименту, забій тварин і здійснення посмертних розтинів. Здійснював забір і підготовку матеріалу для морфологічного і електронномікроскопічного досліджень, які проводились у відділі електронної мікроскопії ІЕПОіР ім. Р.Є.Кавецького НАН України за участю ст. наукового співробітника О.В.Юрченко; забір і підготовку крові для біохімічних аналізів, які виконувались на кафедрі біологічної хімії Івано-Франківської державної медичної академії під керівництвом завідувача кафедри доктора медичних наук професора А.О.Клименка. Зібрав і проаналізував літературу за темою роботи за

останні 10 років, виконав статистичну обробку, аналіз і узагальнення результатів власних досліджень з наступною публікацією їх в профільних виданнях. У 5 роботах, опублікованих у співавторстві, використано фактичний матеріал автора, а узагальнення та висновки проведені сумісно. У тій частині актів впровадження, що стосується наукової та практичної новизни, використано основні положення досліджень дисертанта.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення і результати досліджень дисертаційної роботи оприлюднені на: підсумкових студентських наукових конференціях Івано-Франківської державної медичної академії (1997, 1999, 2000); Міжнародній медичній конференції студентів і молодих лікарів (Люблін, Польща, 1998); V Всесвітньому медичному конгресі студентів і молодих лікарів (Катовіце, Польща, 2000); обласній науково-практичній конференції “Виявлення, діагностика і лікування передракових захворювань і злоякісних пухлин органів травлення” (Івано-Франківськ, 2000); Міжнародній конференції хірургів “Деякі питання ургентної хірургії” (Ужгород, 2001); IV республіканській науково-практичній конференції молодих онкологів України “Сучасні проблеми експериментальної та клінічної онкології” (Київ, 2001); звітній науково-практичній конференції лікарів-інтернів (Івано-Франківськ, 2001); Науково-практичній конференції “Застосування препаратів Державного Київського підприємства по виробництву бактерійних препаратів “Біофарма” в клінічній практиці” (Яремче, 2001); X з’їзді онкологів України (Ялта, 2001); Всеукраїнській науково-практичній конференції “Гнійно-септичні ускладнення в хірургії. Нові технології хірургії XXI століття” (Яремче, 2002); засіданні обласного наукового товариства хірургів Івано-Франківської області (Івано-Франківськ, 2002).

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт: 6 – у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України, 7 – в матеріалах і тезах наукових конференцій і з’їзду. Із них – 8 самостійних робіт і 5 – у співавторстві.

РОЗДІЛ 1
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ З
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ ПЕЧІНКИ І ЗВ'ЯЗАНИХ З
НЕЮ СИСТЕМ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ
ОБСТРУКТИВНОЮ НЕПРОХІДНІСТЮ ОБОДОВОЇ КИШКИ ТА
МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ
(Огляд літератури)

1.1. Питання класифікації, діагностики і лікування обструктивного раку ободової кишки та його ускладнень

Рак ободової кишки характеризується стрімким ростом захворюваності і посідає друге місце серед причин смерті від злоякісних пухлин в країнах Західної Європи та Північної Америки, поступаючись лише раку легень [190, 227, 236, 267]. Захворюваність на РОК населення України за період 1989-1995 рр. збільшилась на 15,8%, а смертність підвищилась на 15,3% [121]. Що стосується вікових показників захворюваності, то у осіб чоловічої і жіночої статі у віці до 30 років він коливається в межах 0,8-0,9‰ з збільшенням його в наступні роки, сягаючи піку у віці 70-79 р. і зниженням у наступних вікових групах [68].

Про недоліки в діагностиці РОК серед населення України свідчить той факт, що близько половини хворих з вперше встановленим діагнозом РОК помирають до одного року після взяття на облік – 46,6% в 1989 р. і 47,7% в 1996 [121]. Скритий перебіг хвороби, недостатня обізнаність населення з першими проявами недуги, а також певна недостатність засобів для раннього виявлення пухлини, призводять до того, що незважаючи на впровадження масштабних скринінгових програм, 15-17% раку діагностуються у зв'язку з наявністю ускладнень, передовсім обструктивної непрохідності [32, 54, 122,

262, 289]. Надійне усунення непрохідності кишки з одночасним наданням спеціалізованої онкологічної допомоги на сьогоднішній день залишається дуже складною і не вирішеною проблемою [36]. Більше того, хворих на ОРОК здебільшого госпіталізують в загальнохірургічні відділення, які часто не мають відповідного діагностичного обладнання та можливості надання кваліфікованої допомоги [97].

За ступенем порушення прохідності ободової кишки розрізняють компенсовану, субкомпенсовану і декомпенсовану форми [7, 26, 80, 136, 141]. За даними Ю.Б. Куцика [80], при оглядовій рентгенографії у хворих з I ступенем КН визначається наявність газу в товстій кишці, незначне її розширення в діаметрі; при II ст. – значне збільшення в діаметрі ОК, поодинокі чаші Клойбера, а при III ст. – множинні чаші Клойбера, розширення і переповнення тонкої кишки. Ірігоскопічно у випадках КН I ст. – пухлина звужує просвіт кишки, контрастуються розширені проксимальні відділи; при II ст. – на рівні пухлини відмічається різке звуження кишки, вищележачі відділи кишечника контрастуються частково, при III ст. – наявна повна обструкція кишки. Ендоскопічно у хворих з I ст. КН в зоні пухлини просвіт кишки звужений до 1 см, при II ст. це звуження сягає 0,5 см і при III ст. менше 0,5 см або просвіт відсутній.

В останні роки вважають, що найбільш практичними в онкопроктології є дві характеристики КН – “часткова” і “повна” [24, 29] та “токсична” і “органна” [1].

Найбільш часто зустрічається стеноз лівої половини ОК – 61,0 - 77,7%, рідше правої половини – 18,0 - 25,6% [8, 67, 118, 125, 136, 137, 200, 272, 290].

Сучасна класифікація операцій, що використовується в практичній онкохірургії є загальновизнаною і у відповідності з нею всі втручання поділяють на радикальні, паліативні і симптоматичні [92, 189].

Серед радикальних операцій розрізняють правобічну і лівобічну геміколектомії, резекцію поперечноободової кишки, сигмовидної кишки і

ректосигмовидного кута. Вони можуть бути одномоментними і двох- або більше етапними, в залежності від ступеня КН, віку і загального стану хворого [7, 8, 26, 136]. Здійснюють також розширені операції на ОК аж до субтотальної колектомії з ілеосигмо- або ілеоректостомією [32, 63]. Проте недоліком таких операцій є дуже високий рівень післяопераційної летальності (46,6%) та порушення функції кишечника у віддалені терміни [163].

Ряд авторів надають перевагу одноетапним операціям [26, 137]. Однак у випадках тяжкого стану хворого на ОРОК загальновизнаним є накладання розвантажувальної стоми: при раку лівої половини ОК – сигмо- або трансверзостома; поперечноободової кишки – цекостома, а при раку правої половини ОК – ілеотрасверзоанастомоз [26, 32, 136]. Що стосується пацієнтів похилого і старечого віку, то об'єм операції скорочується з виконанням в наступному періоді реконструктивних операцій [26, 136].

За терміном виконання хірургічного втручання при ОРОК наявна наступна класифікація операцій: екстрені, коли є явища перитоніту; термінові – у випадках, коли є можливість провести інтенсивну терапію від 5-20 годин до 2-7 діб після госпіталізації в залежності від загального стану хворого; ранні – на 8-14 добу після госпіталізації і відстрочені (планові) – через 15 і більше діб доопераційної підготовки хворих [7, 67, 137].

Для успішного лікування хворих ОРОК велике значення надається формуванню міжкишкових анастомозів, неспроможність яких нерідко спостерігається в післяопераційному періоді [116]. Після ручного накладання 3-х рядного шва при формуванні міжкишкового анастомозу кінець-в кінець або бік-в-бік при операції на лівій половині ОК деякі автори рекомендують формувати розвантажувальну стому [27]. Опрацьовані методи застосування механічно-апаратного шва [72]. Проте, навіть при підсиленні такого шва зовнішніми серо-серозними вузловими швами при ОРОК неспроможність його спостерігається в 19,5% [24]. Широко і успішно застосовується методика формування інвагінаційно-клапанного анастомозу, опрацьована Г.В. Бондарем та Н.І. Бойко [25]. Проте вибір терміну і способу операції при ОРОК залежить

від якості передопераційної підготовки та профілактики інфекції [24, 97, 116]. Питома вага радикальних операцій з приводу ОРОК в різних клініках коливається в межах 24,5-63,4%, що очевидно пов'язано з догоспітальним підбором хворих [5, 8, 67, 136]. Паліативні і симптоматичні хірургічні оперативні втручання автори об'єднують в одну групу, показники якої коливаються в межах 35,8-57,0% [7, 67, 136].

Незважаючи на безумовний успіх в наданні медичної допомоги пацієнтам з неускладненим РОК, безпосередні та віддалені результати лікування ОРОК залишаються незадовільними і післяопераційна летальність сягає 23-57%, п'ятирічне виживання зрідка перевищує 28-33% [4, 54, 146, 169, 186, 237, 239, 252, 268, 291]. Структура післяопераційної летальності у різних авторів неоднозначна. В одних клініках перше місце займають нагнійні процеси [67, 137, 200], неспроможність швів анастомозу [136], в інших – тяжкі метаболічні порушення, інтоксикація [7]. Тромбоемболії, серцево-судинна недостатність, печінково-ниркова недостатність та ін. займають наступні рангові місця.

Головним детермінуючим чинником віддалених результатів лікування пацієнтів є стадія захворювання. В межах 2 років з часу встановлення діагнозу РОК вмирає 28% пацієнтів [291]. Після радикального лікування РОК в I стадії п'ятирічний термін переживають 71,4% хворих; в II стадії – 44,2% і в III – 4,2% [9, 97]. Після радикального лікування обструктивних форм РОК загальне п'ятирічне виживання коливається в межах 13,5-33% [169, 186, 252, 260].

Заходи інтенсивної інфузійно-трансфузійної терапії та парентерального харчування у хворих на РОК проводяться згідно результатів клініко-лабораторних досліджень і розроблених практичних рекомендацій [112]. При підготовці до операції хворих на рак шлунково-кишкового тракту і в післяопераційному періоді, крім корекції виявлених при обстеженні порушень функції серцево-судинної системи, легенів, печінки, нирок, ендокринного статусу та гемостазу, для інтенсивної терапії рекомендовано комплекс фармакологічних середників для корекції білкового обміну (амінозол, альвезин, альбумін, нативна плазма); при наявності анемії (гемотрансфузія); водно-

електролітного обміну (ізотонічний розчин хлориду натрію, 5-10% розчин глюкози з інсуліном, краще в комбінації з 10% розчином хлориду калію та 5% розчином аскорбінової кислоти); максимальне поповнення дефіциту вітамінів В1, В6, В12. Необхідними є також повноцінне безшлакове харчування та механічна і фармакологічна очистка кишечника за 3 дні до операції.

Якщо при неускладнених формах РОК достатнім є використання до і після операції описаної традиційної інфузійно-трансфузійної терапії протягом 5-7 днів [4, 8], то у випадках наявності ознак КН проводяться додаткові заходи в залежності від ступеня непрохідності. У випадках КН I-II ступенів поряд з комплексом інфузійно-трансфузійної терапії [24, 118] велике значення надається проведенню механічної підготовки кишечника шляхом призначення антибіотиків широкого спектра дії, послаблюючих середників (бісакоділ, сеннадексин, вазелінова олія), очисних клізм [116]. У випадках II ступеня КН виникає необхідність застосування додаткових методів детоксикації. З цією метою інфузійну терапію доповнюють, особливо в післяопераційному періоді, призначенням в підвищених дозах природних антиоксидантів або їх фармакологічних дериватів: вітаміни А, С, Е, В1-12, РР, оксибутирату натрію [108, 110, 150, 161, 165]. Проте, є повідомлення, що застосування означених антиоксидантів при РОК має низьку лікувальну ефективність [279].

З метою посилення процесів детоксикації в останні роки інтенсивно розробляються методи декомпресії і очищення кишечника від токсичних продуктів в до- і післяопераційному періодах [11, 51, 118, 125, 142, 153]. Застосовують також довенозне введення фібринолітичної плазми [131]; гіпохлориту натрію [64]; концентрату натурального казеїну, ретинолу ацетату та аскорбінової кислоти; ендолімфатичне введення антибіотиків широкого спектра дії [24, 87]; використання ентеросорбентів [51]; внутрішньосудинне лазерне опромінення крові, як один з адекватних методів корекції симпатико-адреналової, антиоксидантної та імунної систем [18, 59, 60, 165].

Погляди клініцистів щодо доцільності переливання крові хворим на РОК є вельми суперечливими. Одні автори відстоюють доцільність застосування

гемотрансфузії в доопераційному періоді [31], інші заперечують таку необхідність в зв'язку з погіршенням віддалених результатів лікування [192, 276]. Ряд авторів не знайшли підтвердження негативного впливу гемотрансфузії на життя прооперованих хворих [183, 193, 277].

У випадках КН III ступеня застосовується максимально стисла в часі корекція вітальних функцій організму. При одержанні позитивних результатів консервативної терапії терміни доопераційної підготовки продовжуються, а при відсутності ефекту показана екстрена або рання операція [24, 26, 97].

1.2. Сучасні дані про метаболічні порушення та їх корекція у хворих обструктивною непрохідністю ободової кишки

Залізо є одним з основних компонентів гемоглобіну, воно відіграє значну роль в антиоксидантному захисті організму, входячи до складу відповідних ферментів (КА, супероксиддисмутаза та ін.), в процесах клітинного і неспецифічного імунітету, тканинного дихання, біосинтезу ДНК і колагену [28, 217].

Трансферин – це глікопротеїн, що синтезується на рибосомах ЗЕС гепатоцитів з β -глобулінів і містить до 6 % вуглеводів, серед яких глюкоза, манніт, фруктоза, сіалові кислоти [219]. У здорової людини за добу синтезується близько 10,6 г ТР на 1 кг маси тіла. При зниженні метаболічної активності гепатоцитів в результаті дії гепатотропних факторів секреція ТР пригнічується [176, 283]. При дефіциті заліза рівень ТР сироватки крові зростає за рахунок посилення його синтезу в печінці і знижується при перевантаженні організму залізом [175]. Розпад ТР відбувається в печінці після його десіалізації і зв'язування галактозо-кінцевим рецептором гепатоцитів.

Основною функцією ТР є участь в обміні заліза за рахунок його властивості легко зв'язувати і віддавати іони Fe^{3+} [231]. Цей білок функціонує як основний транспортний засіб для заліза, обмін якого в організмі залежить як

від загального його поступлення в плазму крові, так і від кількості, захопленої різними тканинами з крові [176, 284]. Роль ТР як транспортного білка зводиться до переносу заліза від місця його всмоктування до печінки, а звідти до клітин організму для участі в синтезі залізовмісних ферментів [248].

Трансферин забезпечує не тільки поступлення заліза в клітини, але бере участь в регуляції виходу його з клітин [292]. Зв'язуючи іони заліза, ТР виконує захисну функцію, оберігаючи біологічні субстрати від токсичної дії іонів Fe^{2+} і Fe^{3+} . Будучи життєвонеобхідними для функціонування біологічних систем, незв'язані іони заліза є високотоксичними. Утворення комплексу $\text{ТР}+\text{Fe}^{3+}$ забезпечує переведення їх в розчинну, нетоксичну і легкодоступну для клітин організму форму [28, 254].

Трансферин володіє також антиоксидантною активністю, зменшуючи вірогідність виникнення +ОН-генеруючих реакцій Фентона і Хабера-Вейса, які призводять до Fe-залежної продукції вільних радикалів, що виступають основними стимуляторами процесів ПОЛ [15, 33, 230]. Отримані в останні роки дані про узгоджену дію антиоксидантів ЦП і ТР, яка полягає в тому, що Fe^{2+} вмонтовується в молекулу апотрансферину тільки за умови окислення його церулоплазміном до Fe^{3+} [212], дозволили виділити окрему антиоксидантну систему сироватки крові – ЦП/ТР [117, 157, 244]. ТР має здатність знижувати рівень первинних, вторинних і кінцевих продуктів ПОЛ в сироватці крові на 19-53% [90]. При фізіологічних концентраціях ЦП/ТР інгібують ПОЛ приблизно на 50% відображаючи тим самим сумарну антиокислювальну активність цих білків, при цьому збільшення співвідношення ЦП/ТР свідчить про ріст антиокислювальної активності [158].

В доступній літературі ми не виявили робіт по вивченню показників заліза та ТР крові в процесі перебігу і лікування ОРОК.

Каталаза – гемопротейд, який синтезується вільними і зв'язаними з ЗЕС рибосомами гепатоцитів. В організмі КА є найбільш розповсюдженим ферментом, вона міститься в нирках, кістковому мозку та інших органах і тканинах, проте основна її кількість зосереджена в еритроцитах і печінці [159].

Всередині гепатоцитів КА міститься переважно на рівні пероксисом в зонах, де вивільняється O_2 , особливо по сусідству з мітохондріями і в цитозолі в місцях розташування НЕС [173]. В пероксисомах гепатоцитів КА складає до 40% всього білка [269]. При визначенні локалізації КА в окремих субклітинних фракціях печінки виявлено велику активність фермента також в надосадовій рідині, де знаходяться “легкі” мітохондрії. В цих фракціях міститься гемсинтетаза, що здійснює біосинтез простетичної групи КА [288]. В еритроцитах за кількістю і активністю КА займає перше місце серед 50 ферментів, що містяться в них [93].

Каталаза в організмі людини є одним з ключових ферментів, що забезпечують антиперекисний механізм антиоксидантного захисту [130]. Вона володіє біфункціональною активністю: розкладає перекис водню, каталізує реакції окислення гідропероксидом різноманітних ендо- і екзогенних субстратів [15, 110, 167, 181]. Швидкість каталізу фермента винятково велика: одна молекула КА за 1 сек. розкладає до 44 тис. молекул H_2O_2 [74]. Наявність КА в структурних елементах клітин, що відповідають за енергетичний обмін, дозволяє припустити, що фермент бере активну участь в процесах використання енергії окислення для фосфорилування [213].

В літературі ми виявили лише дві публікації, що стосуються вивчення активності КА у хворих раком шлунка і ободової кишки до- і після оперативного втручання [165, 166]. Автори встановили, що при неускладнених формах рака шлунка і ободової кишки на ранніх стадіях захворювання рівень КА підвищений з наступним прогресивним зниженням по мірі зростання стадії захворювання. Після радикального лікування на першу добу активність її продовжувала зменшуватись, а через 7 діб сягала доопераційного рівня.

Церулоплазмін, “білок гострої фази”, виконує дуже важливі біологічні функції і є одним з необхідних факторів природного захисту організму [126]. Утворюється він в ЗЕС гепатоцитів шляхом включення окисленої міді у апоцерулоплазмін, що синтезується з α_2 -глобуліну і деяких полісахаридів, утворюючи ЦП як активну форму цього багатofункціонального глікопротеїну

[212]. Основними функціями ЦП є транспорт міді, фероксидазна, гемостимулююча, антиоксидантна (інактивація та попередження появи супероксидних радикалів) і регуляція рівнів біогенних амінів в організмі.

Церулоплазмін каталізує окислення Fe^{2+} в Fe^{3+} , водночас відновлюючи кисень до води. В результаті цієї реакції не утворюється жодного вільного радикалу кисню. Завдяки своїй фероксидазній активності ЦП пригнічує процеси ПОЛ, забезпечує насичення залізом молекули TP та мобілізацію заліза з ретикуло-ендотеліальної системи для синтезу залізовмісних ферментів і гемоглобіну [212, 226].

Церулоплазмін є основним транспортним білком для міді. До його складу входить більше 95% металу, який знаходиться в плазмі крові. Церулоплазмін транспортує іони міді до клітин організму, де вони включаються до складу ферментів, що забезпечують тканинне дихання, антиоксидантний захист, метаболізм первинних амінів та ін. [211]. За рахунок перехоплення вільних іонів міді ЦП пригнічує формування реактивних видів кисню і перекисне окислення ліпідів. Встановлено, що антиоксидантна активність ЦП реалізується також за рахунок його прямої взаємодії з супероксидними радикалами і продуктами ПОЛ [172, 185, 253]. При недостатній кількості міді, або порушенні процесів включення її в обмін, в організмі розвивається анемія, нейтропенія, знижується опірність організму до інфекцій [197, 285].

Як “білок гострої фази”, ЦП бере участь в неспецифічному захисті організму від несприятливих чинників навколишнього середовища [194]. Церулоплазмін називають ендogenousним модулятором запалення. Одна з його функцій при запаленні – інактивація вільних радикалів, які продукуються фагоцитуючими лейкоцитами. Церулоплазмін впливає на фагоцитарну активність моноцитів, при цьому модуляція процесу залежить від висоти початкового рівня імунологічних параметрів, що визначались [20, 128].

Вищевказані властивості ЦП дозволили вважати можливим його використання в якості лікувального засобу при різних патологічних станах, які супроводжуються активацією вільнорадикального окислення та інтоксикацією

організму, пригніченням імунного статусу і кровотворення [22].

Київським державним підприємством по виробництву бактерійних препаратів “Біофарма” розроблена технологія виробництва препарату ЦП ліофілізованого та в ін’єкціях із фракцій ретроплацентарної крові, які залишаються після виділення імуноглобулінів та альбуміну. В 1996 році препарат “Церулоплазмін ліофілізований для ін’єкцій” зареєстровано в Україні (реєстраційне свідоцтво № П/96/322/6 від 11 жовтня 1996р.) [21].

Дослідженнями останніх років встановлено такі фармакологічні властивості препарату ЦП, як здатність знижувати ступінь тканинної гіпоксії та інтоксикації, викликаних різними хімічними речовинами, іонізуючим випромінюванням, пухлинним ростом, підтримувати кровотворення і імунологічний статус організму, покращувати стан системи гемостазу, функції дихання і кровообігу [20, 35, 40].

Для лікування онкологічних хворих з пухлинами шлунка, стравоходу та легенів ЦП вперше був застосований з позитивним ефектом Онкологічним центром РАМН та Московським НДІ ім. П.А. Герцена для передопераційної підготовки хворих з вторинною анемією, а також після операцій, які супроводжувались великою крововтратою та при проведенні хіміо-променевого лікування [83, 166]. Одержано також позитивні результати при застосуванні ЦП для лікування багатьох неонкологічних процесів з тяжким перебігом захворювання і високим ризиком розвитку поліорганної недостатності [21, 22].

Робіт по вивченню активності ЦП в сироватці крові в динаміці перебігу ОРОК та вплив фармакопрепарату ЦП на безпосередні результати лікування ОНОК в клініці та експерименті нами не виявлено.

Аргіназа є одним з ключових ферментів орнітинового циклу, основного механізму сечовиноутворення в організмі, який каталізує заключну реакцію утворення сечовини [14, 23, 216]. В гепатоцитах АРГ синтезується в ЗЕС і локалізується в ядрі, мікросомах, цитоплазмі і мітохондріях. Згідно даних одних авторів найвищий вміст ферменту виявлено в ядрі і мікросомах [242], інші відмічають його присутність в основному в мітохондріях і цитоплазмі

печінкових клітин [96, 102]. Вважають, що АРГ сироватки крові є ферментом виключно печінкового походження, який в нормі потрапляє в кров в результаті фізіологічного старіння і відмирання клітин або підвищення проникності клітинних мембран [152].

Нечисельні дані літератури щодо діагностичного значення АРГ вказують на певні закономірності змін активності ферменту при захворюваннях печінки і інтоксикаціях. Явища гепатоцитолізу супроводжуються підвищенням активності сироваткової АРГ і зниженням активності ферменту в печінці на фоні зменшення екскреції сечовини з сечею [57, 152, 256]. Відносне зниження активності сироваткової АРГ пояснюють порушенням процесів біосинтезу білків в печінці [152]. Визначення активності АРГ в сироватці крові дозволяє з великою об'єктивністю оцінити тяжкість ураження печінки і вираженість в ній некротичних змін [168, 215].

Дослідженнями останніх років встановлено, що в передопераційному періоді у хворих з первинною колоректальною аденокарциномою активність АРГ в сироватці крові вища, ніж у здорових людей [228, 255]. В зв'язку з цим і наявністю високої концентрації ферменту в канцерозних тканинах обговорюється можливість використання АРГ, поряд з раковим ембріональним антигеном, в якості маркера колоректального раку [224, 225, 270].

Лужна фосфатаза – фосфогідролаза моноєфірів ортофосфорної кислоти. В печінці ЛФ тісно зв'язана з мембранами гепатоцитів і ендотелію в синусоїдах навколо центральної і портальної вен, а також з мембранами ендотелію жовчних каналців.

Підвищення активності фермента в крові вважають вірогідним маркером холестазу [145]. При цьому внутрішньопечінкова обтурація (гепатити) супроводжується підвищенням активності ЛФ в 2-3 рази, а позапечінкова – в 10 і більше разів [71, 96]. ЛФ високої молекулярної маси, яка присутня в сироватці крові хворих на внутрішньо- і позапечінковий холестаз, представляє собою комплекс фермента з фрагментами плазматичної мембрани гепатоцитів [191]. При підвищенні тиску в жовчних шляхах відбувається активація синтезу

ензиму і включення його в мембрани гепатоцитів, що може бути причиною підвищення активності ЛФ в сироватці крові [138].

Псевдохолінестераза є ферментом, який забезпечує гідроліз ефірів холіну і різних аліфатичних та ароматичних кислот [96]. Синтез ПХЕ в печінці відбувається на мембранозв'язаних полірибосомах ЗЕС, а локалізується фермент переважно в цистернах ЗЕС гепатоцитів. Секретується ПХЕ в кров тільки печінкою, тому в умовах паренхіматозного ураження органа активність ПХЕ в сироватці крові знижується внаслідок порушення її синтезу [106, 138].

Складність перебігу РОК зумовлена несприятливою дією поступового розвитку ЕІ, зумовленого прогресуванням пухлинного росту і розвитком ускладнень, зокрема обструкції ободової кишки. Якщо перший з них веде до ракової інтоксикації, анемії, гіпопротеїнемії, порушень імунного статусу, то другий – до глибокого порушення гомеостазу на фоні змін моторики і патоморфологічних процесів в стінці кишки [9, 80].

Встановлено, що розвиток пухлинного процесу веде до зниження забезпеченості здорових тканин енергетичним, амінокислотним матеріалом, вітамінами, біоантиоксидантами за рахунок пригнічення функції життєвоважливих органів та розвитку катаболічних реакцій [178, 250]. Ці та інші явища призводять до розвитку тканинної гіпоксії, виснаження антиоксидантних резервів тканин, порушення окисно-відновних процесів і надлишкового утворення вільних радикалів, які стимулюють інтенсифікацію процесів ПОЛ [83, 208].

Ендотоксикоз характеризується як багатофакторний, системний патологічний процес, виникненню якого сприяє ланцюг патохімічних, патофізіологічних і патоморфологічних реакцій, що втратили природній самоконтроль і включились в хибне коло взаємного потенціювання [149]. Будучи полікаузальним в початковій фазі, синдром ЕІ поступово набуває не менш складного, але все більш універсального і неспецифічного характеру [30, 58]. Він наростає при КН будь-якої етіології і має вирішальне значення для перебігу захворювання, а в ряді випадків стає безпосередньою причиною смерті

[105, 153, 178]. При синдромі ЕІ, зокрема у випадках ОРОК, на перший план виступають ретенційна, обмінна, резорбційна і інфекційна його форми в їх складній взаємодії, сприяючи розвитку метаболічних і морфо-функціональних розладів тканин і органів [10, 142]. Печінка знаходиться в найбільш несприятливих умовах завдяки тому, що в неї в першу чергу через ворітну вену поступають токсичні продукти з ураженого кишечника [78].

Ключові процеси ЕІ здійснюються на молекулярному рівні. Виявлено понад 38 продуктів інтермедіарного обміну, що з'являються або змінюють свою концентрацію при виникненні ЕІ, проте більшість з них залишаються неідентифікованими [30]. При КН відбувається наростання концентрації ацетону, пропіонового альдегіду, сечовини, азотистих сполук, продуктів ПОЛ, а також групи надзвичайно токсичних субстанцій – МСМ, які вважаються найбільш важливими індукторами ЕІ [18, 153]. Вплив ендо- і екзотоксинів разом із стимуляцією симпатико-адреналової системи ведуть до виділення значної кількості біогенних амінів, що в свою чергу викликають гіпоксію тканин внаслідок порушення процесів мікроциркуляції, пригнічення тканинного дихання і окисного фосфорилування в мітохондріях [162, 165]. На фоні гіпоксії відбувається підвищення проникності клітинних і судинних стінок, що сприяє проникненню в міжклітинний простір і кров різноманітних біологічно активних речовин, які в нормі локалізуються інтрацелюлярно [123]. Токсемія, гіпоксія, посилення ПОЛ зумовлюють руйнування мембран лізосом і значне збільшення активності кислих гідролаз з наступною пошкоджуючою дією на клітинні структури життєвоважливих органів, зокрема печінки і нирок [94].

Адсорбуючись на клітинах ретикулоендотелію і тромбоцитах ендотоксини сприяють виникненню зрушень в системі гемостазу по типу гіперкоагуляції з дисоціацією в фазах зсідання крові, безпосередньо впливають на мікросомальні ферменти органів і систем [78, 162, 167]. Морфологічним субстратом описаних змін є ураження клітинних структур, а пізніше і їх руйнування з утворенням нових токсичних метаболітів. В кінцевому результаті

процес набуває каскадного характеру, формується “хибне коло”, яке призводить до генералізованої інтоксикації організму [105, 264].

Темп наростання ЕІ залежить не тільки від інтенсивності реакцій, що ведуть до утворення продуктів спотвореного обміну і бактеріальних токсинів, але і від ефективності захисних дезінтоксикаційних механізмів, які включають біотрансформацію токсинів, процеси їх розподілу і іммобілізації, екскреторні механізми детоксикації та антиоксидантний захист [77]. Тому розвиток синдрому ЕІ пов’язують з порушенням функції печінки як органа з розширеним впливом на стабільність внутрішнього середовища організму, який відповідає за зв’язування, інактивацію і виведення токсинів [145]. Поступове виснаження функціонального потенціалу печінки, що відбувається особливо швидко при одночасному приєднанні ниркової недостатності, сприяє прогресуванню ЕІ і наростанню загальної маси токсичних продуктів у внутрішніх середовищах організму [62]. Так, при виснаженні резервів клітин Купфера і неспроможності бар’єрної функції печінки відбувається “прорив” кишкової мікрофлори в загальний кровотік, що відповідає, як правило, клініко-лабораторним проявам ендотоксичного шоку [39, 154, 171, 280]. Проникнення мікроорганізмів і їх токсинів в кров викликає активацію цитокінів-медіаторів системної імунізапальної відповіді і має важливе значення в розвитку поліорганної недостатності [39, 66, 241]. Зворотній розвиток процесу ЕІ можливий лише при надійному усуненні джерела інтоксикації за умови збереження функції печінки і дієздатності захисно-компенсаторних механізмів. Декомпенсація функції печінки веде до подальшого розвитку ЕІ, залучення в транспорт токсинів лімфатичного русла, появи метаболічних розладів на всіх рівнях, формування функціональної і зрештою поліорганної недостатності [30, 264].

Крім пригнічення протиінфекційної і протипухлинної резистентності, порушення мікроциркуляції і реологічних властивостей крові, гіпоксії тканин і дисбалансу ферментних систем, активізації симпатико-адреналової системи, які супроводжуються порушеннями мікроциркуляції, накопиченням недоокислених продуктів, активних біогенних амінів, протеолітичних

ферментів, певний вплив на розвиток ЕІ мають середники, що забезпечують знеболювання і продукти травматизації тканин під час операції [41, 59, 165].

Концентрація ендотоксинів збільшується при масивних крововтратах і вливанні донорської крові, а також під впливом розсмоктування генералізованих мікроінфарктів в тканинах, що можуть утворюватись внаслідок порушення реологічних властивостей крові і травмування тканин під час операції [62, 77].

Чисельні клінічні і експериментальні дослідження останніх років обґрунтовують доцільність використання в якості маркера ЕІ організму показників накопичення в біологічних рідинах, в тому числі крові, токсичних компонентів середньої молекулярної маси [2, 69, 147]. Виявлені підвищення рівня МСМ і його кореляція з ступенем ЕІ при різноманітних патологічних процесах і станах свідчать про універсальність цього тесту [58, 75, 113, 134].

Показники МСМ сироватки крові здорових людей становлять 0,23-0,28 ум.од. оптичної щільності. В динаміці перебігу ЕІ змінюється концентрація МСМ і їх спектральний склад в крові [30]. Встановлено, що найвищий ступінь накопичення МСМ спостерігається при патологічних процесах, що об'єднують порушення гемодинаміки, газообміну і детоксикації, причому фактор порушення останньої (знешкодження в печінці і виведення нирками) є найбільш вагомим [34].

В умовах кишкової непрохідності посилення утворення МСМ зумовлене розвитком гнильної мікрофлори, порушенням процесів травлення і всмоктування в кишечнику [51]. Крім цього, накопичення МСМ в крові відбувається внаслідок резорбції з вогнищ деструкції тканин, а також в результаті зростаючої активності сироваткових і тканинних протеаз [30, 109].

В літературі опубліковані результати дослідження рівня МСМ у хворих на неускладнений РОК до і після операції, в яких встановлене підвищення показника в крові порівняно з нормою, які сягали найвищого рівня в післяопераційному періоді [59, 60, 64]. У випадках обструкції ободової кишки пухлинного генезу хворих рівень МСМ в крові був підвищений пропорційно до

терміну захворювання і ступеня непрохідності [80, 162]. Концентрація МСМ в післяопераційному періоді зростала в порівнянні з доопераційним періодом і залишалась високою до 3-8 доби, сягаючи найвищих значень на фоні післяопераційної динамічної КН і при розвитку ускладнень.

Реакції ПОЛ в фізіологічних умовах регулюють швидкість обміну фосфоліпідів біомембран, викликають зміни їх структури, регулюють активність мембранозв'язаних ферментів, змінюють фізикохімічні властивості і проникність мембран, а також доступність їх компонентів для дії гідролітичних ферментів [114]. Однією з основних умов для перебігу процесів ПОЛ є утворення активних форм кисню, до яких відносять супероксидний аніон-радикал, гідроксильний радикал, синглетний кисень, а також перекис водню, що не є радикалом, але легко їх утворює [33, 65, 206, 218, 238]. В процесі ПОЛ утворюються первинні (гідроперекиси ліпідів, ДК ненасичених жирних кислот), вторинні (альдегіди, 40% з яких становить МДА) і кінцеві (основи Шиффа) продукти, які є одним з ведучих факторів ЕІ [86, 89, 93, 177]. При виснаженні факторів природного антиоксидантного захисту радикали кисню, активуючи ПОЛ, пошкоджують мембрани ЕС, в яких вони формуються. Якщо дія патологічного фактора не припиняється, то в подальшому настає накопичення активних інтермедіаторів з наступним пошкодженням і навіть загибеллю клітини [209]. Іони металів змінної валентності, особливо заліза і міді, підтримують процеси ПОЛ. За їх рахунок відбувається розкладання гідроперекисів, які накопичились в печінці і інших органах. В процесі такої взаємодії з'являються нові вільні радикали, що дають початок новим ланцюговим реакціям окислення жирних кислот [33, 130].

Висока лабільність параметрів ДК і МДА дозволяє використовувати їх для оцінки інтенсивності ПОЛ, ступеня ЕІ і ефективності детоксикаційних заходів. Показники вмісту ДК і МДА мають різну діагностичну значимість. Для ДК характерна більша, ніж для МДА, ступінь відхилення від нормальних значень, при цьому максимум змін приходить на ранні терміни захворювання. МДА можна рекомендувати для оцінки об'єму пошкодження тканин і у віддалені

терміни захворювання [132, 164].

Дослідження процесів ПОЛ у хворих з неускладненим колоректальним раком показали їх активацію в передопераційному періоді. Зокрема, при I-II стадіях захворювання початкові етапи ПОЛ переважають над кінцевими, при IIIa-b переважають кінцеві етапи, а в IV стадії – активуються всі етапи ПОЛ. Після проведення радикальних операцій вміст ДК в сироватці крові зростає, а МДА – зменшувався, після паліативних втручань динаміка показників була протилежною [64, 165]. В ракових тканинах ОК спостерігалось підвищення рівня ДК і МДА в порівнянні з нормальними тканинами кишки [214, 251, 274, 279]. Спеціальних досліджень по вивченню цих показників у хворих з обструкцією ОК пухлиною і в експерименті в динаміці перебігу і лікування захворювання в доступній літературі нами не виявлено.

1.3. Морфологічна структура печінки при обструктивній непрохідності ободової кишки

Печінці належить ключова роль в обміні великої різноманітності речовин, проте ми наводимо лише відомості про морфо- і ультраструктуру основних елементів і органел гепатоцитів печінки і їх роль в механізмах метаболізму тих речовин, дослідження яких визначено завданнями, сформульованими у вступі роботи.

Основною функціонально-морфологічною одиницею печінки є гексагональна печінкова часточка, яка складається з радіально розташованих балок, що конвергують до центральної вени [286]. Печінкові балки складаються з двох рядів гепатоцитів, між якими розташовані жовчні капіляри [198]. Балки розділені між собою синусоїдами, в яких циркулює кров, що омиває гепатоцити. Стінки синусоїдів складаються з синцитію купферівських і ендотеліальних клітин [103, 196]. В часточках розрізняють центральну (оточуючу *v. centralis*), проміжну і периферичну зони. Остання контактує з

портальними трактами, що складаються з сполучної тканини, гілок портальної вени, печінкової артерії і міжчасточкових жовчних протоків.

Гепатоцити є головним структурним елементом печінки і складають до 80% тканини органа. Мембрани судинного і біліарного полюсів печінкових клітин утворюють ворсинки з дуже великою поверхнею, що набагато підсилює обмінну здатність гепатоцитів [198]. Переважно мікрворсинки розташовані на судинному полюсі, вони тісно контактують з перисинусоїдальною поверхнею ендотеліоцитів, рідше з купферівськими клітинами, формуючи простори Діссе, через які, за умови відсутності базальної мембрани, здійснюється обмін речовин між гепатоцитами і кров'ю [100, 179]. В цитоплазмі гепатоцитів розташовані ЕС, мітохондрії, апарат Гольджі, лізосоми, рибосоми та інші структурні елементи. Серед ендоплазматичної сітки розрізняють зернисту (ЗЕС) і незернисту (НЕС), які переходять одна в одну і утворюють єдину функціональну систему. Проте одні шляхи обміну речовин пов'язані тільки з ЗЕС чи НЕС, а інші – з обома [129, 203].

НЕС розташовується переважно навколо ядра, мітохондрій, біліарного полюса гепатоцита [106] і засіяна мікросомами, що містять мікросомальну монооксигеназну гідроксилуючу систему детоксикації, завдяки якій основна частина токсичних продуктів обміну і резорбованих токсинів перетворюються в неактивну форму і екскретуються з організму [138, 207]. Велика роль в цьому процесі належить фосфоліпідному компоненту мембран НЕС [79, 184]. Ферменти НЕС каталізують реакції ацетилювання токсичних сполук, кон'югації їх з глюкуроновою кислотою, глутатіоном, сульфатами [222, 275].

ЗЕС складається з плоских цистерн, мембрана яких ззовні вкрита рибосомами. Компоненти ЗЕС розташовуються переважно навколо ядра і мітохондрій, часто утворюючи паралельні скупчення [233]. На мембранозв'язаних полірибосомах синтезуються: білки інших органел, сироватковий альбумін, α_1 , α_2 і β -глобуліни, білки гострої фази, ферменти внутрішньо- і позаклітинного антиоксидантного захисту: супероксиддисмутаза, К, ЦП, ТР [188, 211, 245]. Співвідношення НЕС і ЗЕС в гепатоцитах людини

складає відповідно 70% і 30%, а у собак на ЗЕС приходить ся 70% [235]. При значних токсичних впливах на печінку на початкових стадіях спостерігається гіперплазія ЕС, що відображає активізацію антитоксичної функції органа, проте в подальшому дистрофічні зміни призводять до фрагментації і лізису гіперплазованої ЕС [203, 221].

Кількість мітохондрій в гепатоцитах становить 1500-2500 на клітину. Вони мають електронно-щільний матрикс, невелику кількість вузьких радіальних кріст, форма мітохондрій округла або видовжена. Основною функцією цих органел є депонування енергії в макроергічних зв'язках АТФ шляхом окисного фосфорилування [220]. В мітохондріях присутні ферменти орнітинового циклу – основного механізму детоксикації і виведення аміаку у вигляді сечовини [74, 242]. Мітохондрії, як і ЕС, першими піддаються змінам при дії токсичних продуктів, а з їх руйнуванням пов'язується розвиток незворотних змін в гепатоцитах [258, 259].

Лізосоми – мембранні міхурці, багаті на кислі гідролази, формуються в комплексі Гольджі і беруть участь в гідролізі складних речовин, що потрапляють до клітини в ендцитозних структурах, і розщепленні внутрішньоклітинних компонентів в аутофагічних вакуолях [106, 275]. Різкі зміни рН середовища та пошкодження лізосом при токсичних впливах на печінку призводять до вивільнення гідролаз і руйнування клітини [232, 282]. Збільшення вмісту лізосом може підкреслювати також адаптивні енергетичні перебудови під час диференціації і регенерації гепатоцитів [287].

Глікоген, як депо глюкози, розташовується рівномірно, або зосереджується в окремих ділянках цитоплазми гепатоцита, утворення і метаболізм його тісно зв'язаний з діяльністю НЕС [182]. Ураження НЕС призводить до надлишкового нагромадження або повного зникнення глікогенових і ліпідних включень в цитоплазмі гепатоцитів, що відображає порушення збалансованості співвідношення вуглеводів і жирів як енергетичних субстратів [247, 266].

Ретикулоендотеліальну систему печінки формують клітини Купфера і ендотеліоцити. Вони виконують функції фільтра антигенів, імунних

комплексів, інактивують бактерії, ендо- і екзотоксини [107, 154].

Про стан прижиттєвої морфологічної структури печінки у випадках РОК опубліковано всього декілька робіт. Зокрема, І.М. Дикан [56] та Г.І. Климнюк [70] в біоптатах, одержаних з печінки 24 хворих на колоректальний рак, виявили вогнищеві некрози паренхіми, помірне розширення дрібних і середніх порталних трактів, які інфільтровані лімфоцитами, гістіоцитами та поліморфноядерними лейкоцитами. Серед доступної літератури нами виявлена лише одна публікація [271], в якій описано патогістологічну структуру печінки у біоптатах, одержаних під час операцій з причини ОРОК у 23 хворих та її ультратонку структуру в 15 хворих. При цьому, в біоптатах печінки відмічаються запальні інфільтрати і фіброз різного ступеня в порталних трактах, рідше в синусоїдах. При електронній мікроскопії виявлено розширення просторів Діссе з наявністю в них волокон колагену. Спеціальних досліджень, в яких було б висвітлено стан морфо- і ультратонкої структури печінки в динаміці розвитку і лікування обструкції ОК в клініці і експерименті, нами не виявлено.

Таким чином, морфофункціональні зміни в печінці, як органі з розширеним впливом на стабільність гомеостазу, дисфункція якого визначає розвиток і прогресування синдромів ЕІ та поліорганної недостатності в організмі хворих на ОРОК, вимагають їх адекватної корекції. З цією метою нами використано ЦП, що є головним зовнішньоклітинним ферментним антиоксидантом, механізм дії якого відрізняється від природних та синтетичних антиоксидантів, які використовуються в лікувальній практиці в нинішній час [19, 20], а також, як “білок гострої фази”, є одним з необхідних факторів природного захисту організму.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ, КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

2.1. Методика моделювання обструктивної непрохідності ободової кишки

З метою комплексного вивчення морфофункціональних змін в печінці при ОНОК в динаміці при застосуванні препарату ЦП нами проведено серії відповідних експериментальних досліджень. Об'єктом досліджень були 57 безпородних собаки масою 12-20 кг. Підставою для вибору тварин послужило те, що собаки є найбільш підходящими для моделювання хірургічних захворювань, а отримані при цьому дані можуть екстраполюватись на людину. Крім цього, печінка і шлунково-кишковий тракт собаки за будовою, кровопостачанням, іннервацією і функцією наближаються до таких у людини [155].

До експерименту тварини утримувались у віварії Івано-Франківської державної медичної академії не менше, ніж 14 днів. При поступленні у віварій тварини оглядалися ветеринарним лікарем, проходили курс дегельмінтизації. Годування тварин проводили 2 рази на день за нормами, встановленими наказом МОЗ СРСР № 1179 від 10 жовтня 1983р. “Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения”.

Утримання, догляд за тваринами і всі маніпуляції проводили у відповідності з положеннями “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985р.).

Хірургічні втручання (лапаротомія, моделювання ОНОК і наступне лікування КН) виконували під загальним знеболюванням через 30-40 хв. після

премедикації, що включала: 2 мл 50% розчину анальгіну дом'язево, 1 мл 1% розчину дімедролу дом'язево, 0,5 мл 0,1% розчину атропіну сульфату. Безпосередньо перед операцією вводили 1-2 мл 5% розчину кетаміну дом'язево. Загальне знеболювання забезпечували довенозним повільним введенням 2-2,5% розчину тіопенталу натрію в дозі, розрахованій на масу тіла тварини. В день операції і в перші три дні післяопераційного періоду тваринам з метою знеболення вводили 2 мл 50% розчину анальгіну дом'язево двічі на день.

Згідно наведеної в літературі методики моделювання обтураційної КН, остання створюється шляхом перев'язки кишки в двох місцях марлевими смужками при відстані 3-4 см між ними [155]. В попередньо проведених нами дослідах майже у всіх випадках відмічали на смугах нашарування фібрину та наявність гною, що створювало певний вплив на перебіг захворювання. До місця обтурації підтягувався сальник, петлі кишечника, що ускладнювало наступні оперативні втручання по відновленню прохідності ОК. Ми модифікували вищевказану методику, застосували замість двох тканинних смужок одну лавсанову, якою через отвір в брижі двічі обкручували ОК по типу удавки таким чином, щоб між кишкою та ниткою без особливих зусиль проходив кінець кровоспинного затискача. Це було необхідно для того, щоб в місці стискання просвіту кишки не виникало некрозу стінки кишки внаслідок порушення кровообігу. Лавсанову смужку готували шляхом сплетення між собою 3 стерильних лавсанових лігатур №7, кінці яких фіксували вузлами. Лавсан володіє вираженою ареактивністю та "слизькістю" при зав'язуванні, що дозволяло без зусиль дозовано стискати просвіт кишки (Рис. 2.1). При цьому нашарування фібрину та гною були практично відсутні і, як наслідок, не спостерігалось значних захисних злукочивих процесів (Рац. пропозиція №30/2457 від 26.12.2001). Випадків недостатнього стиснення чи некрозу місця обтурації кишки при застосуванні описаної методики не спостерігали (Рис. 2.2, 2.3).

Хірургічне відновлення прохідності ОК проводили через 72 години після моделювання ОНОК шляхом резекції обтурованої ділянки кишки з наступним формуванням міжкишкового анастомозу бік-в-бік (Рис. 2.4).



Рис. 2.1. Методика перев'язки ОК лавсановою смужкою з метою моделювання обструктивної непрохідності. Собака №13.



Рис. 2.2. Супрастенотичне розширення привідної петлі ОК в діаметрі 4 см і відрізок спалої відвідної петлі кишки у собаки №34 через 72 години перебігу ОНОК.



Рис. 2.3. Супрастенотичне розширення привідної петлі ОК в діаметрі 5 см і відрізок спалої відвідної петлі кишки у собаки №32 через 144 години перебігу ОНОК.



Рис. 2.4. Міжкишковий анастомоз бік-в-бік, накладений після резекції обтурованої ділянки ОК у собаки №34 через 72 години перебігу ОНОК.

Після лапаротомії, моделювання ОНОК, а також відновлення прохідності кишки в черевну порожнину вводили 500 тис. од. бензилпеніциліну натрію, розведеного на 10 мл 0,25% розчину новокаїну. Особлива увага при зашиванні лапаротомної рани приділялась гемостазу в рані, як запобіжному засобу можливого нагноєння рани і розходження швів. До швів на шкірі фіксували валик з стерильної марлі, змоченої спирт-хлоргексидином.

Евтаназію тварин здійснювали після премедикації шляхом доведеного введення розчину тіопенталу натрію в дозі, що втричі перевищувала необхідну для наркозу.

Всі тварини були розподілені на 6 серій (Табл. 2.1)

Таблиця 2.1

Серії експериментальних тварин

Серії тварин	Кількість	Маса тварин, кг	Середня тривалість життя, год.
Інтактні	10	15,4±0,9	-
I гр.	9	16,8±1,1	114,7±14,8
II гр.	11	16,7±1,0	178,9±10,0
III гр.	9	16,5±0,9	208,0±16,5
IV гр.	9	15,3±0,7	193,3±7,3
V гр.	9	14,5±0,5	232,0±3,0
Всього	57	15,9±0,9	-

Інтактні собаки – до цієї групи увійшли 10 здорових тварин, масою 15,4±0,9 кг, у яких вивчали нормальну структуру печінки і біохімічні показники крові.

I гр. – *контроль на лапаротомію* – 9 тварин, масою 16,8±1,1 кг, яким під загальним знеболюванням були виконані лапаротомія і ревізія органів черевної порожнини. Тварини спостерігались протягом 6 діб після виконання операції. Середня тривалість життя тварин склала 114,7±14,8 год.

II гр. – *перебіг ОНОК без відновлення її прохідності* – 11 тварин, масою 16,7±1,0 кг, які спостерігались в динаміці перебігу змодельованої кишкової

непрохідності до 9 дня захворювання. Середня тривалість життя тварин склала $178,9 \pm 10,0$ год.

III гр. – тварини з ОНОК після відновлення прохідності кишки – 9 собак, масою $16,5 \pm 0,9$ кг, яким на 3 день перебігу змодельованої ОНОК відновлена прохідність кишківника шляхом резекції кишки в місці обтурації і формуванням анастомозу бік-в-бік. Тварин спостерігали протягом 10 днів післяопераційного періоду. Середня тривалість життя тварин – $208,0 \pm 16,5$ год.

IV гр. – перебіг ОНОК на фоні щоденного доведеного введення препарату Церулоплазмін – 9 тварин, масою $15,3 \pm 0,7$ кг, які спостерігали 9 днів в динаміці перебігу змодельованої кишкової непрохідності. Середня тривалість життя тварин склала $114,7 \pm 14,8$ год.

V гр. – перебіг ОНОК на фоні щоденного доведеного введення препарату Церулоплазмін до операції і протягом 7 днів післяопераційного періоду – 9 собак, масою $14,5 \pm 0,5$ кг, яким на 3 день перебігу змодельованої ОНОК відновлена прохідність кишечника шляхом резекції кишки в місці обтурації і анастомозом бік-в-бік. Тварини спостерігались до 10 дня післяопераційного періоду. Середня тривалість життя тварин – $232,0 \pm 3,0$ год.

Препарат ЦП призначали тваринам IV і V груп в терміни, зазначені в характеристиці груп тварин, в дозі 4,5-5 мг/кг маси тіла, розведеним на 30 мл ізотонічного розчину хлориду натрію, препарат вводили доведено повільно. Тваринам II і III груп у відповідні терміни доведено вводили тільки по 30 мл чистого ізотонічного розчину хлориду натрію.

2.2. Лабораторні методи обстеження хворих на обструктивний рак і собак в умовах змодельованої непрохідності ободової кишки

Вміст гемоглобіну в крові хворих та експериментальних тварин визначали гемоглобінціанідним методом, кількість еритроцитів та лейкоцитів підраховувалась у камерах з сіткою Горяєва. Стан згортальної системи крові

вивчали шляхом аналізу наступних показників коагулограми: вміст фібриногену ваговим методом, протромбіновий індекс, час рекальцинації, тромботест, гематокрит за загальноприйнятими методиками. Визначення концентрації креатиніну сироватки крові здійснювали методом Поппера, в основі якого лежить кольорова реакція Яффе, а сечовини – в реакції з діацетилмонооксимом за загальноприйнятою методикою. Порушення пігментного обміну вивчали за динамікою загального білірубіну і його фракцій в сироватці крові (методом Єндрашика-Клегхорна).

Активність ЦП сироватки крові та насиченість ТР сироватки крові залізом визначали за методикою Г.О. Бабенка [12], активність КА крові – за А.Н. Бахом [16]. Активність ЛФ сироватки крові досліджували в реакції з фенілфосфатом за способом Боданського [85], активність ПХЕ визначали способом, описаним Г.І. Мордаром [106], аргінази – за методикою В.А. Храмова [151].

Рівень МСМ в сироватці крові визначали способом фотоколориметрії, опрацьованим Н.И. Габриеляном [37]. Інтенсивність утворення МДА аналізували згідно методики Е.Н. Коробейникової [76] тестом з 2-тіобарбітуровою кислотою в кислому середовищі з наступною спектрофотометрією при довжині хвилі 532 нм. Спектрофотометричне визначення ДК за методом В.Б. Гаврилова [38], засноване на вимірювання інтенсивності світлопоглинання в ділянці 232-234 нм, зумовленій кон'югованими дієновими структурами, що виникають при утворенні гідроперекисів поліненасичених жирних кислот.

2.3. Морфологічні методи обстеження хворих на обструктивний рак і собак в умовах змодельованої непрохідності ободової кишки

Для вивчення прижиттєвої ультратонкої структури печінки у хворих на ОРОК і у тварин в умовах експерименту шматочки тканини органа, отримані з допомогою біопсії, фіксували у 1,6%-ному розчині глютаральдегіду на 0,1 М

какодилатному буферному розчині (рН 7,3) протягом 1 години. У зв'язку з тим, що якість фіксації у глютаральдегіді страждає від “забруднюючих” домішок (акромін, глютарова кислота та полімери глютаральдегіду), проводили очистку фіксатора шляхом багаторазового струсу з активованим вугіллям. Після триразової зміни активованого вугілля вимірювали оптичну щільність очищеного глютаральдегіду при довжині хвилі 235 нм та 280 нм. Відношення оптичних щільностей цього розчину дорівнювало 0,2 (для чистого глютаральдегіду, що зберігався без доступу повітря, це співвідношення дорівнює 0,14) [170]. Для видалення глютаральдегіду препарат відмивали у 0,1 М розчині какодилатного буферу протягом 12-16 годин. Для досягнення оптимальної ізотонічності фіксуючого та відмиваючого розчинів у какодилатний буфер додавали сахарозу з розрахунку 50 мг на 1 мл. Постфіксацію тканин проводили у 2%-ному розчині чотирьохокису осмію на тому ж буфері, а потім зневоднювали у спиртах висхідної концентрації та заливали у суміш епоксидних смол арелдіт-Ерон 800 за загальноприйнятою методикою [234]. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультратомі LKB – 8800 (Швеція), контрастували 2%-ним уранілацетатом та цитратом свинцю і вивчали у електронному мікроскопі JEM – 100В (Японія), при прискорюючій напрузі 80 кВ з наступним фотографуванням досліджуваних зразків [257].

Для гістологічного дослідження шматочки печінки фіксували в 12% розчині нейтрального формаліну протягом 3 діб з двократною заміною фіксуючого розчину. Потім зрізи промивали в проточній воді протягом 1 год., проводили через батарею спиртів зростаючої концентрації (30°, 50°, 70°, 80°, 96°, абсолютний спирт) і заключали в парафін. Зрізи товщиною 25-40 мкм депарафінізували і забарвлювали гематоксилін-еозином за загальноприйнятою методикою [101].

Для оцінки достовірності результатів дослідження застосовано варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів за допомогою персонального комп'ютера IBM PC Intel Celeron™ 566 MHz та прикладної

програми роботи з електронними таблицями Microsoft® Excel 97 в середовищі Windows Millennium. Статистичну обробку матеріалу проводили методами варіаційної та парної статистики, а також застосували метод відмінності з використанням t-критерію Стьюдента враховуючи рекомендації Ю.А. Толбатова [140]. Отримані результати вважали вірогідними, якщо коефіцієнт достовірності P, який знаходили по таблиці Стьюдента, був менший 0,05.

2.4. Загальноклінічні та інструментальні методи обстеження хворих на обструктивний рак ободової кишки

Аналіз скарг та об'єктивних даних значною мірою сприяють верифікації ОРОК. Клінічна картина захворювання складається з ряду патогномонічних симптомів, характер і частота яких відображені на таблицях 2.2 і 2.3. У комплексі скарг домінували суб'єктивні ознаки КН над симптомами раку ОК (Табл. 2.2). Характерним симптомокомплексом у пацієнтів з ОРОК було поєднання переймистого локалізованого болю, патологічних виділень з калом, затримки стільця та газів, що чергувались з проносами, здуття і бурчання в животі, нудоти і одноразового блювання на фоні загальної слабості і втрати маси тіла за короткий час, вираженість яких відповідала ступеню КН ободової кишки.

Таблиця 2.2

Структура скарг хворих на ОРОК

Скарги	Підгрупи хворих								
	А		Б		В		Г		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Загальна слабкість	37	84,1	40	81,6	14	77,8	20	83,3	
Зменшення маси тіла:	31	70,5	34	69,4	14	77,8	20	83,3	
	до 10%	18	40,9	19	38,8	8	44,4	8	33,3
	більше 10%	13	29,6	15	30,6	6	33,4	12	50,0
Здуття живота	35	79,5	42	85,7	12	66,7	19	79,2	
Бурчання в животі	28	63,6	33	67,3	12	66,7	16	66,7	

Продовження табл. 2.2

Порушення стільця:	44	100,0	49	100,0	18	100,0	24	100,0
закрепи	29	65,9	30	61,5	12	66,7	15	62,5
проноси і закрепни	15	34,1	19	38,5	6	33,3	9	37,5
Біль:	38	86,3	44	89,8	14	77,8	21	87,5
постійний	13	29,5	17	34,7	6	33,3	12	50,0
переймистий	25	56,8	27	55,1	8	44,5	9	37,5
Патологічні виділення з калом	26	59,1	25	51,0	8	44,4	16	66,7
Блювання	9	20,5	9	18,4	2	11,1	4	16,7

Посистемний огляд хворих на ОРОК виявив низку об'єктивних даних (Табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Дані об'єктивного обстеження хворих на ОРОК

Симптоми	Підгрупи хворих							
	А		Б		В		Г	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Здуття живота:	29	65,9	33	67,3	14	77,8	19	79,2
локальне	13	29,5	14	28,6	4	22,2	6	25,0
дифузне	16	36,4	19	38,8	10	55,6	13	54,2
Пальпаторна болючість:	34	77,3	35	71,4	14	77,8	20	83,3
локальна	26	59,1	25	51,0	10	55,6	12	50,0
дифузна	7	15,9	9	18,4	4	22,2	8	33,3
Пальпаторно пухлина	12	27,3	15	30,6	8	44,4	14	58,3
Шум плескоту	10	22,7	11	22,4	4	22,2	6	25,0
Видима перистальтика	3	6,8	4	8,2	2	11,1	4	16,7
Кишкові шуми:	35	79,5	41	83,7	12	66,7	19	79,2
посилені	7	15,9	6	12,2	4	22,2	3	12,5
відсутні	1	2,3	2	4,1	2	11,1	2	8,3
Артеріальний тиск:								
понижений	3	6,8	5	10,2	2	11,1	4	16,7
підвищений	18	40,9	14	28,6	8	44,4	11	45,8

Як видно з таблиці, найбільш частими об'єктивними ознаками КН були здуття живота, обмежена пальпаторна болючість і посилені кишкові шуми.

В обстежених пацієнтів були застосовані рентгенологічні та ендоскопічні дослідження. Оглядову рентгеноскопію/графію органів черевної порожнини та іригоскопію виконували на апаратах РУМ-20М та EDR-750В (Угорщина) з підсилювачем рентгенівського зображення. При ректороманоскопії користувались ректоскопами Ре-ВС-5 фірми “Ломо” (РФ) з волокнистим світловодом і змінними тубусами різних діаметрів. Фіброколоноскопію виконували з допомогою ендоскопів фірми “Olympus” (Японія). Ультрасонографію органів черевної порожнини і заочеревинного простору проводили апаратами Scanner 250 фірми “Pie Medical” з конвексним датчиком частотою 3,5 МГц та ССD-630 фірми “Аlоса” (Японія) з лінійним датчиком частотою 3,5 МГц.

2.5. Клінічна характеристика хворих на обструктивний рак ободової кишки

Виявлені нами в літературі дослідження епідеміології, діагностики та лікування РОК в Україні не достатньо повно відображають ситуацію, що склалася в окремих регіонах країни, оскільки при аналізі вказаних показників авторами бралися до уваги пацієнти, які поступали на лікування в окремі медичні заклади, а не вся сукупність облікованих хворих на РОК [26, 54, 122]. В зв'язку з зазначеним нами проведено аналіз медичної документації на 1547 хворих з вперше встановленим діагнозом РОК, взятих на облік Івано-Франківським онкологічним диспансером за період 1989-1999 рр. При цьому, поряд з визначенням показників захворюваності і смертності від РОК, розподілу хворих в залежності від віку і статі, стадії розповсюдження та гістологічної будови пухлин, летальності до одного року після встановлення діагнозу, причин пізньої діагностики, в 687 хворих на ОРОК вивчено безпосередні і віддалені результати хірургічного лікування.

В основу власних спостережень був покладений аналіз безпосередніх результатів хірургічного лікування 135 хворих на РОК, ускладнений

обструктивною непрохідністю I-III ступенів, які були обстежені і прооперовані на базах Івано-Франківського обласного і Коломийського міжрайонного онкологічних диспансерів.

В залежності від характеру проведеного хірургічного втручання хворі були поділені на 2 групи: 1) Радикально прооперовані; 2) Пацієнти, які перенесли симптоматичні операції. В залежності від застосування препарату ЦП в післяопераційному періоді кожна з них була поділена на 2 підгрупи (Табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Розподіл хворих на ОРОК за методами лікування

№ п/п	Групи хворих	Підгрупи хворих	Методи лікування в післяопераційному періоді	К-кість хворих	
				Абс.	%
1	Радикально прооперовані	А	Застосування ЦП на фоні стандартної інфузійно-трансфузійної терапії	44	32,6
		Б	Стандартна інфузійно-трансфузійна терапія	49	36,3
2	Симптоматично прооперовані	В	Застосування ЦП на фоні стандартної інфузійно-трансфузійної терапії	18	13,3
		Г	Стандартна інфузійно-трансфузійна терапія	24	17,8
Всього				135	100,0

Як видно з таблиці, хворі, які були прооперовані радикально, склали 68,9%, а наявність віддалених метастазів пухлинного процесу обмежила об'єм хірургічного втручання до симптоматичного у 31,1% обстежених пацієнтів.

Порівняльний аналіз результатів радикального хірургічного лікування хворих на ОРОК проводився у таких підгрупах: А – 44 пацієнтів, яким в перші 5-7 днів післяопераційного періоду на фоні стандартної інфузійно-трансфузійної терапії доведено вводили препарат ЦП; Б – контрольна підгрупа, до якої увійшли 49 пацієнти, які після радикального хірургічного втручання отримували стандартну інфузійно-трансфузійну терапію без призначення ЦП. У хворих, які перенесли симптоматичні операції, ефективність лікування визначалась також у 2-х підгрупах: В – 18 хворих, яким

в перші 5-7 днів післяопераційного періоду, на фоні стандартної інфузійно-трансфузійної терапії, доведено ввели препарат ЦП і Г – 24 хворих, яким після операції застосовували лише комплекс стандартної інфузійно-трансфузійної терапії, вони склали контрольну підгрупу другої групи.

Препарат “Церулоплазмін ліофілізований для ін’єкцій” виробництва Київського державного підприємства по виробництву бактерійних препаратів “Біофарма” в дозі 1,5-2,0 мг/кг маси тіла 62 хворим підгруп А і В вводили в вищезазначені терміни розведеним на 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію доведено крапельно, з швидкістю не більше 30 крапель за хвилину, один раз на день. Дотримання відповідної швидкості інфузії препарату було особливо важливим з огляду на можливе виникнення побічних ефектів алергічного характеру.

При аналізі біохімічних показників крові, визначення яких проводили в групі радикально прооперованих хворих, пацієнтів підгруп А і Б додатково поділяли в залежності від ступеня КН.

У відповідності з класифікацією Э.Г. Топузова [141], у досліджуваних хворих розрізняли три ступеня обструктивної кишкової непрохідності, яка ускладнювала перебіг РОК: I ступінь – компенсована, II – субкомпенсована і III – декомпенсована КН. У пацієнтів першої та другої груп найбільш часто спостерігали декомпенсовану КН. Співвідношення ступенів КН в порівнюваних підгрупах хворих було майже однаковим (Табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Розподіл хворих за ступенем обструктивної непрохідності ободової кишки

Ступінь непрохідності	Підгрупи хворих							
	А		Б		В		Г	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Компенсована	13	29,5	16	32,7	2	11,1	4	16,6
Субкомпенсована	14	31,8	17	34,6	7	38,9	10	41,7
Декомпенсована	17	38,7	16	32,7	9	50,0	10	41,7
Всього	44	100,0	49	100,0	18	100,0	24	100,0

Розподіл обстежених хворих за віком і статтю відображено у табл. 2.6.

Таблиця 2.6

Віковий склад обстежених хворих на ОРОК

Вікові групи	Підгрупи хворих											
	А		Б		В		Г		Разом			
	ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч	%	ж	%
30-39 pp.	-	1	1	-	1	-	-	1	2	1,5	2	1,5
40-49 pp.	1	1	1	2	2	-	-	-	4	3,0	3	2,2
50-59 pp.	4	1	10	1	2	2	5	-	21	15,6	4	3,0
60-74 pp.	11	14	14	14	5	5	10	3	40	29,6	36	26,6
75 і > p.	7	4	4	2	-	1	2	3	13	9,6	10	7,4
Всього	23	21	30	19	10	8	17	7	80	59,3	55	40,7

Серед усіх хворих чоловіків було 80 (59,3%), а жінок 55 (40,7%). Вік хворих коливався від 30 до 82 років, в середньому він складав $66,8 \pm 10,4$ років. Переважну більшість склали хворі похилого і старечого віку, що в значній мірі ускладнювало проведення радикальних лікувальних заходів.

Розподіл радикально прооперованих хворих, у яких морфологічна верифікація діагнозу була здійснена у 100%, за гістологічною будовою новотворів відображений у таблиці 2.7.

Таблиця 2.7

Розподіл хворих за гістологічними формами пухлин

Гістологічна форма Пухлини	Підгрупи хворих			
	А		Б	
	Абс.	%	Абс.	%
Високодиференційована аденокарцинома	6	13,6	7	14,3
Помірnodиференційована аденокарцинома	28	63,6	31	63,3
Низькодиференційована аденокарцинома	6	13,6	8	16,3
Слизова аденокарцинома	4	9,1	3	6,1
Всього	44	100,0	49	100,0

Як видно з таблиці, у хворих основної групи (А) і в контролі (Б) серед різних за гістологічною структурою новоутворів переважали помірnodиференційовані аденокарциноми.

Клінічна оцінка ступеня поширеності РОК за системою TNM (5-е видання, 1997 рік) приведена в табл. 2.8.

Таблиця 2.8

Розподіл хворих за поширеністю пухлинного процесу згідно міжнародної класифікації TNM

Ступінь поширення	Підгрупи хворих							
	А		Б		В		Г	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
T ₂ N ₀ M ₀	7	15,9	9	18,4	-	-	-	-
T ₃ N _x M ₀	6	13,6	7	14,3	-	-	-	-
T ₃ N ₀ M ₀	13	29,5	15	30,6	-	-	-	-
T ₃ N ₁₋₂ M ₀	6	13,6	3	6,1	-	-	-	-
T ₄ N ₀ M ₀	9	20,5	9	18,4	7	38,9	6	25,0
T ₄ N ₁₋₂ M ₀	3	6,8	6	12,2	3	16,7	6	25,0
T ₃ N ₁₋₂ M ₁	-	-	-	-	1	5,5	2	8,3
T ₄ N _x M ₁	-	-	-	-	4	22,2	4	16,7
T ₄ N ₁₋₂ M ₁	-	-	-	-	3	16,7	6	25,0
Всього	44	100,0	49	100,0	18	100,0	24	100,0

Як видно з таблиці, співвідношення хворих за поширеністю процесу згідно міжнародної системи TNM в порівнюваних підгрупах у відсотковому вимірі було майже однаковим.

Дані, представлені в табл. 2.9, свідчать про значне переважання лівобічної локалізації стенозуючого рака в загальній структурі обтураційної КН в усіх підгрупах хворих, з переважним ураженням сигмовидної кишки і сигмо-ректального переходу.

Локалізація пухлини в різних відділах ободової кишки

Відділи ободової кишки	Підгрупи хворих							
	А		Б		В		Г	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Сліпа кишка	5	11,4	6	12,2	-	-	1	4,2
Висхідна кишка	7	15,9	6	12,2	2	11,1	5	20,7
Печінковий кут	1	2,3	1	2,1	2	11,1	1	4,2
Поперечноободова кишка	1	2,3	2	4,2	1	5,6	1	4,2
Селезінковий кут	2	4,5	3	6,1	2	11,1	-	-
Нисхідна кишка	1	2,3	3	6,1	1	5,6	1	4,2
Сигмовидна кишка	15	34,0	10	20,4	3	16,6	6	25,0
Сигмо-ректальний перехід	12	27,3	18	36,7	7	38,9	9	37,5
Всього	44	100,0	49	100,0	18	100,0	24	100,0

Значна увага нами надавалась виявленню у хворих на ОРОК супутньої патології з метою адекватної корекції в процесі проведення доопераційної підготовки та в післяопераційному періоді. Інформація про характер і частоту супутніх захворювань подана в табл. 2.10.

Таблиця 2.10

Частота і характер виявленої супутньої патології у хворих на ОРОК

Супутні захворювання	Підгрупи хворих							
	А		Б		В		Г	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ішемічна хвороба серця	31	70,5	25	51,0	10	55,6	12	50,0
Гіпертонічна хвороба	12	27,3	5	10,2	2	11,1	3	12,5
Анемія	22	50,0	17	34,7	10	55,6	13	54,2

Хронічний бронхіт, пневмосклероз, емфізема легень	12	27,3	12	24,5	4	22,2	6	25,0
Хронічний гастродуоденіт, виразкова хвороба шлунку і 12-палої кишки, ентероколіт	13	29,5	12	24,5	2	11,1	5	20,8
Хронічний гепатохолецистит, панкреатит	15	34,1	14	28,6	4	22,2	7	29,2
Цукровий діабет	1	2,3	2	4,1	-	-	1	4,2
Аденома простати	1	2,3	2	4,1	2	11,1	1	4,2
Зоб	1	2,3	1	2,0	-	-	1	4,2
Кили	3	6,8	-	-	-	-	2	8,3
Кісти яєчників, фіброміома матки	3	6,8	4	8,2	-	-	1	4,2
Сечокам'яна хвороба	4	9,1	2	4,1	-	-	1	4,2

Отже, як видно з наведеної таблиці, найчастіше в досліджуваних підгрупах хворих зустрічались серцево-судинні захворювання і анемія, патологія біліопанкреатодуоденальної зони і шлунково-кишкового тракту, хронічні захворювання органів дихання. У більшості хворих було по 2-3 різних супутніх захворювання.

РОЗДІЛ 3

**ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ,
ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ І ОКИСНО-АНТИОКСИДАНТНОГО
ГОМЕОСТАЗУ У СОБАК В УМОВАХ МОДЕЛЮВАННЯ І ХІРУРГІЧНОЇ
КОРЕКЦІЇ ОБСТРУКТИВНОЇ НЕПРОХІДНОСТІ ОБОДОВОЇ КИШКИ**

3.1. Безпосередні результати перебігу і лікування обструктивної непрохідності ободової кишки у експериментальних тварин

Результати спостережень за тваринами в динаміці перебігу ОНОК та після оперативного відновлення прохідності ОК на фоні і без призначення їм ЦП відображені на табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Безпосередні результати лікування ОНОК
і характер ускладнень у експериментальних тварин

Характер ускладнень	Групи тварин			
	Без ЦП		На фоні ЦП	
	II гр. n=11	III гр. n=9	IV гр. n=9	V гр. n=9
Загинули в період спостереження	5	3	2	1
в т.ч. від перфорації привідної кишки	2	-	1	-
- гнійного перитоніту без розходження швів анастомозу	3	1	1	1
- неспроможності швів анастомозу	-	2	-	-
Залишились живими	6	6	7	8
в т.ч. мали ускладнення: перитоніт	2	-	-	-
- нагноєння післяопераційної рани	2	3	-	-
- серозний випіт в черевну порожнину	2	3	-	-

В період спостереження з 11 тварин II групи загинули 5 (45%), до кінця періоду спостереження вижили 6 (55%) . Ускладненнями ОНОК, що послужили причиною смерті тварин II групи були: надстенотична перфорація ОК, каловий

перитоніт – у 2 собак; гнійний перитоніт на фоні діастатичних надривів серозної і м'язової оболонок ОК – у 1 собаки і гнійний перитоніт без очевидних перфорацій чи надривів стінки кишки – у 2 тварин.

З 6-ти тварин II групи, які дожили до 9 дня перебігу ОНОК, на аутопсії у 4 з них розвинулись ускладнення у вигляді нагноєння післяопераційної рани (2 собаки) і перитоніту (2 собаки). У 2 тварин в черевній порожнині було виявлено значну кількість серозного випоту з незначними ознаками запалення очеревини.

З 9 тварин III групи, які перенесли операцію відновлення прохідності ОК, 3 (33%) собаки загинули в післяопераційному періоді, з них 1 – на фоні розлитого гнійного перитоніту без розходження швів анастомозу, у 2 тварин було констатовано неспроможність швів анастомозу. До 10 дня післяопераційного періоду дожили 6 (67%) собак, причому післяопераційна рана нагноїлась у кожної другої тварини, а у тварин з чистою раною в черевній порожнині виявлено незначну кількість серозного випоту.

В IV групі тварин, у яких КН перебігала на фоні щоденного введення ЦП, загинули 2 (22%) собаки з 9, до кінця періоду спостереження дожили 7 (78%). Ускладненнями ОНОК, що послужили причиною смерті тварин даної групи були: надстенотична перфорація ОК, каловий перитоніт – у 1 собаки; гнійний перитоніт на фоні діастатичного надриву серозної і м'язової оболонки ОК – у 1 собаки. На аутопсії 7 тварин, що дожили до 9 дня захворювання, в післяопераційній рані і черевній порожнині ознак нагнійних процесів не було виявлено.

Післяопераційний період у 8 з 9 тварин V групи характеризувався відсутністю ускладнень протягом всього періоду спостереження. Одна тварина (11,1%) загинула на фоні явищ розлитого гнійного перитоніту.

Таким чином, застосування ЦП в динаміці перебігу ОНОК і після хірургічного відновлення прохідності ОК продовжує терміни життя тварин, суттєво знижує кількість післяопераційних нагнійних ускладнень і покращує перебіг репаративних процесів в лапаротомних ранах.

3.2. Гематологічні показники

Показник гематокриту у інтактних собак становить $0,50 \pm 0,01$. Після контрольної лапаротомії він недостовірно підвищувався, коливаючись протягом 132 годин спостереження в межах $0,52 \pm 0,01$ - $0,54 \pm 0,03$.

Концентрація гемоглобіну через 60 годин після контрольної лапаротомії складала $118,07 \pm 7,19$ г/л, через 132 години вона знижувалась до $109,10 \pm 5,35$ г/л при показнику інтактних собак $114,30 \pm 4,20$ г/л.

Протягом перебігу ОНОК, без призначення тваринам ЦП, гематокрит був збільшеним ($P_1 < 0,01$), і лише через 204 години, перед термінальним кінцем захворювання, цей показник знижувався до рівня у інтактних тварин (Табл. 3.2). Після відновлення прохідності ОК гематокрит поступово зменшувався, сягаючи рівня $0,47 \pm 0,03$ через 240 годин досліду проти $0,50 \pm 0,01$ в нормі.

Вміст гемоглобіну в крові собак II групи в динаміці перебігу ОНОК поступово знижувався до $88,1 \pm 5,76$ г/л через 204 години спостереження ($P_1 < 0,01$) проти $114,30 \pm 4,20$ г/л у інтактних тварин. В перші 72 години після хірургічного відновлення прохідності кишки рівень гемоглобіну недостовірно підвищувався до $124,12 \pm 4,02$ г/л, з поступовим зниженням в наступні терміни спостереження, сягаючи через 240 годин рівня $98,88 \pm 3,65$ г/л ($P_1 < 0,05$).

У випадках перебігу і хірургічного відновлення експериментальної ОНОК на фоні довенозного введення ЦП гематокрит мав тенденцію до підвищення ($P_1 < 0,1-0,01$) на протязі всього періоду перебігу КН і недостовірно знижувався після відновлення прохідності ОК до субнормальних значень (Табл. 3.3). Концентрація гемоглобіну в крові собак цієї серії через 60 годин перебігу захворювання знаходилась в межах показника до моделювання КН з наступним зниженням його через 204 години досліду до $100,36 \pm 8,10$ г/л проти $88,1 \pm 5,76$ г/л в цей же термін у групи тварин, які не отримували ЦП.

Таблиця 3.2

Гематокрит і вміст гемоглобіну в крові собак в динаміці перебігу ОНОК
і хірургічного відновлення прохідності ОК без застосування препарату церулоплазмін

Показники	Статистичні показники	Інтактні тварини	Перебіг непрохідності ободової кишки					Після хірургічного лікування		
			Е т а п и о б с т е ж е н н я (г о д и н и)							
			12	36	60	108	204	72	144	240
Гематокрит (л/л)	M	0,50	0,52	0,53	0,55	0,57	0,50	0,50	0,48	0,47
	±m	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,03	0,04	0,03
	P ₁		>0,1	>0,1	<0,01	<0,01	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
	n	10	11	11	11	10	6	9	6	6
Гемоглобін (г/л)	M	114,30	-	-	112,9	-	88,1	124,12	100,57	98,88
	±m	4,20	-	-	6,87	-	5,76	4,02	8,69	3,65
	P ₁		-	-	>0,1	-	<0,01	>0,1	>0,1	<0,05
	n	10	-	-	9	-	6	9	6	6

P₁-вірогідність різниці показника з нормою

Таблиця 3.3

Гематокрит і вміст гемоглобіну в крові собак в динаміці перебігу ОНОК
і хірургічного відновлення прохідності ОК на фоні застосування препарату церулоплазмін

Показники	Статистичні показники	Інтактні тварини	Перебіг непрохідності ободової кишки					Після хірургічного лікування		
			Е т а п и о б с т е ж е н н я (г о д и н и)							
			12	36	60	108	204	72	144	240
Гематокрит (л/л)	M	0,50	0,53	0,55	0,53	0,56	0,54	0,52	0,47	0,49
	±m	0,01	0,02	0,02	0,03	0,02	0,004	0,01	0,02	0,02
	P ₁		>0,1	<0,05	>0,1	<0,05	<0,01	>0,1	>0,1	>0,1
	P ₂		>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	<0,01	>0,1	>0,1	>0,1
	n	10	9	9	9	9	6	9	9	9
Гемоглобін (г/л)	M	114,30	-	-	116,31	-	100,36	110,59	104,41	106,71
	±m	4,20	-	-	6,73	-	8,10	5,48	5,91	3,70
	P ₁		-	-	>0,1	-	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
	P ₂		-	-	>0,1	-	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
	n	10	-	-	9	-	6	9	9	9

P₁-вірогідність різниці показника з нормою; P₂-вірогідність різниці показників відповідних груп без і на фоні застосування церулоплазміну.

Після відновлення прохідності ОК вміст гемоглобіну через 72 години спостереження становив $110,59 \pm 5,48$ г/л з наступними коливаннями показника до $104,41 \pm 5,91$ г/л через 144 години і $106,71 \pm 3,70$ г/л через 240 години спостереження ($P_{1,2} > 0,1$).

3.3. Біохімічні показники функціонального стану печінки

Нами встановлено, що у інтактних собак рівень АРГ сироватки крові становить $0,23 \pm 0,02$ мкмоль/0,1мл. Через 12 годин після контрольної лапаротомії він знижувався до $0,18 \pm 0,02$ мкмоль/0,1мл, залишаючись на такому рівні до 60 години спостереження. В наступні терміни спостереження рівень її поступово збільшувався, сягаючи вихідних величин через 132 години від початку експерименту.

Активність ЛФ в сироватці крові інтактних собак становить $0,72 \pm 0,02$ мккат/л. Через 12 і 60 годин після контрольної лапаротомії показник коливався в межах $0,69 \pm 0,08$ – $0,73 \pm 0,04$ мккат/л, знижуючись до $0,58 \pm 0,06$ мккат/л через 132 години спостереження.

Рівень активності ПХЕ, який в сироватці крові інтактних собак складає $49,42 \pm 1,58$ мккат/л, на протязі 60 годин спостереження після контрольної лапаротомії був достовірно ($P < 0,01$) зниженим з тенденцією до нормалізації через 132 години досліду, складаючи на цей термін $43,12 \pm 7,04$ мккат/л.

Наведені вище дані свідчать про те, що зазначені показники після проведення контрольної лапаротомії мають тенденцію до патологічних зрушень з відновленням вихідного рівня до 6 доби спостереження, крім ПХЕ і в певній мірі ЛФ.

Рівень показників АРГ, ЛФ і ПХЕ в сироватці крові тварин II і III груп в динаміці перебігу і лікування ОНОК, без застосування ЦП, представлено на табл.3.4.

Таблиця 3.4

Активність аргінази, лужної фосфатази і псевдохолінестерази сироватки крові собак
в динаміці перебігу ОНОК і хірургічного відновлення прохідності ОК без застосування препарату церулоплазмін

Показники	Статистичні показники	Інтактні тварини	Перебіг непрохідності ободової кишки					Після хірургічного лікування		
			Е т а п и о б с т е ж е н н я (г о д и н и)							
			12	36	60	108	204	72	144	240
Аргіназа (мкмоль/0,1 мл)	М	0,23	0,18	0,30	0,33	0,42	0,27	0,36	0,32	0,16
	±m	0,02	0,02	0,02	0,04	0,05	0,03	0,03	0,04	0,03
	P ₁		>0,1	<0,05	<0,05	<0,01	>0,1	<0,002	<0,05	<0,05
	n	10	11	11	11	10	6	9	6	6
Лужна фосфатаза (мккат/л)	М	0,72	0,85	0,71	0,68	1,06	1,32	1,35	1,60	1,17
	±m	0,02	0,08	0,11	0,09	0,15	0,20	0,17	0,16	0,18
	P ₁		>0,1	>0,1	>0,1	<0,05	<0,02	<0,01	<0,01	<0,05
	n	8	8	8	8	8	6	9	6	6
Псевдо- холінестераза (мккат/л)	М	49,42	35,19	29,43	43,62	31,93	28,14	34,07	37,00	40,41
	±m	1,58	2,00	2,76	3,74	1,73	5,17	1,95	2,29	1,94
	P ₁		<0,001	<0,001	>0,1	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,01
	n	8	8	8	8	8	6	9	6	6

P₁-вірогідність різниці показника з нормою.

З таблиці видно, що активність АРГ в перші години обструкції ОК недостовірно знижувалась з наступним зростанням, сягаючи через 108 годин $0,42 \pm 0,05$ мкмоль/0,1мл проти $0,23 \pm 0,2$ мкмоль/0,1мл в нормі ($P_1 < 0,01$), і тенденцією до повторного її зниження через 204 години дослідю. Після хірургічного відновлення прохідності кишки активність АРГ зростала до $0,36 \pm 0,03$ мкмоль/0,1мл ($P_1 < 0,002$) через 72 години дослідю, а через 240 годин спостерігали достовірне ($P_1 < 0,05$) зменшення її активності нижче рівня у інтактних тварин.

Активність ЛФ до 12 години перебігу ОНОК недостовірно підвищувалась з $0,72 \pm 0,02$ до $0,85 \pm 0,08$ мккат/л. В подальшому, до 60 години спостереження, показник знижувався до субнормального рівня ($0,68 \pm 0,09$ мккат/л), а через 108-204 години спостереження констатовано зростання активності ферменту в 1,8 разу в порівнянні з нормою ($P_1 < 0,02$). Після операції відновлення прохідності ОК спостерігалось подальше збільшення ($P_1 < 0,01$) активності ЛФ до 144 години дослідю з наступним її зниженням через 240 годин до $1,17 \pm 0,18$ мккат/л що в 1,6 разу вище від рівня інтактних тварин ($P_1 < 0,05$).

Активність ПХЕ сироватки крові протягом всього періоду перебігу ОНОК була пониженою, сягаючи найнижчого рівня – $28,14 \pm 5,17$ мккат/л ($P_1 < 0,01$) через 240 годин спостереження. Після операції відновлення прохідності кишки спостерігалось поступове збільшення рівня показника, проте і через 240 годин дослідю він залишався достовірно ($P_1 < 0,01$) нижчим за норму.

Таким чином, розвиток, прогресування і хірургічне відновлення прохідності ОК у собак II і III груп супроводжуються глибокими патологічними зрушеннями показників АРГ, ЛФ та ПХЕ сироватки крові, які узгоджуються з наступними результатами дослідження структури печінки.

Відносно серії дослідів, що стосувалися перебігу ОНОК у тварин IV і V груп до лікування і після операції відновлення прохідності кишки на фоні введення препарату ЦП, відмічено певні особливості. Як видно з таблиці 3.5, активність АРГ в період 12-60 годин захворювання коливалась в межах рівня показника інтактних тварин з незначним недостовірним її підвищенням.

Таблиця 3.5

Активність аргінази, лужної фосфатази і псевдохолінестерази сироватки крові собак в динаміці перебігу ОНОК і хірургічного відновлення прохідності ОК на фоні застосування препарату церулоплазмін

Показники	Статистичні показники	Інтактні тварини	Перебіг непрохідності ободової кишки					Після хірургічного лікування		
			Е т а п и о б с т е ж е н н я (г о д и н и)							
			12	36	60	108	204	72	144	240
Аргіназа (мкмоль/0,1 мл)	M	0,23	0,25	0,28	0,28	0,40	0,39	0,32	0,20	0,25
	±m	0,02	0,03	0,03	0,04	0,04	0,03	0,04	0,02	0,02
	P ₁		>0,1	>0,1	>0,1	<0,001	<0,001	<0,05	>0,1	>0,1
	P ₂		<0,1	>0,1	>0,1	>0,1	<0,05	>0,1	<0,02	<0,05
	n	10	9	9	9	9	6	9	9	9
Лужна фосфатаза (мккат/л)	M	0,72	0,65	0,65	0,72	0,73	1,11	1,27	1,22	0,82
	±m	0,02	0,04	0,03	0,06	0,03	0,11	0,15	0,09	0,11
	P ₁		>0,1	<0,1	>0,1	>0,1	<0,01	<0,01	<0,01	>0,1
	P ₂		<0,05	>0,1	>0,1	<0,05	>0,1	>0,1	<0,05	<0,05
	n	8	9	9	9	9	6	9	9	9
Псевдо- холінестераза (мккат/л)	M	49,42	46,13	36,24	27,64	27,27	40,75	40,78	38,22	46,99
	±m	1,58	5,16	2,98	3,66	2,80	1,28	1,96	2,91	2,05
	P ₁		>0,1	<0,01	<0,001	<0,001	<0,002	<0,01	<0,01	>0,1
	P ₂		<0,05	>0,1	<0,01	>0,1	<0,05	<0,05	>0,1	<0,05
	n	8	9	9	9	9	6	9	9	9

P₁-вірогідність різниці показника з нормою; P₂-вірогідність різниці показників відповідних груп без і на фоні застосування церулоплазміну.

В подальшому спостерігався високий рівень активності ферменту, який коливався в межах $0,40 \pm 0,04$ мкмоль/0,1мл ($P_1 < 0,001$) через 108 годин та $0,39 \pm 0,03$ мкмоль/0,1мл ($P_1 < 0,001$) через 240 годин проти $0,23 \pm 0,02$ мкмоль/0,1мл в нормі. У випадках перебігу ОНОК на фоні введення тваринам препарату ЦП показник АРГ через 204 години після моделювання КН не знижувався, як це мало місце при тих же умовах досліду без застосування ЦП ($P_2 < 0,05$). Після операції відновлення прохідності ОК на фоні призначення ЦП рівень АРГ поступово знижувався, сягаючи через 240 годин досліду такого у інтактних тварин. Слід відмітити, що через 72 і 144 години післяопераційного періоду у тварин V групи активність АРГ в сироватці крові була нижчою ніж у тварин III групи ($P_2 < 0,02$), а через 240 годин не спостерігалось різкого падіння показника нижче нормального рівня як це було в групі тварин, які співставляються ($P_2 < 0,05$).

Активність ЛФ при перебігу ОНОК на фоні введення собакам ЦП до 108 години досліду коливалась в межах показника інтактних тварин і лише через 204 години спостерігалось її достовірне ($P_1 < 0,01$) підвищення до $1,11 \pm 0,11$ мккат/л проти $0,72 \pm 0,02$ мккат/л ($P < 0,01$) у інтактних собак та $1,32 \pm 0,20$ мккат/л у контрольної групи тварин цього ж періоду. Після хірургічного відновлення прохідності ОК у тварин V групи рівень ЛФ поступово знижувався, складаючи через 72 години $1,27 \pm 0,15$ мккат/л ($P_1 < 0,01$) і через 240 годин $0,82 \pm 0,11$ проти $0,72 \pm 0,02$ мккат/л у здорових собак. При цьому, відмічається позитивна ($P_2 < 0,02$) динаміка активності ЛФ сироватки крові тварин цієї серії дослідів в порівнянні з групою тварин, які спостерігались без застосування ЦП.

Активність ПХЕ в сироватці крові тварин при перебігу ОНОК на фоні введення ЦП була зниженою, однак в меншій мірі ($P_2 < 0,05-0,01$) в порівнянні з тваринами, які не отримували ЦП. Після операції відновлення прохідності кишки, на фоні застосування ЦП, активність ПХЕ поступово підвищувалась і до кінця періоду спостереження становила $46,99 \pm 2,05$ мккат/л, майже сягаючи рівня норми. Позитивна динаміка активності ПХЕ сироватки крові у тварин V

групи є достовірною ($P_2 < 0,05$) в порівнянні з III групою тварин, які спостерігались без застосування ЦП.

3.4. Показники антиоксидантного захисту організму

Насиченість ТР сироватки крові залізом у інтактних собак склала $0,11 \pm 0,01$ ум.од. Після контрольної лапаротомії протягом 132 годин спостереження цей показник був підвищеним ($P < 0,05$), коливаючись в межах $0,14 \pm 0,02$ – $0,15 \pm 0,01$ ум.од.

Активність КА в крові інтактних собак становила $5,28 \pm 0,27$ мгН₂О₂/мкл. Через 12 годин після лапаротомії показник КА знижувався до $3,75 \pm 0,60$ мгН₂О₂/мкл ($P < 0,05$) з наступним зростанням його через 60 годин до $6,03 \pm 0,34$ мгН₂О₂/мкл і нормалізацією до кінця періоду спостереження.

В нормі активність ЦП в сироватці крові собак становить $36,34 \pm 1,19$ ум.од. Через 12 годин після лапаротомії рівень ферменту знизився до $32,87 \pm 2,25$ ум.од., проте в подальшому він підвищувався, складаючи через 60 і 132 годин спостереження відповідно $35,22 \pm 1,96$ та $36,03 \pm 1,85$ ум.од.

В динаміці перебігу і хірургічного лікування ОНОК, без призначення ЦП, у тварин II і III груп насиченість ТР сироватки крові залізом прогресивно зростала на протязі всього періоду спостереження за тваринами як до хірургічного відновлення прохідності кишки, так і після операції (Табл. 3.6). Активність КА в цих же умовах була достовірно зниженою в 1,7-2,8 разу в порівнянні з показником у інтактних тварин.

Активність ЦП в сироватці крові собак II групи після зниження її на 12 годину перебігу ОНОК до $29,74 \pm 2,34$ ум.од. ($P_1 < 0,05$), різко зростала через 36 годин досліду до $49,96 \pm 2,46$ ум.од. ($P_1 < 0,001$) з наступним зменшенням до критичного рівня через 204 години, сягаючи $21,10 \pm 1,24$ ум.од. ($P < 0,001$).

Таблиця 3.6

Насиченість трансферину сироватки крові залізом, активність церулоплазміну і каталази в крові собак в динаміці перебігу ОНОК і хірургічного відновлення прохідності ОК без застосування препарату церулоплазмін

Показники	Статистичні показники	Інтактні тварини	Перебіг непрохідності ободової кишки					Після хірургічного лікування		
			Е т а п и о б с т е ж е н н я (г о д и н и)							
			12	36	60	108	204	72	144	240
Насиченість трансферину залізом (ум. од.)	M	0,11	0,17	0,18	0,17	0,19	0,22	0,20	0,22	0,23
	±m	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02
	P ₁		<0,001	<0,002	<0,01	<0,01	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001
	n	10	11	11	11	10	6	9	6	6
Каталаза (мгН ₂ О ₂ /мкл)	M	5,28	3,30	1,91	2,88	2,35	2,10	2,19	3,17	2,95
	±m	0,27	0,18	0,31	0,18	0,17	0,46	0,19	0,61	0,47
	P ₁		<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001
	n	10	11	11	11	10	6	9	6	6
Церулоплазмін (ум. од.)	M	36,34	29,74	49,96	34,28	27,28	21,10	36,22	28,12	30,63
	±m	1,19	2,34	2,46	1,90	1,28	1,24	3,38	1,54	2,27
	P ₁		<0,05	<0,001	>0,1	<0,01	<0,001	>0,1	<0,01	<0,05
	n	10	11	11	11	10	6	9	6	6

P₁-вірогідність різниці показника з нормою.

Після операції відновлення прохідності ОК активність ЦП сироватки крові знижувалась від $36,22 \pm 3,38$ ум.од. через 72 години до $28,12 \pm 1,54$ ум.од. ($P_1 < 0,01$) через 144 години спостереження, з дуже незначним підвищенням до $30,63 \pm 2,27$ ум.од. ($P_1 < 0,05$) через 240 годин.

В сироватці крові тварин IV і V груп, які спостерігались на фоні застосування ЦП, хоч і були виявлені певні патологічні зміни показників ТР, КА та ЦП, але вони були виражені в меншому ступені, ніж в II і III групах тварин і мали тенденцію до нормалізації (Табл. 3.7). Так, насиченість ТР сироватки крові залізом в динаміці перебігу ОНОК коливалась в межах від $0,13 \pm 0,01$ ум.од. через 36 годин досліду до $20,0 \pm 0,01$ ум.од. ($P_1 < 0,001$) через 204 години проти $0,18 \pm 0,01$ ум.од. ($P_2 < 0,05$) і $0,22 \pm 0,02$ ум.од. у відповідні терміни в II групі тварин, яким ЦП не призначали. Якщо у випадках відновлення прохідності ОК без застосування ЦП в післяопераційному періоді насиченість ТР сироватки крові залізом прогресивно наростала, то у тварин V групи була стабільна тенденція до нормалізації показника, який поступово знижувався і через 240 годин післяопераційного періоду становив $0,16 \pm 0,01$ ум.од. ($P_1 < 0,01$; $P_2 < 0,02$).

Активність КА крові в динаміці перебігу ОНОК, на фоні введення ЦП, коливалась на низькому рівні: через 36 годин вона була нижчою від нормального показника в 1,7 разу ($P_1 < 0,001$) і в 2,3 разу ($P_1 < 0,001$) – через 204 години досліду проти 2,8 ($P_2 < 0,05$) і 2,5 разу у відповідні терміни у II групи тварин. Після хірургічного відновлення прохідності ОК, на фоні введення ЦП, активність КА поступово підвищувалась і в кінці періоду спостереження наблизилась до рівня нижньої межі норми: $4,41 \pm 0,39$ мгН₂О₂/мкл проти $2,95 \pm 0,47$ мгН₂О₂/мкл ($P_2 < 0,05$) в цей же термін у тварин III групи.

Активність ЦП сироватки крові собак V групи в перші 12 годин після моделювання ОНОК перебувала в межах норми з різким підвищенням через 36-60 годин спостереження і наступним зниженням до $27,79 \pm 0,60$ ум.од. ($P_1 < 0,001$) через 204 години експерименту, не сягаючи при цьому критичного рівня $21,10 \pm 1,24$ ум.од. ($P_2 < 0,001$), як це мало місце в контрольній III групі тварин.

Таблиця 3.7

Насиченість трансферину сироватки крові залізом, активність церулоплазміну і каталази в крові собак в динаміці перебігу ОНОК і хірургічного відновлення прохідності ОК на фоні застосування препарату церулоплазмін

Показники	Статистичні показники	Інтактні тварини	Перебіг непрохідності ободової кишки					Після хірургічного лікування		
			Е т а п и о б с т е ж е н н я (г о д и н и)							
			12	36	60	108	204	72	144	240
Насиченість трансферину залізом (ум. од.)	M	0,11	0,17	0,13	0,16	0,15	0,20	0,23	0,17	0,16
	±m	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
	P ₁		<0,02	>0,1	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01
	P ₂		>0,1	<0,05	>0,1	<0,05	>0,1	>0,1	<0,05	<0,02
	n	10	9	9	9	9	6	9	9	9
Каталаза (мгН ₂ О ₂ /мкл)	M	5,28	2,98	3,08	3,73	2,56	2,17	3,35	3,09	4,41
	±m	0,27	0,36	0,36	0,36	0,31	0,22	0,40	0,26	0,39
	P ₁		<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,1
	P ₂		>0,1	<0,05	<0,05	>0,1	>0,1	<0,05	>0,1	<0,05
	n	10	9	9	9	9	6	9	9	9
Церулоплазмін (ум. од.)	M	36,34	35,98	55,70	41,54	33,89	27,79	40,06	36,20	38,87
	±m	1,19	2,28	1,55	1,86	1,42	0,60	1,35	2,61	2,06
	P ₁		>0,1	<0,001	<0,05	>0,1	<0,001	<0,1	>0,1	>0,1
	P ₂		<0,1	<0,1	<0,02	<0,01	<0,001	>0,1	<0,05	<0,05
	n	10	9	9	9	9	6	9	9	9

P₁-вірогідність різниці показника з нормою; P₂-вірогідність різниці показників відповідних груп без і на фоні застосування церулоплазміну.

Після відновлення прохідності кишки активність ЦП на протязі всього періоду спостереження була на рівні або дещо вищою від нормальних цифр проти зниження її у тварин, які не отримували ЦП ($P_2 < 0,05$).

Таким чином, довенозне введення препарату ЦП тваринам в динаміці перебігу і хірургічного лікування ОНОК має виражений позитивний вплив на активність ферментних систем антиоксидантного захисту організму.

3.5. Показники перекисного окислення ліпідів і ендогенної інтоксикації

Продукти перекисного окислення ліпідів та катаболізму екзо- і ендогенних білків, як ДК, МДА та МСМ, в певних концентраціях завжди знаходяться в сироватці крові. Збільшення їх концентрації в цьому середовищі є фактором, що забезпечує певний ступінь ЕІ, так і тестом, який характеризує ступінь ендогенної інтоксикації.

Контрольна лапаротомія у собак супроводжувалась підвищенням концентрації МДА в сироватці крові через 12 годин досліду до $3,43 \pm 0,40$ мкмоль/л ($P < 0,05$) при показнику у інтактних тварин $2,46 \pm 0,14$ мкмоль/л. В подальшому вміст МДА поступово знижувався і через 132 години досяг верхньої межі норми.

Концентрація ДК в сироватці крові собак через 12 годин після лапаротомії збільшувалась до $0,45 \pm 0,02$ ум.од. ($P < 0,002$) при нормальному показнику $0,33 \pm 0,02$ ум.од. Через 60 годин досліду цей показник знижувався до $0,40 \pm 0,06$ ум.од., а через 132 години – до $0,34 \pm 0,04$ ум.од.

Вміст МСМ в сироватці крові собак через 12 годин після контрольної лапаротомії зріс до $0,25 \pm 0,02$ ум.од. при вмісті його у інтактних тварин $0,20 \pm 0,01$ ум.од. В більш пізні терміни спостереження концентрація МСМ поступово знижувалась, сягаючи через 132 години $0,22 \pm 0,05$ ум.од.

Дослідження вмісту МДА, ДК та МСМ в сироватці крові собак в динаміці перебігу і хірургічного відновлення прохідності ОК без призначення ЦП показали (Табл. 3.8), що концентрація МДА у тварин II групи була високою на протязі всього періоду спостереження за перебігом КН, а в окремі періоди досліду (60-108 години) навіть перевищувала показник у інтактних тварин в 1,8-2,4 разу ($P_1 < 0,001$). Характерним є різке зниження показника в пізні строки захворювання. Так, через 204 години спостереження вміст МДА в сироватці крові складав $3,01 \pm 0,15$ ум.од., проти $5,85 \pm 0,52$ ум.од. через 108 годин, залишаючись достовірно вищим від показника норми ($P_1 < 0,02$). Після хірургічного відновлення прохідності ОК показник МДА на протязі всього періоду спостереження був високим, хоч з тенденцією до зниження, перевищуючи норму через 72 години в 2 рази ($P_1 < 0,001$), а через 240 – в 1,4 разу ($P_1 < 0,05$).

Концентрація ДК сироватки крові тварин II групи в динаміці перебігу ОНОК протягом всього періоду спостереження перевищувала рівень показника у інтактних тварин перевищуючи норму через 60 і 108 годин відповідно в 2,6 і 2,5 разу ($P_1 < 0,01-0,001$). Через 204 години досліду спостерігалось відносне зниження показника, який залишався при цьому в 1,8 разу вищим від такого у інтактних собак ($P < 0,001$). Після хірургічного відновлення прохідності ОК показник ДК не мав тенденції до зниження і знаходився на достовірно високому рівні до кінця періоду спостереження ($P_1 < 0,001$).

Вміст МСМ в сироватці крові собак II групи прогресивно наростав протягом всього експерименту, збільшуючись від $0,29 \pm 0,01$ ум.од. ($P_1 < 0,001$) через 12 годин до $0,46 \pm 0,06$ ум.од. ($P_1 < 0,001$) через 204 години. Після операції відновлення прохідності ОК цей показник поступово знижувався і в кінці досліду недостовірно перевищував такий у інтактних тварин: $0,22 \pm 0,05$ ум.од. проти $0,20 \pm 0,01$ ум.од. відповідно.

Показники вмісту МДА, ДК, МСМ в сироватці крові тварин IV і V груп, у яких перебіг ОНОК і відновлення прохідності кишки відбувались на фоні доведеного введення фармакопрепарату ЦП представлені на табл. 3.9.

Таблиця 3.8

Вміст малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів і молекул середньої маси в сироватці крові собак в динаміці перебігу ОНОК і хірургічного відновлення прохідності ОК без застосування препарату церулоплазмін

Показники	Статистичні показники	Інтактні тварини	Перебіг непрохідності ободової кишки					Після хірургічного лікування		
			Е т а п и о б с т е ж е н н я (г о д и н и)							
			12	36	60	108	204	72	144	240
Малоновий діальдегід (мкмоль/л)	M	2,46	4,38	3,55	4,46	5,85	3,01	4,96	4,63	3,56
	±m	0,14	0,44	0,40	0,46	0,52	0,15	0,33	0,45	0,68
	P ₁		<0,001	<0,02	<0,001	<0,001	<0,02	<0,001	<0,001	<0,05
	n	10	11	11	11	10	6	9	6	6
Дієнові кон'югати (ум. од.)	M	0,33	0,39	0,52	0,85	0,81	0,62	0,62	0,77	0,69
	±m	0,02	0,04	0,04	0,16	0,07	0,04	0,05	0,07	0,08
	P ₁		>0,1	<0,002	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	n	10	11	11	11	10	6	9	6	6
Молекули середньої маси (ум. од.)	M	0,20	0,29	0,27	0,33	0,34	0,46	0,38	0,32	0,22
	±m	0,01	0,01	0,02	0,03	0,03	0,06	0,03	0,06	0,05
	P ₁		<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	>0,1
	n	10	11	11	11	10	6	9	6	6

P₁-вірогідність різниці показника з нормою.

Таблиця 3.9

Вміст малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів і молекул середньої маси в сироватці крові собак в динаміці перебігу ОНОК і хірургічного відновлення прохідності ОК на фоні застосування препарату церулоплазмін

Показники	Статистичні показники	Інтактні тварини	Перебіг непрохідності ободової кишки					Після хірургічного лікування		
			Е т а п и о б с т е ж е н н я (г о д и н и)							
			12	36	60	108	204	72	144	240
Малоновий діальдегід (мкмоль/л)	M	2,46	3,70	3,11	3,89	4,41	3,73	4,02	3,49	2,93
	±m	0,14	0,29	0,35	0,53	0,23	0,16	0,23	0,18	0,35
	P ₁		<0,02	>0,1	<0,02	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,1
	P ₂		>0,1	>0,1	>0,1	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05	>0,1
	n	10	9	9	9	9	6	9	9	9
Дієнові кон'югати (ум. од.)	M	0,33	0,40	0,50	0,49	0,54	0,60	0,47	0,48	0,54
	±m	0,02	0,05	0,04	0,05	0,04	0,08	0,06	0,05	0,04
	P ₁		>0,1	<0,01	<0,01	<0,001	<0,01	<0,05	<0,02	<0,001
	P ₂		>0,1	>0,1	<0,05	<0,01	>0,1	<0,05	<0,01	<0,05
	n	10	9	9	9	9	6	9	9	9
Молекули середньої маси (ум. од.)	M	0,20	0,29	0,25	0,26	0,24	0,34	0,26	0,23	0,20
	±m	0,01	0,03	0,05	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03
	P ₁		<0,05	>0,1	<0,02	<0,1	<0,001	<0,02	>0,1	>0,1
	P ₂		>0,1	>0,1	<0,05	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05	>0,1
	n	10	9	9	9	9	6	9	9	9

P₁-вірогідність різниці показника з нормою; P₂-вірогідність різниці показників відповідних груп без і на фоні застосування церулоплазміну.

Концентрація МДА до 108 години перебігу захворювання достовірно ($P_1 < 0,02$) перевищувала показник норми, проте в порівнянні з тваринами II групи була нижчою ($P_2 > 0,1 - < 0,05$). Зниження вмісту МДА в крові собак через 204 години спостереження було менше вираженим, ніж в II групі тварин – до $3,73 \pm 0,16$ ум.од. ($P_2 < 0,01$). Після хірургічного відновлення прохідності ОК показник МДА поступово знижувався, наблизившись через 240 годин досліду до верхньої межі норми.

Вміст ДК в сироватці крові собак IV групи в динаміці перебігу ОНОК поступово зростав, сягаючи максимального значення ($0,60 \pm 0,08$ ум.од.) через 204 години ($P_1 < 0,01$). Однак, він знаходився протягом всього періоду досліду на рівні, достовірно нижчому ніж у тварин, які не отримували ЦП. Після хірургічного відновлення прохідності ОК концентрація ДК, як і в III групі тварин, не мала тенденції до зниження, проте її рівень був достовірно нижчим, ніж у собак, яким ЦП не вводили. Так, в перші 72 години після операції концентрація ДК в сироватці крові собак на фоні довенозного введення ЦП становила $0,47 \pm 0,06$ ум.од. проти $0,62 \pm 0,05$ ум.од. ($P_2 < 0,05$), а через 240 годин ця різниця становила $0,54 \pm 0,04$ ум.од. проти $0,69 \pm 0,08$ ум.од. відповідно ($P_2 < 0,05$).

Концентрація МСМ в сироватці крові піддослідних тварин на фоні терапії ЦП зростала в динаміці перебігу ОНОК, проте рівень показника у відповідні терміни спостереження був достовірно нижчим, ніж у собак, які спостерігалися без призначення ЦП. Після відновлення кишкової прохідності вміст МСМ поступово знижувався, сягаючи через 240 годин спостереження нормальних показників.

Таким чином, проведені нами дослідження, результати яких викладені в даному розділі, дозволяють зробити наступні висновки:

- показники активності АРГ, ПХЕ, ЛФ, КА, ЦП та насиченості ТР сироватки крові залізом є об'єктивними критеріями, що відображають глибину морфофункціональних змін в печінці в період перебігу альтеративних і репаративних процесів в органі при обструктивній непрохідності ободової

кишки;

- в умовах моделювання ОНОК різко зростає інтенсивність процесів ПОЛ і рівень ЕІ, знижуються показники антиоксидантного захисту організму тварин на фоні значного порушення морфофункціонального стану печінки, які короткочасно поглиблюються під впливом хірургічного втручання по відновленню прохідності кишки;
- стрибкоподібне зниження активності ЦП сироватки крові в динаміці перебігу ОНОК є поганою прогностичною ознакою;
- в порівнянні з тваринами контрольної групи, довенозне введення фармакопрепарату ЦП супроводжується нормалізацією активності АРГ, ЛФ, ПХЕ, ферментів антиоксидантного захисту і показників, що характеризують рівень ЕІ, більше вираженою після відновлення прохідності ОК;
- застосування ЦП в динаміці перебігу експериментальної ОНОК і після хірургічного відновлення прохідності ОК продовжує терміни життя тварин, суттєво знижує кількість післяопераційних нагнійних ускладнень і покращує перебіг репаративних процесів в лапаротомних ранах.

Основні наукові результати розділу опубліковано в працях: [42, 43, 44, 45, 47, 204].

РОЗДІЛ 4

ПАТОГІСТОЛОГІЧНА І ЕЛЕКТРОННОМІКРОСКОПІЧНА СТРУКТУРА ПЕЧІНКИ СОБАК В УМОВАХ МОДЕЛЮВАННЯ ОБСТРУКТИВНОЇ НЕПРОХІДНОСТІ ОБОДОВОЇ КИШКИ І ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ВІДНОВЛЕННЯ ЇЇ ПРОХІДНОСТІ

4.1. Патогістологічна і електронномікроскопічна структура тканини печінки в динаміці перебігу обструктивної непрохідності ободової кишки

Патогістологічне та електронномікроскопічне вивчення тканини печінки в динаміці перебігу експериментальної ОНОК і її хірургічного відновлення в умовах введення препарату ЦП, були виконані з метою вивчення впливу цього природного антиоксиданта, який синтезується гепатоцитами, на морфофункціональний стан печінки.

Вивчення гістологічних препаратів показало, що при контрольній лапаротомії, без накладання на кишечник обтуруючої лігатури, у 9 собак печінка закономірно залучається в патологічний процес. Уже в перші дні ОНОК патологічні зміни в печінці тварин характеризуються розладами кровообігу, які виражаються в дилатації центральних вен і капіляростазі. Гепатоцити більш інтенсивно забарвлені по периферії часточки і дещо блідіші в центральних її ділянках. Спостерігаються дисконкомплексція печінкових балок, дистрофічні зміни в цитоплазмі полігональних клітин, активізація купферівських клітин і клітинних елементів сполучної тканини. До 6 дня експерименту гемодинаміка і структура органа відповідають таким у неоперованих тварин.

В динаміці перебігу експериментальної ОНОК, поряд з поглибленням розладів гемодинаміки, наростає ступінь морфологічних змін в паренхімі і стромі печінки. Так, через 60 годин після моделювання КН центральні вени

часточок печінки різко розширені і переповнені кров'ю. Капілярна сітка, особливо центральних відділів часточки, повнокровна. В синусоїдах купферівські клітини збільшені в розмірах, з зернистою цитоплазмою, виступають в просвіт судин. Трабекулярний малюнок тканини печінки порушений. Печінкові клітини мають нечіткі контури, цитоплазма їх базофільна, мутна, дрібнозерниста, нерідко вакуолізована. Місцями зустрічаються двоядерні клітини (Рис. 4.1). Наявні поодинокі вогнища некрозу гепатоцитів центральних відділів часточки печінки (Рис. 4.2).

До 144 години перебігу ОНОК некробіотичні і некротичні зміни в печінці різко наростають, посилюється реакція мезенхімальних елементів органа. Спостерігаються множинні вогнищеві і зливні некрози паренхіми, що зустрічаються в різних відділах часточок, але переважно навколо центральної вени. В зонах некробіозу і розпаду печінкових клітин виражена лімфоїдно – гістіоцитарна реакція (Рис. 4.3). Купферівські клітини в більшості знаходяться в стані некробіозу, місцями в ділянках розпаду гепатоцитів відмічається їх проліферація, при цьому клітини збільшені в розмірах, цитоплазма зерниста. За ходом тріад сполучнотканинна строма розрихлена. Портальні тракти набряклі, інфільтровані лімфоїдно-гістіоцитарними елементами і поодинокими нейтрофілами. Жовчні протоки розширені, з явищами холестазу. Міжчасточкові кровоносні судини і вени тріад різко розширені, переповнені кров'ю, епітелій їх набряклий, місцями десквамований. Стінки судин просочені еозинофільною гомогенною масою і інфільтровані лімфоїдними елементами (Рис. 4.4).

Дослідження змін ультратонкої структури печінки в динаміці перебігу ОНОК показали, що на 60 годину захворювання зміни гепатоцитів і окремих органел мають мозаїчний характер. Гепатоцити були різними за щільністю матрикса: одні з них виглядали більш світлими, а інші – темними. При цьому завжди спостерігали клітини з дистрофічними і некробіотичними змінами, деякі з них зморщені, в дуже щільному матриксі з трудом розрізняються контури цитоплазматичних органел.

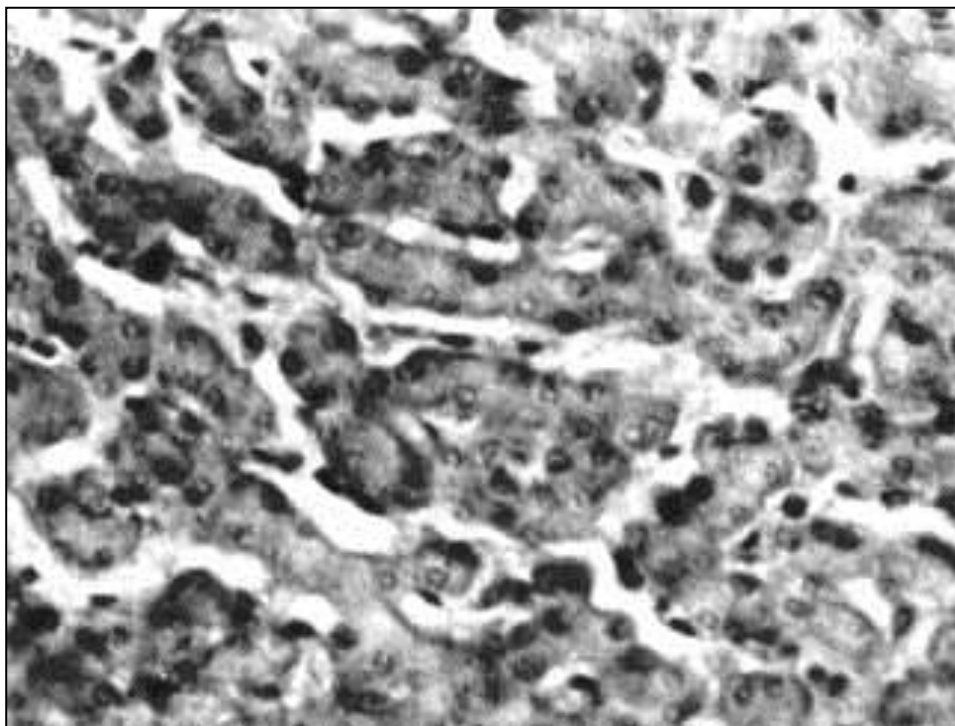


Рис. 4.1. Дискомплексация балок (1) і дистрофічні зміни гепатоцитів (2) в периферичних відділах часточки печінки собаки №4 через 60 годин після моделювання ОНОК. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$.

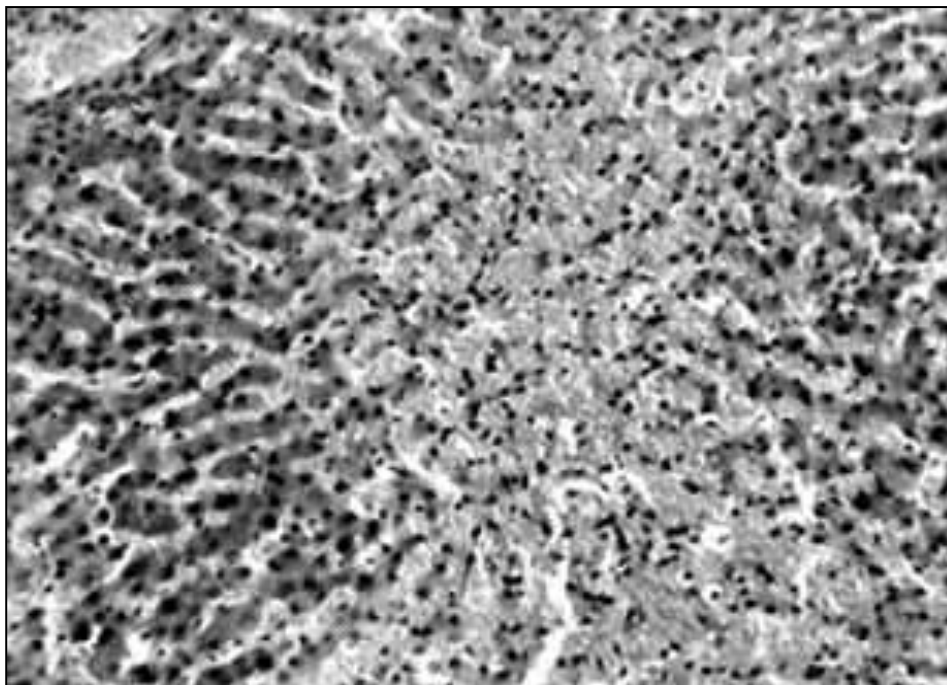


Рис. 4.2. Атрофія і некроз гепатоцитів (1) центральних відділів часточки печінки собаки №28 через 60 годин після моделювання ОНОК. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 80$.

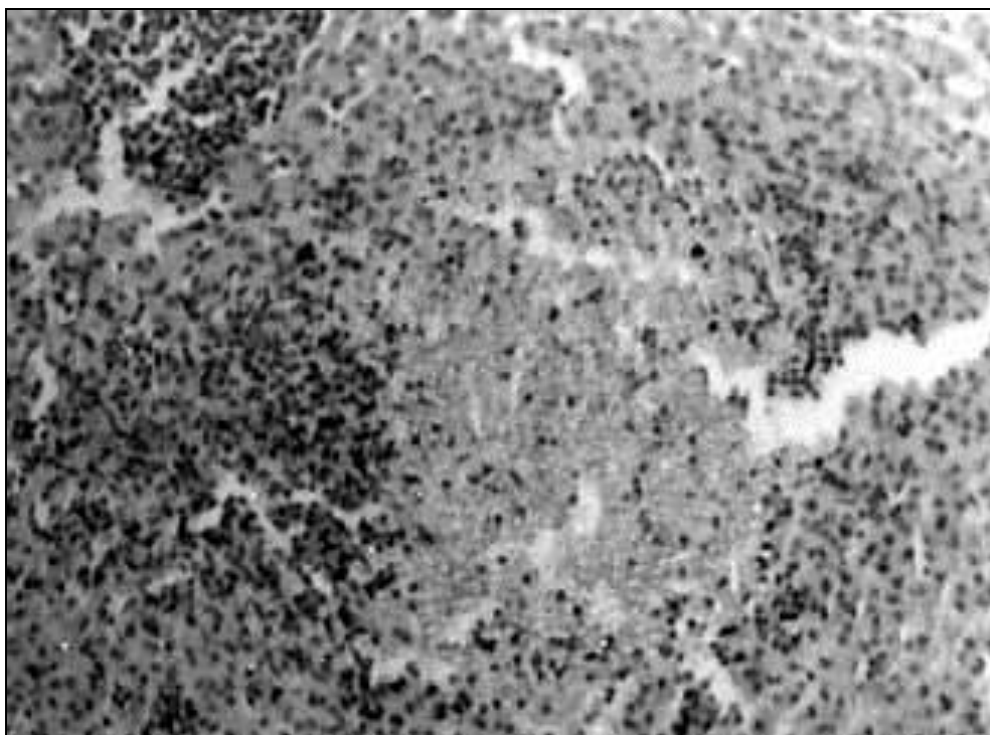


Рис. 4.3. Ділянки некрозу (1), виражена лімфоїдно-гістіоцитарна інфільтрація (2) в печінці собаки №32 через 144 години після моделювання ОНОК. Зabarвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$.

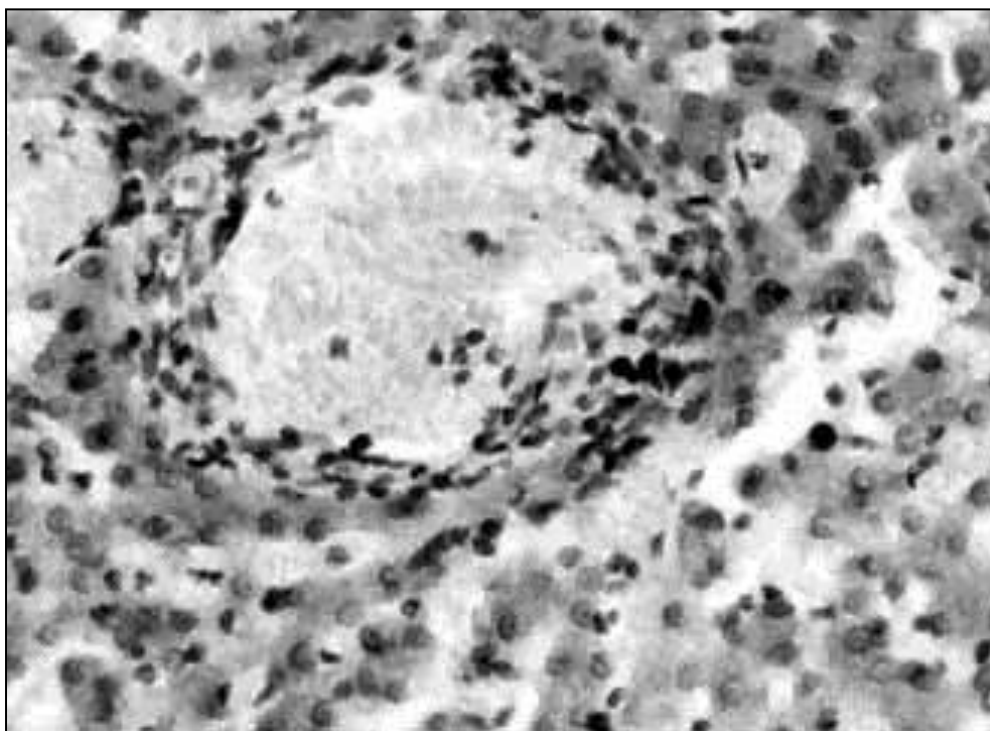


Рис. 4.4. Розширені з явищами стазу міжчасточкові судини (1) з проліферацією клітинних елементів в стінці артерії (2). Собака №18 через 144 години після моделювання ОНОК. Зabarвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$.

У більшості паренхіматозних клітин структура ядер суттєво не змінена. Ядра округлі, двоконтурність ядерної оболонки збережена, хроматинові маси утворюють скупчення біля каріолеми і в різних ділянках нуклеоплазми, матрикс середньої електроннооптичної щільності (Рис. 4.5). Ядерця звичайних розмірів, розташовані в центрі ядра, без чіткого поділу на гранулярний і фібрилярний компоненти. Місцями зустрічаються клітини, у яких ядра змінюють свою форму, утворюючи інвагінації. Хроматин в таких ядрах має щільні скупчення поблизу ядерної мембрани, або знаходиться у вигляді грубих агрегатів з просвітленням решти ділянок нуклеоплазми.

Мітохондрії з типічною ультраструктурою складають невелику частину від їх загальної кількості. Більшість мітохондрій в гепатоцитах мають гомогенну будову з щільним матриксом, ледь помітними вкороченими крістами і поодинокими електроннощільними включеннями. Інша їх частина збільшена в об'ємі, набрякла, з просвітленим матриксом і частковим лізисом кріст, кількість яких значно зменшена. В деяких мітохондріях спостерігається значне розширення внутрішньокрістних проміжків, іноді збільшення відстані між зовнішньою і внутрішньою мембранами, що викликає розрив зовнішньої мембрани і руйнування органели.

Зерниста ЕС в окремих клітинах утворює нагромадження паралельних каналців з прикріпленими до їх поверхні рибосомами, що властиве клітинам печінки в нормі. В більшості гепатоцитів спостерігається його фрагментація і дезорганізація, в результаті чого ЗЕС представлена поодинокими невеликими каналцями, розкиданими по всій цитоплазмі. В цитоплазмі деяких клітин поряд з зменшенням кількості впорядкованої ергастоплазми, зустрічаються зони гладкостінних мембран. Звертають увагу гіпоплазія і різке зменшення кількості елементів НЕС, аж до їх відсутності в багатьох печінкових клітинах. Кількість глікогену в гепатоцитах різко зменшена. Іноді зустрічаються великі поля неагрегатного глікогену, що заповнюють більшу частину цитоплазми. В окремих клітинах зустрічається глікоген у вигляді поодиноких гранул чи розеток, а в більшості – взагалі не виявляється.

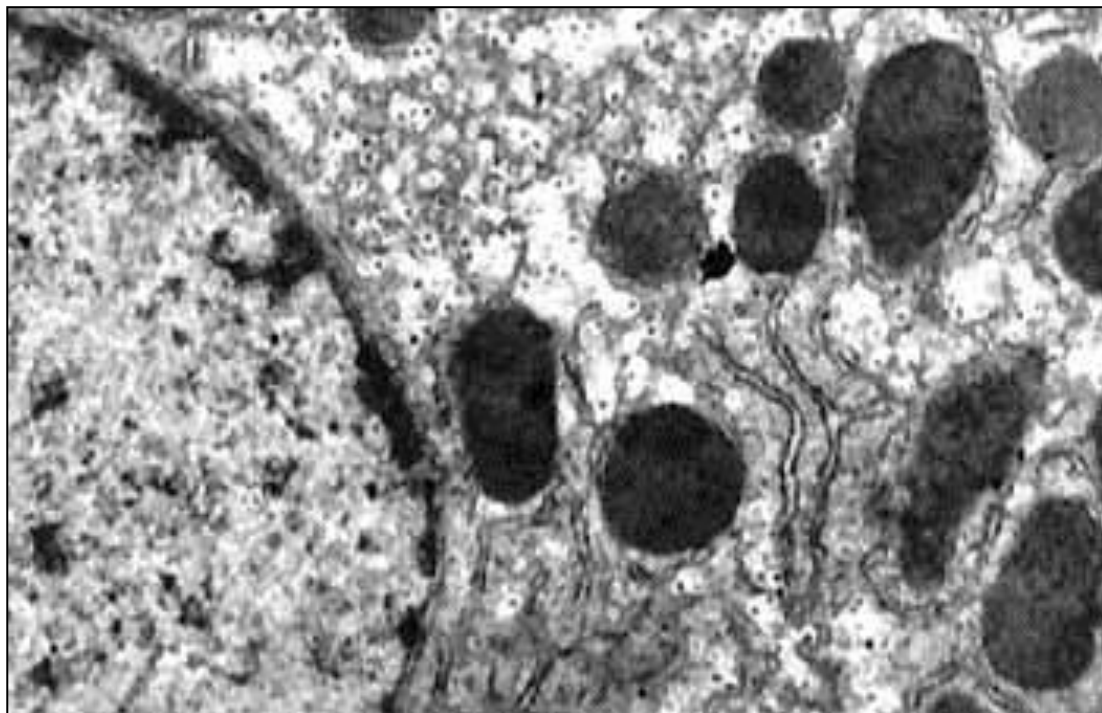


Рис. 4.5. Невеликі скупчення хроматинових мас біля ядерної мембрани гепатоцита (1). Мітохондрії з електроннощільним матриксом і гомогенною будовою (2). Фрагментація і дезорганізація ЗЕС, зменшення кількості асоційованих з її мембранами рибосом (3). Поодинокі гранули глікогену в цитоплазмі (4). Собака №4 через 60 годин після моделювання ОНОК; $\times 10\ 000$.

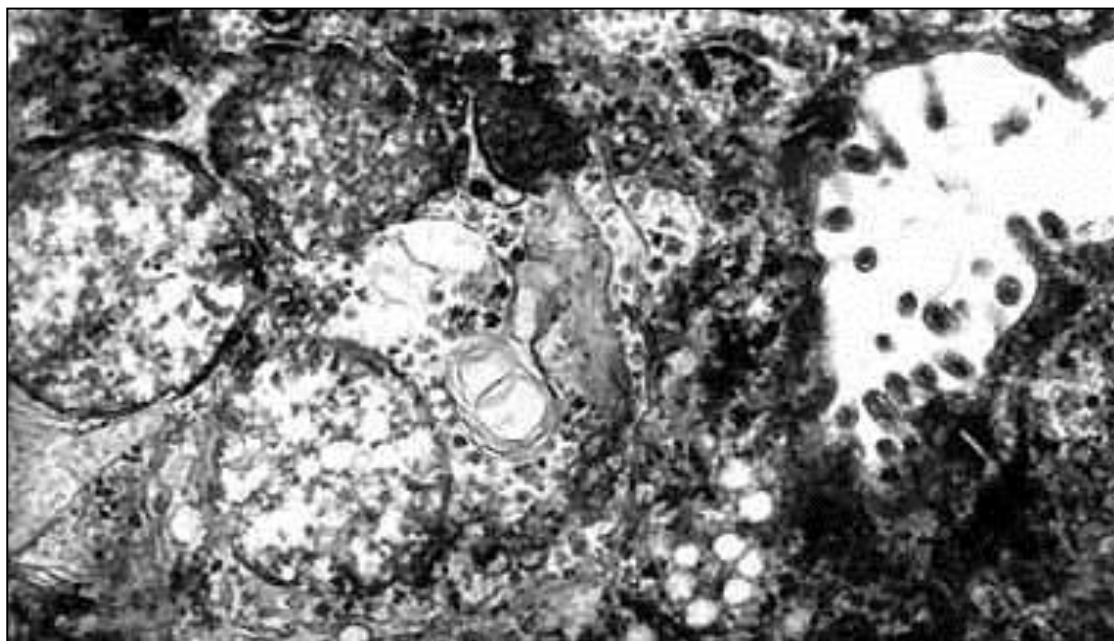


Рис. 4.6. Розширений жовчний каналець (1). Різкий набряк і руйнування мітохондрій (2). Поодинокі розетки глікогену в цитоплазмі гепатоцита (3). Собака №21 через 60 годин після моделювання ОНОК; $\times 10\ 000$.

Зниження кількості глікогену неодмінно веде до порушення енергозабезпечення клітин і відображається на стані внутрішньоклітинних органел, які відповідають за метаболічні процеси.

В більшості гепатоцитів комплекс Гольджі різко атрофований, наслідком чого очевидно буде зниження синтезу складних вуглеводів, зменшення чи припинення секреції жовчі і формування лізосом. Кількість останніх значно зменшена в біліарній зоні більшості гепатоцитів. Лише поодинокі клітини мають в цитоплазмі уже не прості лізосоми, а крупні фаголізосоми.

Жовчні каналці розширені, а кількість мікрворсинок, що виступають в просвіт каналця, зменшилась, що можливо пов'язане з пригніченням функції жовчеутворення (Рис. 4.6). Поблизу жовчних капілярів плазматичні мембрани часто формують контакти типу десмосом з високою електронною щільністю.

Особливо наглядними є зміни простору Діссе, який місцями різко звужується і повністю заповнюється мікрворсинками гепатоцита, частина з яких має електроннощільний вигляд. В частині клітин простори Діссе мають вигляд електроннощільної смуги, в якій мікрворсинки розрізнити неможливо, а сам простір, очевидно, гіалінізований (Рис. 4.7).

Ендотеліальні клітини характеризуються ущільненням матриксу і наявністю в цитоплазмі великої кількості піноцитозних міхурців. Цитоплазма більшості купферівських клітин видається в просвіт синусоїда, містить багато первинних і вторинних лізосом.

Синусоїди печінки заповнені елементами крові, частіше еритроцитами, які злипаються між собою. Місцями зустрічаються мієлоїдні і лімфоїдні клітини (Рис. 4.8).

Через 144 години перебігу експерименту дистрофічні явища в клітинах печінки наростають і відбувається різка зміна їх тонкої будови в порівнянні з попереднім часовим інтервалом. Значна частина гепатоцитів знаходиться в стані некробіозу, а деякі некротизуються.

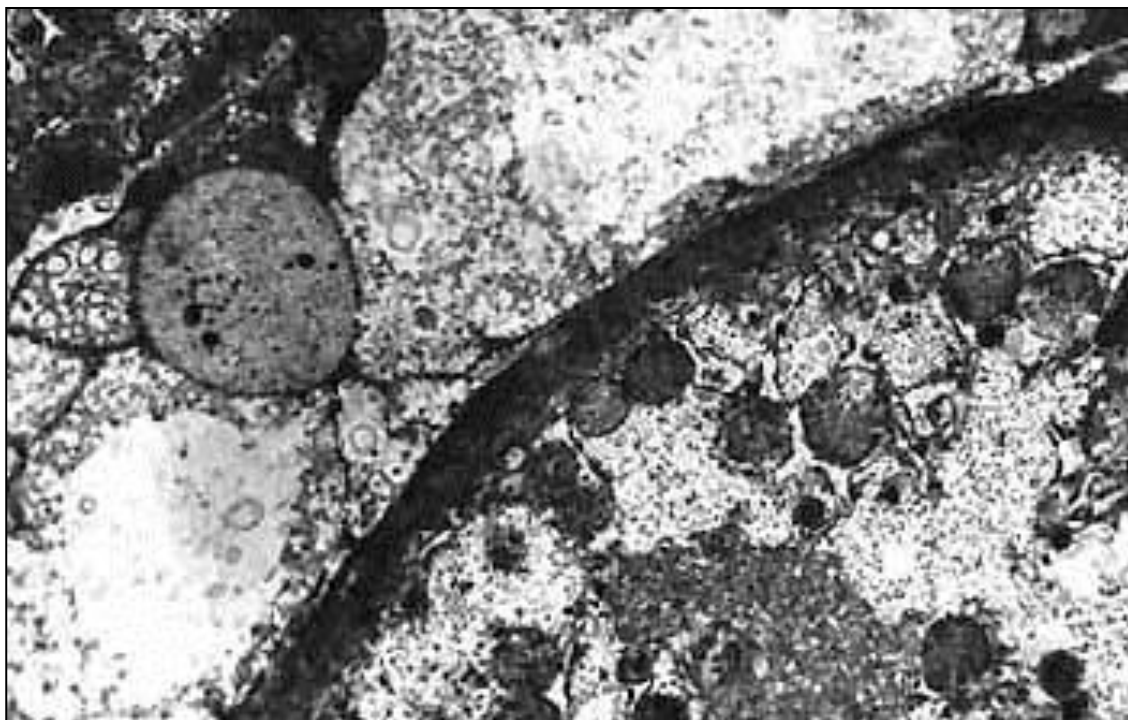


Рис. 4.7. Простір Діссе у вигляді електроннощільної смуги без мікрворсинок (1). Клітинний детрит в просвіті синусоїда (2). Набряк і відсутність крист мітохондрій гепатоцита (3). Собака №31 через 60 годин після моделювання ОНОК; $\times 4\ 000$.

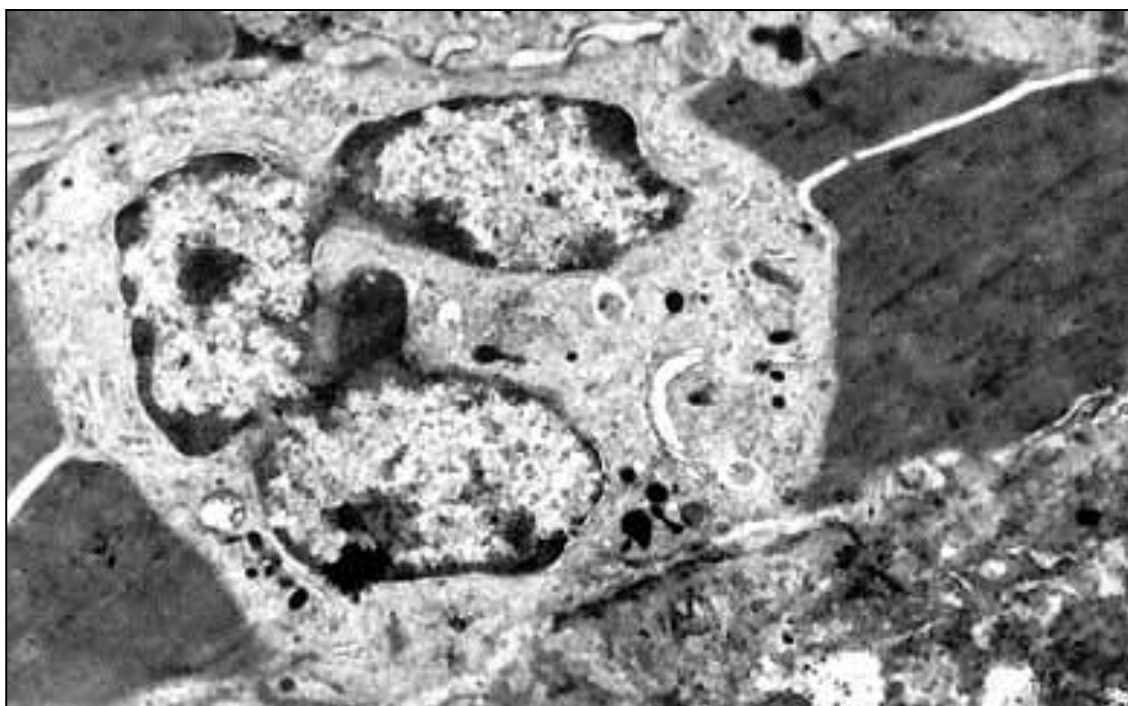


Рис. 4.8. Нейтрофільний гранулоцит (1) і еритроцити (2) в просвіті синусоїда. Собака №28 через 60 годин після моделювання ОНОК; $\times 5\ 000$.

Ядра печінкових клітин з округлих, що властиве гепатоцитам здорових тварин, набувають неправильної форми з різними випинаннями і інвагінаціями ядерної оболонки (Рис. 4.9). Окремі ядра набряклі, виглядають майже порожніми внаслідок різкого зменшення кількості гетерохроматину. Саме такі зміни ядер, що називаються дезінтегративним набряканням, небезпечні для життєдіяльності клітини, оскільки вони дуже швидко можуть призвести до розриву ядерної мембрани і втрати рідини нуклеоплазми, яка виділяється в перинуклеарний простір і веде до каріопікнозу і каріолізису. В більшості клітин спостерігається набрякання матриксу мітохондрій з кристолізисом і лізисом зовнішньої мітохондріальної мембрани. Органели різко збільшені в розмірах, округлі, кристи в них практично відсутні. Нерідко спостерігаються явища мієлінової дегенерації мітохондрій. В частині клітин від них залишаються майже порожні простори, що свідчить про їх повну дезорганізацію.

Зерниста ЕС представлена невеликими каналцями, заповненими гомогенним вмістом, які різко розширюються на одному з полюсів, утворюючи мішкоподібні порожнини, вкриті мембраною, практично позбавленою рибосом (Рис. 4.10) При цьому, вільних рибосом в цитоплазмі гепатоцитів не виявлено. Частіше цистерни ЗЕС розташовані біля мітохондрій і ніби “окутують” окремі з них. Руйнування рибосом є результатом інтоксикації і дефіциту поживних речовин, що безумовно мають місце при гострій кишковій непрохідності. Активний розвиток дегрануляції і вакуолізації ЗЕС зустрічається при некробіозі і призводить до смерті клітини. Незерниста ендоплазматична сітка і комплекс Гольджі настільки атрофовані, що виявити дані структури в переважній більшості клітин не можливо.

Більша частина цитоплазми виявляється порожньою або заповненою розташованими в порожнинах окремими органелами і їх фрагментами, а також поодинокими дрібними гранулами глікогену (Рис. 4.11). Лізосоми і вторинні фаголізосоми в гепатоцитах не визначаються.

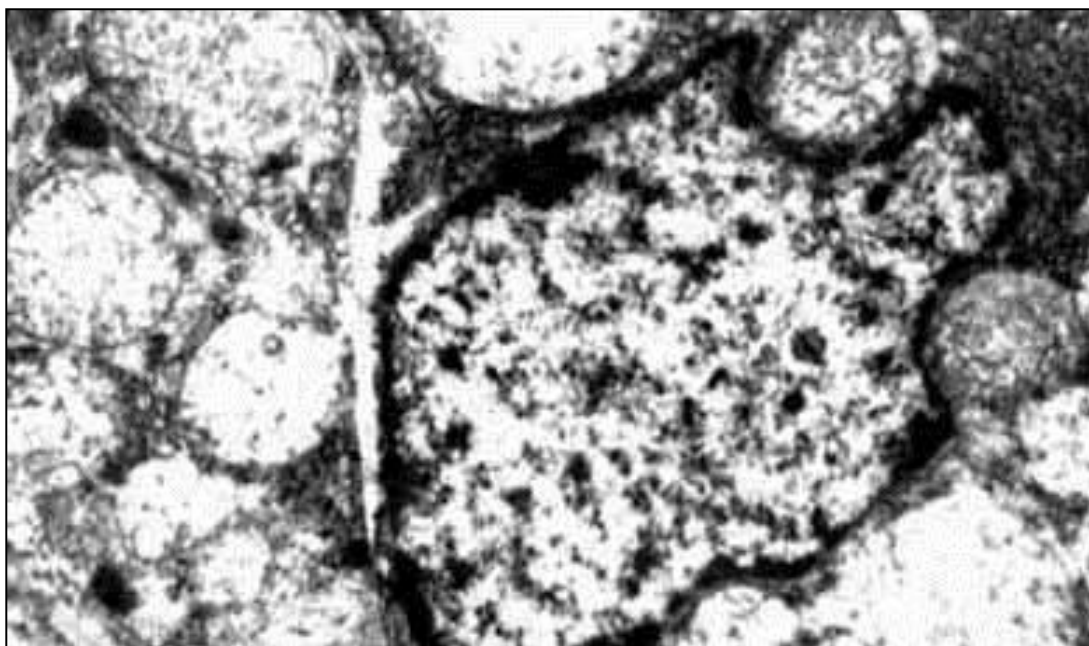


Рис. 4.9. Ядро гепатоцита неправильної форми з множинними випинаннями і інвагінаціями ядерної мембрани (1). Мітохондрії різко збільшені в розмірах, з явищами кристалізу і лізису зовнішньої мітохондріальної мембрани (2). Собака №32 через 144 години після моделювання ОНОК; $\times 6\ 900$.

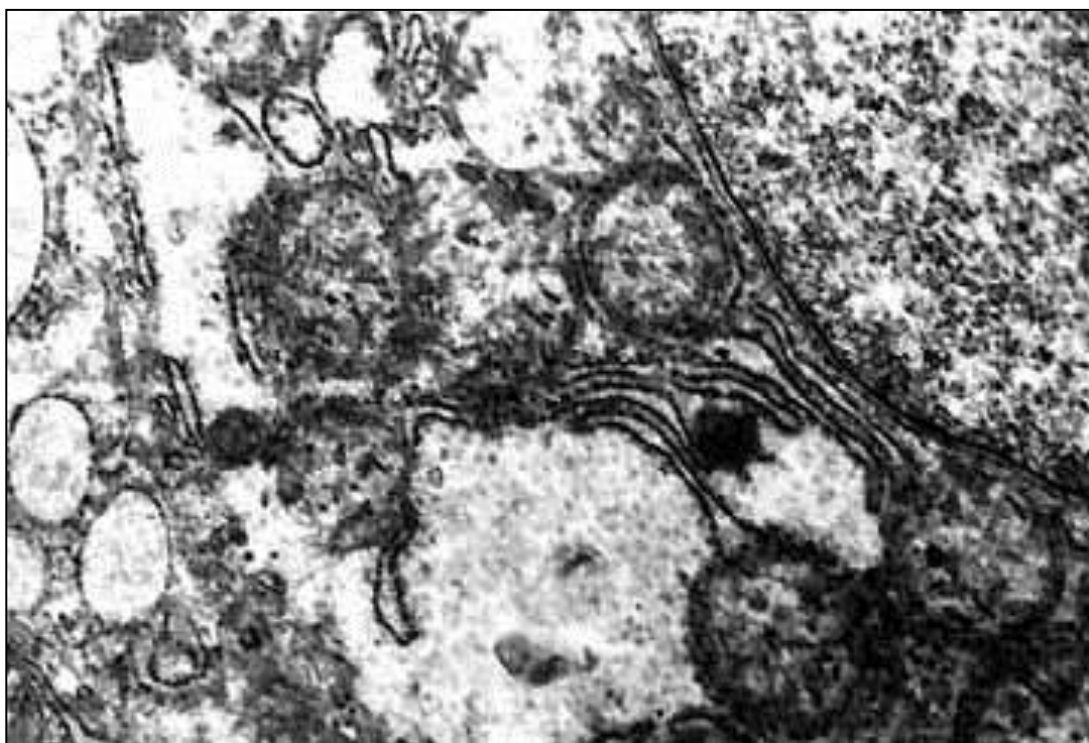


Рис. 4.10. Часткова дегрануляція і розширення каналців ЗЕС з утворенням цистерн (1). Лізис мітохондрій (2). Собака №20 через 144 години після моделювання ОНОК; $\times 8\ 300$.

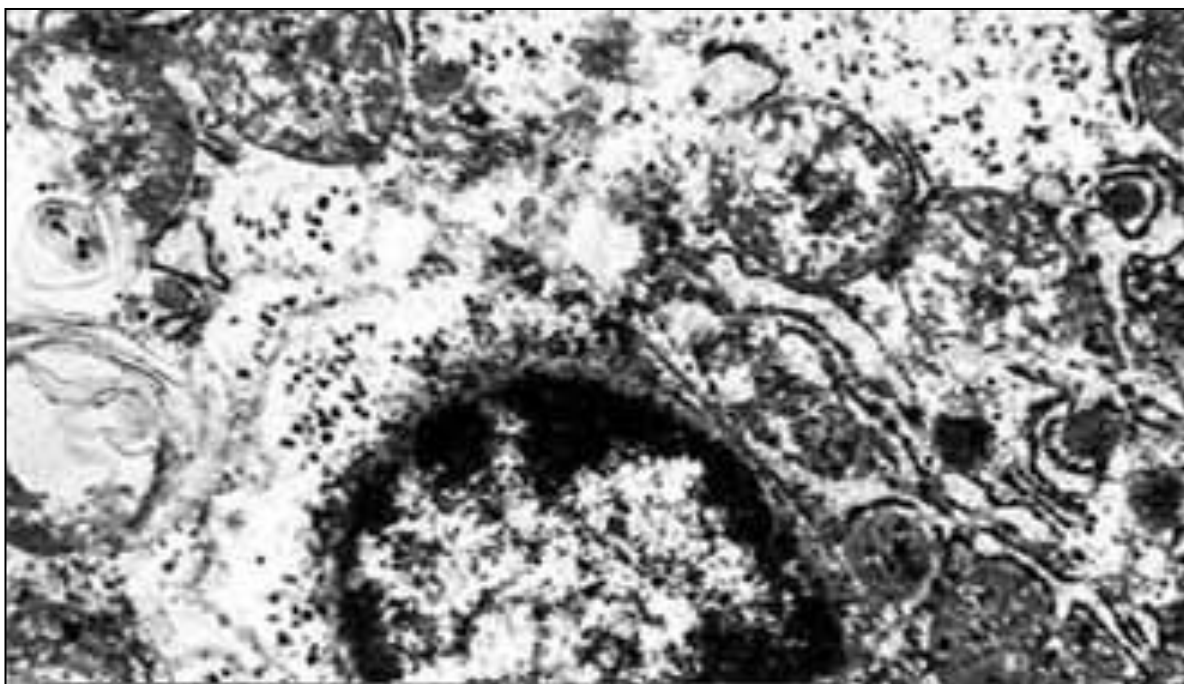


Рис. 4.11. Скупчення гетерохроматина біля ядерної оболонки (1). Електронносвітлі порожнини в цитоплазмі гепатоцита, заповнені напівзруйнованими мітохондріями (2), розширеними цистернами ЗЕС (3), поодинокими гранулами глікогену (4). Собака №22 через 144 години після моделювання ОНОК; $\times 10000$.

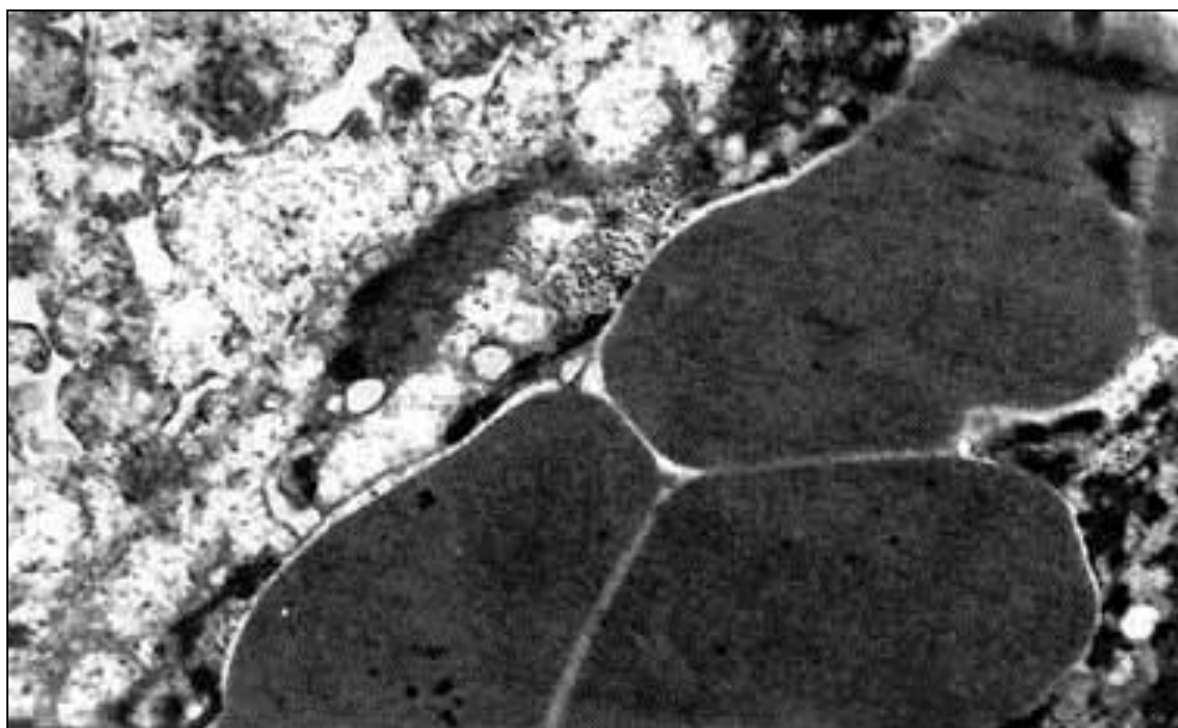


Рис. 4.12. Сладж еритроцитів в просвіті синусоїда (1). Різке звуження просторів Діссе (2). Собака №32 через 144 години після моделювання ОНОК; $\times 5700$.

Різкі порушення відбуваються в цей час і в жовчних капілярах, які настільки редукуються в розмірах і спадаються, що їх на препаратах практично не видно. Простори Діссе звужені. Вони просякнуті речовиною середньої електронної щільності, можливо, гіаліном, а ендотеліальні і купферівські клітини знаходяться в стані некробіозу або зруйновані. В синусоїдах нагромаджуються залишки зруйнованих клітин, нейтрофілів і еритроцитів, які злипаються між собою (Рис. 4.12).

Більшість з описаних нами змін супроводжують клітину через стадію тяжкого пошкодження спочатку до агонії, а потім до її відмирання. Розвиток такої морфологічної картини в динаміці перебігу ОНОК пов'язаний з спотворенням і різким зниженням синтетичної, детоксикаційної, жовчеутворюючої та інших функцій печінкових клітин.

4.2. Патогістологічна і електронномікроскопічна структура тканини печінки собак в динаміці перебігу обструктивної непрохідності ободової кишки на фоні застосування препарату Церулоплазмін

Гістоструктура печінки даної групи тварин за тяжкістю та характером змін мало відрізнялась від такої у тварин, які не отримували ЦП протягом перебігу ОНОК. Однак, площа некротизованих ділянок печінкових часточок у них, у відповідні терміни перебігу захворювання, була порівняно меншою. Поряд з гемодинамічними розладами і наростанням дистрофічних змін в гепатоцитах відмічалась посилена реакція мезенхімальних елементів.

Через 60 годин перебігу ОНОК капілярна сітка на всьому протязі часточки повнокровна, центральні вени розширені з периваскулярними крововиливами. Гепатоцити центральних відділів часточок бліді, з наявністю вакуольно-гідропічної і паренхіматозної дистрофії, в периферичних відділах цитоплазма клітин інтенсивно базофільна (Рис. 4.13). За ходом тріад і міжчасточкових судин відмічається дифузна лімфоїдно-лейкоцитарна інфільтрація (Рис. 4.14).

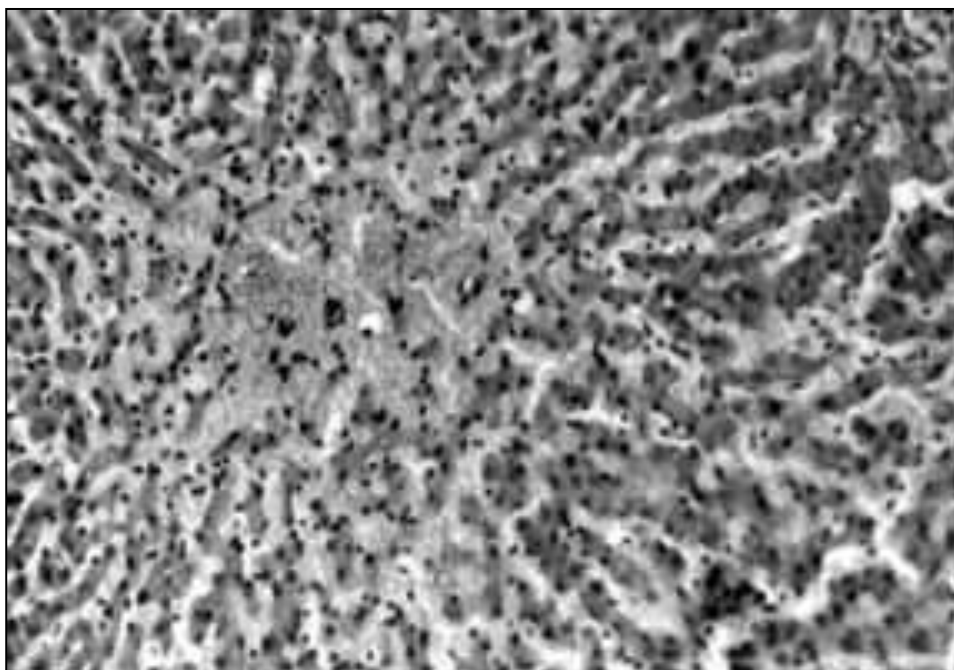


Рис. 4.13. Капіляростаз (1) і атрофія (2) гепатоцитів. Собака №13 через 60 годин після моделювання ОНОК на фоні введення ЦП. Зabarвлення гематоксилін-еозином, $\times 80$.

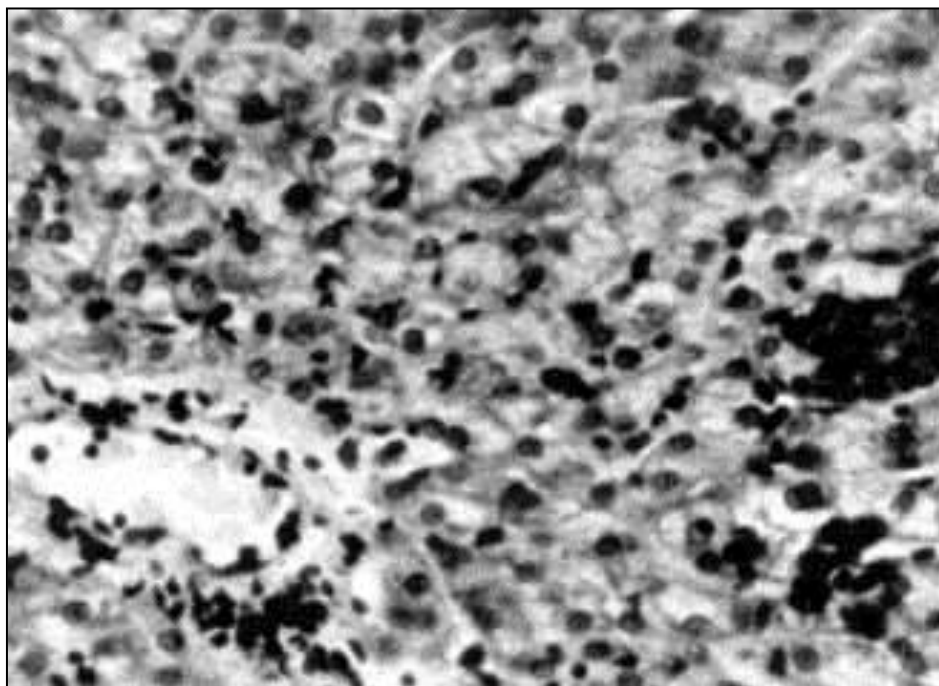


Рис. 4.14. Виражена лімфоїдно-лейкоцитарна інфільтрація за ходом триад та міжчасточкових судин (1) і вакуольно-гідропічна дистрофія гепатоцитів (2). Собака №26 на через 60 годин після моделювання ОНОК на фоні введення ЦП. Зabarвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$.

В синусоїдах клітини Купфера зменшені в розмірах, з зернистою цитоплазмою.

На 144 годину експерименту в печінці наявна зерниста і вакуольно-гідропічна дистрофія цитоплазми печінкових клітин з утворенням ділянок некрозу і перифокальної дрібноклітинної реакції, більше виражених навколо центральної вени. В міру наближення до центральних відділів часточок структура останніх стирається. Вони представлені розширеними капілярами, фрагментами гепатоцитів і печінкових балок, обмежених круглоклітинною лімфоїдною проліферацією (Рис. 4.15).

Визначається нерівномірність розмірів і забарвлення ядер гепатоцитів. Серед клітинних елементів зустрічаються без'ядерні клітини – “клітини-тіні”. Поряд з цим є ділянки, в яких межі клітин не визначаються, а зернистість в цитоплазмі набуває характеру базофільних гранул.

Дистрофія гепатоцитів супроводжується венозним повнокрів'ям печінки (Рис. 4.16). В міжчасточкових венах ендотелій десквамований, стінка судин потовщена, гомогенізована з наявністю слабкої гістіо-лімфоцитарної інфільтрації. Стінка міжчасточкових артерій просочена гомогенною білковою масою, потовщена, деформована. Жовчні протоки розширені, з явищами холестазу.

Ультраструктура тканини печінки тварин даної групи за тяжкістю та характером змін мало відрізнялась від такої у тварин, які не отримували ЦП протягом перебігу ОНОК. Зокрема, через 60 годин після моделювання КН, на фоні введення ЦП, більшість ядер гепатоцитів мають нормальну будову, округлої форми з переважанням пристінкового хроматину. Ядерця, як правило, розташовані в центрі ядра (Рис. 4.17). В цитоплазмі гепатоцитів спостерігаються зміни внутрішньоклітинних органел і цитоплазматичного матрикса, що свідчить про наявність дистрофічного процесу різного ступеня вираженості. Відмічається велика кількість набряклих, значно збільшених в розмірах мітохондрій з електронно-світлим матриксом, гомогенною будовою і відсутністю крист (Рис. 4.18).

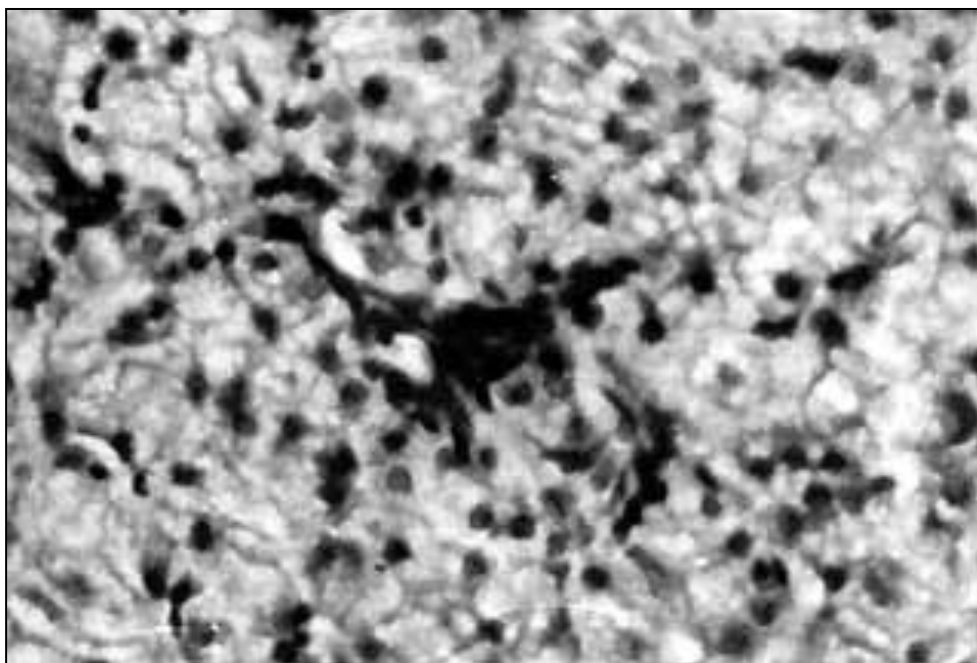


Рис. 4.15. Дистрофічні зміни гепатоцитів (1) і лімфоїдно-гістіоцитарна інфільтрація (2) в печінці собаки №57 через 144 години після моделювання ОНОК на фоні введення ЦП. Зabarвлення гематоксилін-еозином, $\times 80$.

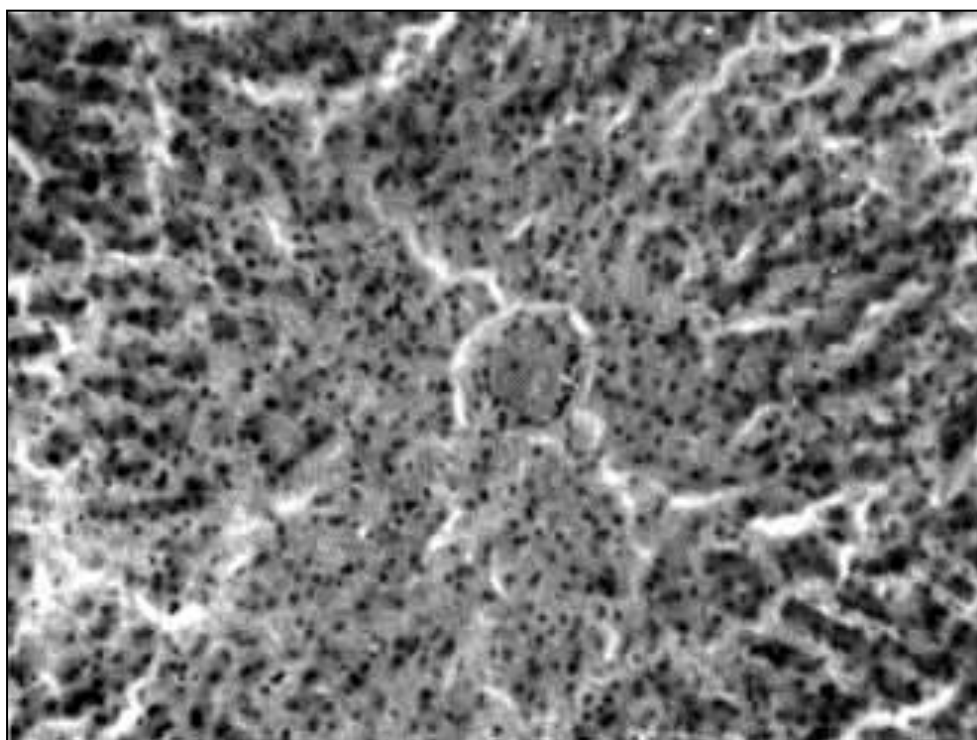


Рис. 4.16. Капіляростаз (1), дистрофічні зміни печінкових клітин (2) центральних відділів печінкової часточки собаки №53 через 144 години після моделювання ОНОК на фоні введення ЦП. Зabarвлення гематоксилін-еозином, $\times 80$.

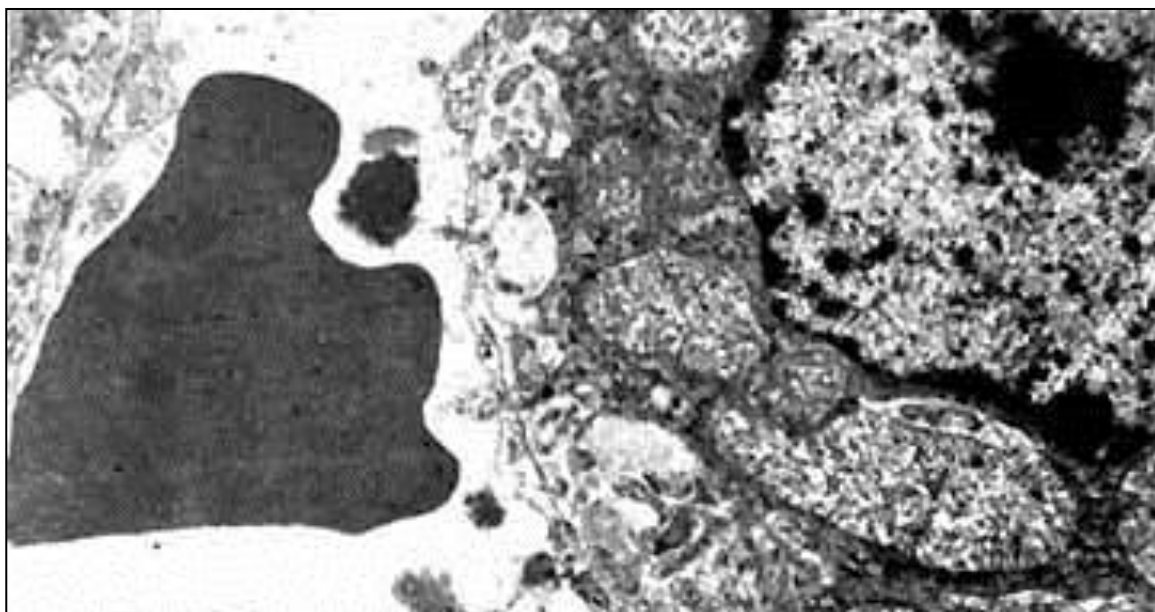


Рис. 4.17. Ядро гепатоцита з переважанням пристінкового хроматину (1) і центрально розташованим ядерцем (2). Простори Діссе з редукованою кількістю мікроворсинок (3). Напівзруйнований еритроцит в просвіті синусоїда (4). Витончені ендотеліальні клітини (5). Собака №12 через 60 годин після моделювання ОНОК на фоні введення ЦП; $\times 6\,900$.

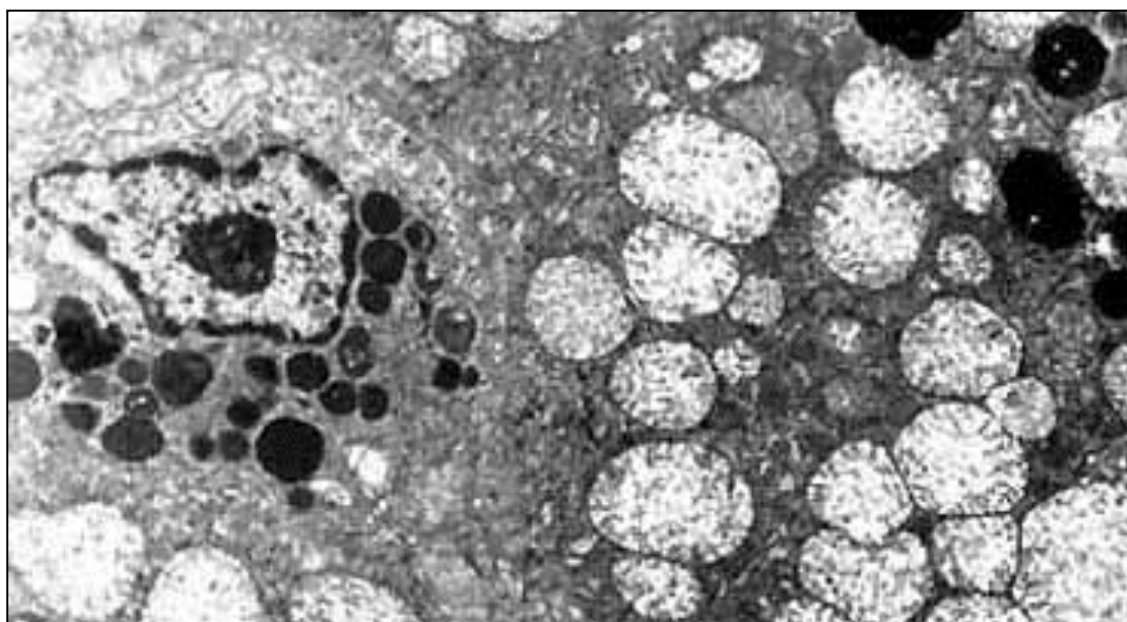


Рис. 4.18. Крупні лізосоми і фаголізосоми в цитоплазмі гепатоцитів (1). Набряклі мітохондрії практично позбавлені крист (2). Короткі розширені каналці ЗЕС (3). Собака №35 через 60 годин після моделювання ОНОК на фоні введення ЦП; $\times 4000$.

Зерниста ендоплазматична сітка має вигляд вузьких коротких каналців, які рідко формують паралельні скупчення. В ряді випадків на одному з полюсів каналці утворюють мішкоподібні розширення, позбавлені рибосом на своїй поверхні. Міхурці НЕС атрофовані, зменшені в розмірах і в більшості клітин не визначаються взагалі. Комплекс Гольджі виявити не вдається, очевидно, внаслідок його різкої атрофії. Спостерігається збільшення кількості крупних фаголізосом в навколоядерних ділянках, на біліарному і васкулярному полюсах печінкових клітин. Кількість глікогену в цитоплазмі гепатоцитів зменшена, проте в ряді клітин наявні обширні поля пухко розташованих глікогенових гранул і розеток.

Простори Діссе в більшості розширені, а кількість мікроворсинок в них редукована (Рис. 4.17). Ендотеліальні і купферівські клітини витончені, їх органели погано проглядаються. Синусоїди печінки заповнені елементами крові – здебільшого еритроцитами, а також залишками некротизованих клітин і дрібноклітинною субстанцією.

Через 144 години зміни ультраструктури гепатоцитів різко наростають, особливо це стосується цитоплазматичного матрикса і внутрішньоцитоплазматичних органел. Ядра печінкових клітин зменшені в розмірах, часто деформовані (Рис. 4.19). Хроматин в них маргінований або розкиданий по нуклеоплазмі у вигляді агрегатів. Практично всі мітохондрії зменшені в розмірах, матрикс електроннощільний, внаслідок чого їх внутрішня будова не проглядається. Матрикс частини мітохондрій просвітлений. Всередині такі мітохондрії містять велике електроннощільне включення, яке займає майже третину об'єму органели, крісти в них дезорганізовані або відсутні (Рис. 4.20). З клітинних органел, крім зменшених в розмірах ядра і мітохондрій, в печінкових клітинах більше нічого не виявляється, крім великих ділянок спустошеної цитоплазми, що зливаються між собою. Вони заповнені дрібними скупченнями гранул неагрегатного глікогену. Однак, кількість глікогену в гепатоцитах у відповідні терміни експерименту була більшою, ніж у тварин, які в динаміці перебігу ОНОК не отримували ЦП.

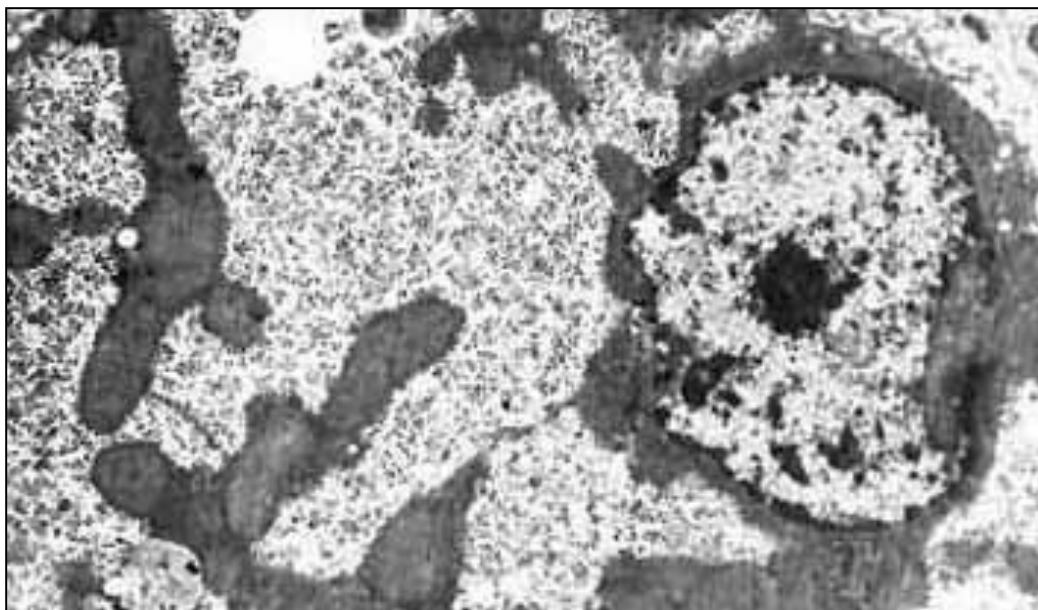


Рис. 4.19. Зморщене деформоване ядро гепатоцита з частковим лізисом каріолеми (1). Мітохондрії з електроннощільним матриксом і гомогенною будовою (2). Скупчення гранул глікогену в цитоплазмі (3). Собака №57 через 144 години після моделювання ОНОК на фоні введення ЦП; $\times 6\ 900$.

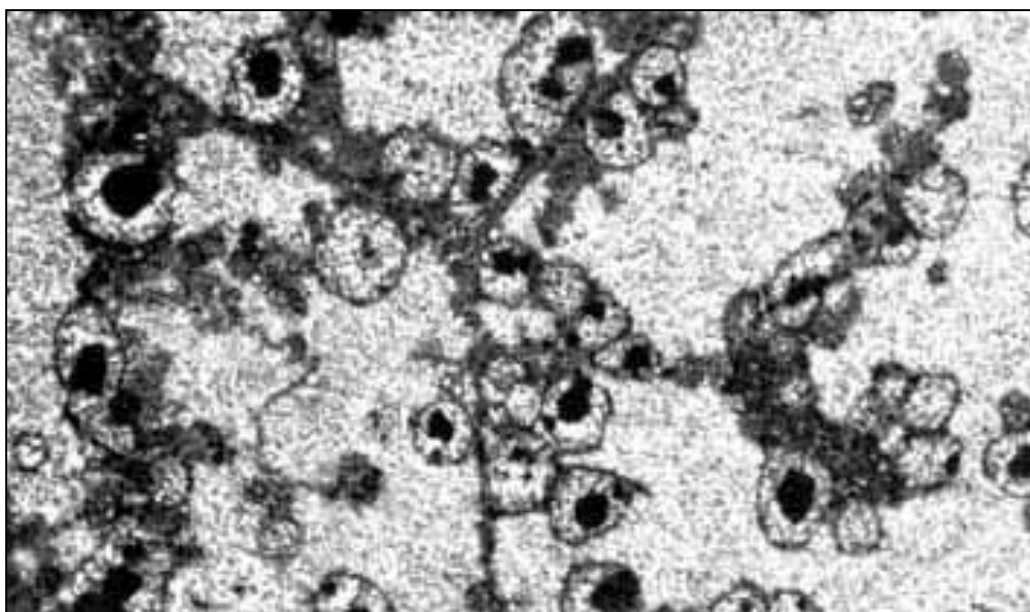


Рис. 4.20. Зменшені в розмірах мітохондрії з крупними електроннощільними включеннями (1). Великі електроннопрозорі простори в цитоплазмі гепатоцитів, заповнені гранулами глікогену (2). Потовщення мембран сусідніх гепатоцитів (3). Собака №10 через 144 години після моделювання ОНОК на фоні введення ЦП; $\times 6\ 900$.

Жовчні капіляри виявити не вдалось. Кількість мікрворсинок, що вистилають простори Діссе, різко зменшена (Рис. 4.21). Ендотеліальні і купферівські клітини знаходяться в стані некробіозу. Вони містять велику кількість вторинних фаголізосом в цитоплазмі або зруйновані. В синусоїдах виявляються скупчення еритроцитів, нейтрофілів, залишки зруйнованих клітин, що свідчить про незворотність глибоких цитотоксичних пошкоджень печінкових клітин.

4.3. Патогістологічна і електронномікроскопічна структура тканини печінки собак після хірургічного відновлення прохідності ободової кишки

У собак, забитих через 240 годин після хірургічного відновлення прохідності ОК, в гістологічних препаратах печінки залишаються виражені дистрофічні та некробіотичні зміни гепатоцитів і розлади кровообігу. Балочна структура печінкових часточок порушена. Центральні вени розширені, ендотелій їх десквамований, відмічається повсюдний капіляростаз і плазморагії в стінки кровоносних судин (Рис. 4.22).

Гепатоцити забарвлені нерівномірно: в центральних ділянках часточок вони бліді, в периферичних – інтенсивно сприймають базофільне забарвлення. В окремих ділянках цитоплазма гепатоцитів представлена невеликими вакуолями, які нерідко зливаються між собою. Ядра клітин гіпо-, або гіперхромні, як правило, зміщені до периферії. Місцями некробіотичні ділянки поширюються на одну або кілька часточок і супроводжуються периваскулярними геморагіями (Рис. 4.23). Одночасно відмічається мезенхімальна реакція у вигляді вогнищевої і дифузної лімфоїдно-гістіоцитарної інфільтрації тканини паренхіми (Рис. 4.24). Печінкові клітини, навколо яких розташовані лімфоїдні елементи, різко гіпертрофовані, з явищами вираженої дистрофії цитоплазми.

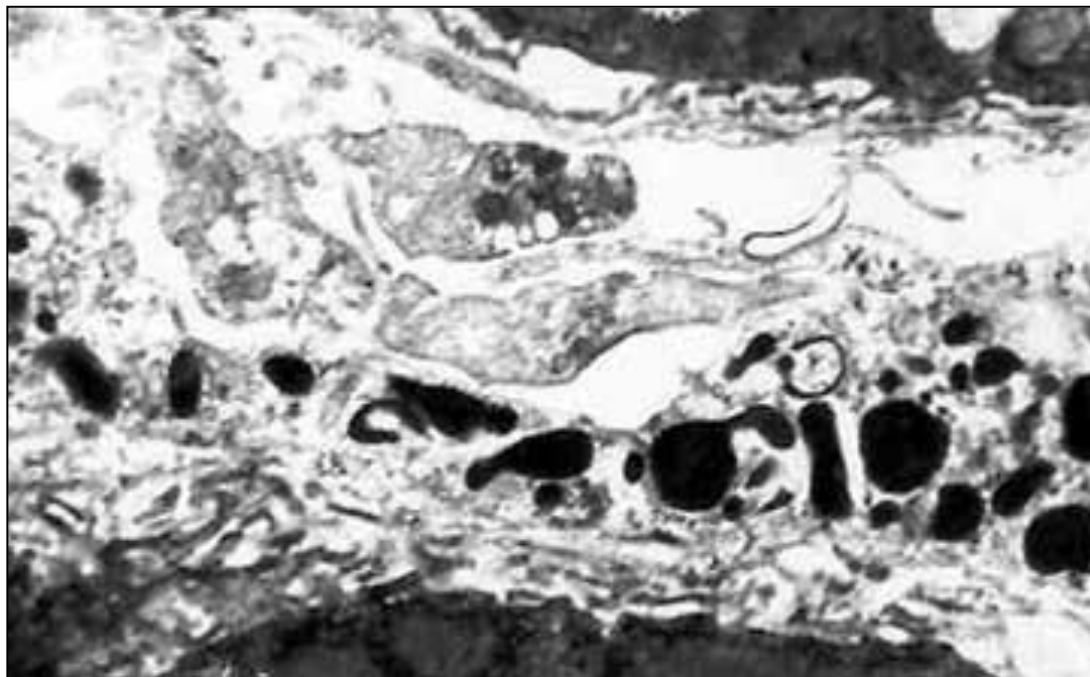


Рис. 4.21. Скупчення залишків зруйнованих клітин в просвіті синусоїда (1). Зменшення кількості мікрворсинок в просторі Діссе (2). Собака №53 через 144 години після моделювання ОНОК на фоні введення ЦП; $\times 4\ 000$.

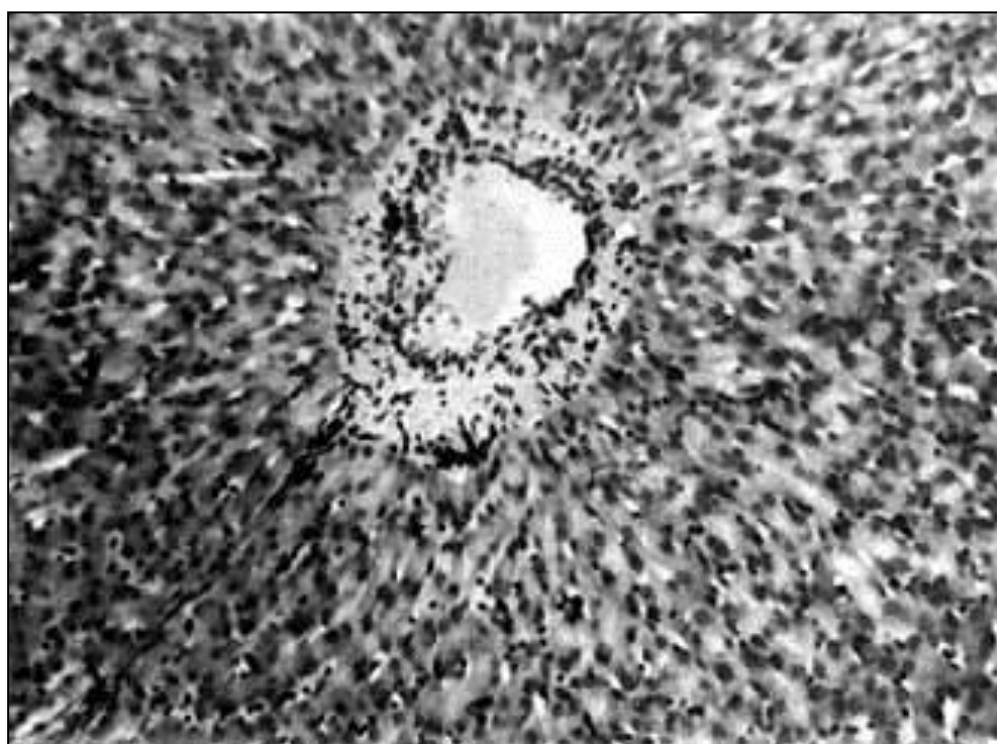


Рис. 4.22. Розлади гемодинаміки з плазморагією в стінку міжчасточкової артерії (1). Собака №29 через 240 годин після хірургічного відновлення прохідності ОК. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$.

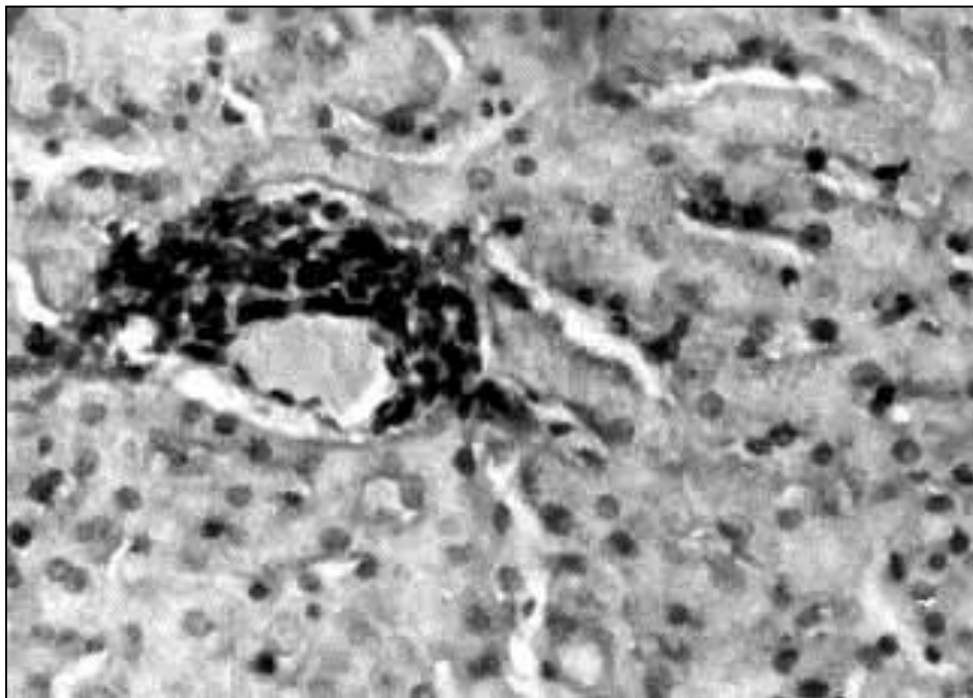


Рис. 4.23. Зерниста і вакуольно-гідропічна дистрофія гепатоцитів (1), периваскулярна інфільтрація (2) в печінці собаки №28 через 240 годин після хірургічного відновлення прохідності ОК. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$.

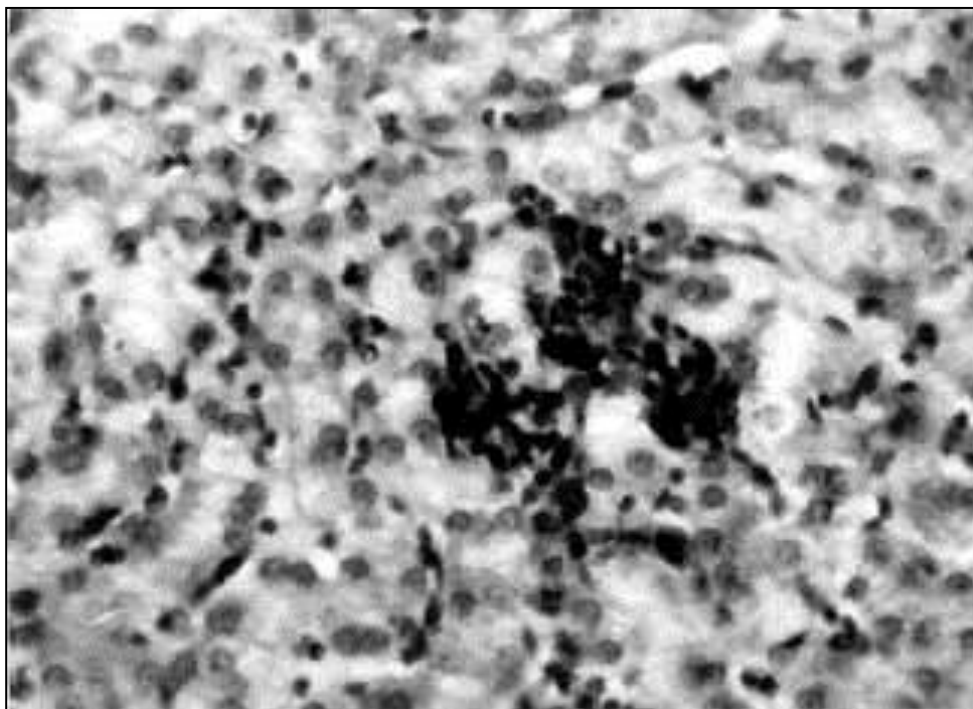


Рис. 4.24. Лімфоїдно-лейкоцитарна інфільтрація (1), зерниста і гідропічна дистрофія клітин (2) печінки собаки №31 через 240 годин після хірургічного відновлення прохідності ОК. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$.

Оточення гепатоцитів клітинами лімфоїдного інфільтрату, очевидно, відбивається на їх життєдіяльності і в результаті призводить до їх відмирання. В зонах некрозу постійно зустрічаються клітини Купфера з нечіткими контурами і зернистою набряклою цитоплазмою. Жовчні капіляри повсюдно розширені і переповнені жовчю. За ходом артеріальних і веноулярних судин відмічається проліферація клітинних елементів молодого сполучної тканини.

Електронномікроскопічне дослідження будови печінки даної групи тварин показало, що в основному клітини знаходяться на різних стадіях некробіозу і вираженої дистрофії, і лише в поодиноких клітинах появляються ознаки, що свідчать про деяку нормалізацію їх ультраструктурної організації.

Ядра більшості гепатоцитів зморщуються, в результаті чого зменшуються або збільшуються в результаті їх набрякання. В першому випадку ядерна мембрана нечітка, утворює випинання та інвагінації, хроматин ядра грубий і маргінований (Рис. 4.25). В окремих ядрах, переважно біля оболонки та в різних ділянках нуклеоплазми, хроматинові маси утворюють різних розмірів скупчення. В частини гепатоцитів ядра взагалі не виявляються. Клітинні органели майже повністю дезорганізовані. Мітохондрії, як правило, збільшені в розмірах, набряклі, з електроннощільним матриксом, крісти ледь помітні, фрагментовані або взагалі відсутні. Зовнішня мембрана мітохондрій часто переривається, що зумовлює неправильну форму органел, їх частковий або тотальний лізис. Зерниста ЕС представлена невеликою кількістю фрагментованих і значно розширених цистерн і каналців з незначною кількістю рибосом на їх поверхні. Елементів НЕС, комплексу Гольджі і лізосом в гепатоцитах не виявлено.

В цитоплазмі печінкових клітин виявляються великі світлі безструктурні поля, заповнені рідко розташованими гранулами глікогену, поодинокими ліпідними включеннями і мембранними структурами, які переважно є залишками зруйнованих органел (Рис. 4.26). Простори Діссе різко атрофовані і представлені гіалінізованими потовщеннями без мікрворсинок.

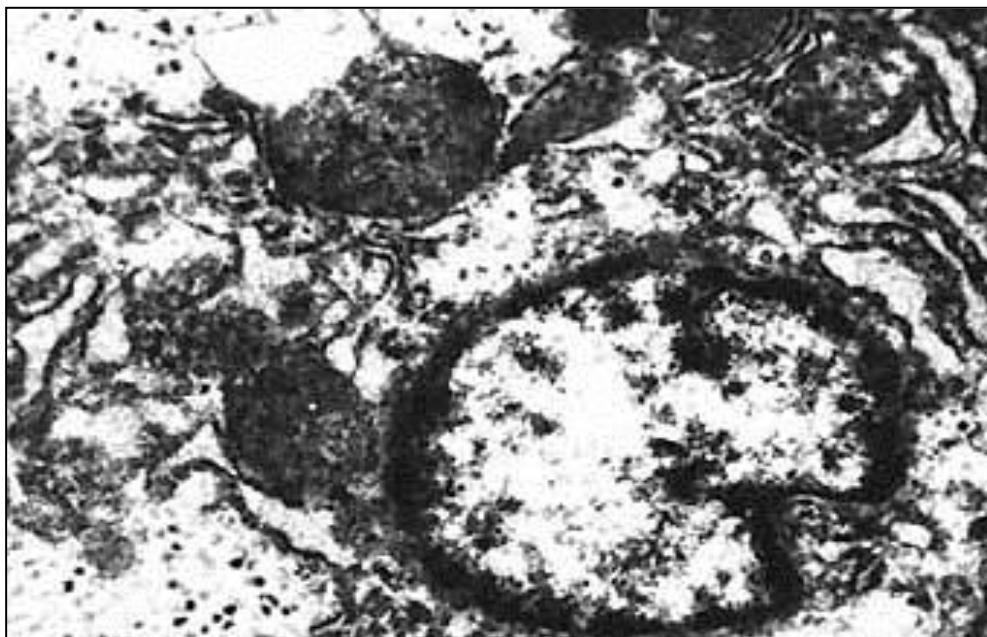


Рис. 4.25. Зморщене ядро гепатоцита, гетерохроматин якого утворює скупчення біля ядерної оболонки (1). Різко розширені канальці ЗЕС з незначною кількістю рибосом (2). Мітохондрії напівзруйновані (3). Собака №33 через 240 годин після хірургічного відновлення прохідності ОК; $\times 10\ 000$.

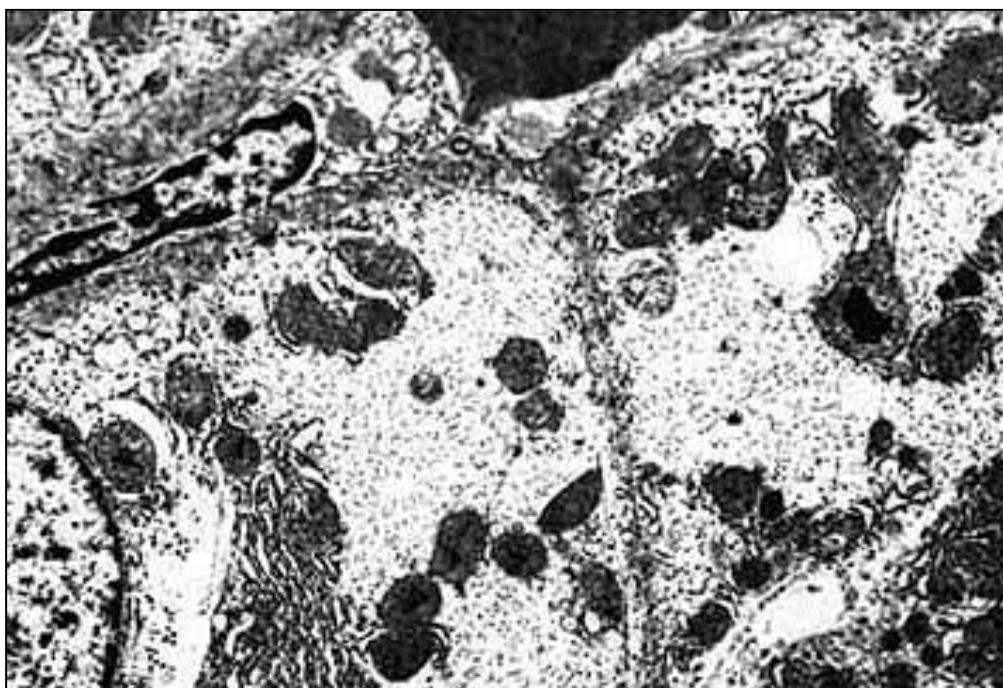


Рис. 4.26. Великі світлі безструктурні простори в цитоплазмі гепатоцитів (1). Потовщення поверхневих мембран гепатоцитів (2). Атрофія і звуження просторів Діссе (3). Некробіоз ендотеліальних клітин (4). Собака №29 через 240 годин після хірургічного відновлення прохідності ОК; $\times 3\ 000$.

Більшість синусоїдів різко розширені і заповнені різними клітинними елементами, серед яких крім еритроцитів появляються в великій кількості нейтрофіли, а також макрофаги. Частина макрофагів містить залишки фагоцитованих клітин в цитоплазмі. Ендотеліальні і купферівські клітини в синусоїдах знаходяться в стані некробіозу. В більшості досліджуваних препаратів жовчні капіляри не проглядаються, очевидно внаслідок їх різкої атрофії і гіалінізації поверхневих мембран печінкових клітин.

Разом з тим, в печінці тварин появляються поодинокі групи клітин, ультраструктурні особливості яких можна трактувати як регенераторні зміни і часткове відновлення їх нормальної будови. В таких клітинах ядра звичайних розмірів, округлі, з дифузним розподілом хроматину, з одним або кількома ядерцями і добре вираженим гранулярним та фібрилярним компонентами. По краях порожніх ділянок цитоплазми появляються зони з нормальною ультраструктурою, які складаються з дрібних, електроннощільних мітохондрій, серед яких знаходяться вкриті рибосомами каналці ЗЕС, що оточують мітохондрії або утворюють невеликі паралельні скупчення (Рис. 4.27).

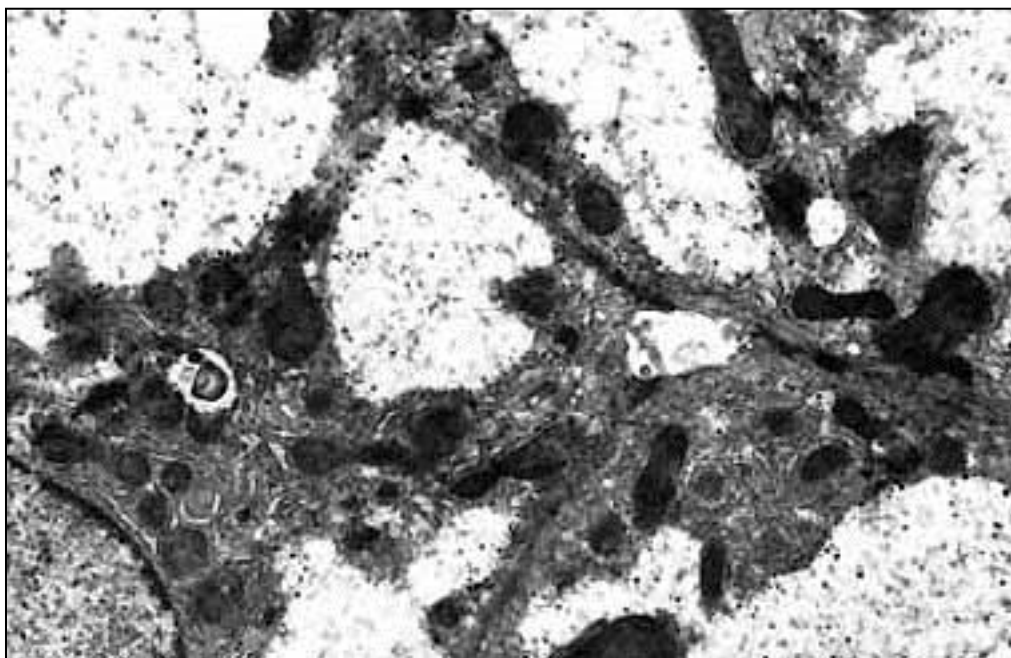


Рис. 4.27. Поодинокі ділянки регенерації (1) по краях спустошених ділянок цитоплазми (2). Жовчний каналець (3), обмежений десмосомами (4). Собака №31 через 240 годин після хірургічного відновлення прохідності ОК; $\times 5\ 000$.

Між такими клітинами чітко виявляються жовчні каналці з великою кількістю мікроворсинок, по краях яких плазматичні мембрани сусідніх гепатоцитів сполучаються між собою з допомогою десмосом. Гіалінізація поверхневих мембран в цих клітинах відсутня.

Таким чином, ультраструктурні особливості клітин печінки собак через 240 годин після відновлення кишкової прохідності свідчать лише про часткову нормалізацію будови невеликої популяції гепатоцитів, які розміщені в тканині печінки серед клітин, що знаходяться на різних стадіях дистрофії та некробіозу.

4.4. Патогістологічна і електронномікроскопічна структура тканини печінки собак після хірургічного відновлення прохідності ободової кишки на фоні застосування препарату Церулоплазмін

Гістологічна структура тканини печінки собак через 240 годин після відновлення прохідності ОК на фоні застосування препарату ЦП мала багато рис, притаманних інтактним тваринам (Рис. 4.28). Трабекулярний малюнок печінкових часточок чіткий. Більшість гепатоцитів характеризуються наявністю регенераторних змін. Печінкові клітини дещо збільшені в об'ємі, мають чіткі межі, інтенсивно сприймають базофільне забарвлення. Цитоплазма окремих гепатоцитів в периферичних відділах часточки дрібнозерниста. Іноді зустрічаються двоядерні клітини. Ядра гепатоцитів розташовані в центральній частині клітин, часто гіперпластичні, містять одно або два ядерця. Спостерігаються явища анізокорії і анізокоріохромії. В синусоїдах купферівські клітини з ознаками проліферації, збільшені в розмірах, цитоплазма їх зерниста. Наявні незначні розлади внутрішньочасточкової гемодинаміки, що проявляються у помірному розширенні поодиноких синусоїдів. Навколо порталних трактів спостерігаються невеликі лімфо-гістіоцитарні інфільтрати, а в паренхімі печінки виявляються поодинокі нейтрофіли.

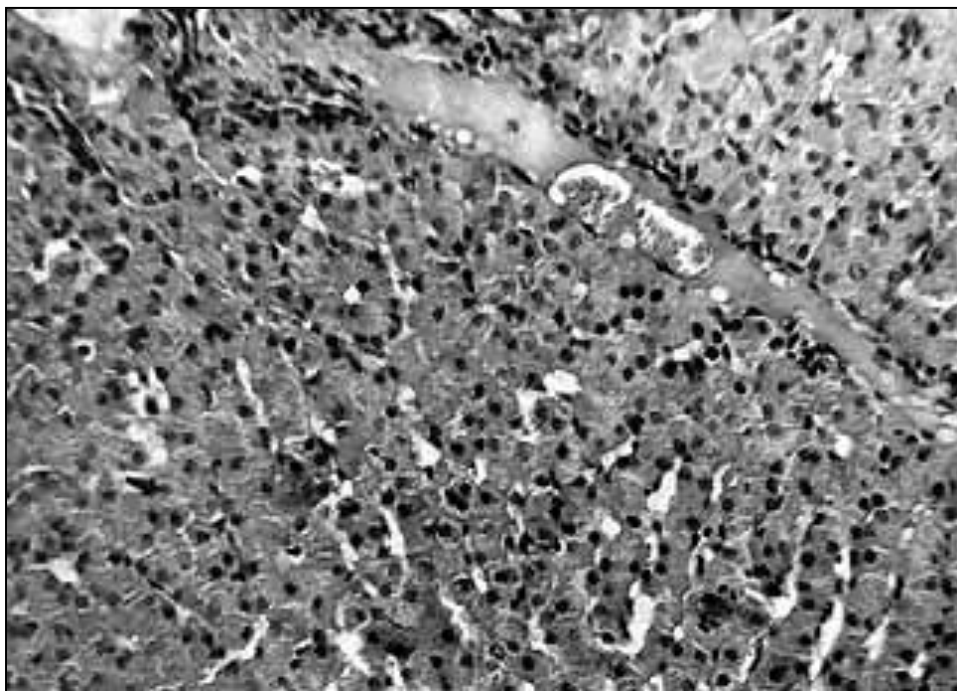


Рис. 4.28. Чітко виражений трабекулярний малюнок часточки, незначна лімфоїдно-гістіоцитарна інфільтрація навколо портального тракту (1), помірні розлади внутрішньочасточкової гемодинаміки (2). Собака №26 через 240 годин після хірургічного відновлення прохідності ОК на фоні введення ЦП. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 80$.

На відміну від собак, які не отримували ЦП після відновлення кишкової прохідності, ультратонка структура клітин печінки має тенденцію до нормалізації більшості елементів. Паренхіматозні клітини містять ядро округлої форми з хроматином у вигляді скупчень гранул і ниток помірної електроннооптичної щільності. В одних ядрах вказані скупчення рівномірно розподілені по нуклеоплазмі, в інших вони утворюють щільні скупчення неподалік від внутрішнього листка ядерної оболонки.

В цитоплазмі гепатоцитів відсутні порожні, електроннопрозорі ділянки, що характерні для печінкових клітин собак з ОНОК. Внутрішньоклітинні органели рівномірно розподілені по всій цитоплазмі, зустрічаються ділянки, щільно заповнені гранулами глікогену. Більшість мітохондрій з матриксом середньої електронної щільності і короткими кристами мають близьку до нормальної

будову, розподілені в гепатоцитах відносно рівномірно з деяким переважанням в навколоядерних ділянках (Рис. 4.29). Виявляються лише поодинокі набряклі і збільшені в розмірах дистрофічно змінені мітохондрії з просвітленим матриксом і зруйнованими кристами. В біліарних відділах печінкових клітин зустрічаються лізосоми, часто значних розмірів. Зерниста ендоплазматична сітка представлена тонкими канальцями, густо вкритими рибосомами, частина з яких оточують мітохондрії, а інші утворюють паралельні скупчення в різних відділах цитоплазми клітини. В гепатоцитах наявні нагромадження гладкостінних міхурців і коротких розгалужених трубочок НЕС, що в більшості випадків виявляються поблизу місць накопичення гранул глікогену (Рис. 4.30).

Комплекс Гольджі розвинутий добре, розташовується переважно на біліарному і рідше – на васкулярному полюсі гепатоцита (Рис. 4.31). Між гепатоцитами помітні жовчні капіляри, які містять велику кількість збільшених роздутих мікроворсинок, що може свідчити про їх посилену секреторну активність. Плазматичні мембрани сусідніх гепатоцитів по краях жовчних капілярів сполучаються між собою за допомогою міжклітинних контактів типу десмосом.

Ультраструктура клітин епітелію жовчних протоків також має нормальну будову і представлена клітинами, в яких ядро неправильної форми займає більше половини об'єму. Цитоплазма містить поодинокі мітохондрії і канальці ЗЕС. Епітелій жовчних протоків розташований на базальній мембрані, яка має вигляд слабо осміюфільної гомогенної субстанції.

Синусоїди оточені ендотеліальними клітинами з вузькою цитоплазмою, в якій можна виявити мітохондрії, канальці ЗЕС і електроннощільні гранули. Клітини Купфера з ознаками посиленої проліферації мають переважно нормальну будову, в їх цитоплазмі виявляються мітохондрії, незначна кількість цистерн ЗЕС. Комплекс Гольджі розвинутий слабо. Часто зустрічаються вторинні лізосоми (Рис. 4.32). В просвітах синусоїдів, крім еритроцитів, наявні макрофаги з великою кількістю фагоцитованого матеріалу, який входить до складу фаголізосом.

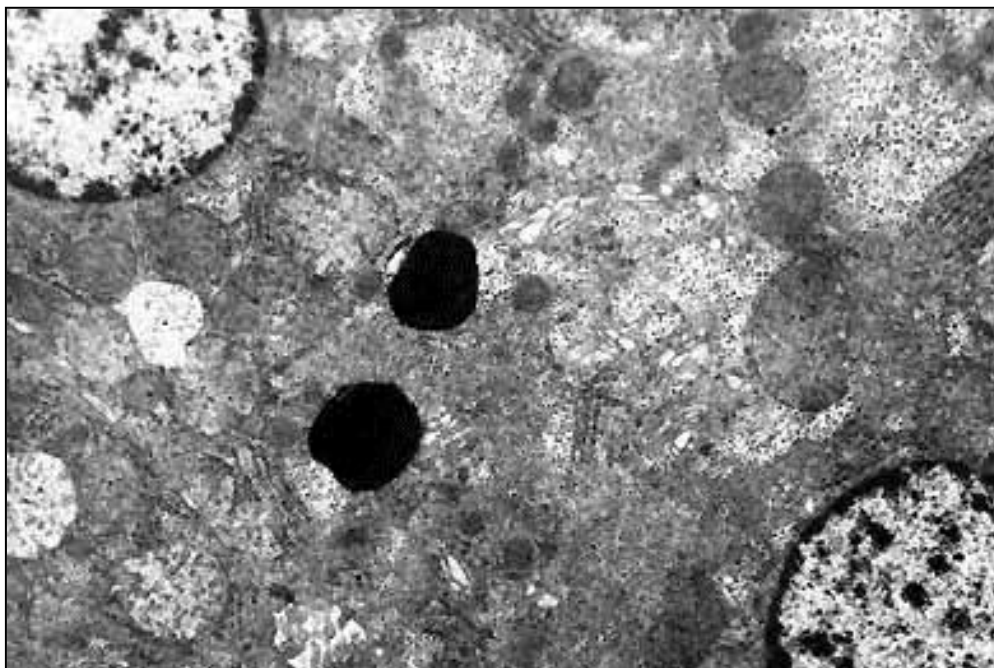


Рис. 4.29. Ядра гепатоцитів з скупченнями хроматину в нуклеоплазмі і біля ядерної оболонки (1). Рівномірний розподіл внутрішньоклітинних органел по цитоплазмі. Паралельно розташовані каналці ЗЕС, вкриті рибосомами (2). Лізосоми значних розмірів в біліарному відділі гепатоцита (3). Собака №12 через 240 годин після хірургічного відновлення прохідності ОК на фоні введення ЦП; $\times 5\ 000$.

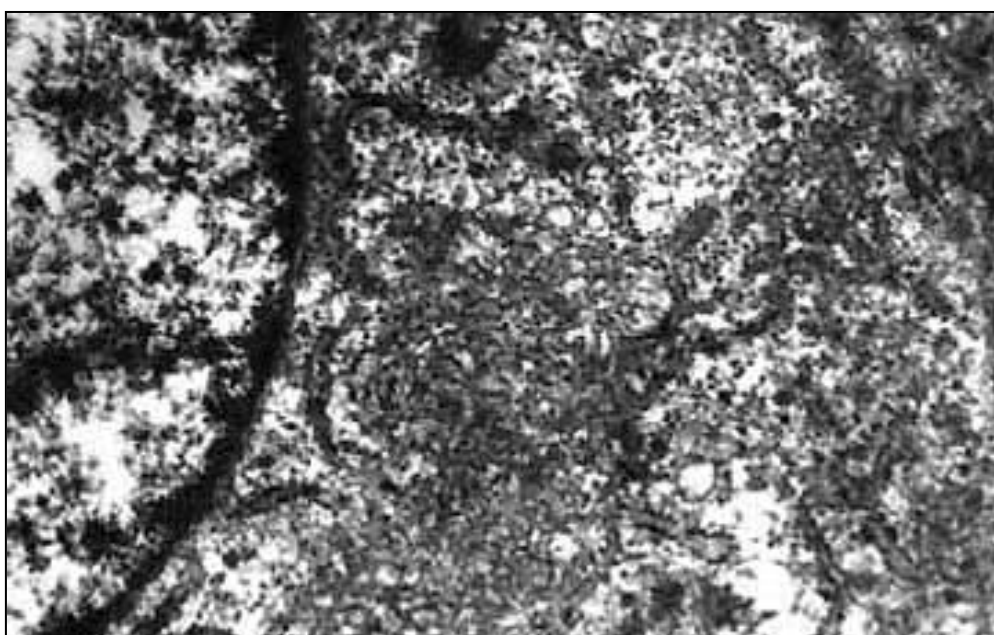


Рис. 4.30. Нагромадження міхурців НЕС (1). Собака №23 через 240 годин після хірургічного відновлення прохідності ОК на фоні введення ЦП; $\times 11\ 700$.

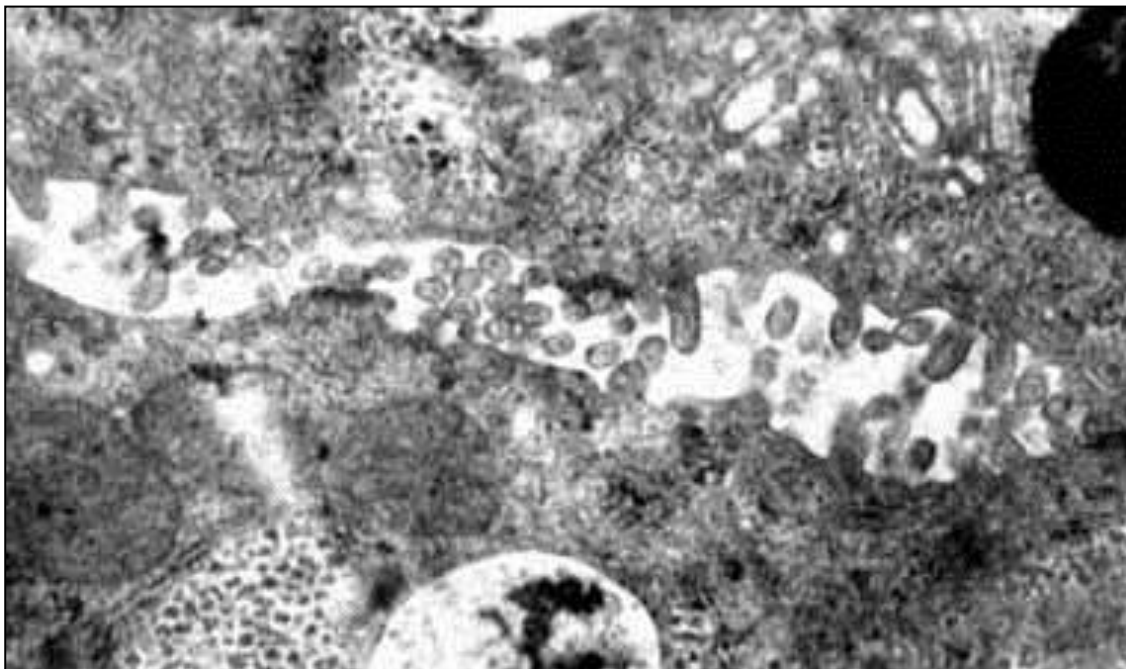


Рис. 4.31. Жовчний капіляр з великою кількістю збільшених мікроборсинок (1). Нагромадження цистерн комплексу Гольджі (2). Гранули глікогену в цитоплазмі гепатоцита (3). Собака №35 через 240 годин після хірургічного відновлення прохідності ОК на фоні введення ЦП; $\times 13\ 300$.

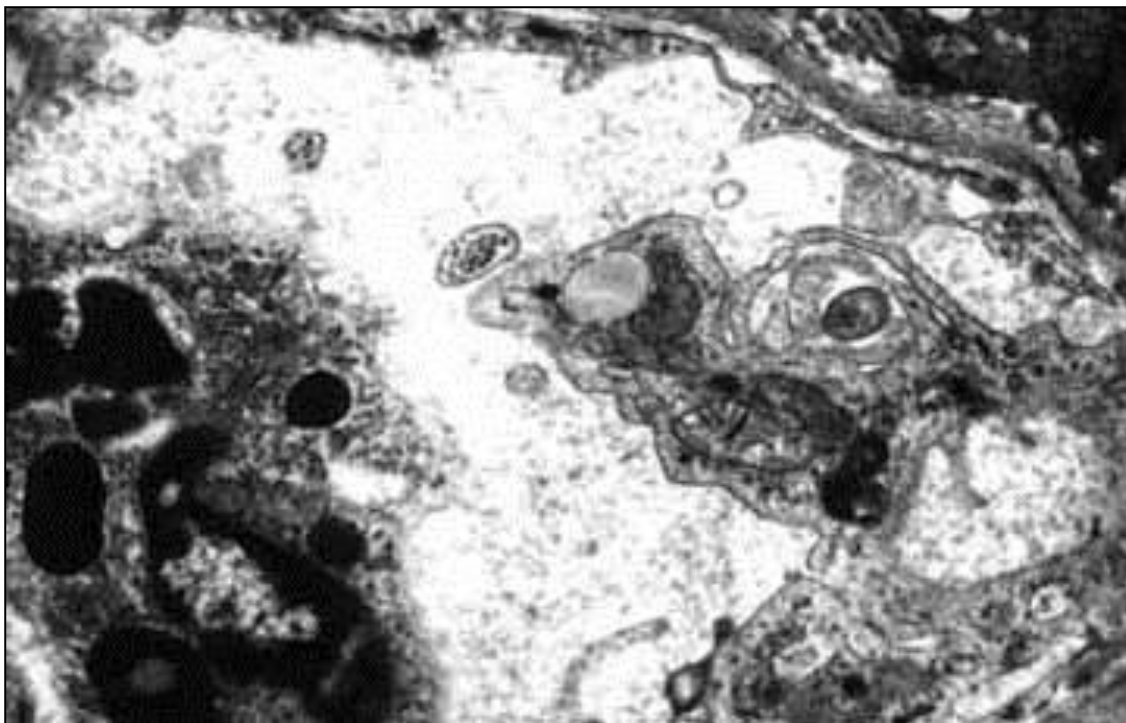


Рис. 4.32. Ендотеліальні (1) і проліферуючі купферівські клітини (2) з нормальною ультратонкою будовою. Собака №24 через 240 годин після хірургічного відновлення прохідності ОК на фоні введення ЦП; $\times 6\ 900$.

Простори Діссе між ендотеліальними і паренхіматозними клітинами розвинуті добре, часто дещо збільшені в об'ємі і заповнені великою кількістю мікроворсинок, що виступають з вільних поверхонь гепатоцитів і обмежують вказані простори.

Таким чином, проведені нами дослідження, результати яких викладені в даному розділі, дозволяють зробити наступні висновки:

- перебіг ОНОК у собак супроводжується наростанням розладів внутрішньопечінкової гемодинаміки і некробіотичних змін клітин паренхіми органа, на ультраструктурному рівні – дистрофічними змінами і руйнуванням цитоплазматичних органел гепатоцитів, що відповідають за виконання клітинами метаболічних функцій, зокрема детоксикації і біологічного синтезу;
- через 240 годин після відновлення кишкової прохідності в печінці експериментальних тварин констатовано значні розлади гемодинаміки, дистрофічні і некротичні зміни клітин паренхіми органа; відбувається лише часткова нормалізація будови невеликої популяції гепатоцитів;
- введення собакам препарату ЦП після відновлення прохідності ОК сприяє вираженій активізації регенераторних процесів в печінці, що проявляється через 240 годин спостереження нормалізацією морфологічної будови органа і ультратонкої структури переважної більшості гепатоцитів.

Основні наукові результати розділу опубліковано в працях: [43, 44, 45, 47, 48, 204].

РОЗДІЛ 5
РОЗПОВСЮДЖЕННЯ, БЕЗПОСЕРЕДНІ І ВІДДАЛЕНІ
РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК
ОБОДОВОЇ КИШКИ В ІВАНО-ФРАНКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

5.1. Розповсюдження рака ободової кишки в Івано-Франківській області

На сьогоднішній день, як в Україні, так і в зарубіжних країнах спостерігається неухильне зростання захворюваності і смертності на РОК [121, 227, 236, 267]. Зокрема, захворюваність на РОК в Україні з 1989 р. до 1995 р. збільшилась на 15,8%, а смертність – на 15,3% [68, 121, 135] (Табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Захворюваність і смертність на РОК в Україні

Рік	Захворюваність на 100 тис.	Смертність На 100 тис.	Летальність до 1 року в %
1989	13,8	9,8	46,6
1990	14,6	10,3	46,9
1991	15,0	10,9	46,9
1992	15,8	11,0	47,9
1993	15,7	11,0	47,5
1994	15,6	11,0	47,7
1995	16,3	11,3	46,9

Хоча захворюваність та смертність населення Івано-Франківської області на РОК нижчі за відповідні показники в країні в цілому, звертає увагу більший темп їх зростання (Табл. 5.2). Як видно з таблиці, у 1999 році порівняно з 1989 роком кількість хворих з вперше виявленим РОК зросла на 25,7%, а смертність збільшилась на 31,6%, що безперечно вимагає загального аналізу ситуації, що склалася, і опрацювання відповідних заходів.

Захворюваність і смертність на РОК населення Івано-Франківської області

Роки	Середньо-річна чисельність населення, тис.	Абсолютна кількість первинних хворих	Захворюваність на 100 тис. населення	Абсолютна кількість померлих	Смертність на 100 тис. населення	Летальність до 1 року	
						Абс. число померлих	%
1989	1423,5	122	8,4	75	5,2	48	39,2
1990	1431,4	108	7,6	75	5,2	49	45,3
1991	1442,9	122	8,4	72	4,9	38	31,2
1992	1451,5	142	9,7	94	6,4	62	43,7
1993	1461,0	124	8,5	90	6,2	75	60,5
1994	1465,6	140	9,5	97	6,4	54	38,8
1995	1461,3	144	9,8	101	7,0	70	48,6
1996	1456,8	166	11,4	108	7,4	61	36,9
1997	1455,2	147	10,1	114	7,8	89	60,1
1998	1452,3	159	10,9	108	7,4	59	37,1
1999	1450,2	173	11,3	110	7,6	78	47,8

Аналіз показників захворюваності на РОК в розрізі районів області показав, що досить низькою, навіть з тенденцією до зниження, вона є тільки в екологічно благополучних районах гірської зони (Верховина, Косів, Рожнятів, Яремча, Болехів), де проживає менше 20% населення області, зокрема середній рівень її по зоні в 1989 р. становив 5,6‰, в 1994 р. – 4,5‰ і в 1999 р. – 4,3‰. В районах передгірської і рівнинної зон (Богородчани, Галич, Городенка, Снятин, Тисмениця, Тлумач, Рогатин, Надвірна) спостерігається поступове зростання захворюваності з 6,6‰ в 1989 р. до 7,9‰ в 1994 р. і 9,9‰ в 1999 р. Найвищі показники спостерігаються в м. Івано-Франківську, Коломийському і Калуському районах, де середній рівень їх зріс з 11,5‰ в 1989 р. до 12,8‰ в 1994 р. і 13,6‰ в 1999 р. Необхідно врахувати, що в рівнинній і передгірській зонах сконцентроване основне промислове і сільськогосподарське виробництво і проживає переважна більшість населення області. Отримані результати

свідчать про певний епідеміологічний характер проблеми і суттєву роль екзогенних чинників (характер побуту та харчування, рівень антропогенного забруднення довкілля) в етіопатогенезі цього захворювання. Більше того, як видно з таблиці 5.2, зростання частоти РОК супроводжується збільшенням летальності пацієнтів до 1 року після встановлення діагнозу з 39,3‰ в 1989 р. до 47,8‰ в 1999 р., що свідчить про велику проблему цієї патології в регіоні.

Впродовж останнього десятиріччя публікуються відомості про тенденцію до “помолодшання” хворих на РОК. Проведений нами аналіз частоти патології в окремих вікових групах чоловічої і жіночої статі не підтверджує такого положення (Табл. 5.3). Нами встановлено, що пік захворюваності по області спостерігається у пацієнтів вікової групи 60-74 років з зниженням її в наступних вікових групах.

Таблиця 5.3

Вікова структура хворих на РОК

Роки	Абс. кількість хворих	Вікові групи									
		20-39 років		40-59 років		60-74 років		75-84 років		85 років і більше	
		Абс. кількість	%	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%
1989	122	3	2,5	29	23,8	71	58,2	19	15,6	-	-
1990	108	6	5,6	27	25,0	58	53,7	17	15,7	-	-
1991	122	3	2,5	29	23,7	71	58,2	19	15,6	-	-
1992	142	5	3,5	36	25,4	84	59,2	16	11,3	1	0,7
1993	124	7	5,6	55	44,4	49	39,5	13	10,5	-	-
1994	140	6	4,3	48	34,3	74	52,9	10	7,1	2	1,4
1995	144	2	1,4	37	25,7	81	56,3	19	13,2	5	3,5
1996	166	2	1,2	50	30,1	97	58,4	15	9,0	2	1,2
1997	147	5	3,4	41	27,9	81	55,1	19	12,9	1	0,7
1998	159	8	5,0	35	22,0	90	56,6	26	16,4	-	-
1999	173	8	4,6	38	22,0	87	50,3	35	20,2	4	2,3

Серед обстежених пацієнтів переважали жінки (54,8%), співвідношення жінок до чоловіків становило 1,22 до 1 (Табл. 5.4). Вік хворих знаходився в межах від 20 до 90 років. Середній вік всієї сукупності хворих дорівнював $64,9 \pm 10,1$ років, з них чоловічої та жіночої статі відповідно $66,1 \pm 9,9$ та $63,4 \pm 11,6$ років.

Таблиця 5.4

Вік та стать хворих на РОК

Вік (у роках)	Жінки			Чоловіки			Разом	
	Абс. кіль- кість	Частка від загаль- ної кіль- кості жінок (%)	Частка від загаль- ної кіль- кості хворих (%)	Абс. Кіль- кість	Частка від загаль- ної кіль- кості чолові- ків (%)	Частка від загаль- ної кіль- кості хворих (%)	Абс. Кіль- кість	Частка від загаль- ної кіль- кості хворих (%)
Менше 20	-	-	-	-	-	-	-	-
20-29	6	0,7	0,4	8	1,1	0,5	14	0,9
30-39	19	2,2	1,2	22	3,2	1,4	41	2,6
40-49	58	6,8	3,7	68	9,8	4,4	126	8,2
50-59	155	18,2	10,0	144	20,7	9,3	299	19,3
60-74	472	55,5	30,5	372	53,3	24,0	844	54,6
75 і більше	140	16,5	9,0	83	11,9	5,1	223	14,4
Всього	850	100	54,8	697	100	45,2	1547	100

Отримані статистичні дані стосовно віку та статевої приналежності пацієнтів з РОК співпадають з повідомленнями більшості клініцистів [36, 80, 215, 278].

Не дивлячись на високу забезпеченість лікувальних закладів кваліфікованими лікарськими кадрами і технічними засобами для здійснення своєчасної діагностики РОК (рентгенодіагностична апаратура, ректоромано- і колоноскопи, лапароскопи), рівень своєчасної діагностики цього захворювання залишається незадовільним (Табл. 5.5).

Розподіл хворих на РОК за стадіями та морфологічною верифікацією пухлин

Роки спостереження	Абс. кількість	Стадія захворювання								Підтверджено морфологічно	
		I-II		III		IV		Не визначена			
		Абс. кількість	%	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%	Абс. кількість	%
1989	122	27	22,1	36	29,5	44	36,1	15	12,3	77	63,1
1990	108	26	24,1	35	32,4	37	34,3	10	9,3	67	62,0
1991	122	29	23,8	47	38,5	33	27,0	13	10,7	80	65,6
1992	142	37	26,1	40	28,2	56	39,4	9	6,3	86	60,6
1993	124	31	25,0	34	27,4	44	35,4	15	12,1	77	62,1
1994	140	27	19,3	43	30,7	52	37,1	18	12,9	89	63,6
1995	144	30	20,8	37	25,7	51	35,4	26	18,0	74	51,4
1996	166	20	12,0	52	31,3	75	45,2	19	11,4	84	50,6
1997	147	29	19,7	43	29,3	64	43,5	11	7,5	80	54,4
1998	159	31	19,5	51	32,1	53	33,3	24	15,1	108	67,9
1999	173	55	31,8	41	23,7	67	38,7	10	5,8	95	54,9
Всього	1547	342	22,1	459	29,7	576	37,2	170	11,0	914	59,1

Виявлення хворих в I-II стадіях захворювання (N_0M_0) коливається в межах 12,0-31,8%, в середньому $22,1 \pm 1,5\%$, в III стадії (N_{1-2}) – 23,7-38,5%, в середньому $29,7 \pm 1,2\%$, в IV стадії (M_1) – 27,0-45,2%, в середньому $37,2 \pm 1,5\%$. Стадія захворювання не була визначена в 5,8-18,0% випадків, в середньому $11,0 \pm 1,1\%$. Саме пацієнти, віднесені до IV стадії захворювання та випадки, у яких ступінь поширення процесу не була визначена, склали означені вище високі показники летальності до 1 року. Показники морфологічної верифікації РОК коливаються в межах 50,6-67,9%, в середньому $59,7 \pm 1,8\%$. На високодиференційовані аденокарциноми приходить 40,3%, а на пухлини низького ступеня диференціації – 59,7%. Якщо високодиференційовані аденокарциноми характеризувались переважно місцевим поширенням, то

низькодиференційовані – метастазуванням.

Одною з причин недоліків у своєчасній діагностиці РОК в області є надзвичайно низький рівень активного виявлення захворювання, який не перевищує 3%.

Матеріали аналізу медичної документації 825 хворих на РОК, госпіталізованих в хірургічні відділення області, показали, що 687 із них (83,3%) зверталися з причини КН. При цьому встановлено, що серед 687 пацієнтів явища обструктивної непрохідності кишечника були першою клінічною ознакою РОК у 231 хворого (33,6%). При розподілі хворих на ОРОК в залежності від ступеня кишкової непрохідності користувались класифікацією Е.Г. Топузова [141]. Компенсований ступінь був встановлений у 51 (7,4%) хворого, субкомпенсований – у 396 (57,6%), декомпенсований – у 240 (34,9%). Перфорація стінки кишки в зоні пухлинного росту і проксимальніше місця obturaції була діагностована в 10 (4,2%) випадках декомпенсованої КН і визначалась в лівій половині товстої кишки (сигмовидна кишка, ректосигмовидний кут). Параколічний абсцес, як ускладнення стенозуючого рака сліпої кишки, спостерігали в одному випадку.

Аналіз показників звертання пацієнтів за медичною допомогою показав, що 354 (51,6%) хворих оглядалися лікарями в перші 6 місяців захворювання, в інтервалі 6-12 місяців – 180 (26,2%), а 153 (22,2%) – після одного року. На протязі перших 2-х місяців з часу звертання хворих правильно діагноз РОК було встановлено в 556 (81,0%), 4-х місяців – 69 (10,0%), 6-ти місяців – 30 (4,4%) і більше 6 місяців – 32 (4,6%) випадках.

Вважаємо, що причинами пізнього звертання пацієнтів за медичною допомогою і недоліків в своєчасному розпізнаванні характеру процесу в ОК є як недостатня онкологічна настороженість населення, так і необізнаність широкого загалу лікарів з особливостями ранніх проявів захворювання в залежності від локалізації пухлини в ОК, а також поверхневність скринінгових заходів.

Встановлено, що клінічна симптоматика ОРОК в залежності від локалізації

пухлини є неоднозначна. Для правої половини ОК постійними клінічними ознаками є втрата маси тіла у 165 (84,6%) хворих, вторинна анемія (гемоглобін нижче 100 г/л) – 162 (83,0%), метеоризм – 147 (75,4%), порушення стільця – 123 (63,0%), а патологічні виділення з калом спостерігались лише у 21 хворого (10,8%). При раку поперечноободової кишки на перше місце виступають метеоризм – констатовано у 40 (97,6%) хворих, біль – 36 (87,8%), порушення стільця – 32 (78,0%), втрата маси тіла – 24 (58,5%) та анемія – у 20 (48,8%) хворих. У випадках раку лівої половини ОК порушення стільця турбувало 417 пацієнтів (92,5%), біль – 378 (83,8%), метеоризм – 247 (54,8%), патологічні виділення з калом – 207 (45,9%), а втрату маси тіла та вторинну анемію відмічено всього у 144 (31,9%) хворих. Слід підкреслити, що в доклінічний період розвитку РОК надається велике значення виявленню осіб у віці старше 50 років з ознаками “кишкового дискомфорту” (втрата апетиту, нудота, відрижка, неприємне відчуття в роті, періодичний метеоризм, відчуття важкості і повноти в надчеревній ділянці), про що вказують і інші дослідники [148].

5.2. Безпосередні і віддалені результати хірургічного лікування хворих на рак ободової кишки

В чисельній літературі показники охоплення різними методами лікування хворих на РОК (хірургічне, хіміо-променеве, комбіноване) аналізуються на матеріалі госпіталізованих хворих в дану конкретну клініку [7, 24, 26, 67, 118, 136]. Звичайно, що вони не можуть характеризувати дійсний стан оздоровлення таких хворих в конкретному регіоні. Тому ми проаналізували матеріали обласного онкологічного диспансеру у всій сукупності за період 1989-1999рр. При цьому встановлено, що серед 1547 хворих з вперше встановленим діагнозом РОК спеціальне лікування одержали 811 пацієнтів (52,4%), з них хірургічне – 693 чоловік (85,5%), в тому числі радикальне – 440 хворих (63,5%). Що стосується хворих на ОРОК, то спеціальне лікування одержали 764 хворих,

з них хірургічне – 646 чоловік (84,6% від лікованих і 41,7% від облікованих). З числа прооперованих радикальне лікування виконано у 393 хворих, що становить 60,8% прооперованих і 25,4% взятих на облік. Показник радикального лікування хворих на ОРОК коливався в окремі роки спостереження в межах від 50,0% до 70,6%, в середньому $61,1 \pm 2,1\%$ (Табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Відомості про лікування хворих на ОРОК

Роки	Абсолютна кількість вперше облікованих хворих	Охоплено спеціальним лікуванням						
		Абс. кількість	%	в тому числі з використанням хірургічного методу				
				Абс. кількість	%	з них ліковані радикально		
						Абс. кількість	% до прооперованих	% до облікованих
1989	122	54	44,3	50	40,9	25	50,0	20,4
1990	108	59	54,6	52	48,1	36	69,4	33,3
1991	122	46	37,7	34	28,0	24	70,6	19,6
1992	142	71	50,0	56	39,4	32	57,0	22,5
1993	124	59	47,6	48	38,6	28	58,3	22,5
1994	140	57	40,7	46	32,9	27	58,7	19,3
1995	144	81	56,2	70	48,6	48	68,5	33,3
1996	166	78	47,0	60	36,1	39	65,0	23,5
1997	147	85	57,8	78	53,0	41	52,6	27,9
1998	159	81	51,0	74	46,5	47	63,5	29,5
1999	173	93	53,7	78	45,0	46	59,0	26,5
Всього	1547	764	49,3	646	41,7	393	60,8	25,4

До спеціальних методів лікування хворих на ОРОК відносимо застосування хіміопрепаратів, опромінення та хірургічного втручання. Радикальна операція полягала у видаленні ураженої ділянки ОК з макроскопічно пухлинною тканиною. Паліативні втручання надійно усували

КН при повному видаленні пухлини з вимушеним залишенням рештки очевидного або сумнівного пухлинного процесу. Симптоматичні операції закінчувались формуванням стом чи обхідних анастомозів з метою ліквідації КН або діагностичною лапаротомією з огляду на виявлений розповсюджений процес з мультифокальним ураженням кишки, що унеможливило застосування будь-якого з способів адекватної декомпресії.

Дані про об'єм хірургічних втручань та рівень післяопераційної летальності хворих на ОРОК (Табл. 5.7) вказують на суттєву різницю між рівнями післяопераційної летальності серед хворих, які перенесли радикальні (18,4%), паліативні (29,4%) та симптоматичні операції (32,2%).

Таблиця 5.7

Характеристика оперативних втручань та післяопераційної летальності у хворих ОРОК

Види операцій	Загальна кількість хворих	Померли після операції	
		Абс. кількість	%
А. Радикальні операції			
Правобічна геміколектомія	124	19	15,3
Резекція поперечноободової кишки	29	10	34,5
Лівобічна геміколектомія	44	12	27,3
Резекція сигмовидної кишки	67	11	16,4
Резекція ректосигмовидного відділу	53	7	13,2
Операція Гартмана	49	11	22,5
Комбіновані операції	27	2	7,4
Разом	393	72	18,3
Б. Паліативні операції			
Правобічна геміколектомія	2	1	50,0
Резекція поперечної ободової кишки	1	-	-
Резекція сигмовидної кишки	7	1	14,3
Резекція ректосигмовидного відділу	3	2	66,7
Операція Гартмана	4	1	25,0
Разом	17	5	29,4

В. Симптоматичні операції			
Обхідні анастомози	96	34	35,4
Ілео-цеко-колоностомії	134	40	29,9
Разом	230	74	32,2
Всього	640	151	23,5

Що стосується залежності рівня післяопераційної летальності від виду проведених хірургічних втручань, то найвищою вона виявилась після резекції поперечноободової кишки (34,5%), лівобічної геміколектомії (27,3%) та операції Гартмана (22,5%), які виконувались у найтяжчого контингенту хворих, в тому числі і у випадках ускладнень, пов'язаних з перфорацією пухлини чи діастатичного розриву стінки кишки. Досить висока післяопераційна летальність реєструється також після лівобічної геміколектомії, резекції сигмовидної кишки та правобічної геміколектомії в порівнянні з комбінованими операціями.

Серед ускладнень, що були причиною смерті хворих після операції, на перше місце виступає поліорганна недостатність, що становить 46,4% (Табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Структура післяопераційної летальності при лікуванні хворих на ОРОК

Характер ускладнень, які послужили причиною смерті хворих	Абсолютна кількість	%%
Поліорганна недостатність	70	46,4
Нагнійні процеси, перитоніт	34	22,5
Тромбоемболії	24	15,9
Неспроможність швів анастомозу	13	8,6
Серцево-судинна недостатність	7	4,6
Інвагінація анастомозу	2	1,3
Кишкова кровотеча	1	0,7
Всього	151	100

Таблиця 5.9

Віддалені результати радикального лікування хворих на ОРОК

Характеристика оперативних втручань	Загальна кількість спостережень	Залишились живими на кінець спостереження					Померли на кінець спостереження				
		Всього	%%	в тому числі			Всього	%%	в тому числі		
				до 3 р.	до 5 р.	>5 р.			до 3 р.	до 5 р.	>5 р.
Правобічна геміколектомія	109	57	52,3	25	9	23	52	47,7	44	2	6
Резекція поперечноободової кишки	27	15	55,5	9	3	3	12	44,5	10	1	1
Лівобічна геміколектомія	42	25	59,2	12	6	7	17	48,8	10	5	2
Резекція сигмовидної кишки	47	29	62,0	7	10	12	18	38,0	13	4	1
Резекція ректосигмовидного відділу	44	18	49,0	8	5	5	26	51,0	14	9	3
Операція Гартмана	45	24	53,3	18	2	4	21	46,7	17	3	1
Комбіновані операції	25	10	40,0	8	1	1	15	60,0	13	1	1
Разом	339	178	53,1	87	36	55	161	46,9	121	25	15
				48,8%	20,3%	30,9%			75,1%	15,5%	9,4%

Дані про віддалені результати хірургічного лікування хворих на ОРОК показали, що серед 339 радикально прооперованих хворих на ОРОК, долю яких прослідковували не менше 3 років, в кінці періоду спостереження залишилось живими 178 (53,1%) хворих (Табл. 5.9). Померли в різні строки спостереження переважно від прогресування раку 161 (46,9%) пацієнтів, з них в перші 3 роки – 121 (75,1%) чоловік. Найбільш несприятливі результати були у хворих, які перенесли комбіновані операції – до кінця періоду спостереження померли 15 осіб (60,0%), та резекції ректосигмовидного кута ОК – померли 26 хворих (51,0%).

Що стосується хворих, які перенесли паліативні операції, то живими в кінці періоду спостереження не залишилось жодного пацієнта. З 159 пацієнтів, яким проведено симптоматичні операції, живими на цей період залишилось всього 7 чоловік (4,5%), померли 152 хворих (95,5%), в тому числі до 1 року 115 чоловік, що становить 75,6%. В основному це хворі в IV стадії захворювання переважно з наявністю віддалених метастазів.

Таким чином, проведені нами дослідження, результати яких викладені в даному розділі, дозволяють зробити наступні висновки:

- протягом останніх 10-ти років в Івано-Франківській області спостерігається прогресивне зростання захворюваності і смертності населення на РОК, показники яких збільшилися відповідно на 25,7% і 31,6%, що безперечно вимагає загального аналізу ситуації, що склалася, і опрацювання відповідних заходів;
- частіше на РОК хворіють жінки, а пік захворюваності припадає на вік 60-74 років;
- серед хворих на РОК, вперше взятих на облік, 67% припадає на поширені форми захворювання, а серед госпіталізованих в хірургічні відділення області 83,3% становить ОРОК;
- констатовано низький рівень охоплення хворих радикальним лікуванням (25,4%), високу післяопераційну летальність при радикальних (18,4%), паліативних (29,4%) і симптоматичних (32,6%) операціях;

- основними причинами післяопераційної летальності хворих на ОРОК є поліорганна недостатність (46,4%) та нагнійні процеси (22,5%);
- існує необхідність інтенсифікації ранньої діагностики захворювання, що сприяло б виконанню радикальних оперативних втручань, а також опрацювання нових методів профілактики та лікування ендотоксикозу і поліорганної недостатності, як основної причини післяопераційної летальності.

Основні наукові результати розділу опубліковано в працях: [49, 111, 119, 120, 205].

РОЗДІЛ 6

КОРЕКЦІЯ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ І ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ПІД ВПЛИВОМ ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ НА ФОНІ КОМПЛЕКСНОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ОБСТРУКТИВНИМ РАКОМ ОБОДОВОЇ КИШКИ

6.1. Результати загальноклінічних і біохімічних лабораторних обстежень хворих на обструктивний рак ободової кишки

Кількість лейкоцитів в периферичній крові хворих на ОРОК до операції становила $8,48 \pm 0,91 \times 10^9/\text{л}$. Операційний стрес викликав збільшення кількості лейкоцитів через 1-2 дні в 1,6 разу ($13,5 \pm 1,12 \times 10^9/\text{л}$) і через 6-7 днів – в 1,8 разу ($15,60 \pm 1,26 \times 10^9/\text{л}$) ($P_2 < 0,05$). В наступному кількість лейкоцитів знижувалась, проте і через 13-14 днів не сягала доопераційного рівня, складаючи $12,91 \pm 0,94 \times 10^9/\text{л}$. На фоні призначення хворим ЦП кількість лейкоцитів в крові через 1-2 і 6-7 днів післяопераційного періоду знаходилась майже на одному рівні і становила $13,75 \pm 0,97 \times 10^9/\text{л}$ та $13,91 \pm 1,11 \times 10^9/\text{л}$ відповідно. До 14 дня цей показник знижувався до $10,11 \pm 0,75 \times 10^9/\text{л}$, що було вище від доопераційного рівня проте нижче від такого в контрольній групі хворих ($P_1 > 0,05$; $P_2 < 0,05$).

Кількість еритроцитів в крові хворих на ОРОК до операції становила $3,21 \pm 0,24 \times 10^{12}/\text{л}$. До 6-7 доби після хірургічного втручання по відновленню прохідності ОК кількість еритроцитів зменшувалась і складала $2,92 \pm 0,21 \times 10^{12}/\text{л}$. В подальшому показник незначно зростав, сягаючи на 13-14 добу $3,12 \pm 0,28 \times 10^{12}/\text{л}$. У хворих основної групи зниження кількості еритроцитів на 6-7 добу було менше вираженим – до $3,05 \pm 0,23 \times 10^{12}/\text{л}$, а через 13-14 діб цей показник становив $3,22 \pm 0,31 \times 10^{12}/\text{л}$.

Концентрація гемоглобіну в крові здорових людей становить $139,00 \pm 3,91$ г/л. У хворих на ОРОК вона є значно зниженою і зменшується в процесі наростання ступеня кишкової непрохідності від $103,64 \pm 4,85$ г/л ($P1 < 0,001$) при КН I ст. до $99,59 \pm 6,70$ г/л ($P1 < 0,001$) в стадії декомпенсації (Табл. 6.1).

Після хірургічного втручання у хворих контрольної групи вміст гемоглобіну в крові коливався в межах доопераційного показника, будучи при цьому достовірно ($P1 < 0,001$) нижчим від норми. У хворих з суб- і декомпенсованою КН в післяопераційному періоді спостерігалось прогресивне зниження концентрації гемоглобіну, яка на кінець періоду спостереження становила відповідно $78,68 \pm 5,70$ г/л ($P1 < 0,001$; $P2 < 0,01$) і $85,50 \pm 7,00$ г/л ($P1 < 0,001$). Призначення в післяопераційному періоді препарату ЦП хворим з суб- і декомпенсованою КН через 13-14 днів спостереження сприяло підвищенню вмісту гемоглобіну в крові в порівнянні з контрольною групою ($P3 < 0,01$), тоді як у хворих з компенсованою КН цей показник майже не відрізнявся від такого у хворих, які не отримували ЦП.

При ускладненні РОК компенсованою і субкомпенсованою КН гематокрит практично не змінювався і становив $0,37 \pm 0,02$ проти $0,36 \pm 0,02$ у здорових людей, а декомпенсована КН сприяла підвищенню цього показника до $0,44 \pm 0,03$ ($P1 < 0,05$), (Табл. 6.2).

Після оперативного відновлення прохідності ОК у хворих, які не отримували ЦП, при компенсованій КН гематокрит коливався в межах $0,34 \pm 0,01$ - $0,41 \pm 0,04$, при субкомпенсованій КН знаходився на одному рівні – $0,36 \pm 0,02$ – протягом всього періоду спостереження, а при декомпенсованій КН він поступово знижувався від $0,37 \pm 0,04$ через 1-2 дні до $0,31 \pm 0,03$ ($P2 < 0,05$) через 13-14 днів післяопераційного періоду. Після хірургічного втручання при всіх ступенях КН на фоні введення ЦП спостерігалось поступове зниження показника гематокриту, який через 13-14 днів сягав рівня, достовірно нижчого від доопераційного ($P2 < 0,05$ - $0,01$), а у хворих компенсованою і субкомпенсованою КН він був достовірно нижчим і від рівня норми ($P1 < 0,05$).

Таблиця 6.1

Концентрація гемоглобіну в крові хворих на обструктивний рак ободової кишки

Показники	Статистичні показники	Здорові	До лікування	Після радикального хірургічного лікування					
				Без застосування церулоплазміну			На фоні церулоплазміну		
				Е т а п и о б с т е ж е н н я (д н і)					
				1-2	6-7	13-14	1-2	6-7	13-14
Гемоглобін (г/л) при кишковій непрохідності I ст.	M	139,00	103,64	108,4	99,63	106,98	108,60	100,59	104,00
	±m	3,91	4,85	6,45	5,78	5,38	7,19	5,36	4,00
	P ₁		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	P ₂			>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
	P ₃						>0,1	>0,1	>0,1
	n	10	33	23	23	23	11	11	11
Гемоглобін (г/л) при кишковій непрохідності II ст.	M	139,00	100,66	92,67	89,56	78,68	94,68	91,17	105,00
	±m	3,91	4,92	6,86	5,14	5,70	8,42	4,34	6,90
	P ₁		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	P ₂			>0,1	>0,05	<0,01	>0,1	>0,1	>0,1
	P ₃						>0,1	>0,1	<0,01
	n	10	27	16	16	16	11	11	11
Гемоглобін (г/л) при кишковій непрохідності III ст.	M	139,00	99,59	105,45	92,45	85,50	108,80	104,20	98,40
	±m	3,91	6,70	6,14	9,66	7,00	8,02	4,23	5,11
	P ₁		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	P ₂			>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
	P ₃						>0,1	>0,1	<0,01
	n	10	21	13	13	13	9	9	9

P₁-вірогідність різниці показника з нормою; P₂-вірогідність різниці показників до і після хірургічного лікування; P₃-вірогідність різниці показників відповідних груп без і на фоні застосування церулоплазміну.

Таблиця 6.2

Показники гематокриту у хворих на обструктивний рак ободової кишки

Показники	Статистичні показники	Здорові	До лікування	Після радикального хірургічного лікування					
				Без застосування церулоплазміну			На фоні церулоплазміну		
				Е т а п и о б с т е ж е н н я (д н і)					
				1-2	6-7	13-14	1-2	6-7	13-14
Гематокрит при кишковій непрохідності I ст.	M	0,36	0,37	0,38	0,34	0,41	0,40	0,34	0,32
	±m	0,02	0,02	0,02	0,01	0,04	0,02	0,02	0,01
	P ₁		>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	<0,05
	P ₂			>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	<0,05
	P ₃						>0,1	>0,1	<0,01
	n	10	33	23	23	23	11	11	11
Гематокрит при кишковій непрохідності II ст.	M	0,36	0,37	0,36	0,36	0,36	0,37	0,34	0,31
	±m	0,02	0,02	0,02	0,01	0,04	0,02	0,03	0,02
	P ₁		>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	<0,01
	P ₂			>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	<0,01
	P ₃						>0,1	>0,1	>0,1
	n	10	27	16	16	16	11	11	11
Гематокрит при кишковій непрохідності III ст.	M	0,36	0,44	0,37	0,34	0,31	0,40	0,36	0,34
	±m	0,02	0,03	0,04	0,03	0,03	0,03	0,02	0,01
	P ₁		<0,05	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
	P ₂			>0,1	<0,05	<0,05	>0,1	<0,05	<0,05
	P ₃						>0,1	>0,1	>0,1
	N	10	21	13	13	13	9	9	9

P₁-вірогідність різниці показника з нормою; P₂-вірогідність різниці показників до і після хірургічного лікування; P₃-вірогідність різниці показників відповідних груп без і на фоні застосування церулоплазміну.

У контрольній групі хворих на ОРОК, без призначення ЦП, в післяопераційному періоді концентрації сечовини і креатиніну в сироватці крові зростали до 6-7 доби, складаючи відповідно $9,28 \pm 0,51$ ммоль/л і $162,39 \pm 9,28$ мкмоль/л, що було в 1,8 ($P_2 < 0,01$) і 1,7 ($P_2 < 0,01$) рази вище доопераційних рівнів ($5,21 \pm 0,45$ ммоль/л і $95,66 \pm 5,69$ мкмоль/л). У 54% хворих вказані показники до 13-14 доби продовжували залишатись вищими від передопераційних. У хворих основної групи максимальні рівні сечовини і креатиніну на 4 добу після операції становили $8,35 \pm 0,61$ ммоль/л та $143,58 \pm 8,65$ мкмоль/л, що було відповідно в 1,6 ($P_2 < 0,05$) та 1,5 ($P_2 < 0,05$) рази вище вихідних значень. До 13-14 доби післяопераційного періоду зазначені показники відновлювались до передопераційних значень.

Концентрація загального білірубину в сироватці крові хворих ОРОК до оперативного втручання знаходилась в межах норми і становила $13,6 \pm 1,13$ мкмоль/л. В післяопераційному періоді в контрольній групі хворих цей показник зростав до 6-7 доби, сягаючи $19,39 \pm 1,49$ мкмоль/л, і залишався на цьому рівні до кінця спостереження. В основній групі хворих рівень загального білірубину на 6-7 добу мало відрізнявся від такого в контрольній групі і становив $19,11 \pm 1,56$ мкмоль/л. Проте, через 13-14 діб він знижувався до $15,68 \pm 1,49$ мкмоль/л і був в 1,2 рази нижчим, ніж у хворих, яким не призначали ЦП ($P_3 > 0,05$).

В згортальній системі крові хворих виявлено наступні зміни. У хворих контрольної і основної груп концентрація фібриногену з третьої доби після операції, незважаючи на проведення неспецифічної та специфічної профілактики тромбоемболічних ускладнень, починала зростати і до 7 доби у перших сягала рівня $23,55 \pm 1,62$ мкмоль/л, що вище доопераційного значення ($12,69 \pm 1,22$ мкмоль/л) в 1,9 рази ($P_2 < 0,002$). На фоні призначення хворим ЦП величина даного показника через 7 діб зросла в 1,5 рази – до $18,85 \pm 1,36$ мкмоль/л ($P_2 < 0,05$). До 14 доби післяопераційного періоду у обох групах хворих концентрація фібриногену мала тенденцію до нормалізації і поступово

знижувалась, сягаючи відповідно $17,31 \pm 1,48$ і $15,3 \pm 1,49$ мкмоль/л. Показники протромбінового індексу суттєво не відрізнялись в обох групах хворих.

6.2. Біохімічні показники функціонального стану печінки

В попередніх експериментальних дослідженнях показано, що показники активності АРГ, ПХЕ і ЛФ є об'єктивними тестами, які характеризують морфофункціональний стан печінки, а активність ЦП, КА і насиченість ТР сироватки крові залізом, що синтезуються в печінці, визначають рівень антиоксидантного захисту організму.

Активність аргінази в сироватці крові здорових людей становить $0,37 \pm 0,02$ мкмоль/0,1мл. При прогресуванні ОРОК цей показник поступово збільшується, і активність ферменту в період декомпенсованої фази КН є вищою в 1,5 разу в порівнянні з фазою компенсації і в 1,9 разу в порівнянні з нормою ($P_1 < 0,001$) (Табл. 6.3).

У хворих контрольної групи, яким в післяопераційному періоді ЦП не призначали, показник АРГ поступово зростав і на кінець спостереження достовірно перевищував як рівень її у здорових людей, так і у хворих на ОРОК до лікування ($P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,001$).

У хворих основної групи, які спостерігались в післяопераційному періоді на фоні застосування ЦП, динаміка активності АРГ сироватки крові хоч і нагадувала таку попередньої групи хворих, однак була менше виражена в порівнянні з показниками до лікування, так і у хворих після проведеного хірургічного втручання без призначення ЦП ($P_3 < 0,001$).

Активність ПХЕ в сироватці крові здорових людей становить $23,77 \pm 1,84$ мккат/л. В процесі розвитку ОРОК вона поступово знижується, сягаючи рівня $16,40 \pm 1,84$ мккат/л у хворих з декомпенсованою формою ОРОК ($P_1 < 0,05$) (Табл. 6.4).

Таблиця 6.3

Активність аргінази сироватки крові хворих на обструктивний рак ободової кишки

Показники	Статистичні показники	Здорові	До лікування	Після радикального хірургічного лікування					
				Без застосування церулоплазміну			На фоні церулоплазміну		
				Е т а п и о б с т е ж е н н я (д н і)					
				1-2	6-7	13-14	1-2	6-7	13-14
Аргіназа (мкмоль/0,1 мл) при кишковій непрохідності I ст.	M	0,37	0,47	0,47	0,53	0,83	0,50	0,50	0,54
	±m	0,02	0,06	0,04	0,03	0,05	0,03	0,03	0,03
	P ₁		<0,1	<0,05	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001
	P ₂			>0,1	>0,1	<0,001	>0,1	>0,1	>0,1
	P ₃						>0,1	>0,1	<0,001
	n	10	16	9	9	9	9	9	9
Аргіназа (мкмоль/0,1 мл) при кишковій непрохідності II ст.	M	0,37	0,48	0,43	0,58	0,83	0,46	0,54	0,64
	±m	0,02	0,03	0,05	0,07	0,04	0,05	0,03	0,02
	P ₁		<0,002	>0,1	<0,02	<0,001	>0,1	<0,001	<0,001
	P ₂			>0,1	>0,1	<0,001	>0,1	>0,1	<0,01
	P ₃						>0,1	>0,1	<0,001
	n	10	15	8	8	8	8	8	8
Аргіназа (мкмоль/0,1 мл) при кишковій непрохідності III ст.	M	0,37	0,72	0,82	0,96	1,15	0,76	0,80	0,87
	±m	0,02	0,05	0,05	0,04	0,02	0,03	0,04	0,05
	P ₁		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	P ₂			>0,1	<0,01	<0,001	>0,1	>0,1	<0,1
	P ₃						>0,1	<0,02	<0,001
	n	10	10	8	8	8	9	9	9

P₁-вірогідність різниці показника з нормою; P₂-вірогідність різниці показників до і після хірургічного лікування; P₃-вірогідність різниці показників відповідних груп без і на фоні застосування церулоплазміну.

Таблиця 6.4

Активність псевдохолінестерази сироватки крові хворих на обструктивний рак ободової кишки

Показники	Статистичні показники	Здорові	До лікування	Після радикального хірургічного лікування					
				Без застосування церулоплазміну			На фоні церулоплазміну		
				Е т а п и о б с т е ж е н н я (д н і)					
				1-2	6-7	13-14	1-2	6-7	13-14
Псевдохолінестераза (мккат/л) при кишковій непрохідності I ст.	M	23,77	19,90	17,45	16,47	16,68	16,98	16,93	22,88
	±m	1,84	1,05	1,76	1,26	1,78	1,84	2,26	2,13
	P ₁		>0,1	0,05	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05	>0,1
	P ₂			>0,1	<0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
	P ₃						>0,1	>0,1	<0,05
	n	10	16	9	9	9	9	9	9
Псевдохолінестераза (мккат/л) при кишковій непрохідності II ст.	M	23,77	19,70	18,61	15,48	13,21	18,96	18,46	17,35
	±m	1,84	1,84	1,94	1,40	2,17	2,42	1,36	0,98
	P ₁		>0,1	<0,1	<0,01	<0,01	>0,1	<0,05	<0,01
	P ₂			>0,1	<0,1	<0,02	>0,1	>0,1	>0,1
	P ₃						>0,1	<0,05	<0,05
	n	10	15	8	8	8	8	8	8
Псевдохолінестераза (мккат/л) при кишковій непрохідності III ст.	M	23,77	16,40	13,08	9,97	9,23	13,77	14,09	16,14
	±m	1,84	2,03	1,62	1,05	1,13	1,82	1,72	1,30
	P ₁		<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01	<0,01
	P ₂			>0,1	<0,05	<0,01	>0,1	>0,1	>0,1
	P ₃						>0,1	<0,05	<0,001
	n	10	10	8	8	8	9	9	9

P₁-вірогідність різниці показника з нормою; P₂-вірогідність різниці показників до і після хірургічного лікування; P₃-вірогідність різниці показників відповідних груп без і на фоні застосування церулоплазміну.

Після хірургічного втручання у хворих контрольної групи активність ПХЕ продовжувала прогресивно зменшуватись, сягаючи найнижчого рівня через 13-14 днів спостереження в порівнянні з показниками здорових людей і хворих до хірургічного лікування ($P_1 < 0,05-0,001$; $P_2 < 0,1-0,01$).

У пацієнтів основної групи, при явищах компенсованого ОРОК, активність ПХЕ через 13-14 днів післяопераційного періоду сягала нижньої межі норми. При суб- і декомпенсованій формах ОРОК в ці ж терміни показник ПХЕ був на рівні доопераційних даних. В основній групі, в порівнянні з активністю фермента в крові хворих контрольної групи, зниження показників ПХЕ у відповідні терміни спостереження були менше вираженими ($P_3 < 0,05-0,001$).

Активність ЛФ в сироватці крові здорових людей складає $0,66 \pm 0,03$ мккат/л. У хворих на ОРОК до лікування вона коливалася в межах $0,73 \pm 0,08 - 0,90 \pm 0,04$ мккат/л ($P_1 < 0,1-0,001$) в залежності від ступеня КН (Табл. 6.5). Після хірургічного втручання у хворих на ОРОК, без застосування ЦП, рівень ЛФ у випадках компенсованого ОРОК коливався в межах показника до операції. При субкомпенсованій КН відмічали зниження активності ЛФ в порівнянні з нормою, так і вихідними показниками ($P_1 < 0,1-0,02$; $P_2 < 0,1-0,02$). У хворих декомпенсованою стадією ОРОК через 13-14 днів після операції відновлення прохідності кишки активність фермента перевищувала вихідний рівень в 1,14 разу і в 1,3 разу рівень норми ($P_2 > 0,1$; $P_1 < 0,002$).

Призначення хворим в післяопераційному періоді ЦП сприяло нормалізації рівня ЛФ. Показник ЛФ на 13-14 день після операції був достовірно меншим, ніж в контрольній групі хворих ($P_3 < 0,05-0,01$), при чому у випадках компенсованої і субкомпенсованої КН активність ЛФ на 13-14 день сягала рівня здорових людей.

Таблиця 6.5

Активність лужної фосфатази сироватки крові хворих на обструктивний рак ободової кишки

Показники	Статистичні показники	Здорові	До лікування	Після радикального хірургічного лікування						
				Без застосування церулоплазміну			На фоні церулоплазміну			
				Е т а п и о б с т е ж е н н я (д н і)						
				1-2	6-7	13-14	1-2	6-7	13-14	
Лужна фосфатаза (мккат/л) при кишковій непрохідності I ст.	M	0,66	0,79	0,68	0,75	0,78	0,75	0,70	0,65	
	±m	0,03	0,07	0,08	0,06	0,05	0,04	0,05	0,03	
	P ₁		<0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	<0,05	
	P ₂			>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	
	P ₃						>0,1	>0,1	<0,05	
	n	10	16	9	9	9	9	9	9	
Лужна фосфатаза (мккат/л) при кишковій непрохідності II ст.	M	0,66	0,90	0,79	0,77	0,77	0,82	0,75	0,65	
	±m	0,03	0,04	0,03	0,09	0,03	0,05	0,04	0,03	
	P ₁		<0,001	<0,02	>0,1	<0,05	<0,05	<0,05	<0,02	>0,1
	P ₂			<0,05	>0,1	<0,02	>0,1	<0,1	<0,001	
	P ₃						>0,1	>0,1	<0,05	
	n	10	15	8	8	8	8	8	8	
Лужна фосфатаза (мккат/л) при кишковій непрохідності III ст.	M	0,66	0,73	0,80	0,87	0,83	0,83	0,65	0,70	
	±m	0,03	0,08	0,06	0,07	0,03	0,04	0,03	0,03	
	P ₁		>0,1	<0,05	<0,001	<0,002	<0,05	>0,1	>0,1	
	P ₂			>0,1	>0,05	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	
	P ₃						>0,1	<0,001	<0,01	
	n	10	10	8	8	8	9	9	9	

P₁-вірогідність різниці показника з нормою; P₂-вірогідність різниці показників до і після хірургічного лікування; P₃-вірогідність різниці показників відповідних груп без і на фоні застосування церулоплазміну.

6.3. Показники антиоксидантного захисту організму

Активність ЦП в сироватці крові здорових людей становить $29,11 \pm 1,0$ ум.од. У хворих на ОРОК, ускладнений компенсованою і субкомпенсованою КН рівень ЦП, як “білка гострої фази”, був підвищеним ($P_1 < 0,1$ і $P_1 < 0,001$, відповідно), тоді як у випадках декомпенсованої КН цей показник знижувався до рівня здорових людей (Табл. 6.6).

Після проведеного хірургічного втручання у хворих контрольної групи з КН в стадії компенсації активність ферменту в сироватці крові коливалась в межах показника до лікування, достовірно перевищуючи при цьому рівень норми на 13-14 день спостереження ($P_1 < 0,001$). При субкомпенсованій КН спостерігалось падіння активності ЦП нижче нормального і доопераційного рівнів – до $25,24 \pm 1,39$ і $27,07 \pm 1,73$ ум.од. відповідно через 6-7 та 13-14 днів після проведеного хірургічного втручання ($P_1 < 0,05-0,1$; $P_2 < 0,001-0,02$). У випадках декомпенсованого ОРОК спостерігали прогресивне зниження активності ЦП, яка сягала через 13-14 днів після операції дуже низького рівня $22,03 \pm 1,38$ ум.од. ($P_1 < 0,002$, $P_2 < 0,01$).

У хворих основної групи, на фоні введення препарату Церулоплазмін, активність ЦП сироватки крові при компенсованій формі ОРОК поступово зростала з $32,67 \pm 1,86$ ум.од. через 1-2 дні після операції до $36,31 \pm 1,09$ ум.од. через 13-14 днів, достовірно перевищуючи при цьому показники норми, доопераційного рівня і контрольної групи хворих ($P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,05$; $P_3 < 0,05$). При субкомпенсованій формі ОРОК активність ЦП в післяопераційному періоді знаходилась на рівні вихідних доопераційних даних, а після виконаного хірургічного втручання у хворих декомпенсованим ОРОК перебувала в рамках нижньої і верхньої межі норми, перевищуючи при цьому рівень показника у хворих контрольної групи ($P_3 < 0,01$).

Активність КА в крові здорових людей становить $11,87 \pm 0,91$ мгН₂О₂/мкл.

Таблиця 6.6

Активність церулоплазміну сироватки крові хворих на обструктивний рак ободової кишки

Показники	Статистичні показники	Здорові	До лікування	Після радикального хірургічного лікування					
				Без застосування церулоплазміну			На фоні церулоплазміну		
				Е т а п и о б с т е ж е н н я (д н і)					
				1-2	6-7	13-14	1-2	6-7	13-14
Церулоплазмін (ум. од.) при кишковій непрохідності I ст.	M	29,11	32,41	32,59	28,35	33,56	32,67	35,36	36,31
	±m	1,00	1,34	1,17	1,33	1,03	1,86	1,55	1,09
	P ₁		<0,1	<0,05	>0,1	<0,001	>0,1	<0,01	<0,001
	P ₂			>0,1	<0,05	>0,1	>0,1	>0,1	<0,05
	P ₃						>0,1	<0,01	<0,05
	n	10	16	9	9	9	9	9	9
Церулоплазмін (ум. од.) при кишковій непрохідності II ст.	M	29,11	35,58	33,13	25,24	27,07	33,69	31,50	33,33
	±m	1,00	1,23	1,52	1,39	1,73	1,40	1,36	1,66
	P ₁		<0,001	<0,05	<0,05	>0,1	<0,05	>0,1	<0,05
	P ₂			>0,1	<0,001	<0,02	>0,1	<0,05	>0,1
	P ₃						>0,1	<0,01	<0,05
	n	10	15	8	8	8	8	8	8
Церулоплазмін (ум. од.) при кишковій непрохідності III ст.	M	29,11	29,10	27,80	23,95	22,03	28,45	30,48	28,74
	±m	1,00	1,57	1,73	1,33	1,38	1,73	1,35	1,43
	P ₁		>0,1	>0,1	<0,01	<0,002	>0,1	>0,1	>0,1
	P ₂			>0,1	<0,05	<0,01	>0,1	>0,1	>0,1
	P ₃						>0,1	<0,01	<0,01
	n	10	10	8	8	8	9	9	9

P₁-вірогідність різниці показника з нормою; P₂-вірогідність різниці показників до і після хірургічного лікування; P₃-вірогідність різниці показників відповідних груп без і на фоні застосування церулоплазміну.

По мірі прогресування ОРОК активність ферменту зменшується сягаючи при декомпенсованій КН рівня $8,68 \pm 0,61$ ($P_1 < 0,05$) (Табл. 6.7).

Після проведеного хірургічного втручання у хворих ОРОК контрольної групи активність КА достовірно знижувалась до 6-7 доби спостереження при всіх формах ОРОК ($P_1 < 0,05-0,001$) і була нижчою доопераційного рівня на протязі 13-14 діб спостереження, зокрема у випадках декомпенсованої КН активність ферменту складала $6,56 \pm 0,64$ мгН₂О₂/мкл ($P_2 < 0,05$).

В післяопераційному періоді хворих на ОРОК з компенсованою КН на фоні введення ЦП активність КА в крові через 13-14 днів спостереження була вищою, ніж у здорових людей ($P_3 < 0,05$), а у хворих з субкомпенсованою і декомпенсованою обструкцією кишки – дещо нижчою, однак перевищувала показники контрольної групи ($P_3 < 0,05-0,01$).

Насиченість ТР сироватки крові залізом у здорових людей становила $0,173 \pm 0,004$ ум.од. (Табл. 6.8). В процесі прогресування ОРОК цей показник у хворих компенсованою КН був зниженим в порівнянні з нормою до $0,163 \pm 0,003$ ум.од., поступово зростаючи паралельно із ступенем КН, сягаючи рівня $0,193 \pm 0,005$ ум.од. ($P_1 < 0,01$) у хворих з декомпенсованою КН.

Після хірургічного втручання у хворих контрольної групи насиченість трансферину залізом продовжувала зростати протягом всього періоду спостереження після операції (1-14 дні) відповідно ступеню КН ($P_1 < 0,05-0,001$; $P_2 < 0,05-0,001$). У хворих з КН в стадії компенсації, які в післяопераційному періоді отримували ЦП, насиченість ТР залізом на 13-14 день після операції знаходилась на рівні нижньої межі норми ($0,167 \pm 0,005$ ум.од., $P_3 < 0,05$). У випадках суб- і декомпенсованої КН, на 13-14 день спостереження, насиченість ТР перевищувала показник норми ($P_1 < 0,01$), наближаючись при декомпенсованій КН до вихідного рівня і достовірно перевищуючи його при субкомпенсованій непрохідності ($P_2 < 0,05$). При цьому, у хворих основної групи насиченість ТР сироватки крові залізом у всі періоди спостереження була нижчою, ніж у хворих контрольної групи ($P_3 < 0,1-0,001$).

Таблиця 6.7

Активність каталази сироватки крові хворих на обструктивний рак ободової кишки

Показники	Статистичні показники	Здорові	До лікування	Після радикального хірургічного лікування					
				Без застосування церулоплазміну			На фоні церулоплазміну		
				Е т а п и о б с т е ж е н н я (д н і)					
				1-2	6-7	13-14	1-2	6-7	13-14
Каталаза (мгН ₂ О ₂ /мкл) при кишковій непрохідності I ст.	M	11,87	10,58	8,58	7,05	9,74	8,58	8,26	12,61
	±m	0,91	1,07	0,98	0,62	0,91	0,33	0,69	0,80
	P ₁		>0,1	<0,05	<0,001	>0,1	<0,01	<0,01	>0,1
	P ₂			>0,1	<0,02	>0,1	>0,1	<0,1	>0,1
	P ₃						>0,1	>0,1	<0,05
	n	10	16	9	9	9	9	9	9
Каталаза (мгН ₂ О ₂ /мкл) при кишковій непрохідності II ст.	M	11,87	8,16	8,05	7,35	7,13	8,42	8,50	9,37
	±m	0,91	0,42	0,83	0,63	0,70	0,69	0,31	0,81
	P ₁		<0,01	<0,01	<0,002	<0,002	<0,01	<0,001	<0,1
	P ₂			>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
	P ₃						>0,1	<0,05	<0,05
	n	10	15	8	8	8	8	8	8
Каталаза (мгН ₂ О ₂ /мкл) при кишковій непрохідності III ст.	M	11,87	8,68	7,02	6,20	6,56	7,19	8,17	9,86
	±m	0,91	0,61	0,34	0,77	0,64	0,55	0,44	0,55
	P ₁		<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,1
	P ₂			<0,05	<0,05	<0,05	<0,1	>0,1	>0,1
	P ₃						>0,1	<0,05	<0,01
	n	10	10	8	8	8	9	9	9

P₁-вірогідність різниці показника з нормою; P₂-вірогідність різниці показників до і після хірургічного лікування; P₃-вірогідність різниці показників відповідних груп без і на фоні застосування церулоплазміну.

Таблиця 6.8

Насиченість трансферину сироватки крові залізом у хворих на обструктивний рак ободової кишки

Показники	Статистичні показники	Здорові	До лікування	Після радикального хірургічного лікування					
				Без застосування церулоплазміну			На фоні церулоплазміну		
				Е т а п и о б с т е ж е н н я (д н і)					
				1-2	6-7	13-14	1-2	6-7	13-14
Насиченість трансферину залізом (ум. од.) при кишковій непрохідності I ст.	M	0,173	0,163	0,183	0,196	0,189	0,181	0,183	0,167
	±m	0,004	0,003	0,005	0,007	0,007	0,005	0,004	0,005
	P ₁		<0,1	>0,1	<0,05	<0,05	>0,1	>0,1	>0,1
	P ₂			<0,01	<0,002	<0,01	<0,02	<0,01	>0,1
	P ₃						>0,1	>0,1	<0,05
	n	10	16	9	9	9	9	9	9
Насиченість трансферину залізом (ум. од.) при кишковій непрохідності II ст.	M	0,173	0,177	0,187	0,225	0,232	0,187	0,200	0,193
	±m	0,004	0,004	0,005	0,009	0,010	0,006	0,005	0,004
	P ₁		>0,1	<0,05	<0,001	<0,001	<0,1	<0,01	<0,01
	P ₂			>0,1	<0,001	<0,001	>0,1	<0,01	<0,05
	P ₃						>0,1	<0,05	<0,01
	n	10	15	8	8	8	8	8	8
Насиченість трансферину залізом (ум. од.) при кишковій непрохідності III ст.	M	0,173	0,193	0,204	0,243	0,234	0,202	0,207	0,192
	±m	0,004	0,005	0,006	0,005	0,005	0,004	0,005	0,004
	P ₁		<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
	P ₂			>0,1	<0,001	<0,001	>0,1	<0,01	>0,1
	P ₃						>0,1	<0,001	<0,001
	n	10	10	8	8	8	9	9	9

P₁-вірогідність різниці показника з нормою; P₂-вірогідність різниці показників до і після хірургічного лікування; P₃-вірогідність різниці показників відповідних груп без і на фоні застосування церулоплазміну.

6.4. Показники перекисного окислення ліпідів і ендогенної інтоксикації

У здорових людей вміст ДК в сироватці крові становить $0,38 \pm 0,04$ ум.од. У хворих на ОРОК до лікування при компенсованій КН цей показник достовірно підвищувався до $0,60 \pm 0,04$ ум. од. ($P_1 < 0,001$), при субкомпенсованій КН – до $0,55 \pm 0,05$ ум.од. ($P_1 < 0,05$) і декомпенсованій – до $0,63 \pm 0,03$ ум.од. ($P_1 < 0,001$) (Табл. 6.9). Після проведеного хірургічного втручання у хворих ОРОК контрольної групи спостерігали прогресивне наростання концентрації ДК в сироватці крові не залежно від ступеня КН, до 6-7 дня спостереження ($P_2 < 0,05-0,001$). з його Через 13-14 днів після операції відмічали помірно недостовірне його зниження, однак перевищуючи вихідний рівень в 1,2 разу при компенсованій КН і в 1,5 разу – при декомпенсованій КН.

Після призначення хворим препарату ЦП в післяопераційному періоді показники ДК мали тенденцію до нормалізації при всіх формах КН, сягаючи при компенсованій і декомпенсованій КН рівня, нижчого за вихідний. Хоч рівні ДК на 13-14 день спостереження достовірно перевищували показники норми ($P_1 < 0,05-0,001$), проте вони були нижчими, ніж в контрольній групі хворих ($P_3 < 0,05-0,02$).

Концентрація МДА в сироватці крові здорових людей становить $3,69 \pm 0,27$ мкмоль/л. Наростання ступеня КН при ОРОК супроводжувалось зростанням рівня МДА з $4,87 \pm 0,36$ мкмоль/л ($P_1 < 0,05$) при компенсованій КН до $5,63 \pm 0,29$ мкмоль/л ($P_1 < 0,001$) у хворих з декомпенсованою КН (Табл. 6.10).

Після хірургічного відновлення прохідності кишечника, без застосування ЦП, у випадках компенсованої і субкомпенсованої КН показники МДА до 6-7 дня спостереження після операції зростали, з наступним зниженням до вихідного (при компенсованій КН) і дещо нижче (при субкомпенсованій КН) вихідного рівня.

Таблиця 6.9

Вміст дієнових кон'югатів в сироватці крові хворих на обструктивний рак ободової кишки

Показники	Статистичні показники	Здорові	До лікування	Після радикального хірургічного лікування					
				Без застосування церулоплазміну			На фоні церулоплазміну		
				Е т а п и о б с т е ж е н н я (д н і)					
				1-2	6-7	13-14	1-2	6-7	13-14
Дієнові кон'югати (ум. од.) при кишковій непрохідності I ст.	M	0,38	0,60	0,75	0,76	0,71	0,78	0,73	0,53
	±m	0,04	0,04	0,04	0,03	0,07	0,05	0,02	0,04
	P ₁		<0,001	<0,001	<0,001	<0,002	<0,001	<0,001	<0,05
	P ₂			<0,05	<0,01	>0,1	<0,02	<0,01	>0,1
	P ₃						>0,1	>0,1	<0,05
	n	10	16	9	9	9	9	9	9
Дієнові кон'югати (ум. од.) при кишковій непрохідності II ст.	M	0,38	0,55	0,73	0,86	0,66	0,78	0,70	0,50
	±m	0,04	0,05	0,05	0,11	0,05	0,04	0,03	0,04
	P ₁		<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
	P ₂			<0,05	<0,05	>0,1	<0,01	<0,05	>0,1
	P ₃						>0,1	<0,05	<0,05
	n	10	15	8	8	8	8	8	8
Дієнові кон'югати (ум. од.) при кишковій непрохідності III ст.	M	0,38	0,63	0,78	1,11	0,92	0,75	0,85	0,61
	±m	0,04	0,03	0,06	0,10	0,09	0,04	0,03	0,05
	P ₁		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
	P ₂			>0,1	<0,001	<0,02	<0,05	<0,001	>0,1
	P ₃						>0,1	<0,05	<0,02
	n	10	10	8	8	8	9	9	9

P₁-вірогідність різниці показника з нормою; P₂-вірогідність різниці показників до і після хірургічного лікування; P₃-вірогідність різниці показників відповідних груп без і на фоні застосування церулоплазміну.

Таблиця 6.10

Вміст малонового діальдегіду в сироватці крові хворих на обструктивний рак ободової кишки

Показники	Статистичні показники	Здорові	До лікування	Після радикального хірургічного лікування					
				Без застосування церулоплазміну			На фоні церулоплазміну		
				Е т а п и о б с т е ж е н н я (д н і)					
				1-2	6-7	13-14	1-2	6-7	13-14
Малоновий діальдегід (мкмоль/л) при кишковій непрохідності I ст.	M	3,69	4,87	5,05	6,34	4,95	5,30	5,38	3,83
	±m	0,27	0,36	0,30	0,35	0,33	0,45	0,37	0,39
	P ₁		<0,05	<0,01	<0,001	<0,05	<0,01	<0,01	>0,1
	P ₂			>0,1	<0,05	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
	P ₃						>0,1	<0,05	<0,05
	n	10	16	9	9	9	9	9	9
Малоновий діальдегід (мкмоль/л) при кишковій непрохідності II ст.	M	3,69	5,70	5,87	6,23	5,03	5,75	5,31	4,29
	±m	0,27	0,33	0,30	0,35	0,29	0,39	0,36	0,27
	P ₁		<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,01	>0,1
	P ₂			>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	<0,01
	P ₃						>0,1	<0,05	<0,05
	n	10	15	8	8	8	8	8	8
Малоновий діальдегід (мкмоль/л) при кишковій непрохідності III ст.	M	3,69	5,63	5,83	6,37	6,70	5,89	5,01	5,29
	±m	0,27	0,29	0,40	0,47	0,47	0,46	0,23	0,20
	P ₁		<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,002	<0,01	<0,001
	P ₂			>0,1	>0,1	<0,05	>0,1	>0,1	>0,1
	P ₃						>0,1	<0,05	<0,05
	n	10	10	8	8	8	9	9	9

P₁-вірогідність різниці показника з нормою; P₂-вірогідність різниці показників до і після хірургічного лікування;P₃-вірогідність різниці показників відповідних груп без і на фоні застосування церулоплазміну.

У хворих з декомпенсованою КН, навіть через 13-14 діб після хірургічного втручання, вміст МДА в сироватці крові в 1,2 разу був вищим, ніж до операції ($P_1 < 0,001$; $P_2 > 0,1$).

Післяопераційний період у основної групи хворих перебігав на фоні стійкої тенденції до нормалізації рівня МДА в сироватці крові. При компенсованій КН через 13-14 днів спостереження показник сягав верхньої межі норми, при субкомпенсованій КН опускався нижче вихідного рівня ($P_2 < 0,01$), а у хворих з декомпенсованою КН перебував в межах доопераційного рівня. Вміст МДА в сироватці крові на кінець спостереження у хворих основної групи, незалежно від ступеня КН, був достовірно ($P_3 < 0,05$) нижчим, ніж у хворих контрольної групи.

Вміст МСМ в сироватці крові здорових людей становить $0,24 \pm 0,01$ ум.од. У хворих на ОРОК цей показник зростає з $0,32 \pm 0,02$ ум.од. ($P_1 < 0,01$) при компенсованій КН до $0,45 \pm 0,02$ ум.од. ($P_1 < 0,001$) при декомпенсованій КН (Табл. 6.11).

Після хірургічного відновлення прохідності кишки у хворих контрольної групи, при компенсованій і субкомпенсованій КН, показники МСМ до 6-7 дня спостереження наростали ($P_2 < 0,05$), з тенденцією до зниження через 13-14 днів після операції. У випадках КН в стадії декомпенсації вміст МСМ поступово зменшувався з $0,60 \pm 0,04$ ум.од. через 1-2 дні до $0,55$ ум.од. через 13-14 днів після операції. На 13-14 день спостереження у всіх хворих контрольної групи концентрація МСМ в сироватці крові була достовірно вищою від такої у здорових людей ($P_1 < 0,01-0,001$).

У хворих, післяопераційний період яких перебігав на фоні довенозного введення ЦП, збільшення рівня МСМ в сироватці крові спостерігалось лише в перші 1-2 дні після операції з тенденцією до зниження в наступні терміни спостереження. На кінець спостереження цей показник був дещо ($P_2 > 0,1$) нижчим вихідного рівня, але достовірно нижчим у порівнянні з хворими, яким ЦП не призначали ($P_3 < 0,05$).

Таблиця 6.11

Вміст молекул середньої маси в сироватці крові хворих на обструктивний рак ободової кишки

Показники	Статистичні показники	Здорові	До лікування	Після радикального хірургічного лікування						
				Без застосування церулоплазміну			На фоні церулоплазміну			
				Е т а п и о б с т е ж е н н я (д н і)						
				1-2	6-7	13-14	1-2	6-7	13-14	
МСМ (ум.од.) при кишковій непрохідності I ст.	M	0,24	0,32	0,34	0,41	0,33	0,36	0,30	0,29	
	±m	0,01	0,02	0,02	0,03	0,02	0,03	0,04	0,03	
	P ₁		<0,01	<0,01	<0,001	<0,01	<0,01	<0,01	>0,1	>0,1
	P ₂			>0,1	<0,05	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
	P ₃						>0,1	<0,05	>0,1	
	n	10	16	9	9	9	9	9	9	
МСМ (ум.од.) при кишковій непрохідності II ст.	M	0,24	0,42	0,45	0,52	0,38	0,42	0,45	0,34	
	±m	0,01	0,03	0,03	0,03	0,04	0,03	0,02	0,03	
	P ₁		<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	
	P ₂			>0,1	<0,05	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	
	P ₃						>0,1	<0,05	<0,05	
	n	10	15	8	8	8	8	8	8	
МСМ (ум.од.) при кишковій непрохідності III ст.	M	0,24	0,45	0,60	0,55	0,55	0,60	0,48	0,42	
	±m	0,01	0,02	0,04	0,03	0,06	0,02	0,02	0,04	
	P ₁		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
	P ₂			<0,01	>0,1	>0,1	<0,001	>0,1	>0,1	
	P ₃						<0,1	<0,05	<0,05	
	n	10	10	8	8	8	9	9	9	

P₁-вірогідність різниці показника з нормою; P₂-вірогідність різниці показників до і після хірургічного лікування; P₃-вірогідність різниці показників відповідних груп без і на фоні застосування церулоплазміну.

6.5. Морфологічна і електронномікроскопічна структура печінки

Дослідження прижиттєвої будови печінки з допомогою світлової і електронної мікроскопії в динаміці розвитку і лікування обструкції ободової кишки дозволяє корелювати морфологічні і біохімічні зрушення і опрацювати патогенетично обґрунтовані способи їх корекції. Враховуючи те, що в умовах клініки одержати біоптат з печінки при ОРОК можливо лише в процесі виконання хірургічного втручання на органах черевної порожнини, що нами було використано, ми проаналізували також результати патогістологічного дослідження печінки за протоколами патологоанатомічного дослідження 26 хворих, які померли після операції з приводу цього захворювання. Прижиттєву структуру тканини печінки вивчено на біоптатах у 10 хворих на РОК, ускладнений I-III ступенями КН, одержаних під час виконання операцій по відновленню прохідності ОК.

Морфологічні зміни в паренхімі печінки у 26 хворих на ОРОК, які померли в післяопераційному періоді, були досить типовими і проявлялись розширенням центральних вен і капілярів, набряком тканини печінки, дисконплексацією часток та балок гепатоцитів, в цитоплазмі яких спостерігалось мутне набухання, дистрофічними змінами та вогнищевими некрозами, оточеними гістіо-лімфоцитарними інфільтратами. В половині випадків парні печінкові частки розділені сполучнотканинними переділками з формуванням циротичних змін. В усіх випадках виявлені помірно виражені ознаки внутрішньопечінкового холестазу з накопиченням білірубину у дрібних та великих гранулах гепатоцитів і зіркоподібних ретикулоендотеліоцитах та в міжклітинному просторі. Означені патологічні зміни відповідають так званому неспецифічному реактивному гепатиту [129]. Результати гістологічних досліджень біоптатів печінки, одержаних прижиттєво у хворих на ОРОК

показали, що характер патологічних змін в органі відповідає таким, які мали місце у померлих, що узгоджується з даними інших авторів [271].

При електронномікроскопічному дослідженні тканини печінки хворих, у яких РОК ускладнився компенсованою КН встановлено, що гепатоцити були різними за щільністю матрикса: одні з них виглядали світлими, інші – темними. При цьому, вираженість дистрофічних змін внутрішньоклітинних органел була більшою в клітинах з світлим матриксом. В більшості паренхіматозних клітин наявні ознаки жирової дистрофії, про що свідчить велика кількість ліпідних включень в цитоплазмі. Вони були різної величини, овальної чи неправильної форми і зливаючись між собою, сягали іноді велетенських розмірів (Рис. 6.1). Поряд з цим, в цитоплазмі практично всіх гепатоцитів є великі поля пухко розміщених гранул глікогену, що заповнюють спорожнілі ділянки цитоплазми, або розташовуються в місцях локалізації органел. Ядра гепатоцитів різних розмірів, часто неправильної форми. Більшість з них містять щільне ядерце, зміщене до периферії, або рідше розташоване в центральній частині ядра. Гетерохроматин утворює щільні великі скупчення біля ядерної мембрани і дрібніші, які розкидані по нуклеоплазмі.

Зерниста ЕС в гепатоцитах проявляється у вигляді великої кількості коротких, вкритих рибосомами каналців, або розширених цистерн, що утворюють порожнини з електроннопрозорим вмістом. Вони обмежені мембраною, яка практично позбавлена рибосом. Нерідко, особливо в навколоядерних зонах, спостерігаються невеликі паралельні скупчення каналців ЗЕС (Рис. 6.2). Кількість незернистої ЕС різко зменшена. Спостерігаються поодинокі набряклі везикули в темних гепатоцитах, що локалізуються в місцях нагромадження глікогену. Комплекс Гольджі в більшості клітин не визначається. В деяких гепатоцитах виявлено частково лізовані цистерни комплексу Гольджі на біліарному полюсі клітини, що розташовані безпосередньо біля жовчних каналців. Мітохондрії в темних гепатоцитах незначно набряклі, округлої чи видовженої форми (Рис. 6.1).

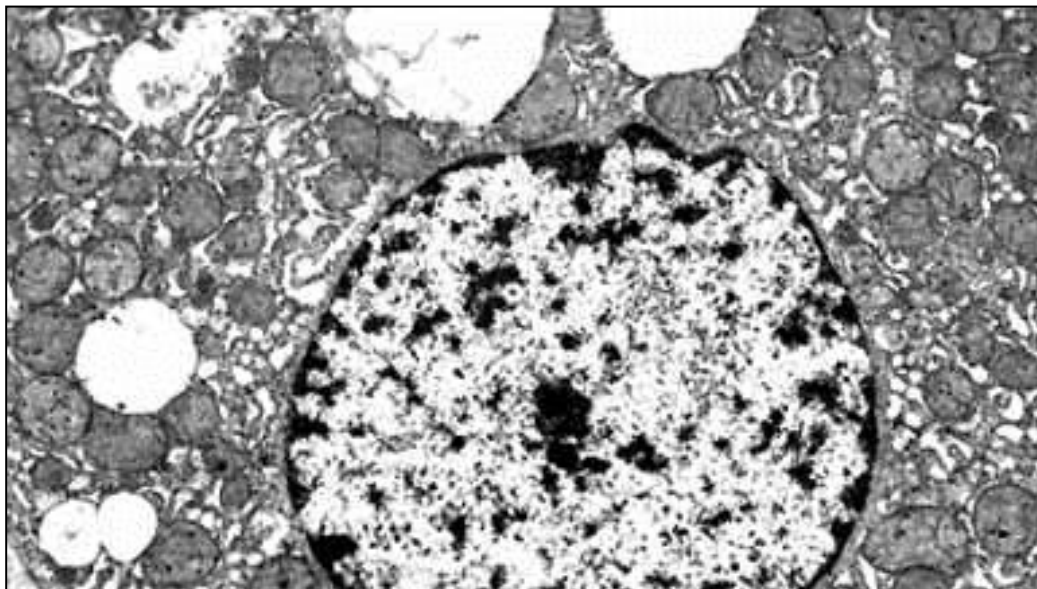


Рис. 6.1. Фрагмент цитоплазми гепатоцита хворої Ц., 79 років з РОК $T_4N_2M_0$, ускладненим компенсованою КН. Карта стаціонарного хворого № 412/00. Ядро темного гепатоцита (1). Округлі мітохондрії з електроннощільним матриксом (2). Розширення і вакуолізація ЗЕС (3). Ліпідні включення різних розмірів в цитоплазмі (4); $\times 4\ 000$.

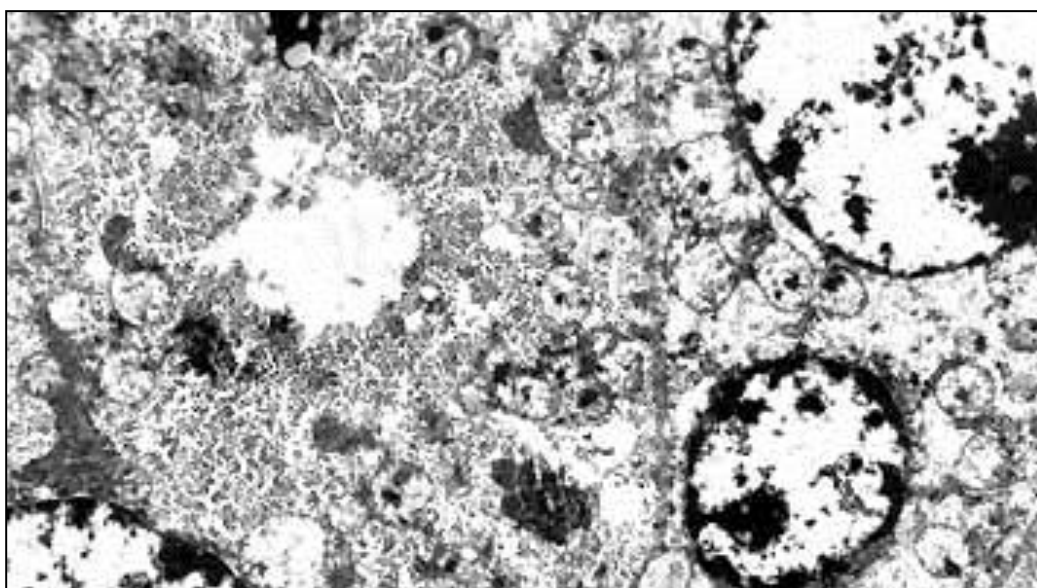


Рис. 6.2. Фрагменти цитоплазми гепатоцитів хворої Ц., 79 років з РОК $T_4N_2M_0$, ускладненим компенсованою КН. Карта стаціонарного хворого № 412/00. Ядра світлих гепатоцитів (1) з периферично розташованими ядерцями (2) і щільними скупченнями гетерохроматину (3). Лізисом крист і електроннощільні включення в мітохондріях (4). Скупчення каналців ЗЕС (5). Поля гранул глікогену (6), ліпідні включення (7). Потовщені міжклітинні мембрани (8); $\times 3\ 300$.

Мітохондріальний матрикс середньої і високої електроннооптичної щільності. Кількість крист невелика, вони вузькі, короткі і розташовуються в органелі радіально. В багатьох мітохондріях кристи дезорганізовані або взагалі не проглядаються. В матриксі більшості мітохондрій виявляються дрібні електроннощільні гранули сполук кальцію і фосфору. Мітохондрії світлих гепатоцитів характеризуються більше вираженими деструктивними змінами. Вони набряклі з електронноосвітлим матриксом, кристи в них зруйновані. Більшість органел містять одне або декілька крупних електроннощільних включень. В багатьох випадках мітохондрії наполовину або повністю зруйновані, в останньому випадку спостерігаються лише округлі порожнини, заповнені тонкогранулярною субстанцією, що представляє собою рештки лізованих органел.

Між окремими гепатоцитами наявні відкладання гіаліну, при цьому межі між сусідніми клітинами виглядають значно потовщеними і ущільненими. Місцями мембрани клітин утворюють інвагінації і тоді між ними з'являються щілини. Простори Діссе різко звужені, заповнені мікрворсинками і електроннощільною гіаліновою субстанцією (Рис. 6.3). В ряді випадків виявлені масивні розростання колагенових і ретикулярних волокон в межах просторів Діссе, які поширюються і на міжклітинні проміжки.

Кількість жовчних капілярів зменшена. В більшості вони обмежені мембранами 3-4 гепатоцитів, причому десмосоми не завжди чітко візуалізуються. Просвіт синусоїдів заповнений набряклими зруйнованими клітинами, клітинним детритом, макрофагами, що містять велику кількість фагоцитованого матеріалу у вигляді складних фаголізосом і мультивезикулярних тілець (Рис. 6.4). Ендотеліальні клітини синусоїдів різко атрофовані і часто знаходяться в стані некробіозу, так що вміст синусоїдів на обширних ділянках безпосередньо контактує з поверхнею гепатоцитів.

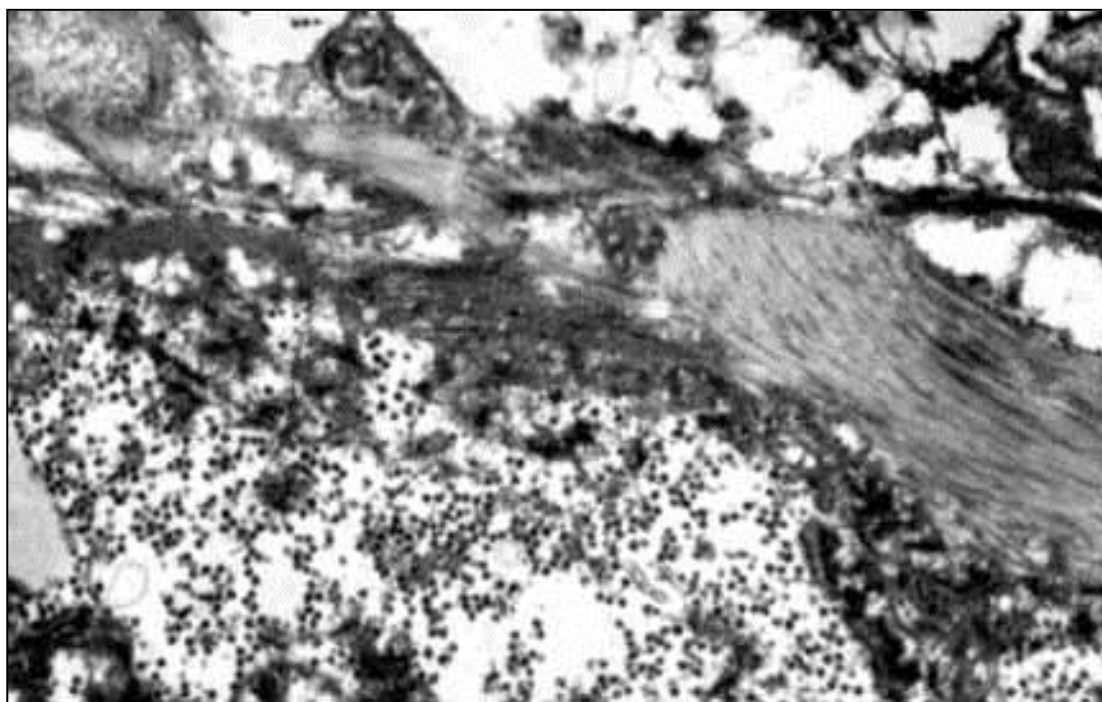


Рис. 6.3. Гіалінізація простору Діссе (1) з розростанням волокон сполучної тканини (2). Клітинний детрит в просвіті синусоїда (3). Зерна глікогену в цитоплазмі гепатоцита (4). Хвора С., 59 років з РОК $T_2N_0M_0$, ускладненим компенсованою КН. Карта стаціонарного хворого № 375/00; $\times 10\ 000$.

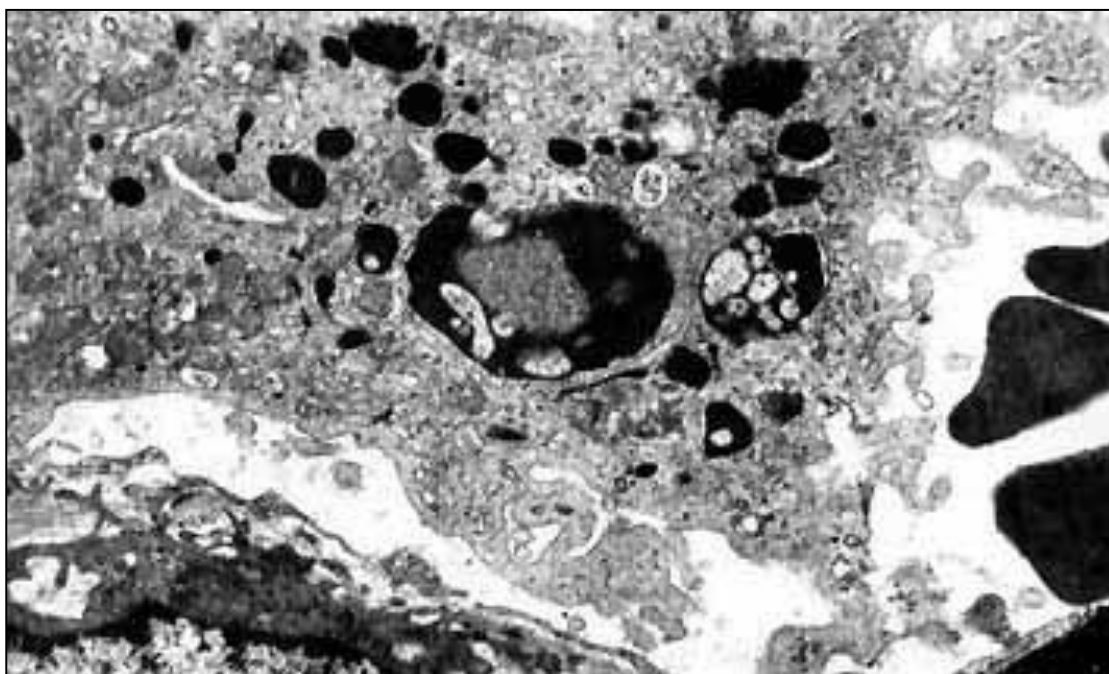


Рис. 6.4. Макрофаг крові з великою кількістю фагоцитованого матеріалу в синусоїді печінки. Хвора С., 59 років з РОК $T_2N_0M_0$, ускладненим компенсованою КН. Карта стаціонарного хворого № 375/00; $\times 5\ 700$.

У хворих на РОК, ускладнений субкомпенсованою КН, при електронномікроскопічному дослідженні майже всі гепатоцити виглядають спустошеними в результаті утворення великих електроннопрозорих просторів, в яких зрідка зустрічаються залишки зруйнованих органел, поодинокі гранули глікогену, жирові включення, частіше невеликі, і тонкогранулярна субстанція.

Ядра більшості клітин округлі, дещо набряклі з просвітленим матриксом. Хроматин утворює агрегати різних розмірів, що розкидані по нуклеоплазмі. Часто спостерігаються грубі скупчення маргінованого хроматину. В таких випадках зовнішня мембрана ядра не візуалізується. Ядерця, що наявні лише в ядрах поодиноких гепатоцитів, зміщені на периферію. Часто спостерігаються клітини з пікнотичним або зруйнованим ядром (Рис. 6.5). Мітохондрії набряклі, округлі, іноді неправильної форми. Матрикс їх просвітлений або середньої електроннооптичної щільності. Крісти короткі, представлені в невеликій кількості, або відсутні взагалі. Нерідко спостерігається лізис зовнішньої мітохондріальної мембрани, при цьому органела частково чи повністю руйнується. В багатьох клітинах на місці зруйнованих мітохондрій спостерігаються електроннопрозорі простори або мієлінові тільця. В цитоплазмі частини гепатоцитів можна спостерігати велику кількість фаголізосом, які містять жирові включення. Первинні лізосоми зустрічаються дуже рідко.

ЗЕС у вигляді коротких розширених каналців, розкидана в навколоядерних зонах і у місцях розташування органел. Паралельні її скупчення, властиві для печінкових клітин в нормі, відсутні. НЕС і комплекс Гольджі в клітинах виявити не вдалось.

Характерною ультраструктурною особливістю печінкових клітин є різке потовщення мембран сусідніх гепатоцитів (Рис. 6.6). Природа даного явища не зовсім зрозуміла. Можливо, це відбувається внаслідок відкладання гіаліну, що призводить до роз'єднання паренхіматозних клітин між собою і з системою синусоїдів. Жовчні капіляри, обмежені десмосомами, спадаються, в результаті чого їх просвіт повністю заповнюється мікрворсинками.

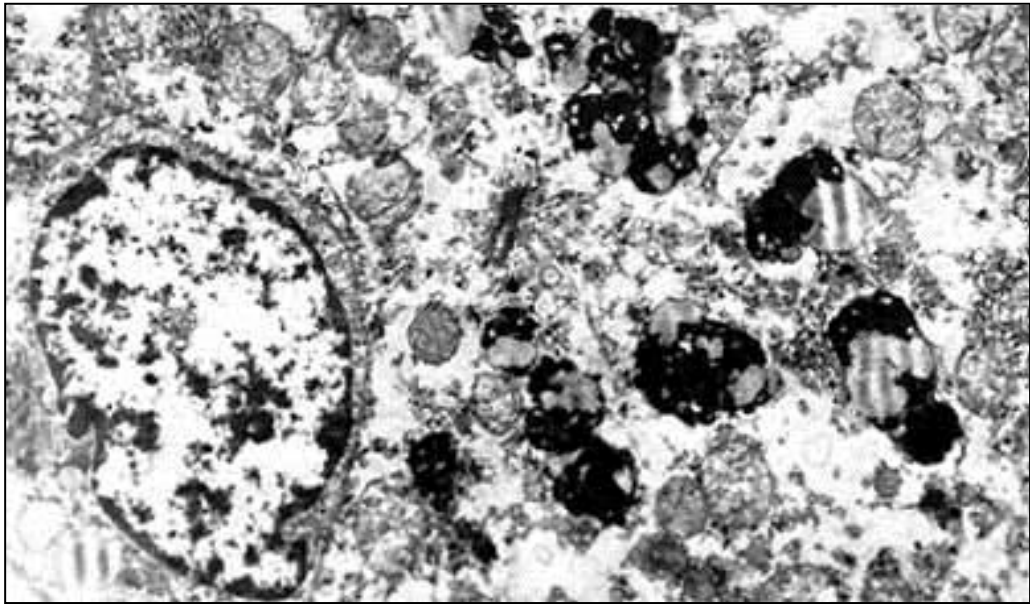


Рис. 6.5. Фрагмент цитоплазми гепатоцита хворої Г., 57 років з РОК $T_4N_2M_0$, ускладненим субкомпенсованою КН. Карта стаціонарного хворого № 3768/00. Пікнотичне ядро гепатоцита (1). Складні фаголізосоми, що містять жирові включення (2). Набряклі мітохондрії з явищами кристалізу (3). Залишки зруйнованих органел в цитоплазмі (4); $\times 4000$.

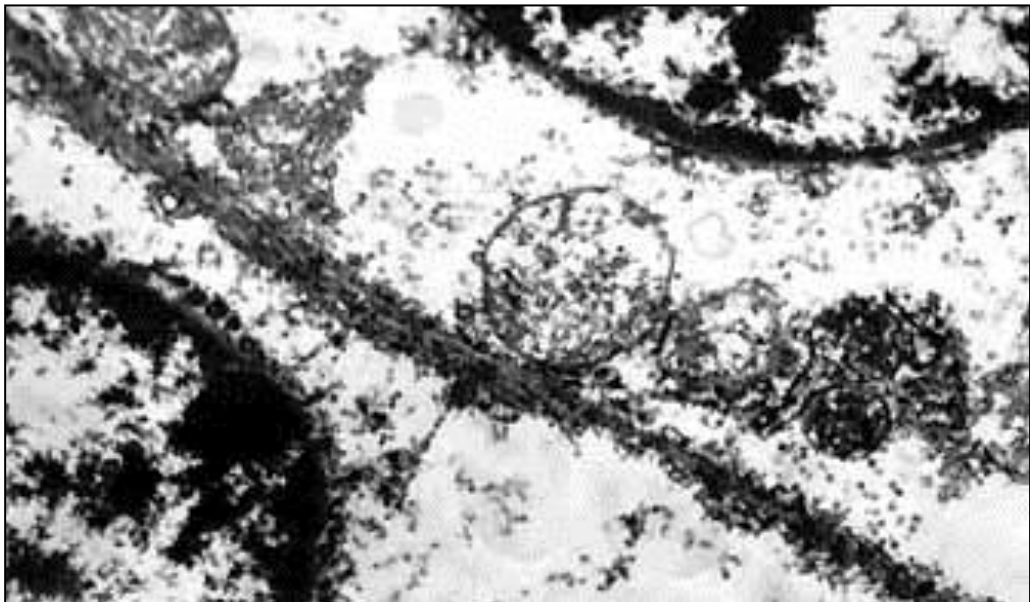


Рис. 6.6. Фрагменти гепатоцитів хворого К., 73 років з РОК $T_3N_0M_0$, ускладненим субкомпенсованою КН. Карта стаціонарного хворого № 106/01. Різке потовщення мембран сусідніх гепатоцитів (1). Грубі пристінкові скупчення гетерохроматину в ядрах (2). Мітохондрії на різних стадіях лізису (3). Цитоплазма клітин спустошена (4); $\times 10\ 000$.

Некробіоз торкається не тільки частини гепатоцитів, але також ендотеліальних і купферівських клітин синусоїдів, які представлені довгими вузькими відростками, заповненими речовиною середньої електроннооптичної щільності (Рис. 6.7). Крім напівзруйнованих мітохондрій, інших органел в них виявити не вдалося. В цитоплазмі частини ендотеліоцитів наявна велика кількість дрібних піноцитозних міхурців. Простори Діссе як такі відсутні, замість них можна спостерігати порожнини, що спалились, і заповнені електроннощільною субстанцією. В синусоїдах знаходяться великі скупчення, що займають всю їх площу і представляють собою зруйновані еритроцити, гранулоцити і клітинний детрит. Більшість клітин печінки знаходяться не тільки в глибокому дистрофічному стані, але і в стані некробіозу, що скоріше всього може призвести до їх загибелі і розвитку некротичного процесу в печінці.

При вивченні ультратонкої структури печінки у хворих на РОК, що ускладнився декомпенсованою КН, виявлено різко виражені дистрофічні і в більшій мірі некробіотичні зміни всіх складових елементів паренхіми органа.

Ядра гепатоцитів зменшені в розмірах, неправильної форми, знаходяться в стані пікнозу з електроннопрозорою центральною частиною і електроннощільним пристінковим хроматином (Рис. 6.8). Оболонка ядра переважно не проглядається. Плазматичні мембрани гепатоцитів не визначаються. Цитоплазма печінкових клітин не містить властивих для неї в нормі органел, а заповнена набряклими мітохондріями, що втратили свою будову і мають вигляд округлих утворів, часто позбавлених цілісної мембрани. Деякі дистрофічно змінені мітохондрії містять великі електроннощільні включення. Розширені цистерни, можливо ЗЕС, зливаються між собою з утворенням електроннопрозорих порожнин. Тільки в окремих клітинах присутні поодинокі вкорочені і дезорганізовані канальці ЗЕС, що вкриті рибосомами. Крім жирових включень різних розмірів, які місцями зливаються між собою, інших внутрішньоклітинних органел ідентифікувати не вдалося.

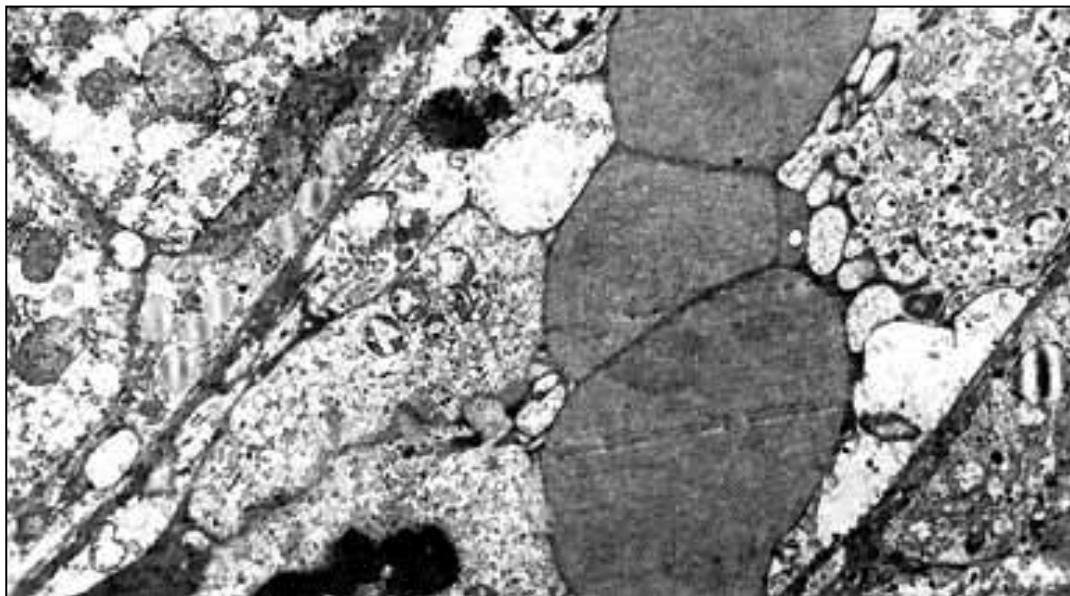


Рис. 6.7. Еритроцити (1) і залишки зруйнованих клітин (2) в просвіті синусоїда. Дистрофічно змінені ендотеліальні клітини (3). Ущільнення і звуження просторів Діссе (4) печінки хворого К., 73 років з РОК $T_3N_0M_0$, ускладненим субкомпенсованою КН. Карта стаціонарного хворого № 106/01; $\times 4\ 000$.

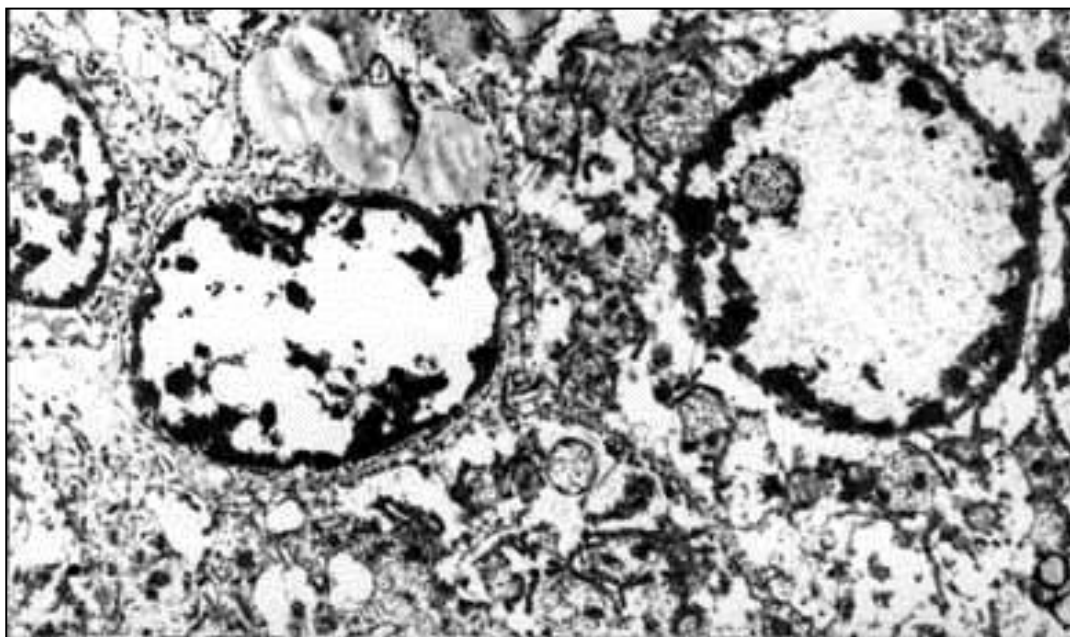


Рис. 6.8. Фрагменти цитоплазми гепатоцитів хворої П., 62 років з РОК $T_3N_0M_0$, ускладненим декомпенсованою КН. Карта стаціонарного хворого № 3482/00. Ядра гепатоцитів в стані пікнозу (1). Фрагментація і вакуолізація елементів ЗЕС (2). Напівзруйновані і зруйновані мітохондрії (3). Ліпідні включення в цитоплазмі (4); $\times 8\ 300$.

Кількість глікогену в гепатоцитах різко зменшена аж до повної його відсутності в більшості клітин.

Жовчні каналці відсутні і замість них спостерігаються порожнини, що спались, і заповнені електроннощільною субстанцією. Простори Діссе зруйновані, а мікроворсинки, що обмежують їх з боку гепатоцита, залишилися у вигляді коротких електроннощільних утворів, які вже не зв'язані з клітинною поверхнею (Рис. 6.9). Більшість ендотеліальних і купферівських клітин без ознак функціональної активності і знаходяться в стані некробіозу або некрозу. Просвіт синусоїдів заповнений еритроцитами, залишками гепатоцитів і клітин ендотелію. Тканина печінки даної групи хворих вже втратила властиву для неї ультраструктуру, печінкові клітини знаходяться в стані глибокого некробіозу і некрозу і повністю втратили свої функціональні властивості.

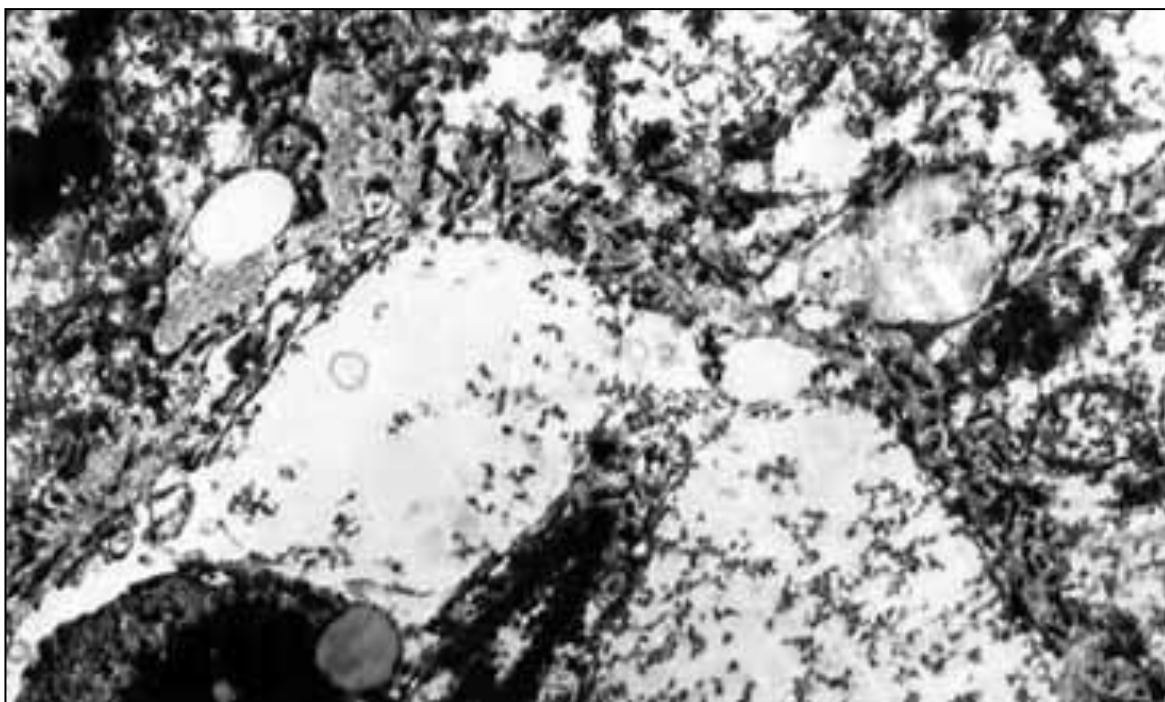


Рис. 6.9. Зруйнований простір Діссе, в якому мікроворсинки не зв'язані з поверхнею гепатоцита (1). Некробиоз ендотеліальних клітин (2). Хвора П., 62 років з РОК $T_3N_0M_0$, ускладненим декомпенсованою КН. Карта стаціонарного хворого № 3482/00; $\times 8\ 300$.

6.6. Безпосередні результати хірургічного лікування хворих на обструктивний рак ободової кишки

Детальна інформація про кількість прооперованих хворих і характер проведених хірургічних втручань викладена у табл. 6.12.

Таблиця 6.12

Характер проведених оперативних втручань у хворих на ОРОК

Характер операцій	Підгрупи хворих							
	А		Б		В		Г	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. Радикальні операції								
Правобічна геміколектомія	11	25,0	12	24,5	-	-	-	-
Резекція поперечноободової кишки	-	-	1	2,0	-	-	-	-
Лівобічна геміколектомія	4	9,1	7	14,3	-	-	-	-
Резекція сигмовидної кишки	7	15,9	4	8,2	-	-	-	-
Резекція ректосигмовидного відділу	9	20,5	15	30,6	-	-	-	-
Операція Гартмана	6	13,6	6	12,2	-	-	-	-
Комбіновані операції	7	15,9	4	8,2	-	-	-	-
2. Симптоматичні операції								
Обхідні анастомози	-	-	-	-	9	50,0	12	50,0
Колоностомії	-	-	-	-	9	50,0	11	45,8
Діагностична лапаротомія	-	-	-	-	-	-	1	4,2
Всього	44	100,0	49	100,0	18	100,0	24	100,0

Хворі, включені до підгруп А і Б, були прооперовані радикально, а ті, що

увійшли до складу підгруп В і Г, перенесли симптоматичні хірургічні втручання. Хворим підгруп А і В в перші 5-7 днів післяопераційного періоду, на фоні стандартної інфузійно-трансфузійної терапії, довенозно вводили препарат ЦП, тоді як в підгрупах Б і Г ЦП не призначався.

Як видно з таблиці, радикальні операції найбільш часто полягали у виконанні правобічної геміколектомії, резекцій ректосигмовидного відділу ОК і сигмовидної кишки, а при симптоматичному лікуванні з однаковою частотою виконували обхідні анастомози і кононостомії.

Обсяг і характер операції остаточно визначався після детальної інтраопераційної ревізії, за основу якої взяті такі критерії, як ступінь КН, поширення пухлини в стінці кишки, її рухомість, відношення до суміжних органів, ураження регіонарних лімфовузлів та віддалених органів. Враховували також ступінь ЕІ, вік пацієнтів і наявність у них тяжких супутніх захворювань.

Радикальні операції при локалізації обтуруючих просвіт пухлин в правій половині ОК, незалежно від ступеня КН, полягали в правобічній геміколектомії з одномоментним відновленням прохідності кишки. В підгрупі А з 13 хворих на ОРОК правобічної локалізації 11 осіб перенесли правобічну геміколектомію з відновленням прохідності ОК шляхом інвагінаційно-клапанного ілеотрансверзоанастомозу за Г.В. Бондарем [25]. Двом хворим виконали комбіновану геміколектомію з красвою резекцією правої долі печінки і резекцією сигмовидної кишки. На фоні призначення ЦП після правобічної геміколектомії від гострої серцево-судинної недостатності помер один хворий (7,8%), післяопераційні ускладнення виникли у трьох хворих (23,1%).

З 13 хворих контрольної підгрупи Б, які мали правосторонню локалізацію пухлини, 12 перенесли правобічну геміколектомію і 1 хворий – комбіновану правобічну геміколектомію з резекцією м'язів передньої черевної стінки. У 11 хворих прохідність ОК відновлювали шляхом анастомозу за Г.В. Бондарем і в 2-ох – ізоперистальтичним анастомозом кінець-в-кінець. В післяопераційному періоді померли 2 хворих (15,4%) – після правобічної геміколектомії від неспроможності швів анастомозу і після комбінованого хірургічного втручання

від тромбоемболії легеневої артерії. Післяопераційні ускладнення виникли у 5 хворих (38,5%).

При пухлинах лівої половини ОК, у випадках декомпенсованої і тривалої субкомпенсованої КН на фоні виражених ознак ЕІ, надавали перевагу двохетапним оперативним втручанням з накладанням на першому етапі розвантажувальних колостом. Другий етап проводили через 3 – 4 тижні після відповідної корекції метаболічних порушень і морфофункціонального стану печінки, яка в підгрупі хворих А включала призначення препарату ЦП. Він полягав у радикальному видаленні пухлини і відновленні прохідності ОК, або ж тільки у відновленні прохідності кишки після операцій типу Гартмана. Одномоментне відновлення цілісності травного каналу виконували здебільшого при ускладненні ОРОК компенсованою КН, а також при субкомпенсованій КН без явищ вираженої ЕІ.

В підгрупі хворих А на ОРОК перший етап двохетапних радикальних операцій було виконано у 16 осіб, з яких 5 мали субкомпенсовану і 11 – декомпенсовану КН. З них операцію Гартмана було проведено у 6 хворих (5 з декомпенсованою КН і 1 – з субкомпенсованою КН). В подальшому другий етап операції було виконано у 12 хворих. Чотирьом хворим після операції Гартмана цілісність кишкової трубки не відновлювали. Післяопераційні ускладнення при виконанні 2-етапних операцій в даній підгрупі хворих склали 25,0%. Помер 1 (6,3%) хворий від гнійного перитоніту після операції Гартмана.

В підгрупі хворих Б перший етап радикальної операції перенесли 19 хворих. З них пухлину видалили на першому етапі у 9 осіб: обструктивні резекції сигмовидної кишки і ректосигмовидного кута було проведено у 6 хворих (3 з компенсованою і 3 з декомпенсованою КН), поперечноободової кишки – у 1 хворого з декомпенсованою КН і комбіновану резекцію сігми з резекцією тонкої кишки виконали у 2-ох випадках при суб- і декомпенсованій КН. Другий етап операції провели у 15 хворих. Трьом хворим після операції Гартмана реконструктивну операцію не виконували. Після першого етапу на фоні наростаючої поліорганної недостатності помер 1 (5,3%) хворий з

декомпенсованою КН, якому виконали резекцію поперечноободової кишки. Післяопераційні ускладнення констатовано у 10 хворих (52,6%).

Одномоментне видалення обтуруючої просвіт пухлини лівої половини ОК з формуванням первинного міжкишкового анастомозу в підгрупі хворих А було проведено у 15 хворих, з яких у 9 спостерігали явища компенсованої КН і у 6 – субкомпенсованої КН. У 4-ох хворих операції мали комбінований характер і супроводжувались оваректомією чи резекцією тонкого кишечника. В післяопераційному періоді померли 2 (13,3%) хворих, з яких один – на фоні вираженої наростаючої поліорганної недостатності після комбінованої резекції поперечно-ободової кишки, а інший – від тромбоемболії легеневої артерії після резекції сигмовидної кишки. Післяопераційні ускладнення спостерігали у 7 (46,7%) хворих. В підгрупі хворих Б подібні операції було виконано у 17 осіб, з яких у 8 були явища компенсованої КН і у 9 – субкомпенсованої КН. Комбінованим було одне оперативне втручання, яке полягало в резекції сігми з аднексектомією. В післяопераційному періоді 4 (23,5%) хворих після резекції ректосигмовидного кута померли, при чому в 3-ох випадках смерть наступила на фоні прогресуючої поліорганної недостатності, а в одному – при явищах післяопераційного гнійного перитоніту. Післяопераційні ускладнення виникли у 10 (58,8%) хворих.

Симптоматичні операції проводили виключно з метою усунення чи запобігання прогресування у хворих явищ КН при наявності віддалених метастазів або значному місцевому поширенні пухлинного процесу, яке унеможливило хірургічне його видалення. При локалізації пухлини в дистальному відділі сігми і ректосигмовидному куті операції полягали у накладанні декомпресивних колостом, частка яких в підгрупі хворих В склала 50,0%, а в підгрупі хворих Г – 45,8%. При ураженні злоякісним процесом проксимальних відділів ОК накладали обхідні анастомози, які склали в підгрупах хворих В і Г по 50,0%. У одної хворої з пухлиною поперечноободової кишки, що проростала в заочеревинний простір, при явищах компенсованої КН, було проведено лапаротомію і дронування черевної порожнини без накладання

стом чи анастомозів.

Характеристика ускладнень і рівня летальності після радикальних і симптоматичних операцій, без і на фоні призначення в післяопераційному періоді препарату ЦП, відображена в табл. 6.13.

Таблиця 6.13

Характер післяопераційних ускладнень і
рівень летальності хворих на ОРОК

Післяопераційні ускладнення	Підгрупи хворих								P _{AB}	P _{BГ}
	А		Б		В		Г			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Всього прооперовано	44		49		18		24		-	-
Гостра серцево-судинна недостатність	1	2,3	1	2,0	2	11,1	-	-	>0,1	>0,05
Пневмонія	1	2,3	-	-	1	5,6	2	8,3	>0,1	>0,05
Деліріозні розлади свідомості	1	2,3	1	2,0	-	-	-	-	>0,1	-
Часткова неспроможність міжкишкового анастомозу	-	-	2	4,1	-	-	-	-	>0,05	-
Повна неспроможність анастомозу	-	-	1	2,0	-	-	1	4,2	>0,1	>0,1
Гнійний перитоніт	1	2,3	3	4,1	-	-	-	-	<0,05	-
Абсцес в черевній порожнині	1	2,3	1	2,0	-	-	1	4,2	>0,1	>0,1
Тромбоемболія легеневої артерії	1	2,3	1	4,1	1	5,6	2	8,3	>0,1	>0,05
Нагноєння лапаротомної рани	4	9,1	7	14,3	3	16,7	5	20,8	>0,05	>0,1
Анастомозит	2	4,5	-	-	-	-	-	-	>0,05	-
Поліорганна недостатність	2	4,5	4	8,2	3	16,7	6	25,0	<0,05	<0,05
Було ускладнень	14	31,8	21	42,9	10	55,6	17	70,8	<0,05	<0,05
Післяопераційна летальність	4	9,1	7	14,3	5	27,8	9	37,5	<0,05	>0,05

Після застосування ЦП частота післяопераційних ускладнень в групі радикально прооперованих хворих знизилась в 1,3 разу – від 42,9% в контрольній підгрупі до 31,8% в основній, зокрема гнійно-септичних – в 2,1

рази. Подібна закономірність спостерігалась і в групі хворих, які перенесли симптоматичні операції, де частота післяопераційних ускладнень в основній підгрупі була в 1,3 разу нижчою, ніж в контрольній (55,6% проти 70,8%), а гнійно-септичні ускладнення виникали в 1,7 разу рідше. Заслужує уваги те, що у хворих, які отримували ЦП, не було зареєстровано жодного випадку повної чи часткової неспроможності швів анастомозу. Явища вираженої поліорганної недостатності в післяопераційному періоді при застосуванні препарату ЦП спостерігались в 1,5-1,8 разу рідше, ніж у пацієнтів контрольних підгруп.

Зменшення кількості і тяжкості післяопераційних ускладнень у хворих, яким призначали ЦП, позначилось також на показнику післяопераційної летальності, який у радикально прооперованих хворих склав 9,1% в основній підгрупі проти 14,3% в контрольній, а у симптоматично прооперованих хворих – відповідно 27,8% проти 37,5%. Слід відмітити, що в підгрупах хворих “Б” і “Г”, які не отримували ЦП, летальність відповідно в 4 (57,1%) і 6 (66,7%) випадках наступала на фоні прогресуючої поліорганної недостатності, тоді як в підгрупах “А” і “В” поліорганна недостатність зумовила летальний наслідок захворювання відповідно у одного (25,0%) з чотирьох і у двох (40,0%) з п’яти померлих.

При аналізі тривалості перебування хворих в стаціонарі встановлено, що після виконання радикальних операцій в основній підгрупі хворих вона склала 17,2, а в контрольній – 19,5 ліжко-днів, а при симптоматичних – 13,8 проти 15,9 ліжко-днів відповідно. Статистично достовірної різниці при цьому не відмічено.

Отже, застосування в післяопераційному періоді у хворих на ОРОК препарату ЦП дозволило знизити частоту післяопераційних ускладнень і летальності, а також скоротити середній термін перебування хворих в стаціонарі після проведених оперативних втручань.

Таким чином, в межах однорідних за ступенем КН підгруп радикально прооперованих хворих більше виражені патологічні зсуви біохімічних

показників спостерігали після виконання великих за об'ємом одноетапних хірургічних втручань з первинним відновленням безперервності товстої кишки. Враховуючи виявлені нами прогресуючі зміни вищевказаних біохімічних показників і морфологічної структури печінки в залежності від ступеня КН вважаємо за доцільне надавати перевагу проведенню у курабельних хворих на ОРОК з декомпенсованою чи тривалою субкомпенсованою КН двохетапних хірургічних втручань з формуванням на першому етапі розвантажувальних колостом і наступною комплексною корекцією морфофункціонального стану печінки в поєднанні з препаратом ЦП. Після стабілізації функціональних показників гомеостазу, здебільшого через 3-4 тижні після першого етапу, виконувати другий етап радикального хірургічного втручання з видаленням пухлини і одночасним відновленням прохідності ОК.

Таким чином, проведені нами дослідження, результати яких викладені в даному розділі, дозволяють зробити наступні висновки:

- розвиток і прогресування ОРОК у хворих супроводжуються погіршенням печінкових проб (АРГ, ПХЕ, ЛФ), які свідчать про руйнування мембран гепатоцитів і їх субклітинних структур, різке пригнічення білоксинтезуючої, сечовиноутворюючої функцій печінки і явища холестазу, що короткочасно поглиблюються після проведення хірургічного втручання і не нормалізуються до 13-14 дня післяопераційного періоду;
- на фоні погіршення функціонального стану печінки у хворих на ОРОК в до- і післяопераційному періоді відбувається зниження резервів ферментної ланки антиоксидантного захисту організму (КА, ЦП, ТР) і наростання явищ ЕІ і ПОЛ (МСМ, ДК і МДА), що вимагають відповідної корекції в післяопераційному періоді;
- патологічні зміни ультраструктурної організації клітин паренхіми печінки у хворих на ОРОК поглиблюються із зростанням ступеня КН і свідчать про розвиток глибоких дистрофічних, некробіотичних змін в гепатоцитах і часткову або повну втрату їх функціональних властивостей, що узгоджується з результатами біохімічних досліджень;

- хворим з декомпенсованою чи тривалою субкомпенсованою непрохідністю ободової кишки ракового генезу доцільно проводити двохетапні хірургічні втручання з формуванням на першому етапі розвантажувальних колостом і наступною корекцією морфофункціонального стану печінки в поєднанні з препаратом церулоплазмін і тільки після стабілізації функціональних показників, через 3-4 тижні після першого етапу, проводити радикальне оперативне втручання;
- включення препарату ЦП в дозі 2 мг/кг в схему дезінтоксикаційної терапії у хворих на ОРОК в ранньому післяопераційному періоді сприяє покращенню морфофункціонального стану печінки, збільшенню функціональних резервів системи антиоксидантного захисту, що веде до зниження ЕІ і покращення безпосередніх результатів хірургічного лікування.

Основні наукові результати розділу опубліковано в працях: [44, 45, 46, 47].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз медичної документації хворих на РОК в Івано-Франківській області за період 1989-1999 рр. показав, що захворюваність і смертність населення області, як і по Україні, зберігає тенденцію до неухильного зростання показників [68, 135]. Хоч показники смертності і захворюваності від РОК в області нижчі від таких по державі, проте темп їх росту за останнє десятиріччя набагато вищий. В 1999 році порівняно 1989 роком кількість хворих з вперше виявленим РОК зростає на 25,7% а смертність збільшилась на 31,6% проти 15,8% та 15,3% відповідно по Україні [121].

Паралельно з збільшенням кількості хворих на РОК виявлене зростання показника летальності до 1 року після встановлення діагнозу з 39,3% в 1989 році до 47,8% в 1999 році, що відповідає такій же тенденції по Україні [68, 121]. Це зумовлено високою питомою вагою в структурі РОК хворих з IV стадією захворювання – в середньому $48,2 \pm 1,5\%$.

З 1547 хворих, облікованих в ООД, 764 (49,4%) звернулись в лікувальні заклади з приводу ОРОК, що відповідає даним літератури [7, 202] і не узгоджується з твердженнями про низький рівень цього ускладнення [246]. Серед 825 хворих, госпіталізованих в хірургічні відділення області, цей показник сягав 83,3%. При цьому, в 19,8% випадків лікарі виставляли різні діагнози, тільки не непрохідність кишки, а в 92,7% випадків це ускладнення було встановлене тільки під час проведення операції [94, 146].

Спеціальне лікування одержали 764 хворих на ОРОК, з них хірургічне – 640 чоловік (83,8% від тих, що лікувались і 41,3% від облікованих). При цьому, радикальні операції виконано у 393 хворих, що становить 60,8% від прооперованих і 25,4% взятих на облік. Паліативні і симптоматичні операції виконано у 45,2% хворих, що відповідає даним літератури [5, 7, 8, 67, 136].

Летальність після радикальних операцій становила 18,3%, паліативних – 29,4% і симптоматичних – 32,2%, в середньому 23,5%.

Структура післяопераційної летальності у різних авторів неоднозначна. В одних клініках перші місця займають нагнійні процеси [67, 137, 200, 272], неспроможність анастомозу [136], в інших – тяжкі метаболічні порушення, інтоксикація [7]. В наших дослідженнях перше місце надано поліорганній недостатності, як наслідку метаболічних порушень і інтоксикації – 46,4%, на нагнійні процеси припадає 22,5%, тромбоемболії – 15,9%, на неспроможність швів анастомозу – 8,6% і на інші ускладнення – 6,6%.

Характеристиці метаболічних порушень та ЕІ при РОК та КН присвячено велику кількість публікацій. Суть їх зводиться до порушення водно-електролітного балансу, білкового, вуглеводного, жирового, мікроелементного обміну, забезпеченості організму вітамінами та ін., які автори пов'язують з порушенням функції печінки [62, 66, 77, 78].

Оскільки в умовах клініки прослідкувати динаміку патологічних змін в печінці в процесі розвитку, перебігу і хірургічного лікування ОРОК практично неможливо, нами проведено експериментальні дослідження на 57 собаках. З цією метою опрацьовано нову методику моделювання ОНОК (Рац. пропозиція № 30/2457 від 26.12.2001).

В умовах моделювання непрохідності ОК і у 135 хворих обструктивним раком ОК з різними ступенями КН вивчено біохімічні показники функціонального стану печінки, антиоксидантного захисту, перекисного окислення ліпідів і ЕІ в поєднанні з морфофункціональними змінами в печінці, та їх корекцію під впливом препарату ЦП. Структурні зміни тканини печінки вивчали на світлооптичному рівні і шляхом електронної мікроскопії. В якості показника гепатоцитолізу і детоксикаційної функції печінки вивчали активність АРГ, про явища холестазу і стан клітинних мембран гепатоцитів судили по активності ЛФ, а активність ПХЕ сироватки крові використали як маркер ступеня вираженості гепатодепресії [145].

При цьому встановлено, що у тварин в динаміці перебігу ОНОК активність АРГ зростала з наступним зниженням в пізні строки КН. Після хірургічного відновлення прохідності ОК активність фермента прогресивно знижувалась. Активність АРГ в сироватці крові у хворих на ОРОК в порівнянні з здоровими людьми також була підвищеною, причому рівень активності ферменту корелював з ступенем КН.

Підвищення активності АРГ в сироватці крові розглядають як активацію циклу сечовини в гепатоцитах внаслідок посиленого катаболізму білків під впливом інтоксикації [23, 216]. Активність фермента зростає також при явищах гепатоцитолізу, коли відбувається вихід фермента в кров з місць його фізіологічної локалізації – ядра, мікросом, цитоплазми і мітохондрій [57, 96, 102, 242, 256]. Враховуючи вищеописані структурні зміни в печінці у хворих на ОРОК і у собак з ОНОК ми схильні вважати обидва зазначених механізми причетними до підвищення активності АРГ в сироватці крові.

Синтез АРГ в гепатоцитах відбувається на рибосомах ЗЕС, тому відносне зниження активності фермента в сироватці крові собак в пізні терміни перебігу ОНОК і абсолютне – через 240 годин післяопераційного періоду можна пояснити пригніченням білкового синтезу в печінкових клітинах [152], що підтверджується різко вираженими деградацією і дегрануляцією ЗЕС гепатоцитів, які ми спостерігали при електронномікроскопічному дослідженні органа у відповідні терміни спостереження. Аргіназа є одним з ключових ферментів орнітинового циклу, в результаті якого синтезується сечовина [14, 23, 216]. В умовах ОНОК розвивається недостатність функції сечовиноутворення гепатоцитів, і як наслідок – накопичення в крові амінокислот і аміаку, що однозначно призводить до наростання ЕІ в організмі [216].

Виявлене нами підвищення АРГ в сироватці крові хворих на ОРОК в доопераційному періоді узгоджується з даними літератури, в яких описується висока активність фермента у хворих з первинною колоректальною

аденокарциномою, а також у випадках некробіотичних і некротичних змін в печінці [168, 215, 228, 255].

Рівень ЛФ також був значно підвищеним, як в динаміці перебігу ОНОК у собак, так і після оперативного відновлення прохідності ОК. Активність ЛФ в сироватці крові хворих на ОРОК до лікування була підвищеною, в найбільшій мірі – при клінічних ознаках субкомпенсованої КН. До 13-14 дня післяопераційного періоду активність фермента при компенсованій і субкомпенсованій КН дещо знижувалась, а при декомпенсованій підвищувалась, проте у всіх випадках залишалась вищою від показника здорових людей. Описані зміни активності ЛФ вказують на розвиток внутрішньопечінкового холестазу з руйнуванням мембран гепатоцитів, який розвивається у собак з ОНОК і у хворих з ОРОК [71, 96, 243]. Наявність холестазу знаходить своє підтвердження при проведені нами морфологічному дослідженні печінки у хворих і тварин. Вони виявили скупчення білірубіну в вигляді гранул різного розміру в гепатоцитах, клітинах Купфера і в міжклітинному просторі, різке розширення або, навпаки, колапс жовчних капілярів і порушення міжклітинних контактів, що їх обмежують.

У експериментальних тварин, протягом перебігу ОНОК, активність ПХЕ була зниженою в 1,1-1,8 разу, сягаючи найнижчого рівня в пізні терміни спостереження. Після оперативного відновлення прохідності кишки у собак активність ферменту дещо підвищувалась, проте і через 240 годин залишалась достовірно зниженою. Активність сироваткової ПХЕ у хворих на ОРОК до лікування також була зниженою. Після проведені хірургічного втручання спостерігалось прогресуюче зниження активності ферменту, вираженість якого корелювала з ступенем КН. Зменшення активності ПХЕ в сироватці крові у всіх досліджуваних групах хворих і тварин свідчить про різке зниження білоксинтезуючої функції печінки, яка погіршувалась в динаміці перебігу захворювання і короткочасно поглиблювалась внаслідок проведені хірургічного втручання. Встановлене нами падіння активності ферменту

узгоджується з вираженими патологічними змінами елементів ЕС і комплексу Гольджі, де вона синтезується [106, 138].

З метою встановлення впливу виявлених нами змін в структурі печінки на механізми антиоксидантного захисту організму хворих і піддослідних тварин ми вивчали активність ЦП, КА і насиченість ТР сироватки крові залізом. Ці ферментні системи є природними антиоксидантами і секретуються гепатоцитами.

Встановлено, що у тварин активність ЦП сироватки крові протягом перших 36 годин досліджу зростала із зниженням в наступні періоди, сягаючи критичного рівня ($21,10 \pm 1,24$ ум. од. проти $36,4 \pm 1,19$ ум. од. в контролі) через 204 години, тобто перед загибеллю. Після хірургічного відновлення прохідності ОК спостерігалось незначне підвищення цього показника в сироватці крові з наступним падінням нижче рівня у інтактних тварин. Активність ЦП сироватки крові хворих на ОРОК до лікування була дещо вища, ніж у здорових людей, а після хірургічного лікування КН II-III ступенів поступово знижувалась, сягаючи рівня $22,03 \pm 1,33$ ум. од. проти $29,10 \pm 1,57$ ум. од. до лікування ($P < 0,01$).

Печінка відіграє ключову роль у забезпеченні антиоксидантного захисту організму, оскільки в ній, крім всього іншого, відбувається синтез ферментів внутрішньо- і позаклітинного антиоксидантного захисту: супероксиддисмутази, КА, ЦП, ТР [188, 211, 245]. Підвищення активності ЦП в крові хворих на РОК, ускладнений КН I-II ст. узгоджується з даними літератури, згідно яких вміст ЦП в сироватці крові змінюється при пухлинному рості, зокрема в шлунково-кишковому тракті, в бік збільшення, в зв'язку з чим його іноді називають "маркером неопластичної активності" [126, 251]. Існує думка, що зміна концентрації ЦП і заліза ТР в крові відображає метаболічний стрес пухлинної хвороби, а ступінь підвищення ЦП відповідає стадії захворювання [126]. Якщо врахувати, що ЦП утворюється в ЗЕС [212], а також взяти до уваги виявлену нами повну дезорганізацію ЕС в гепатоцитах хворих на ОРОК з декомпенсованою КН, то стає зрозумілим, що відносне зниження показника ЦП в сироватці крові хворих з декомпенсованою КН відбувається внаслідок

розвитку тяжких морфофункціональних змін в клітинах печінки внаслідок дії на організм токсичних факторів, які супроводжують розвиток і прогресування КН [62, 160, 268]. Це ж стосується і зниження показника активності ЦП у хворих в післяопераційному періоді до нормального чи субнормального рівнів. Вважається, що підвищення вмісту ЦП в крові має більш позитивний характер, ніж його зниження і свідчить про мобілізацію захисних сил організму. Зниження рівня ЦП вказує на зрив компенсаторно-приспосувальних реакцій і наростання поліорганної недостатності [3, 210]. В зв'язку з вищесказаним стає зрозумілою і динаміка активності фермента в сироватці крові собак в динаміці перебігу ОНОК. Зниження активності ЦП в ранні строки захворювання ймовірно було результатом підвищених витрат ферменту в зв'язку з збільшенням субстратів його дії – біогенних амінів і вільних радикалів, а також збільшенням потреби дихальних ферментів тканин організму в міді, яку транспортує ЦП [206, 223, 279]. В подальшому синтез ЦП, як “білка гострої фази”, в печінці різко зростає, що є свідченням захисної реакції організму. Поступово, в результаті наростаючої ЕІ, наступало виснаження захисних сил організму, зокрема функціональних резервів печінки, що підтверджено нами морфологічно і біохімічно, і, як наслідок, – прогресуюче зниження активності ферменту в крові до критичного рівня перед загибеллю тварин. Після ліквідації КН у собак до кінця періоду спостереження відновлення структури і функції печінки не відбувалося, внаслідок чого активність ферменту в сироватці крові і через 240 годин післяопераційного періоду залишалась достовірно нижчою від показника інтактних тварин.

Враховуючи багатогранність функцій ЦП (антиоксидантна, імуномодулююча, фероксидазна і гемопоетична активність, транспорт і утилізація міді, регуляція рівня біогенних амінів) і ступінь його залучення в процес підтримки гомеостазу в організмі, можна вважати, що зміна активності цього ферменту пов'язана з порушенням регуляції важливих фізіологічних систем організму [3, 20, 21, 126].

Отримані в останні роки дані про узгоджену дію антиоксидантів ЦП і ТР, яка полягає в тому, що Fe^{2+} вмонтовується в молекулу апотрансферину тільки за умови окислення його ЦП до Fe^{3+} , дозволили виділити нову антиоксидантну систему сироватки крові – ЦП-ТР [212]. При фізіологічних концентраціях комплекс ЦП-ТР інгібує ПОЛ приблизно на 50% [117, 157, 244].

Динаміка насиченості ТР сироватки крові залізом у тварин по мірі розвитку КН і в післяопераційному періоді мала вірогідну тенденцію зростання. Насиченість ТР сироватки крові залізом у хворих на ОРОК також зростала у відповідності до прогресування ступеня КН і продовжувала підвищуватись після хірургічного втручання, сягаючи найвищого рівня у хворих з декомпенсованою непрохідністю ОК.

Діагностичне значення описаної вище динаміки показника ТР стає зрозумілим, якщо врахувати, що захисна роль ТР полягає у зв'язуванні іонів Fe^{3+} і Fe^{2+} після попереднього окислення останніх до Fe^{3+} [231]. При цьому, ТР оберігає біологічні субстрати від безпосередньої токсичної дії вказаних іонів, зменшує вірогідність +ОН-генеруючих реакцій Фентона і Хабера-Вейса, які призводять до Fe-залежної продукції вільних радикалів – основних стимуляторів ПОЛ [15, 28, 33, 230, 254]. При цьому слід наголосити, що залізоzv'язуючими, і тому захисними, в тому числі і антиоксидантними властивостями, володіє апотрансферин – глікопротеїн, який при приєднанні одного чи двох іонів Fe^{3+} перетворюється в метало-глікопротеїн – моно- чи диферумний ТР. По мірі насичення апотрансферину залізом, тобто при зростанні концентрації ТР, або, як загальноприйнято, при збільшенні насиченості ТР сироватки крові залізом, антиоксидантна активність його знижується. При насиченні залізом білка на 100% ТР може проявити прооксидантну дію, пов'язану з генерацією гідроксильних радикалів ОН. Відомо, що надлишок заліза при повному насиченні ТР зв'язується з неспецифічною поверхнею білка і в такій формі може брати участь в вільнорадикальних реакціях [61, 209]. Апотрансферин синтезується на рибосомах ЗЕС гепатоцитів з β -глобулінів, тому при зниженні метаболічної

активності печінкових клітин в результаті дії гепатотоксичних факторів секреція його пригнічується [176, 219, 283], що, ймовірно, мало місце у досліджуваних нами хворих і тварин з ОНОК.

В умовах експерименту активність КА крові достовірно знижувалась по мірі прогресування ОНОК з коливаннями показника після операції відновлення прохідності ОК в межах, нижчих від норми ($P < 0,001$). Активність КА в крові хворих на ОРОК до операції, по мірі наростання ступеня КН, також прогресивно знижувалась. Після хірургічного втручання по відновленню кишкової прохідності спостерігалось продовження падіння рівня цього показника на протязі всього періоду спостереження (13-14 днів).

Каталаза володіє біфункціональною активністю. Вона розкладає перекис водню і каталізує реакції окислення гідропероксидом різноманітних ендо- і екзогенних субстратів, в тому числі етанолу, метанолу, формату [15, 110, 167, 181]. Крім того, знаходячись в кисневмісних розчинах, КА зберігає нативність білків, а той факт, що в еритроцитах за кількістю і активністю КА займає перше місце серед 50 ферментів, вказує на величезну біологічну роль даного ензиму [93]. Зміни білоксинтезуючого апарату і мітохондрій гепатоцитів, виявлені нами при електронній мікроскопії у хворих на ОРОК і у тварин з ОНОК, дозволяють пояснити зниження його активності в крові до і після хірургічного лікування захворювання. При цьому слід врахувати, що КА – це гемопротеїд, який синтезується вільними і зв'язаними з ЗЕС рибосомами гепатоцитів, а синтез простетичної групи КА здійснюється гемсинтетазою, що міститься у фракціях “легких мітохондрій” гепатоцитів [159, 288].

При вивченні нами показників ПОЛ в умовах експерименту встановлено, що концентрація ДК і МДА сироватки крові в динаміці перебігу ОНОК зростала і перевищувала норму в 2-2,6 рази. Характерним було різке зниження показника МДА в пізні строки захворювання. Так, через 204 години досліду вміст МДА в сироватці крові складав $3,01 \pm 0,15$ мкмоль/л проти $5,85 \pm 0,52$ мкмоль/л через 108 годин, залишаючись при цьому вищим від показника інтактних тварин. Після хірургічного відновлення прохідності ОК концентрація

ДК і МДА залишалась високою і не нормалізувалась до кінця періоду спостереження.

Рівень первинних і вторинних продуктів ПОЛ в сироватці крові хворих на ОРОК в доопераційному періоді був підвищеним у всіх досліджуваних підгрупах. При наявності ОРОК середній показник ДК для хворих з КН I, II, III ступенів сягав $0,60 \pm 0,04$ ум. од. (в нормі $0,38 \pm 0,09$ ум. од.), а рівень МДА збільшувався з $4,87 \pm 0,36$ мкмоль/л у випадках компенсованої КН до $5,63 \pm 0,29$ мкмоль/л при декомпенсованій КН. Після хірургічного втручання спостерігалось подальше наростання концентрації ДК і МДА в сироватці крові, до 6-7 дня спостереження, з помірним зниженням її через 13-14 днів після операції.

В динаміці перебігу ОНОК у собак концентрація МСМ сироватки крові прогресивно збільшувалась, сягаючи $0,46 \pm 0,06$ ум. од. через 204 години спостереження. Після відновлення прохідності ОК цей показник поступово знижувався, проте до кінця періоду спостереження залишався достовірно вищим, ніж у інтактних тварин.

У хворих на ОРОК максимальний вміст МСМ в сироватці крові спостерігався при декомпенсованій КН – $0,45 \pm 0,02$ ум. од. Після хірургічного втручання показники МСМ до 6-7 дня спостереження зростали ($P < 0,05$), залишаючись достовірно високими і на 13-14 день спостереження.

Процеси ПОЛ та катаболізму екзо- і ендогенних білків в організмі людини та тварин є фізіологічними. Їх продукти в певних концентраціях завжди знаходяться в сироватці крові [33]. Збільшення їх концентрації є як фактором, що зумовлює певний ступінь ЕІ, так і тестом, який характеризує цей ступінь [2, 69, 86, 99, 132, 147, 177]. З наведених в роботі даних видно, що зростання рівня продуктів ПОЛ в сироватці крові чітко корелює з глибиною патологічних змін гістологічної і ультратонкої структури печінкових клітин. Виявлена нами, як у хворих на ОРОК, так і у тварин з ОНОК, надмірна пероксидація ліпідів викликає порушення мікроциркуляції в печінці і стимулює явища цитолізу гепатоцитів, що спостерігали і інші автори [13, 127, 238, 265]. Зростання

інтенсивності процесів ПОЛ згубно впливає на мікросомальну систему детоксикації гепатоцитів і викликає пошкодження мембран НЕС, в результаті чого порушуються просторові співвідношення локалізованих там ферментних систем [53, 82].

Інтенсивне зниження концентрації продуктів ПОЛ, зокрема МДА і ДК, на фоні погіршення клінічної картини захворювання свідчить про глибокі деструктивні процеси в біологічних мембранах, в тому числі і в печінкових клітинах [132, 159]. Воно є наслідком виснаження субстратів ПОЛ – поліненасичених жирних кислот, що входять до складу мембран гепатоцитів, а також результатом розвитку деструктивних процесів в функціональних структурах енергетичного обміну [159].

Численні клінічні і експериментальні дослідження останніх років обґрунтовують доцільність використання в якості маркера ЕІ показника накопичення в біологічних рідинах, в т.ч. крові, токсичних компонентів середньої молекулярної маси [2, 69, 147]. Виявлене підвищення рівня МСМ і його кореляція з ступенем ЕІ при різноманітних патологічних процесах свідчать про універсальність цього тесту [58, 75, 113, 134]. Найвищий ступінь накопичення МСМ спостерігається при патологічних процесах, що об'єднують порушення гемодинаміки, газообміну, детоксикації, при чому фактор порушення останньої (знешкодження в печінці і виведення нирками) є найбільш вагомим [34, 52]. В умовах КН посилене утворення МСМ зумовлене розвитком гнильної мікрофлори, порушенням процесів травлення і всмоктування в кишечнику [51]. Мають значення також процеси резорбції МСМ з вогнищ деструкції тканин і посилене утворення їх внаслідок значно зростаючої активності сироваткових і тканинних протеаз [30, 109]. Високий рівень МСМ в крові хворих з неускладненим РОК до і після операції спостерігали інші автори [59, 60, 64]. У випадках обструкції ОК пухлиною підвищення МСМ було пропорційним до терміну і ступеня КН [80, 162], що узгоджується з одержаними нами даними.

Звичайно, що в динаміці розвитку і перебігу РОК захисна функція слизової оболонки кишки порушена. Виникаючи при цьому токсичні продукти проникають через систему ворітної вени в печінку і, як наслідок, викликають патологічні зміни в її паренхімі. Однак, в літературі характер таких змін і їх роль в розвитку поліорганної недостатності вивчені недостатньо, хоч ще в 1967 році були опубліковані дані про те, що у хворих хронічним колітом виявлено глибокі дистрофічні зміни в печінці [95]. Про наявність дифузного анізоцитозу, набряк гепатоцитів і вогнищеві некрози паренхіми печінки у хворих на неускладнений РОК також повідомляє ряд авторів [56, 70, 271].

Виявлені нами стрімке наростання процесів ЕІ і прогресивне погіршення показників антиоксидантного захисту організму відбувалися на фоні розвитку виражених патогістологічних і електронномікроскопічних змін в паренхімі печінки при обструкції ОК у тварин і хворих на ОРОК.

Так, через 60 і 144 години спостереження на світлооптичному рівні в печінці собак з ОНОК наростали розлади внутрішньоорганної гемодинаміки, поглиблювались дистрофічні і некробіотичні зміни гепатоцитів. Виявлено множинні вогнищеві і зливні некрози паренхіми, які зустрічались в різних відділах часточок, але частіше навколо центральної вени. Вираженою була реакція мезенхімальних елементів органа. Купферівські клітини, які через 60 годин знаходились в стані активації, поступово піддавались некробіотичним змінам. Щодо останнього факту, то відомо, що при виснаженні резервів клітин Купфера відбувається “прорив” кишкової мікрофлори в загальний кровотік, що відповідає, як правило, клініко-лабораторним проявам ендотоксичного шоку [39, 154, 171, 280]. Найбільш виражені зміни паренхіми печінки спостерігались в центральних відділах її часточок. Згідно даних літератури, саме в перивенулярній (центральной) зоні печінкової часточки знаходяться гепатоцити, які є найбільш активними щодо виконання функцій детоксикації [17, 129, 261].

На ультраструктурному рівні в печінці собак спостерігали набрякання мітохондрій гепатоцитів з лізисом кріст, наявність

внутрішньомітохондріальних включень, і в пізні терміни ОНОК – руйнування органел. Констатовані фрагментація і дезорганізація елементів ЗЕС в ранні терміни перебігу ОНОК і їх вакуолізація з утворенням мішкоподібних порожнин, переважно в пізні строки КН. Зміни НЕС, як і комплексу Гольджі, проявлялись у гіпоплазії і різкому зменшенні кількості їх елементів, аж до повної відсутності через 144 години експерименту. Спостерігалось прогресуюче зменшення кількості глікогену в гепатоцитах, проте на відміну від хворих з ОРОК ліпідні включення цитоплазмі виявлялись крайнє рідко. Як і у людей, простори Діссе були різко звужені і просякнуті гіаліном, а жовчні капіляри, які через 60 годин були розширеними, на 144 годину спостереження редукувались в розмірах і спадались.

На основі виявлених патогістологічних і електронномікроскопічних змін в печінці, а також враховуючи її вплив на стабільність внутрішнього середовища організму, можна стверджувати про формування поліорганної недостатності вже через 144 години після моделювання ОНОК, оскільки до кінця періоду спостереження (204 години) з 11 тварин загинули 5.

Після операції відновлення прохідності ОК, навіть через 240 годин, в гістологічних препаратах печінки тварин спостерігали виражені дистрофічні та некротичні зміни гепатоцитів і розлади кровообігу. Місцями некробіотичні зміни поширювались на кілька часточок печінки, відмічалась виражена лімфоїдно-гістіоцитарна інфільтрація в її паренхімі. Виявлено повсюдне розширення центральних вен, синусоїдних і жовчних капілярів.

Електронномікроскопічне дослідження будови печінки тварин в цей період спостереження показало, що в основному клітини знаходились на різних стадіях некробіозу і сильновираженої дистрофії. Лише в поодиноких клітинах появились ознаки нормалізації ультраструктури органа.

В світловому мікроскопі нами вивчено морфологічний стан печінки в біоптатах органа, одержаних прижиттєво під час проведення операції у 10 хворих та 26 пацієнтів з ОРОК, які померли в післяопераційному періоді. Встановлено, що патологічні зміни структури органа були досить типовими з

незначною різницею у вираженості ознак у живих і померлих пацієнтів. Сукупність виявлених змін відповідала так званому неспецифічному реактивному гепатиту [129].

Електронномікроскопічні особливості будови паренхіми печінки хворих на ОРОК мали багато спільних рис з структурою печінки тварин з ОНОК. Вираженим патологічним змінам піддавались як самі гепатоцити, так і їх цитоплазматичні органели. При електронній мікроскопії біоптатів, одержаних прижиттєво у 10 хворих на ОРОК, спостерігались виражені зміни в системі мембран ЕС, які, як і мітохондрії, є найбільш реактивними цитоплазматичними органелами, що першими піддаються змінам при гіперфункції клітин або під дією патогенних факторів [235]. Нами були констатовані дифузна фрагментація і деструкція мембран НЕС, аж до повного їх зникнення у випадках суб- і декомпенсованого ОРОК. Описані зміни є морфологічним субстратом виснаження функціональної активності НЕС і зниження активності дислокованих на її мембранах ферментів, в тому числі і детоксикаційних [79, 138, 139, 184, 207, 282]. Виявлені нами зміни НЕС узгоджуються з даними інших авторів [203, 221]. Так, при значних токсичних впливах на печінку на початкових стадіях відмічається гіперплазія НЕС, що відображає активацію антитоксичної функції органа, а в подальшому дистрофічні зміни призводять до фрагментації і лізису гіперплазованих цистерн.

Характерні для гепатоцитів здорових людей паралельні скупчення каналців ЗЕС, густо вкриті рибосомами, зустрічались в поодиноких клітинах, переважно в стадії компенсації КН. Здебільшого ЗЕС була хаотично розкидана по цитоплазмі і мала вигляд цистерн, які утворювали балоноподібні порожнини. Кількість рибосом, зв'язаних з їх поверхнею, була різко зменшена.

Виявлені зміни в ЗЕС характеризують гіпореактивність органели, що без сумніву позначається на синтезі печінкою захисних білків і ферментів в умовах підвищеної потреби в них хворих на ОРОК [188, 212, 245]. Тісний зв'язок ЗЕС і НЕС, які в нормальних умовах формують єдину структурно-функціональну

систему, діяльність якої пов'язують з процесами детоксикації, у хворих на ОРОК є порушений [129].

Дисфункція ЕС у досліджуваних хворих знаходить свій прояв також у змінах кількості і співвідношення внутрішньоклітинних включень – ліпідів і глікогену. Якщо при компенсованій КН, на фоні вираженої жирової дистрофії гепатоцитів, спостерігається велика кількість глікогену у вигляді пухко розташованих гранул, то в процесі наростання ступеня КН кількість останніх різко зменшується, аж до повного зникнення в більшості гепатоцитів. Такі зміни можуть свідчити про порушення збалансованості співвідношення вуглеводів і жирів як енергетичних субстратів, а також про зниження функціональних резервів печінки [247, 266]. Прогресуюче зниження вмісту глікогену в гепатоцитах неодмінно веде до порушення енергозабезпечення клітини і відображається на стані внутрішньоклітинних органел, що відповідають за метаболічні процеси [182].

Комплекс Гольджі в полігональних клітинах печінки при ОРОК переважно не виявляється. Це може бути причиною зниження видільної функції гепатоцитів, за рахунок якої з клітини виводяться токсичні для неї речовини, а також зменшення кількості первинних лізосом, які забезпечують внутрішньоклітинні перебудови під час адаптивних і регенераторних процесів [287]. В частини гепатоцитів у хворих на ОРОК можна спостерігати велику кількість фаголізосом, що містять жирові включення, в той час як первинні лізосоми зустрічаються дуже рідко. Це відображає фокальну і дифузну цитоплазматичну деградацію, що розвивається в клітинах під впливом токсичних факторів на фоні зниження регенераторної здатності гепатоцитів. Недостатня кількість первинних лізосом не здатна забезпечити необхідний об'єм розщеплення внутрішньоклітинних компонентів в аутофагічних вакуолях, в результаті чого цитоплазма гепатоцитів виявляється переповненою залишками зруйнованих органел і токсичними продуктами їх розпаду.

Мітохондрії в гепатоцитах пацієнтів з ОРОК в більшості випадків набряклі, з дезорганізованими чи лізованими кристами, що може відображати як

збільшення їх функціональної активності, так і процеси гідратації клітин і органел під впливом різних токсичних факторів [286]. Ультраструктурні зміни мітохондрій, як правило, супроводжуються порушенням їх функції на фоні зниження активності мітохондріальних ензимів [261]. Порушення функціональної активності мітохондрій, як основного генератора макроергічних систем в клітині, супроводжується розладами діяльності інших органел і зниженням інтенсивності енергозалежних реакцій детоксикації, біологічного синтезу, утворення лізосом та ін. [78, 220]. Вважають, що основним механізмом “незворотної” фази вісцерально-ішемічного шоку є порушення функції дихального ланцюга цих органел, тому саме з руйнуванням мітохондрій пов’язується розвиток незворотних змін в гепатоцитах [258, 259].

Характерною ультраструктурною особливістю тканини печінки у хворих на ОРОК є редукція і збідніння плазматичних ворсинок на обох полюсах гепатоцитів. Різке потовщення мембран сусідніх гепатоцитів та відкладання між клітинами і в просторах Діссе гіаліну призводить до роз’єднання паренхіматозних клітин між собою і з системою синусоїдів. В більшості випадків простори Діссе, як і у собак, різко звужені, їх просвіт заповнюється масивними розростаннями колагенових і ретикулярних волокон і мікрворсинками, багато з яких вкорочені і втратили зв’язок з поверхнею гепатоцита. Виявлені нами зміни характеризують пригнічення обмінних процесів між кров’ю, гепатоцитами та жовчю і дещо відрізняються від представлених в літературі, де вказується, що простори Діссе, на відміну від наших спостережень, були не різко звуженими, а навпаки, розширеними [271].

Кількість жовчних капілярів між гепатоцитами зменшена, вони часто звужені або спадаються, в результаті чого їх просвіт виявляється заповненим мікрворсинками і електроннощільною речовиною. Десмосоми, що обмежують їх, не завжди чітко візуалізуються. Зазначені зміни можуть бути наслідком пригнічення жовчевидільної функції гепатоцитів, а недостатність щільних контактів між гепатоцитами може спричиняти потрапляння через інтрацелюлярні простори компонентів жовчі в кров [138].

Просвіт синусоїдних капілярів заповнений клітинним детритом, гранулоцитами, макрофагами крові, які містять велику кількість фагоцитованого матеріалу, що свідчить про виражені некротичні і запальні процеси в органі. На цьому фоні спостерігаються атрофія і некротичні зміни резидентних макрофагів печінки – ендотеліальних і купферівських клітин, що виконують функцію фільтра антигенів, інактиватора бактерій, ендо- і екзотоксинів, в результаті чого токсичний вміст синусоїдів на обширних ділянках безпосередньо контактує з поверхнею паренхіматозних клітин [107, 129, 154].

Як показали наші дослідження, зниження рівня показників ЕІ у хворих на ОРОК і у тварин з ОНОК настає після відновлення прохідності ОК і залежить від ступеня пошкодження паренхіми печінки. Проте, навіть на 10 добу після ліквідації непрохідності ОК, як основного джерела ЕІ, в печінці наявні глибокі патоморфологічні зміни паренхіми.

Іншою була клінічна картина у випадках призначення експериментальним тваринам і хворим на ОРОК в комплексі сучасної інфузійно-трансфузійної терапії природного антиоксиданта – фармакологічного препарату церулоплазмін, механізм дії якого відрізняється від природних та синтетичних антиоксидантів, які широко використовуються в лікувальній практиці [21, 22]. У тварин з ОНОК на фоні застосування ЦП динаміка зростання активності АРГ в сироватці крові була більш пологою, а через 204 години експерименту не спостерігалось такого різкого її падіння, як у тварин контрольної групи. Вказане може свідчити про кращий стан мембран гепатоцитів і відсутність декомпенсації білоксинтезуючої функції печінки. В післяопераційному періоді на фоні введення ЦП активність АРГ сироватки крові поступово знижувалась і через 240 годин знаходилась на рівні такої у інтактних тварин. Активність ЛФ сироватки крові собак на фоні застосування ЦП в динаміці перебігу і хірургічного лікування ОНОК була достовірно нижчою, ніж у тварин, які не отримували ЦП, і до 240 годин післяопераційного періоду відмінність показника від його нормального значення була недостовірною. Позитивними у

собак основної групи були також зміни динаміки ПХЕ, активність якої через 204 години перебігу ОНОК на фоні ЦП була в 1,4 разу, а через 240 годин післяопераційного періоду – в 1,2 разу вищою від такої у тварин, які не отримували ЦП.

Призначення хворим на ОРОК в післяопераційному періоді препарату ЦП також позитивно впливало на динаміку біохімічних показників морфофункціонального стану печінки. Зокрема, на 13-14 добу спостереження активність АРГ була нижчою в 1,3-1,5 разу ($P < 0,001$), ЛФ – в 1,04-1,19 разу ($P < 0,1-0,001$), а активність ПХЕ перевищувала показник у хворих, які не отримували ЦП в 1,3-1,7 разу ($P < 0,1-0,001$).

Таким чином, результати біохімічних тестів, одержаних у тварин в динаміці перебігу ОНОК і після їх оперативного лікування, а також у хворих на ОРОК, свідчать, що екзогенний ЦП стабілізує цитоплазматичні мембрани печінкових клітин, зменшує патологічні зміни ферментів циклу синтезу сечовини, покращує білоксинтезуючу функцію печінки і зменшує вираженість явищ внутрішньопечінкового холестазу.

Призначення хворим в післяопераційному періоді препарату ЦП, у випадках суб- і декомпенсованої КН, сприяло підвищенню вмісту гемоглобіну в крові через 13-14 днів спостереження в порівнянні з контрольною групою пацієнтів. Отримані нами дані узгоджуються з даними літератури про здатність ЦП стимулювати процеси гемопоезу, зокрема активізувати червоний паросток кровотворення [19, 126]. Вказана властивість ЦП реалізується завдяки його участі в процесах мобілізації заліза з ретикулоендотеліальної системи і забезпечення ферментом утилізації заліза тканинами, в тому числі кістковим мозком [21].

Введення хворим на ОРОК препарату ЦП в післяопераційному періоді сприяло більш швидкому, ніж у хворих контрольної групи, відновленню активності КА в крові, яка на 13-14 добу спостереження перевищувала доопераційний рівень, а у випадку компенсованої КН навіть перевищувала рівень показника у здорових донорів. Отримані нами результати узгоджуються

з даними літератури щодо нормалізуючого впливу інфузій ЦП на активність КА після абдомінальних операцій з приводу рака органів черевної порожнини [161]. Насиченість ТР сироватки крові залізом в післяопераційному періоді у хворих на ОРОК, яким призначали ЦП, підвищувалась до 6-7 дня, після чого на 13-14 день зменшувалась, перебуваючи протягом всього періоду спостереження на рівні, нижчому від такого у хворих, які не отримували ЦП.

На фоні введення препарату ЦП, активність церулоплазміну в сироватці крові хворих після операції була вищою, ніж в контрольній групі пацієнтів і не опускалась нижче рівня норми. За винятком хворих з декомпенсованою КН, у всіх досліджуваних групах хворих і тварин, яким призначали ЦП в післяопераційному періоді, зростання активності фермента в сироватці крові спостерігалось і після припинення на 6-7 добу введення препарату, що свідчить про відновлення синтезу в печінці адекватної кількості ферменту.

Таким чином, введення ЦП хворим на ОРОК і тваринам з ОНОК збільшує функціональну ємність антиоксидантної системи організму не тільки за рахунок безпосереднього підвищення активності самого фермента в сироватці крові, але і за рахунок покращення морфофункціонального стану печінки, що в свою чергу сприяє нормалізації внутрішньоклітинних (КА) і екстрацелюлярних (ТР) компонентів цієї системи. Зростання показника ЦП при одночасному зменшенні насиченості ТР сироватки крові залізом, що спостерігались при застосуванні препарату ЦП, веде до збільшення співвідношення ЦП/ТР, яке, на думку дослідників, відображає сумарну антиоксидантну активність цих білків, а його збільшення свідчить про ріст антиоксидантної активності [158].

Призначення ЦП в умовах експерименту супроводжувалось помірним зниженням активності ПОЛ в ранні терміни перебігу ОНОК і більш вираженим після хірургічного відновлення прохідності ОК в порівнянні з тваринами, які ЦП не отримували. Застосування ЦП у хворих на ОРОК також сприяло активній нормалізації показників ПОЛ в післяопераційному періоді, які на 13-14 добу сягали доопераційного рівня, або навіть були нижчими від нього,

достовірно відрізняючись від показників контрольної групи пацієнтів, яким ЦП не призначали.

Зниження активності ПОЛ під впливом застосування препарату ЦП на фоні зростання показників внутрішньо- і позаклітинного антиоксидантного захисту (КА, ЦП, ТР) свідчить про здатність ЦП нормалізувати співвідношення активності про- і антиоксидантної систем у хворих на ОРОК і при ОНОК в експерименті. Пригнічення ПОЛ є наслідком як безпосередньої антиоксидантної дії ЦП, так і його нормалізуючого впливу на морфофункціональний стан печінки, однією з функцій якої є забезпечення стабільності антиоксидантного статусу організму як ланки фізіологічної детоксикації [65, 126, 139, 293].

Можна припустити, що однією з причин покращення гісто- і ультратонкої структури печінки, які ми спостерігали після призначення ЦП у експериментальних тварин, є інактивація високоактивних радикалів кисню, які є токсичними, ініціюють реакції ПОЛ і утворюються у великій кількості активованими нейтрофілами, інфільтрати яких були виявлені нами в паренхімі печінки собак до і після хірургічного лікування ОНОК.

Після призначення препарату ЦП в усіх досліджуваних групах хворих і тварин спостерігалось зниження вмісту МСМ в сироватці крові. Такий ефект препарату ЦП ми схильні вважати результатом його позитивного впливу на детоксикаційну і білоксинтезуючу функції печінки, одним з аспектів яких є синтез і секреція в кров альбуміну, який зв'язує і знешкоджує МСМ [52]. Виходячи з того, що більшість компонентів МСМ є продуктами протеолізу білків, можливим видається ще один механізм зниження концентрації МСМ під впливом ЦП. Нормалізуючи про/антиоксидантний баланс в організмі, ЦП пригнічує процеси ПОЛ, що веде до зменшення руйнування клітинних і лізосомальних мембран, а це, в свою чергу, перешкоджає виходу у великих кількостях інтрацелюлярно розташованих протеаз в кров і розщепленню ними білків з утворенням МСМ [94].

При вивченні патогістологічної структури печінки у тварин, які в динаміці перебігу ОНОК отримували препарат ЦП, встановлено, що в порівнянні з тваринами, яким ЦП не призначали, площа некротизованих ділянок печінкових часточок у відповідні терміни перебігу захворювання була меншою.

При порівнянні ультраструктурних змін в гепатоцитах основної і контрольної груп тварин, виявлено, що в процесі перебігу ОНОК характер і тяжкість змін внутрішньоклітинних органел клітин були схожими. Проте, через 60 годин експерименту у собак, яким вводили ЦП, спостерігали відносно збільшення кількості крупних фаголізосом в гепатоцитах, що свідчить про активну адаптивну перебудову в клітинах [129, 287]. Через 144 години експерименту кількість глікогену в цитоплазмі була порівняно більшою, що вказує на наявність в клітині більшого депо глюкози, яка використовується в реакціях енергетичного обміну [23, 220]. Гіалінізація клітинних мембран і просторів Діссе в даній групі тварин була менше виражена, що сприяє активному обміну речовин між гепатоцитами і кров'ю, а також більшій чутливості гепатоцитів до нейрогуморальних регуляторних впливів.

Виконання хірургічного втручання по відновленню прохідності ОК у собак з ОНОК, на фоні застосування препарату ЦП, сприяло активізації регенераторних процесів в печінці, що проявлялись нормалізацією структури більшості її клітинних елементів до 240 годин експерименту. На той час гістологічна структура паренхіми печінки мала багато рис, спільних з такими у інтактних тварин. На ультраструктурному рівні в цитоплазмі гепатоцитів вже не виявляли порожніх електроннопрозорих ділянок, що були характерними для більшості клітин печінки в динаміці перебігу ОНОК і навіть через 240 годин після операції відновлення кишкової прохідності без застосування ЦП. Внутрішньоклітинні органели гепатоцитів рівномірно розподілялися по всій цитоплазмі і більшість з них мали близьку до нормальної будову. Відмічали нагромадження великої кількості елементів НЕС, яка відповідає за виконання функції детоксикації гепатоцитами. Зерниста ЕС представлена каналцями, густо вкритими рибосомами, що мали будову, близьку до такої у інтактних

тварин. Між гепатоцитами виявляли жовчні капіляри, які містили велику кількість роздутих мікрворсинок, що свідчить про їх посилену секреторну активність. Простори Діссе розвинуті добре, а ендотеліальні і купферівські клітини вже мали нормальну будову з ознаками посиленої проліферації.

Вказані особливості структури клітин печінки і їх цитоплазматичних органел через 240 годин після операції відновлення прохідності ОК на фоні введення препарату ЦП, створюють передумови для нормальної їх діяльності і виконання властивих для них функцій. З вищесказаного випливає, що при надійному усуненні первинного джерела інтоксикації (ураженої ділянки кишечника), введення ЦП сприяє відновленню гістологічної і ультратонкої будови клітин печінки, які є морфологічним субстратом для регуляції печінкою порушених метаболічних функцій в організмі. Вони дозволяють вилучати продукти ЕІ з тривалої циркуляції і цим самим переривати тісно пов'язані між собою “хибні кола”, що зумовлюють тяжкість та глибину метаболічних зрушень і розвиток поліорганної недостатності [30, 84, 264].

В основу власних клінічних спостережень покладений аналіз безпосередніх результатів хірургічного лікування 135 хворих на ОРОК, ускладнений КН I-III ступенів, які були обстежені і прооперовані на базах Івано-Франківського обласного і Коломийського міжрайонного онкологічних диспансерів. З них радикально прооперованими були 93 (68,9%) і симптоматично – 42 (31,1%) хворих.

З радикальних операцій найбільш часто виконували правобічну геміколектомію, резекції ректосигмовидного відділу ОК і сигмовидної кишки. Радикальні операції при локалізації обтуруючих просвіт пухлин в правій половині ОК, незалежно від ступеня КН, полягали в правобічній геміколектомії з одномоментним відновленням прохідності кишки. Післяопераційна летальність хворих на фоні призначення препарату ЦП склала 7,8%, післяопераційні ускладнення виникли у 23,1% хворих. При застосуванні хворим тільки стандартної інфузійно-трансфузійної терапії, без призначення

препарату ЦП, післяопераційна летальність сягала 15,4%, а післяопераційні ускладнення спостерігались у 38,5% хворих.

При пухлинах лівої половини ОК, у випадках декомпенсованої і тривалої субкомпенсованої КН на фоні виражених ознак ЕІ, надавали перевагу двохетапним оперативним втручанням з накладанням на першому етапі розвантажувальних колостом. Другий етап проводили через 3 – 4 тижні після відповідної корекції метаболічних порушень і морфофункціонального стану печінки, яка включала призначення препарату ЦП. Він полягав у радикальному видаленні пухлини і відновленні прохідності ОК, або ж тільки у відновленні прохідності кишки після операцій типу Гартмана. Післяопераційні ускладнення при виконанні 2-етапних операцій на фоні призначення препарату ЦП склали 25,0%. Помер 1 (6,3%) хворий від гнійного перитоніту після операції Гартмана. В контрольній підгрупі хворих після першого етапу на фоні наростаючої поліорганної недостатності помер 1 (5,3%) хворий з декомпенсованою КН, післяопераційні ускладнення констатовано у 52,6 % хворих.

Одномоментне відновлення цілісності травного каналу виконували здебільшого при ускладненні ОРОК компенсованою КН, а також при субкомпенсованій КН без явищ вираженої ЕІ. В післяопераційному періоді померли 2 (13,3%) хворих, яким призначали ЦП, з них один – на фоні вираженої наростаючої поліорганної недостатності, а інший – від тромбоемболії легеневої артерії. Післяопераційні ускладнення спостерігали у 46,7% хворих. В контрольній підгрупі в післяопераційному періоді померли 4 (23,5%) хворих після резекції ректосигмовидного кута, при чому в 3-ох випадках смерть наступила на фоні прогресуючої поліорганної недостатності, а в одному – при явищах післяопераційного гнійного перитоніту. Післяопераційні ускладнення виникли у 58,8% хворих.

Симптоматичні операції проводили виключно з метою усунення чи запобігання прогресування у хворих явищ КН при наявності віддалених метастазів або значному місцевому поширенні пухлинного процесу, яке унеможливило хірургічне його видалення. При локалізації пухлини в

дистальному відділі сигмовидної кишки і ректосигмовидному куті операції полягали у накладанні декомпресивних колостом, частка яких в підгрупі хворих, яким призначали ЦП, склала 50,0%, а в контрольній підгрупі – 45,8%. При ураженні злоякісним процесом проксимальних відділів ОК накладали обхідні анастомози, які склали в зазначених підгрупах по 50,0%.

При аналізі даних, отриманих при дослідженні чотирьох синхронних підгруп радикально і симптоматично прооперованих хворих, яким в перші 5-7 днів післяопераційного періоду призначали ЦП, або отримували тільки комплекс стандартної інфузійно-трансфузійної терапії без ЦП, встановлено, що в результаті застосування цього препарату частота післяопераційних ускладнень в основній підгрупі радикально прооперованих хворих в порівнянні з контрольною підгрупою хворих знизилась в 1,3 разу, зокрема гнійно-септичних – в 2,1 рази. Подібна закономірність спостерігалась і в групі хворих, які перенесли симптоматичні операції, де частота післяопераційних ускладнень в основній підгрупі була в 1,3 разу нижчою, ніж в контрольній, а гнійно-септичні ускладнення виникали в 1,7 разу рідше.

Зменшення кількості і тяжкості післяопераційних ускладнень у хворих, яким призначали ЦП, позначилось і на показнику післяопераційної летальності, який у радикально прооперованих хворих склав 9,1% в основній підгрупі проти 14,3% в контрольній, а у симптоматично прооперованих хворих – відповідно 27,8% проти 37,5%. Слід відмітити, що після радикальних і симптоматичних хірургічних втручань, без застосування в післяопераційному періоді ЦП, летальність відповідно в 57,1% і 66,7% випадках наступала на фоні прогресуючої поліорганної недостатності, тоді як у радикально і симптоматично прооперованих хворих, яким призначали ЦП, поліорганна недостатність зумовила летальний наслідок відповідно у 25,0% і 40,0% померлих.

При аналізі тривалості перебування хворих в стаціонарі встановлено, що після виконання радикальних операцій в основній підгрупі вона складала 17,2, а

в контрольній – 19,5 ліжко-днів, після симптоматичних операцій – 13,8 проти 15,9 ліжко-днів, відповідно.

На основі отриманих нами даних є всі підстави вважати, що використання препарату ЦП в комплексі стандартної інфузійно-трансфузійної терапії в післяопераційному періоді у хворих на ОРОК є одним з перспективних напрямків для покращення результатів їх лікування.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена проблемі хірургічного лікування обструктивної непрохідності ободової кишки ракового генезу. В науковій праці обґрунтовано доцільність застосування препарату церулоплазмін при лікуванні хворих обструктивним раком ободової кишки з метою корекції морфофункціонального стану печінки, що в поєднанні з диференційованою тактикою хірургічного лікування хворих в залежності від стадії КН і ступеня ЕІ дозволило покращити безпосередні результати їх лікування.

1. Захворюваність і смертність від РОК населення Івано-Франківської області за останні 10 років хоча є нижчими за відповідні показники в країні в цілому, проте вони характеризуються більшим темпом їх зростання. Так, за цей період кількість хворих з вперше виявленим РОК зросла на 25,7%, а смертність збільшилась на 31,6% проти 15,8% та 20,7% відповідно по Україні. Серед хворих на РОК, госпіталізованих в хірургічні відділення області 83,3% приходить на обструктивні форми захворювання.
2. Перебіг і хірургічне лікування обструктивної непрохідності ободової кишки в умовах експерименту супроводжуються глибокими порушеннями морфофункціонального стану печінки, зниженням антиоксидантного потенціалу сироватки крові, наростанням активності процесів ПОЛ та ступеня ЕІ, показники яких на фоні застосування препарату церулоплазмін мали виражену тенденцію до нормалізації.
3. У хворих на обструктивний рак ободової кишки значно погіршуються показники активності ПХЕ, ЛФ, АРГ і ЦП в сироватці крові і об'єктивно відображають морфофункціональний стан паренхіми печінки, що дає підставу рекомендувати їх визначення в якості тесту для оцінки морфологічного і функціонального стану печінки.

4. Розвиток поліорганної недостатності у хворих на обструктивний рак ободової кишки зумовлюється інтенсивним наростанням активності процесів ПОЛ і ступеня ЕІ на фоні глибокого порушення морфофункціонального стану печінки і виснаження резервів антиоксидантної ланки детоксикації організму.
5. Обструкція ободової кишки пухлиною супроводжується глибокими прогресуючими розладами гемодинаміки в печінці з наступним розвитком і прогресивним наростанням дистрофічних, некробіотичних і некротичних змін в гепатоцитах аж до повного руйнування цитоплазматичних органел, відповідальних за синтетичну і детоксикаційну функції, мітохондрій та ядер. Проведення хірургічних втручань з метою відновлення прохідності ОК призводить до короткочасного подальшого погіршення структури і функції печінки, підвищення інтенсивності процесів ПОЛ і наростання рівня ЕІ, що вимагають відповідної корекції в післяопераційному періоді.
6. В залежності від ступеня обструктивної кишкової непрохідності та рівня ендотоксикозу вважаємо доцільним у хворих з декомпенсованою чи тривалою субкомпенсованою непрохідністю ободової кишки ракового генезу проводити двохетапні хірургічні втручання з формуванням на першому етапі розвантажувальних колостом і наступною корекцією морфофункціонального стану печінки в поєднанні з церулоплазміном і тільки після стабілізації функціональних показників, через 3-4 тижні після першого етапу, проводити радикальне оперативне втручання.
7. Включення препарату ЦП в дозі 2 мг/кг в схему дезінтоксикаційної терапії у хворих на ОРОК в ранньому післяопераційному періоді сприяє покращенню морфофункціонального стану печінки, збільшенню функціональних резервів системи антиоксидантного захисту, що веде до зниження ступеня ЕІ і покращення безпосередніх результатів хірургічного лікування. Зокрема, у радикально прооперованих хворих призначення ЦП супроводжувалось зниженням показника післяопераційної летальності з 14,3% до 9,1%, зменшенням частоти післяопераційних ускладнень з 42,9% до 31,8%, в тому

числі поліорганної недостатності і гнійно-септичних у 2,1 рази. У хворих, що перенесли симптоматичні операції, летальність знизилась з 37,5% до 27,8%, а частота післяопераційних ускладнень – з 70,8% до 55,6%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В якості об'єктивного тесту морфофункціонального стану печінки у хворих на обструктивний рак ободової кишки рекомендується визначення в сироватці крові активності ферментів АРГ, ЛФ, ПХЕ і ЦП.
2. З метою швидкої і об'єктивної оцінки ступеня синдрому ЕІ та контролю його корекції церулоплазміном у хворих на обструктивну непрохідність ободової кишки доцільно визначати в сироватці крові вміст МСМ, МДА, ДК.
3. Після виконання радикального або симптоматичного хірургічного втручання у хворих на обструктивний рак ободової кишки доцільно включати в комплекс інфузійно-трансфузійної детоксикаційної терапії препарат ЦП по 2 мг/кг маси тіла, розведеного на 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію, внутрішньовенно крапельно, з швидкістю інфузії не більше 30 крапель на хвилину, протягом 5-7 днів, починаючи з першої післяопераційної доби.
4. У хворих на рак ободової кишки, ускладнений декомпенсованою чи тривалою субкомпенсованою кишковою непрохідністю на фоні вираженої ЕІ, рекомендуємо проводити двохетапні оперативні втручання з формуванням на першому етапі розвантажувальних колостом і наступною корекцією морфофункціонального стану печінки в поєднанні з препаратом ЦП. Після стабілізації функціональних показників, через 3-4 тижні після першого етапу, виконувати радикальне оперативне втручання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдуллаев А., Ибрагимов Э., Алиев А. Клинико-патофизиологическая классификация рака ободочной кишки // Экспериментальная онкология.- 2000.- №22.- С. 697.
2. Абдуллаев Э.Г., Бабышин В.В., Писаревский А.А., Хубутия М.Ш. Критерии определения степени интоксикации организма у больных с острой непроходимостью кишечника // Клінічна хірургія.- 1994.- №9.- С. 20-22.
3. Алексеева Н.Н. Изменение активности церулоплазмينا в сыворотке крови под воздействием различных факторов // Гигиена и санитария.- 1991.- №8.- С. 70-71.
4. Алиев М.А., Шальков Ю.П. Хирургия острой кишечной непроходимости.- Алма-Ата: Білім, 1996.- 256 с.
5. Алиев С.А. Выбор метода завершения радикального оперативного вмешательства по поводу obturационной непроходимости левой половины ободочной кишки опухолевого генеза // Клінічна хірургія.- 1998.- №5.- С. 15-16.
6. Алиев С.А. Первично-радикальные оперативные вмешательства при острой непроходимости ободочной кишки опухолевого генеза у больных пожилого и старческого возраста // Хирургия.- 2001.- №8.- С. 44-50.
7. Алиев С.А. Пути улучшения результатов хирургического лечения непроходимости ободочной кишки опухолевого генеза // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.- 1998.- №6.- С. 34-39.
8. Алиев С.А., Ашрафов А.А. Хирургическая тактика при obturационной опухолевой непроходимости ободочной кишки у больных с повышенным операционным риском // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.- 1997.- №1.- С. 46-49.

9. Амелин В.М., Кушин А.А., Гарунов А.Н., Горюшкин Н.Н. Хирургическая тактика при обтурационной толстокишечной непроходимости // Российский медицинский журнал.- 1998.- №6.- С. 34-38.
10. Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В. та ін. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: Методичні рекомендації.-Київ, 1998.-31с.
11. Ашрафов А.А., Курбанзаде А.Г., Рафиев С.Ф. Тактика хирургического лечения острой кишечной непроходимости // Клиническая хирургия.- 1992.- №4.- С. 37-39.
12. Бабенко Г.О. Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних лабораторіях.- К.: Здоров'я, 1968.- 137 с.
13. Бажан К.В. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи в осіб, які зазнали впливу екстремальних факторів // Лікарська справа.- 1998.- №8.- С.47-50.
14. Балаболкин М.И. Эндокринология.- М.: Универсум паблишинг, 1998.- 490 с.
15. Барабой В.А., Сутовой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии.- К.: Чернобыльинтеринформ, 1997.- Ч. 1.- 202 с.
16. Бах А.Н., Зубкова С.Э. Определение каталазы крови // Методы биохимических исследований.- М., 1956.- С. 392-393.
17. Бекетова Т.П. К обоснованию специализации функций различных по структуре гепатоцитов // Актуальные вопросы клинической морфологии.- М., 1992.- С. 64-67.
18. Белокуров Ю.Н., Рыбачков В.В., Баранов Г.А. и др. Пути коррекции синдрома эндогенной интоксикации при кишечной непроходимости // Острые хирургические заболевания брюшной полости: Тез. докл.- Ростов н/Д, 1991.- С. 16-17.
19. Бердинских Н.К., Волощенко Ю.В., Лившиц В.И. Церулоплазмин. Свойства клинического применения // Фармация Украины.- 1994.- №5.- 36-40.
20. Бердинских Н.К., Волощенко Ю.В., Савцова З.Д. и др. Иммуномодулирующее и антиоксидантное действие нового лекарственного препарата церулоплазмин // Імунологія та алергологія.- IV науково-

- практична конференція з актуальних питань алергології та клінічної імунології.- 1999.- №3.- С. 57.
21. Бердинських Н.К., Курищук К.В., Лялюшко Н.М., Рядська Л.С. Церулоплазмін: функції в організмі, фармакологічні властивості та використання в клінічній практиці.- Київ: Просвіта, 2001.- 41 с.
22. Бердинських Н.К., Курищук І.В., Рядська Л.С. та ін. Церулоплазмін та досвід його застосування в лікарській практиці // Шляхи та перспективи розвитку експериментальної онкології в Україні.- Київ: "ДІА", 2001.- С. 137-143.
23. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия.- М.: Медицина, 1990.- 758 с.
24. Бондарь Г.В., Башеев В.Х., Псарас Г.Г. и др. Современные аспекты лечения рака толстой кишки, осложненного непроходимостью кишечника. Часть I. Классификация, хирургическая тактика, результаты лечения // Клінічна хірургія.- 2000.- №8.- С. 48-49.
25. Бондарь Г.В., Бойко Н.И. Формирование инвагинационно-клапанного анастомоза // Хирургия.- 1979.- №2.- С. 93-95.
26. Бондарь Г.В., Яковец Ю.И., Башеев В.Х. и др. Хирургическое лечение рака толстой кишки, осложненного кишечной непроходимостью // Хирургия.- 1990.- №7.- С. 94-97.
27. Брюсов П.Г., Иноятов А.И., Переходов С.Н. Профилактика несостоятельности сигмо-ректальных анастомозов после передней резекции прямой кишки по поводу рака // Хирургия.- 1996.- №2.- С. 45-48.
28. Бугланов А.А., Саяпина Е.В., Тураев А.Т. Биохимическая и клиническая роль железа // Гематология и трансфузиология.- 1991.- №9.- С. 36-37.
29. Буянов В.М., Маскин С.С. Современное состояние вопросов диагностики, тактики и методов хирургического лечения толстокишечной непроходимости // Анналы хирургии.- 1999.- №2.- С. 23-31.
30. Васильев И.Т. Механизм развития эндотоксикоза при острых гнойных заболеваниях органов брюшной полости // Хирургия.- 1995.- №2.- С. 54-58.

- 31.Вилявин Г.Д. Наша тактика хирургического лечения рака ободочной кишки, осложненного острой кишечной непроходимостью // Хирургия.- 1986.- №9.- С. 76-79.
- 32.Виячки И.В. Диагностические и хирургические проблемы осложненного рака ободочной и прямой кишек // Хирургия.- 1993.- №12.- С. 35-39.
- 33.Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник Рос. АМН.- 1998.- №7.- С. 43-51.
- 34.Владыка А.С., Беляков Н.А., Шугаев А.И. и др. Диагностическое значение уровня молекул средней массы в крови при оценке тяжести эндотоксемии // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.- 1986.- №8.- С. 126-129.
- 35.Волощенко Ю.В., Бердинських Н.К., Кокшарьова Н.В. та ін. Фізико-хімічні властивості та радіозахисний ефект нової лікарської форми церулоплазміну // Укр. фарм. журн.- 1998.- №6.- С. 66-70.
- 36.Воробьев Г.И., Тотиков В.З. Хирургическая тактика при obturационном нарушении проходимости ободочной кишки // Хирургия.- 1993.- №5.- С. 47-52.
- 37.Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Дмитриев А.А. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Методические рекомендации.- М., 1985.- 18 с.
- 38.Гаврилов Б.В., Гаврилова А.Р., Хмара Н.Ф. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов // Лабораторное дело.- 1988.- №2.- С. 60-63.
- 39.Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Юсуфов О.Г. и др. Энтеросорбция при синдроме кишечной недостаточности // Анестезиология и реаниматология.- 1997.- №3.- С. 34-36.
- 40.Гоголь С.В., Бердинських Н.К. Зменшення токсичної дії доксорубіцину за допомогою церулоплазміну // Експериментальна онкологія.- 2000.- Т.22, №4.- С. 225-227.
- 41.Голигорский В.А., Гельфанд Б.Р., Кармаза А.П. и др. Влияние инфузионной терапии во время анестезии на объемциркулирующей крови, осмолярность и

- коллоидно-осмотическое давление // Анестезиология и реаниматология.- 1993.- №3.- С. 7-10.
- 42.Голотюк В.В. Вплив печінки на вміст білкових фракцій, міді, заліза, активність церулоплазміну та насиченість трансферину плазми крові залізом при гострій кишковій непрохідності // Тези доповідей 66 підсумкової студентської наукової конференції.- Івано-Франківськ, 1997.- С.18.
- 43.Голотюк В.В. Ендогенна інтоксикація у генезі печінкової недостатності при гострій obturacійній непрохідності ободової кишки і корекція її препаратом “церулоплазмін” // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина».- 2001.- №14.- С. 3-5.
- 44.Голотюк В.В. Механізми і корекція ендогенної інтоксикації церулоплазміном при обструкції ободової кишки пухлиною та в експерименті // Тези доповідей IV Республіканської науково-практичної конференції молодих онкологів України “Сучасні проблеми експериментальної та клінічної онкології”.- Київ, 2001.- С. 13.
- 45.Голотюк В.В. Можливість корекції церулоплазміном ендогенної інтоксикації, що зумовлена обструкцією ободової кишки // Онкологія.- 2001.- Т. 3, № 4.- С. 286-289.
- 46.Голотюк В.В. Морфофункціональні зміни в печінці при обструктивному раку ободової кишки і корекція їх церулоплазміном // Матеріали X з'їзду онкологів України.- Київ, 2001.- С. 103.
- 47.Голотюк В.В. Морфофункціональний стан печінки та його корекція при обструктивній непрохідності ободової кишки в клініці та експерименті // Шпитальна хірургія.- 2002.- №1.- С. 65-69.
- 48.Голотюк В.В. Морфофункціональний стан печінки у собак при obturacійній кишковій непрохідності // Тези доповідей 68 студентської наукової конференції.- Івано-Франківськ, 1999.- С.22.
- 49.Голотюк В.В., Решетило В.А. Результати хірургічного лікування хворих на обструктивний рак ободової кишки // Тези доповідей 69 студентської наукової конференції.- Івано-Франківськ, 2000.- С.17-18.

50. Гончар М.Г., Кучірка Я.М., Куриш Р.В. та ін. Хірургічна тактика при обтураційній товстокишковій непрохідності пухлинної етіології // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина».- 2001.- №13.- С. 122-124.
51. Гринев М.В., Курыгин А.А., Ханевич М.Д. Энтеральная недостаточность при острой кишечной непроходимости и ее коррекция // Острые хирургические заболевания брюшной полости: Тез. докл.- Ростов н/Д, 1991.- С. 40-42.
52. Громашевская Л.Л. Биохимические исследования при болезнях печени // Журнал практического врача.- 1996.- №1.- С. 25-29.
53. Губський Ю.І. Молекулярні аспекти хімічної екології: вільнорадикальні механізми токсичної загибелі клітини // Проблеми екології та медицини.- 1997.- Т. 1, №1-2.- С. 6-9.
54. Дашкевич В.С., Абрамян А.Г. Причины поздней диагностики рака толстой кишки и его осложнений // Клиническая хирургия.- 1991.- №5.- С. 8-10.
55. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и некоторых других странах СНГ в 1994 г. М.: ОНЦ РАМН, 1995.- 45 с.
56. Дикан І.М., Мороз Г.С., Климнюк Г.І. та ін. Структурно-функціональні зміни гепатобіліарної системи у хворих на колоректальний рак // Лікарська справа.- 1994.- №1.- С. 44-47.
57. Дихтярук И.И. Состояние аммиак-связывающей функции печени у крысят, рожденных от облученных животных // Вісник наукових досліджень.- 1997.- № 6-7.- С. 29.
58. Дорохин К.М., Спас В.В. Патологические аспекты синдрома эндогенной интоксикации // Анестезиология и реаниматология.- 1994.- №1.- С. 56-60.
59. Дрижак В.І., Домбрович М.І. Досвід застосування низькоінтенсивної лазеротерапії хворих на колоректальний рак у ранньому післяопераційному періоді // Шпитальна хірургія.- 1999.- №1.- С. 94-98.

60. Дрижак В.І., Домбрович М.І., Олексій О.П. Використання низькоінтенсивного лазерного випромінювання в клінічній онкології // Вісник наукових досліджень.- 1998.- №3-4.- С. 53-55.
61. Дубинина Е.Е. Антиоксидантная система плазмы крови // Украинский биохимический журнал.- 1992.- Т. 64, №2.- С. 3-15.
62. Ерюхин Н.А., Петров В.П., Ханевич М.Д. Кишечная непроходимость.- СПб.: Питер, 1999.- 448 с.
63. Жадкевич М.М., Буркевич С.З. Субтотальная колэктомия в хирургии острой толстокишечной непроходимости опухолевой этиологии // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.- 1993.- №3-4.- С. 142-149.
64. Загурська Н.О. Гіпохлорит натрію в лікуванні ендотоксикозу у хворих на колоректальний рак // Вестник проблем биологии и медицины.- 1997.- №8.- С. 80-82.
65. Зайцев В.Г., Закревский В.И. Методологические аспекты исследований свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма // Вестник Волгоградской медицинской академии.- Вып. 4.- Волгоград, 1998.- С. 49-53.
66. Зайцев В.Т., Криворучко И.А., Гусак И.В. и др. Некоторые клеточные и молекулярные механизмы печеночной недостаточности у неотложных хирургических больных // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина».- 1999.- №10.- С. 73-74.
67. Зиневич В.П., Бабкин В.Я. Осложненные формы рака толстой кишки // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.- 1991.- №2.- С. 127-130.
68. Злоякісні новоутворення в Україні в 1993-1995 рр. (епідеміологія, організація онкологічної допомоги) / Національний канцер-реєстр України / Федоренко З.П., Бондар С.В., Войкшнарас О.Б. та ін. / Під ред. С.А. Шалімова.- К, 1996.- 101 с.
69. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы.- СПб.: Гиппократ, 1995.- 256 с.

- 70.Климнюк Г.І. Структурно-функціональні зміни системи травлення у хворих на рак товстої кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Київ, 1996.- 27 с.
- 71.Клиническая оценка биохимических показателей при заболеваниях внутренних органов / В.Г. Передерий, Ю.В. Хмелевский, Л.В. Коноплева и др.- К.: Здоров'я, 1993.- 192 с.
- 72.Кныш В.И. Рак прямой и ободочной кишки.- М.: Медицина, 1997.- 254 с.
- 73.Ковалевский К.Л. Лабораторное животноводство.- М.: Медгиз, 1978.- 325 с.
- 74.Колети Т. Основы ферментативной кинетики: Пер. с англ.- М.: Мир, 1990.- 350 с.
- 75.Копытова Т.В., Добротина Н.А., Боровков Н.Н., Четверкина О.В. Значение среднемолекулярных пептидов сыворотки крови при острых формах ишемической болезни сердца // Лабораторное дело.- 1991.- №10.- С. 18-21.
- 76.Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой // Лабораторное дело.- 1988.- №7.- С. 8-9.
- 77.Костюченко А.Л., Гуревич К.Я., Лыткин М.И. Интенсивная терапия послеоперационных осложнений.- СПб.: Спецлит, 2000.- 575 с.
- 78.Краковский М.Э., Аширметов А.Х., Комарин А.С., Файнгольд Д.А. Детоксицирующая функция печени при экспериментальной острой непроходимости кишечника // Патологическая физиология и экспериментальная терапия.- 1990.- №3.- С. 46-49.
- 79.Кунц Э., Гундерманн К.Й., Шнайдер Э. Эссенциальные фосфолипиды в гепатологии (Экспериментальный и клинический опыт) // Тер. архив.- 1994.- Т.66, №2.- С. 66-72.
- 80.Куцик Ю.Б. Принципи хірургічного лікування хворих обтураційною товстокишковою непрохідністю // Шпитальна хірургія.- 1999.- №3.- С. 41-45.
- 81.Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В. Миньшикова.- М.: Медицина, 1987.- 288 с.
- 82.Ланкин В.З. Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих // Биохимия липидов и их роль в обмене веществ.- М., 1991.- С. 76-95.

83. Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г., Кузнецова Л.С. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при тканевой гипоксии у онкологических больных // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: Матер. 2-й Всесоюз. конф.- Гродно, 1991.- С. 434-435.
84. Лебедева Р.Н., Полуторнова Т.В. Некоторые аспекты патогенеза и лечения полиорганной недостаточности // Анестезиология и реаниматология.- 1995.- №2.- С. 83-88.
85. Лемперт М.Д. Биохимические методы исследования.- Кишинев: Картя молдаванеска, 1968.- 295 с.
86. Лобаков А.И., Ватазин А.В., Васин Ю.В. и др. Малопоточная мембранная оксигенация как самостоятельный метод детоксикации в лечении больных с абдоминальным сепсисом // Анестезиология и реаниматология.- 1995.- №2.- С. 39-41.
87. Лупальцов В.И., Лях А.В., Сенников И.А. и др. Профилактика послеоперационных осложнений при хирургическом лечении рака ободочной кишки // Экспериментальная онкология.- 2000.- №22.- С. 746.
88. Лупальцов В.И., Сенников И.А., Ягнюк А.И., Жарко С.В. // Улучшение результатов хирургического лечения больных с острой непроходимостью кишечника // Клінічна хірургія.- 2000.- №11.- С. 8-9.
89. Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Лифшиц Р.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов // Вопросы медицинской химии.- 1991.- №4.- С. 92-93.
90. Львовская Е.И., Гаврилюк Т.А., Мохова С.В. Влияние *in vitro* препарата БИТО, церулоплазмина, трансферрина, эссенциале на интенсивность процессов липидной перекисидации при термической травме // Вопросы медицинской химии.- 1996.- Т. 42, №2.- С. 125-127.
91. Макарова Н.П., Коничева И.Н. Синдром эндогенной интоксикации при сепсисе // Анестезиология и реаниматология.- 1995.- №6.- С. 4-9.

92. Макарова Н.П., Троицкий Б.П., Быков Е.Г. Выбор хирургической тактики при обтурационной толстокишечной непроходимости // Хирургия.- 2000.- №8.- С. 45-48.
93. Малышев В.Д., Потапов А.Ф., Трепилец В.Е., Шило В.Ю. Нарушение процессов перекисного окисления липидов у хирургических больных на этапах лечения // Анестезиология и реаниматология.- 1994.- №6.- С. 53-59.
94. Мальцев В.Н. Острый живот. Часть 4. Непроходимость кишечника // Проблемы медицины.- 1999.- №9.- С. 32-35.
95. Мансурова И.Д. Обменные процессы при диффузных поражениях печени.- Душанбе: ДОНИИС, 1967.- 288 с.
96. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия.- СПб:Невский диалект, 1999.- 368 с.
97. Матвійчук Б.О. Гостра обструкційна непрохідність непрохідність ободової кишки пухлинного генезу: хірургічна тактика // Клінічна хірургія.- 1997.- №11-12.- С. 88-90.
98. Матвійчук Б.О. Застосування етапної радикальної операції з приводу обструктивного раку ободової кишки // Клінічна хірургія.- 1998.- №6.- С. 19.
99. Матюшин Б.Н., Логинов А.С. Активные формы кислорода: цитотоксическое действие и методические подходы к лабораторному контролю при поражении печени // Клиническая лабораторная диагностика.- 1996.- №4.- С. 51-53.
100. Маянский Д.Н., Виссе Э., Декер К. Новые рубежи гепатологии.- Новосибирск: Наука, 1992.- С. 264.
101. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники.- Л.: Медицина, 1969.- 418 с.
102. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология/ А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова; АМН СССР.- М.: Медицина, 1991.- 496 с.
103. Мироджов Г.К., Павлов В.Л. Синусоидальные клетки печени: природа, функциональная характеристика и кооперативная взаимосвязь // Архив патологии.- 1991.- Т. 53, №4.- С. 72-75.

104. Мокеев И.Н. Инфузионно-трансфузионная терапия.- СПб.: Издательство Мокеева, 1998.- 232 с.
105. Молюк Е.Д., Процюк А.В. Деякі аспекти проблеми ендогенної інтоксикації // Клінічна хірургія.- 1993.- №1.- С. 56-58.
106. Мордар Г.І., Хлус Л.М., Хлус К.М. Анатомія, гістофізіологія та методи дослідження функцій печінки.- Чернівці: ЧДУ, 1998.- 76 с.
107. Мягкова Л., Григорьева Г., Склянская О. Патология печени при желудочно-кишечных заболеваниях // Врач.- 1999.- №5.- С. 25-26.
108. Неймарк М.И., Елизарьев А.Ю., Райкин И.Д. Эффективная терапия в комплексном лечении разлитого гнойного перитонита // Анестезиология и реаниматология.- 1996.- №3.- С. 73-74.
109. Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В. и др. Способ определения «средних молекул» // Лабораторное дело.- 1991.- №10.- С. 13-18.
110. Оборин А.Н. Изменение генерации свободных радикалов кислорода при шоке и их значение в необратимости патологического процесса // Клінічна хірургія.- 1995.- №6.- С. 34-38.
111. Особливості клінічного перебігу та діагностики раку ободової кишки / А.І. Дацун., Є.М. Нейко., І.Ю. Костінський., П.М. Семенів., В.В. Голотюк // Галицький лікарський вісник. – 2001. – Т. 8, № 4. – С. 41-44.
112. Петерсон Б.Е., Павлова З.В., Народжук Н.А. Свиридова С.П. Интенсивная терапия в онкологии.- М.: Медицина, 1975.- 237 с.
113. Петров В.В., Герасимов А.Л., Липатова В.А. Уровень средних молекул в определении степени интоксикации у больных с гнойными ранами // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.- 1993.- Т. 150, №3-4.- С. 34-38.
114. Плужников М.С., Иванов Б.С., Жуманкулов М.С. Клиническое значение процессов перекисного окисления липидов // Вестник оториноларингологии.- 1991.- №3.- С. 88-91.
115. Подільчак М.Д., Вдовиченко В.І., Терлецька Л.М. Перекисне окислення ліпідів і пероксидазна активність сироватки крові при захворюваннях гепатобіліарної системи // Лікарська справа.- 1996.- №1-2.- С. 110-113.

116. Помелов В.С., Булгаков Г.А., Лысенко А.О. Пути снижения послеоперационной летальности и гнойных осложнений при опухолях толстой кишки // Хирургия.- 1990.- №4.- С. 98-101.
117. Рагимов Ч.Р., Хохлов А.П., Мамедов Л.А., Ганина С.С. Особенности соотношения содержания железа, трансферрина, церулоплазмينا и малонового диальдегида в крови у крыс при различных типах заживления раневого процесса // Вопросы медицинской химии.- 1992.- №3.- С. 25-26.
118. Радзіховський А.П., Гордійчук П.І. Діагностичні та хірургічні проблеми раку товстої кишки, ускладненого кишковою непрохідністю // Шпитальна хірургія.- 1999.- №2.- С. 54-56.
119. Рак ободової кишки в Івано-Франківській області: сучасний стан проблеми та шляхи покращення результатів лікування / А.І. Дацун., Є.М. Нейко., Є.М. Юркевич., В.Г. Гончар., В.В. Голотюк // Галицький лікарський вісник. – 2001. – Т. 8, № 1. – С. 15 – 18.
120. Результати діагностики та хірургічного лікування хворих на обструктивний рак ободової кишки (за матеріалами лікувальних закладів Івано-Франківської області протягом 1989-1999 рр.) / І.А. Голотюк., В.В. Голотюк., В.Г. Гончар., А.І. Дацун., І.Ю. Костинський., В.Р. Романчук., Є.М. Юркевич // Галицький лікарський вісник. – 2001. – Т. 8, № 2. – С. 84 – 87.
121. Розповсюдженість злоякісних новоутворів у популяції України у 1991-1996 роках / Національний канцер-реєстр України / Федоренко З.П., Міщенко Н.Н., Гулак Л.О. / Під ред. С.А. Шалімова.- К.: Вид. МОЗ України, 1997.- 31 с.
122. Русу П.М. Частота осложненных форм рака ободочной кишки и сроки первичного обращения больных // Экспериментальная онкология.- 2000.- №22.- С. 762.
123. Рябов Г.А., Азизов Ю.М., Дорохов С.И. и др. Окислительная модификация белков плазмы крови у больных в критических состояниях // Анестезиология и реаниматология.- 2000.- №2.- С. 72-75.

124. Сабадаш Є.Є. Мікроелементи при патології печінки // Лабораторна діагностика.- 1998.- №1.- С. 16-20.
125. Саенко В.Ф., Белянский Л.С. Современные направления в лечении обтурационной непроходимости толстой кишки // Клінічна хірургія.- 2000.- №11.- С. 5-7.
126. Санина О.Л., Бердинских Н.К. Биологическая роль церулоплазмينا и возможности его клинического применения: Обзор литературы // Вопросы медицинской химии.- 1986.- Т. 32, №5.- С. 7-14.
127. Свинцицкий А.С., Ена Я.М., Андреев А.П., Футорный С.М. Внутрисосудистое микросвертывание крови при заболеваниях печени // Врачебное дело.- 1996.- №7-9.- С. 8-12.
128. Сенюк О.Ф., Скоробогатько О.В., Тарасенко П.Д. и др. Исследование физиологических функций церулоплазмينا человека. Влияние церулоплазмينا на иммуноциты в норме и при патологии // Биохимия.- 1994.- Т. 59, №10.- С. 1503-1510.
129. Серов В.В., Лапиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени.- М.: Медицина, 1989.- 336 с.
130. Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов.- Тернополь: Збруч, 1995.- 272 с.
131. Скворцов А.В., Ким М.Н., Ширинова М.Н. Дезинтоксикационная трансфузионная терапия у лиц пожилого и старческого возраста при непроходимости ободочной кишки опухолевой этиологии // Общая и неотложная хирургия / респ. межведомств. сборник /.- К., 1990.- Вып. 20.- С. 119-122.
132. Соболева М.К., Шарапов В.И. Диагностическая и прогностическая значимость определения диеновых конъюгатов в плазме больных сепсисом // Клиническая лабораторная диагностика.- 1992.- №9-10.- С. 15-18.
133. Соловьев И.Е., Тофан А.В., Черный В.А. Результаты лечения больных обтурирующим раком ободочной кишки // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика.- Київ, 2001.- С. 783-787.

134. Спас В.В., Павлович С.А., Дорохин К.М. Оценка тяжести эндотоксикоза и эффективности детоксикационной терапии // Клиническая лабораторная диагностика.- 1994.- №4.- С. 7-9.
135. Статистика раку в Україні 1992-1997 рр. / Національний канцер-реєстр України / Федоренко З.П., Міщенко А.Н., Гулак Л.О., Голубчикова Б.М., Ліщишина О.М., Ширакова Л.І. / Під ред. С.А. Шалімова.- К, 1998.- 117 с.
136. Султанов Г.А., Кныш В.И., Алиев С.А. Диагностика и хирургическая тактика при опухолевой непроходимости левой половины ободочной кишки // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.- 1997.- Т. 156, №2.- С. 40-43.
137. Тетдоев А.М., Поляков А.В. Хирургическая тактика при раке толстой кишки, осложненном кишечной непроходимостью // Хирургия.- 1990.- №4.- С. 64-67.
138. Титов В.Н. Патофизиологические основы лабораторной диагностики заболеваний печени // Клиническая лабораторная диагностика.- 1996.- №1.- С. 3-9.
139. Тиунов Л.А. Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты // Вестник Рос. АМН.- 1995.- №3.- С. 9-13.
140. Толбатов Ю.А. Загальна теорія статистики засобами Excel.- К.: Четверта хвиля, 1999.- 224 с.
141. Топузов Э.Г. Диагностика и лечение острой кишечной непроходимости при раке толстой кишки // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.- 1989.- №12.- С. 76-78.
142. Топузов Э.Г., Беляков И.А., Соломенников А.В. и др. Интраоперационный толстокишечный сорбционный диализ при раке толстой кишки, осложненном толстокишечной непроходимостью // Вопросы онкологии.- 1998.- Т. 44, №6.- С. 708-710.
143. Тотиков В.З., Хестанов А.К., Зураев К.Э., Дзгоева Д.Б. Хирургическое лечение обтурационной непроходимости ободочной кишки // Хирургия.- 2001.- №8.- С. 51-54.

144. Удрис Г.А., Нейланд Я.А. Биологическая роль меди.- Рига: Зинатне, 1990.- 189 с.
145. Усенко Л.В., Мальцева Л.О., Мосенцов М.Ф. Діагностика початкових ознак нирково-печінкової недостатності у хворих в ранньому післяопераційному періоді: Методичні рекомендації.- Дніпропетровськ, 1998.- 20 с.
146. Ушверидзе Д.Г., Симонов Н.Н., Барчук А.С. Организация экстренной хирургической помощи больным осложненными формами рака толстой кишки в крупном промышленном городе // Вопросы онкологии.- 1996.- Т. 42, №2.- С. 89-92.
147. Федоров В.И. Дезинтоксикационное действие некоторых плазмозамещающих растворов при острой кишечной непроходимости // Патологическая физиология и экспериментальная терапия.- 1995.- №2.- С. 35-37.
148. Хамдамов Х.Х., Джураев А.М., Худояров С.И. Диагностика кишечной непроходимости при раке толстой кишки // Медицинский журнал Узбекистана.- 1990.- №8.- С. 11-12.
149. Харьков А.Л. Эндогенная интоксикация в хирургии: современные аспекты биологии и медицины. Часть I. Генез // Клінічна хірургія.- 1997.- №9-10.- С. 84-88.
150. Харьков А.Л. Эндогенная интоксикация в хирургии: современные аспекты биологии и медицины. Часть III. Лечение // Клінічна хірургія.- 1998.- №1.- С. 46-49.
151. Храмов В.А., Листопад Г.Г. Модификация метода определения орнитина по Спипачо и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы // Лабораторное дело.- 1973.- №10.- С. 591-592.
152. Храмов В.А., Островский О.В., Храмова В.В., Негода В.В. Усовершенствованный метод определения аргиназы в сыворотке крови // Вопросы медицинской химии.- 1984.- Т. 30, №3.- С. 135-137.

153. Чернов В.Н., Белик Б.М. Выбор хирургической тактики и методов дезинтоксикации при острой непроходимости кишечника // Хирургия.- 1999.- №5.- С. 45-48.
154. Чернов В.Н., Белик Б.М., Поляк А.И. и др. Портальная и системная бактериемия как проявление функциональной активности энтерального барьера при острой непроходимости кишечника // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.- 1998.- Т. 154, №4.- С. 46-49.
155. Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Кейсевич Л.В. Руководство по экспериментальной хирургии.- М.: Медицина, 1989.- 272 с.
156. Шалимов С.А., Федоренко З.П., Гулак Л.О. Структура заболеваемости населения Украины злокачественными новообразованиями // Онкология.- 2001.- Т.3, №2-3.- С. 91-95.
157. Шевчук І. Клініко-патогенетичне обґрунтування корекції тіотриазоліном стану перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи та печінкової гемодинаміки у хворих на хронічні гепатити // Галицький лікарський вісник.- 1997.- Т. 4, №4.- С. 115-118.
158. Шинкаренко Л.И., Козлов А.В., Гольдштейн Н.И. и др. Антиоксидантная система церулоплазмин-трансферрин при гипербарической оксигенации // Бюл. эксперим. биол. и мед.- 1997.- №9.- С. 281-283.
159. Шнейвайс В.Б., Левин Г.С. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе острого некроза печени при висцерально-ишемическом шоке // Патол. физиол. и эксперим. терапия.- 1996.- №2.- С. 39-43.
160. Шорох Г.П., Шиманский Е.И., Шиманский И.Е., Шорох С.Г. Коррекция метаболических нарушений у больных с острой кишечной непроходимостью // 4-й Всесоюзный съезд гастроэнтерологов: Материалы съезда.- М., Л., 1990.- Т. II.- С. 580-581.
161. Эделева Н.В., Осипова Н.А., Немцова Е.Р. и др. Новые возможности профилактики и коррекции послеоперационных гнойно-септических осложнений и полиорганной недостаточности в онкохирургии // Анестезиология и реаниматология.- 1997.- №3.- С. 36-41.

162. Эктон В.Н., Романов А.М. К патогенезу острой обтурационной толстокишечной непроходимости // Острые хирургические заболевания брюшной полости: Тез. докл.- Ростов н/Д, 1991.- С. 175.
163. Яицкий Н.А., Ганичкин А.М., Васильев С.В. Возможности восстановления кишечной проходимости при осложненном раке левой половины ободочной кишки // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.- 1992.- №1-3.- С. 276-287.
164. Якубенко Е.Д., Зинкович И.И., Хрипаченко И.А. О диагностической значимости показателей перекисного окисления липидов // Актуальные проблемы современной терапии: Сб. науч. трудов.- Харьков, 1992.- С. 13-15.
165. Яльченко Н.А. Коррекция симпатико-адреналовой, антиоксидантной и иммунологической активности в процесселечения больных раком желудка и толстой кишки // Актуальные вопросы медицины и биологии.- Днепропетровск, 1996.- Вып. 7, Ч. II.- С. 83.
166. Яльченко Н.А., Лагутин В.Д. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная насыщенность организма в процессе лечения больных раком желудка и толстой кишки // Лікарська справа.- 1997.- №3.- С. 72-76.
167. Al-Abrash A.S., Al-Quobiali F.A., Al-Akhras G.N. Catalase evaluation in different human diseases associated with oxidative stress // Saudi Med. J.- 2000.- Vol. 21, N9.- P. 826-830.
168. Aminlari M., Vasenghi T., Sajedianfard M.J. et al. Changes in arginase, aminotransferases and rhodanese in sera of domestic animals with experimentally induced liver necrosis // J. Comp. Pathol.- 1994.- Vol. 110, N1.- P. 1-9.
169. Ammaturo C., Cirillo F., Imperatore F. et al. Colorectal obstruction caused by cancer // Minerva Chir.- 1996.- Vol. 51, N6.- P. 433-438.
170. Anderson P.J. Purification and quantitation of glutaraldehyde and its effect on several enzyme activities in skeletal muscle // J. Histochem. Cytochem.- 1967.- Vol. 15, N4.- P. 652-661.

171. Antequera R., Bretana A., Cirac A. et al. Disruption of the intestinal barrier and bacterial translocation in an experimental model of intestinal obstruction // *Acta Cient. Venez.*- 2000.- Vol. 51, N1.- P. 18-26.
172. Atanasiu R.L., Stea D., Mateescu M.A., Vergely K. et al. Direct evidence of ceruloplasmin antioxidant properties // *Mol. Cell. Biochem.*- 1998.- Vol. 189, N1-2.- P. 127-135.
173. Bai J., Cederbaum A.I. Mitochondrial catalase and oxidative injury // *Biol. Signals Recept.*- 2001.- Vol. 10, N3-4.- P. 189-199.
174. Bannura G., Schultz M. Cancer de colon y recto complicado con obstruction: resecto inmediatos y sequimieto a largo plazo // *Revista Med. Chile.*- 1992.- Vol. 120, N5.- P. 1110-1117.
175. Barnum-Huckins K.M., Adrian G.S. Iron regulation of transferrin synthesis in the human hepatoma cell line Hep G2// *Cell. Biol. Int.*-2000.-Vol.24, N2.-P.71-77.
176. Barnum-Huckins K.M., Martinez A.O., Rivera E.V. et al. A comparison of the supression of human transferrin synthesis by lead and lipopolysaccharide // *Toxicology.*- 1997.- Vol. 118, N1.- P. 11-22.
177. Ben Baonali A., Aube H., Maupoil V. et al. Plasma lipid peroxidation in critically in patients: importance of mechanical ventilation // *Free Radical Biol. & Med.*- 1994.- Vol. 16, N2.- P. 223-227.
178. Beretta G. *Cancer treatment medical guide.*- Milan, 1991.- 495 p.
179. Biliar T.R., Curran R.D. *Hepatocyte: Kupffer Cell Interactions.*- CRC Press, LLC, 1992.- 324 p.
180. Borgese N., Harris J.R. *Subcellular Biochemistry: Endoplasmic Reticulum.*- Kluwer Academic Publishers, 1993.- 315 p.
181. Brunelli L., Yermilov V., Beckman J.S. Modulation of catalase peroxidatic and catalatic activity by nitric oxide // *Free Radic. Biol. Med.*- 2000.- Vol. 30, N7.- P. 709-714.
182. Burchell A., Waddell I.D. The molecular basis of the hepatic microsomal glucose-6-phosphatase system // *Biochim. Biophys. Acta.*- 1991.- Vol. 1092, N2.- P. 129-137.

183. Busch O.R.C., Hop W.C.J. Blood Transfusions and Prognosis in Colorectal Cancer // *N. Engl. J. Med.*- 1993.- N13.- P. 1372-1376.
184. Centeno F., Gutierrez-Merino C. Location of functional centres in the microsomal cytochrome P450 system // *Biochemistry.*- 1992.- Vol. 31, N36.- P. 8473-8481.
185. Cha M.K., Kim I.H. Ceruloplasmin has a distinct active site for the catalyzing glutathione-dependent reduction of alkyl hydroperoxide // *Biochemistry.*- 1999.- Vol. 38, N37.- P. 12104-12110.
186. Chen H.S., Sheen-Chen S.M. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends // *Surgery.*- 2000.- Vol. 127, N4.- P. 370-376.
187. Christopher R., Rajivnath V., Shetty K.T. Arginase deficiency // *Indian J. Pediatr.*- 1997.- Vol. 64, N2.- P. 266-269.
188. Courtoy P., Lombart C., Feldmann G. et al. Synchronous increase of four acute phase proteins synthesized by the same hepatocytes during the inflammatory reaction: a combined biochemical and morphologic kinetics study in the rat // *Lab. Invest.*- 1991.- Vol. 44, N3.- P. 105-115.
189. Crooms J.W., Kovalcik P.j. Obstructing Left-sided Colon Carcinoma: Appraisal of Surgical Options // *Am. Surg.*- 1984.- Vol. 50, N1.- P. 15-19.
190. Deants G.T., Parks T.G., Rowlands B.J. Prognostic factors in colorectal cancer // *Br. J. Surg.*- 1992.- Vol. 79.- P. 608-613.
191. De Broe M.E., Roels F., Nouwen E.J. et al. Liver plasma membrane: the source of high molecular weight alkaline phosphatase in human serum // *Hepatology.*- 1985.- Vol. 5, N1.- P. 118-128.
192. Delaplanque G., Delaplanque P., Kraimps J.L. et al. Incidence pronostique de la transfusion sanguine Chez 753 malades operes d'un adenocarcinoma colorectal // *Ann. Chir.*- 1992.- Vol. 46, N7.- P. 584-591.
193. Fernandez-Fernandez L., Sanz-Anquela M., Ratia T. et al. Transfusion de sangre perioperatoria y pronostio en el cancer colorectal. Analisis de una serie // *Rev. Esp. Enferm. Dig.*- 1992.- Vol. 82, N5.- P. 317-324.

194. Fleming R.E., Gitlin J.D. Primary Structure of rat Ceruloplasmin and Analysis of Tissue Specific Gene Expression during Development // *J. Biol. Chem.*- 1992.- Vol. 296.- P. 479.
195. Floris G., Medda R., Padiglia A., Musci G. The physiopathological significance of ceruloplasmin. A possible therapeutic approach // *Biochem. Pharmacol.*- 2000.- Vol. 60, N12.- P. 1735-1741.
196. Frazen I.N., Mackey I.R., Bell J. Liver sinusoid cells: morphology and function // *Liver.*- 1995.- Vol. 5.- P. 162-172.
197. Fuhrman M.P., Herrman V., Masidonski P., Eby C. Pancytopenia after removal of copper from total parenteral nutrition // *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.*- 2000.- Vol. 24, N6.- P. 361-366
198. Gadzijeve E.M.M., Ravnic D. Atlas of Applied Internal Liver Anatomy.- New York, Springer-Verlag, 1996.- 395 p.
199. Gallagher T.J.J. Postoperative Care of the Critically Ill Patients.- Baltimore, USA: Williams & Wilkins, 1995.- 640 p.
200. Gebhardt C., Meyer W., Schultheis K.H. Differentiate chirurgische therapie des dickdarmileus // *Caducens news.*- 1998.- N1.- P. 1-4.
201. George D.K., Goldwurm S., Mac Donald G.A. Increased hepatic iron concentration in non-alcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis // *Gastroenterol.*- 1998.- Vol. 114, N2.- P. 311-318.
202. Georgiev G., Yordanov S., Trifanova D. Preoperative risk factors in patients with complicated forms of colorectal carcinoma.- 3rd. Nat. Conf. Colorectal Bulg. Surg. Soc.- Varna, 1991.- P.17.
203. Gitlin N., Strauss R.M. Atlas of Clinical Hepatology.- Saunders W.B. Co., 1995.- 503 p.
204. Golotyuk V. Influence of Operation for Intestinal Permeability Restoration on Liver Structure and Content of Iron, Cooper and Metalloproteides Connected With Them Activity // International Medical Conference For Students and Young Doctors: Abstract Book.- Lublin (Poland), 1998.- P. 178.

205. Golotyuk V., Reshetilo V. Surgical Treatment of Colonic Cancer Complicated by Obstruction // 5th World Wide International Medical Students' and Young Doctors Congress: Congress Book.- Katowice (Poland), 2000.- P. 80-81.
206. Goode H.F., Gowley H.C., Walker B.E. et al. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock // Crit. Care Med.- 1995.- Vol. 23, N4.- P. 646-651.
207. Guengerich F.P. Reactions and significance of cytochrome P-450 enzymes // J. Biol. Chem.- 1991.- Vol. 266, N16.- P. 10019-10022.
208. Guyton K.Z., Kensler T.W. Oxidative-mechanism in carcinogenesis // Brit. Med. Bull.- 1993.- Vol. 49.- P. 523-544.
209. Halliwell B. Free radicals and antioxidants // Acts Physiol. Scand. Suppl.- 1992.- Vol. 146, N608.- P. 12.
210. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. The Antioxydants of Human Extracellular Fluids // Arch. Biochem. Biophys.- 1990.- Vol. 280, N1.- P. 1-8.
211. Harris E.D. The transport of copper // Prog. Clin. Biol. Res.- 1993.- Vol. 380.- P. 163-179.
212. Harris Z.L., Morita H., Citlin J.D. The Biology of Human Ceruloplasmin // Multicopper Oxidases / Ed. Messershmidt A.- Singapoure: World Scientific, 1997.- P. 285-305.
213. Heales S.J. Catalase deficiency, diabetes, and mitochondrial function // Lancet.- 2001.- Vol. 357, N9252.- P. 314.
214. Hendrickse C.W., Kelly R.W., Radley S. et al. Lipid peroxidation and prostaglandins in colorectal cancer // Br. J.Surg.-1994.-Vol. 81, N8.-P. 1219-1223.
215. Ikemoto M., Tsunekawa S., Toda Y., Totani M. Liver-type arginase is a high sensitive marker for hepatocellular damage in rats // Clin. Chem.- 2001.- Vol. 47, N5.- P. 946-948.
216. Iyer R., Jeukinson C.P., Vockley J.G. et al. The human arginases and arginase deficiency // J. Inherit. Metab. Dis.- 1998.- Vol. 21, Suppl. 1.- P. 86-100.
217. Johnson M.A., Fischer J.G., Bowman B.A., Gunter E.W. Iron nutriture in elderly individuals // FASEB J.- 1994.- Vol. 8, N9.- P. 609-621.

218. Jurko C., Jendrej J., Jablonka S. Lipid peroxidation and enzymatic clean-up of oxygen free radicals in endotoxic shock in dogs // *Pneumon. Allerg. Pol.*- 1994.- N1, Suppl. 1.- P. 49-55.
219. Kaplan J. Metal transport and unsafe sanctuary sites // *J. Clin. Invest.*- 1996.- Vol. 98, N1.- P. 3-4.
220. Karp G. *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments.*- Wiley: John & Sons, 1998.- 416 p.
221. Kelly D.A., Booth I.W. *Color Atlas of Pediatric Gastroenterology and Hepatology.*- Mosby-Year Book, 1997.- 514 p.
222. Ketterer B. Detoxication system of the liver // *Mutagenesis.*- 1991.- Vol. 6, N5.- P. 431-437.
223. Kharb S., Singh V., Ghalant P.S. et al. Role of Oxygen free radicals in shock // *J. Assoc. Physicians India.*- 2000.- Vol. 48.- P. 956-957.
224. Kocna P., Fric P., Zavoral M., Pelech T. Arginase activity determination. A marker of large bowel mucosa proliferation // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*- 1996.- Vol. 34, N8.- P. 619-623.
225. Konarska L., Kolasa T., Albrecht P., Regula A. Can arginase be a marker of the large bowel neoplasia? // *Acta Biochim. Pol.*- 1993.- Vol. 40, N1.- P. 164-166.
226. Kroneck M.N. Redox properties of blue multicopper oxidases // *Multicopper oxidases* / Ed. Mesershmidt A.- Singapoure: World Scientific, 1997.- P. 391-407.
227. Levin K.E., Dozois R.R. Epidemiology of Large Bowel Cancer // *Wld. J. Surg.*- 1991.- Vol. 15.- P. 562-567.
228. Leu S.Y., Wang S.R. Clinical significance of arginase in colorectal cancer // *Cancer.*- 1992.- Vol. 70, N4.- P. 733-736.
229. Linder M.C., Lomeli N.A., Donley S. et al. Copper transport in mammals // *Adv. Exp. Med. Biol.*- 1999.- Vol. 448, N1.- P. 1-16.
230. Loban A., Kime R., Powers H. Iron-binding antioxidant potential of plasma albumin // *Clin. Sci. (Colch.)*.- 1997.- Vol. 93, N5.- P. 445-451.
231. Loreal O., Pigeon C., Zanninelli G. et al. Current data on iron metabolism // *Ann. Endocrinol. (Paris)*.- 1999.- Vol. 60, N3.- P. 197-203.

232. Losser M.-R., Payen D. Mechanisms of liver damage // Seminar in liver disease.- 1996.- Vol. 16.- P. 357-367.
233. Loud A.V. A quantitative stereological description of the ultrastructure of normal liver parenchymal cells // J. Cell. Biol.- 1998.- Vol. 157.- P. 27-46.
234. Luft J.H. Improvements in epoxy resin embedding methods // J. Biophys. Biochem. Cytol.- 1961.- N9.- P. 409-414.
235. Luthy J., Rohr H., Roe H. Quantitative topography of organelles in the liver // Virch. Arch. Abt. A.- 1998.- Vol. 393.- P. 216-225.
236. Mandel J.S., Bond J.H., Church T.R. Reducing Mortality from Colorectal Cancer by Screening for Fecal Occult Blood // N. Engl. J. Med.- 1993.- Vol. 28.- P. 1365-1371.
237. Masek J., Krab I., Margaris N. Surgical Treatment of Ileus Stage Caused by Large Intestinal Tumor: Abstracts Of Central European Symposium of Coloproctology.- Brno, Czech. Rep., Nov. 7-10., 1993.- P. 54.
238. Mates M. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology // Toxicology.- 2000.- Vol. 153, N1-3.- P. 83-104.
239. Mc Kenzie S., Thomson S.R., Bacer L.W. Management options in malignant obstruction of the left colon // Surg. Gynec. Obstet.- 1992.-Vol. 174, N4.- P. 337-345.
240. Merli G.J., Weitz H.H., Kersey R. Medical Management of the Surgical Patient.- Saunders W. B. Co., 1998.- 468 p.
241. Minard G., Kudsk K.A. Nutritional support and infection: does the route matter? // Wld. J. Surg.- 1998.- Vol. 22, N2.- P. 213-219.
242. Miyanaka K., Gotoh T., Nagasaki A. et al. Immunohistochemical localization of arginase II and other enzymes of arginine metabolism in rat kidney and liver // Histochem. J.- 1998.- Vol. 30, N10.- P. 741-751.
243. Mueller H., Leung H., Stinson R. Liver alkaline phosphatase // Human Alkaline Phosphatases.- New York, 1995.- P. 267-275.
244. Negru T., Ghiea V., Pasarica D. Oxidative injury and other metabolic disorders in hepatic encephalopathy // Rom J. Physiol.- 1999.- Vol. 36, N1-2.- P. 29-36.

245. Nelson D.L., Cox M.M. Lehninger Principles of Biochemistry.- New York: Worth Publishers, 2000.- 290 p.
246. Noce R., Galuppi G. et al. Our experience of primary colonic resection for cancer in emergency surgery // *Minerva Chir.*- 1992.- Vol. 47, N19.-P. 1585-1587.
247. Nordille R.C., Sukalski K.A., Johnson W.T. Human microsomal glucose-6-phosphatase system // *Eur. J. Pediatr.*- 1993.- Vol. , N.- P. 456-472.
248. Nunez M.T., Nunez-Millacura C., Beltran M. et al. Apotransferrin and holotransferrin undergo different endocytic cycles in intestinal epithelia (Caco-2) cells // *J. Bid. Chem.*- 1997.- Vol. 272, N31.- P. 19425-19428.
249. Olivares M., Uany R. Copper as essential nutrient // *Am. J. Clin. Nutr.*- 1996.- Vol. 63, N5.- P. 791S-796S.
250. Ozdemirler G., Pabuccuoglu H., Bulut T. et al. Increased lipoperoxidase levels and antioxidant system in colorectal cancer // *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.*- 1998.- Vol. 124, N10.- P. 555-559.
251. Ozturk H.S., Karaayvaz M., Kacmaz M., Kavutcu M. et al. Activities of the enzymes participating in purine and free-radical metabolism in cancerous human colorectal tissues // *Cancer Biochem. Biophys.*- 1998.- Vol. 16, N1-2.- P. 157-168.
252. Papachristodoulou A., Zografos G., Markopoulos C. et al. Obstructive colonic cancer // *J. R. Coll. Surg. Edinb.*- 1993.- Vol. 38, N5.- P. 296-298.
253. Park Y.S., Suzuki K., Taniguchi N., Gutteridge J.M. Glutathione peroxidase-like activity of caeruloplasmin as an important lung antioxidant // *FEBS Lett.*- 1999.- Vol. 458, N2.- P.133-136.
254. Ponka P., Beaumont C., Richardson D.R. Function and regulation of transferrin and ferritin // *Semin. Hematol.*- 1998.- Vol. 35, N1.- P. 35-54.
255. Porembaska Z., Zabek J., Grabon W. et al. Arginase isoforms in human colorectal cancer // *Clin. Chim. Acta.*- 2001.- Vol. 305, N1-2.- P. 157-165.
256. Prins H.A., Meijer C., Nijveldt R.J. et al. High plasma levels of arginine and liver arginase in Kupffer-cell-depleted rats after partial hepatectomy // *J. Hepatol.*- 2000.- Vol. 32, N3.- P. 399-405.

257. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy // *J. Cell Biol.*- 1963.- Vol. 17.- P. 208-212.
258. Richter C., Kass G.E.N. Oxidative stress in mitochondria: Its relationship to cellular Ca homeostasis, cell death, proliferation, and differentiation // *Chem.-Biol. Interact.*- 1991.- Vol. 77.- P. 1-23.
259. Rodes J., Rizzetto M., Benhamon J.-P. et al. *Oxford Text book of Clinical Hepatology.*- Oxford University Press, 1999.- 620 p.
260. Roscher R., Frank R., Wagner R. et al. Surgical treatment results in colonic obstruction // *Chirurg.*- 1991.- Vol. 62, N3.- P. 201-205.
261. Rudman J. *Biochemistry, Cell and Molecular Biology.*- New York: National Learning Corporation, 1999.- 465 P.
262. Runkel N.S., Schlag P., Schwarz V. Outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine // *Br. J. Surg.*- 1991.- Vol. 78, N2.- P. 183-186.
263. Sagar P.M., Mac Fie J., Sedman P. et al. Intestinal obstruction promotes gut translocation of bacteria // *Dis. Colon Rectum.*- 1995.- Vol. 38, N6.- P. 640-644.
264. Salloum R.N., Copeland E.M., Sauba W.W. Bruch border transport of glutamine and other substrates during sepsis and endotoxemia // *Ann. Surg.*- 1991.- Vol. 213.- P. 401-440.
265. Schriener S.E., Ogburn C.E., Smith A.C. et al. Levels of dna damage are unaltered in mice overexpressing human catalase in nuclei // *Free Radic. Biol. Med.*- 2000.- Vol. 29, N7.- P. 664-673.
266. Scott H.M., Burchell A. Effects of drugs on the hepatic microsomal glucose-6-phosphatase system // *Biochem. Soc. Trans.*- 1992.- Vol. 20, N1.- 31S.
267. Silverberg E., Boring C., Squires T. *Cancer Statistics.* 1990. CA 40:9, 1991.
268. Sjoðahe R., Frazen T., Nystrom P.O. Primary versus stage resection for acute obstructing colorectal carcinoma // *Br. J. Surg.*- 1992.- Vol. 79, N7.- P. 685-688.
269. Sondo T., Konno K., Takei M. et al. Purification and characterisation of rat liver cytosol catalase // *Cell structure and function.*- 1986.-Vol. 9, N2.-P. 125-133.

270. Sovova V., Sloncova E., Fric P. Differences of alkaline phosphatase and arginase activities in human colorectal carcinoma cell lines // *Folia Biol (Praha)*.- 1997.- Vol. 143, N3.- P. 101-104.
271. Stoianov K., Gulubova M., Tsaneva M., VeleV V. Histopathological, electron microscopic and microbiological studies in patients with obstructive large-bowel ileus of tumor origin // *Khirurgiia (Sofia)*.- 1994.- Vol. 47, N2.- P. 11-14.
272. Stoianov K., Karashmalukov A., Iuliiianov A. et al. An analysis of postoperative mortality in patients with large-intestine occlusive ileus due to tumor origin // *Khirurgiia (Sofia)*.- 1998.- Vol. 51, N2.- P. 17-19.
273. Stone D.J., Bogdonoff A. *Perioperative Care: Anesthesia, Medicine and Surgery*.- Willington: Mosby-Year Book, 1997.- 625 p.
274. Stone W.L., Paras A.M. Tocopherols and the etiology of colon cancer // *J. Natl. Cancer Inst.*- 1997.- Vol. 89, N14.- P. 1006-1014.
275. Stryer L. *Biochemistry*.- W.H. Freeman Company, 1999.- 756 p.
276. Sugarbaker P.H. A Prospective on Clinical Research Strategies in Carcinoma of the Large Bowel // *Wld. J. Surg.*- 1991.- Vol. 15.- P. 609-616.
277. Tang R., Wang J.Y., Chien C.R. The association between perioperative blood transfusion and survival of patients with colorectal cancer // *Cancer*.- 1993.- Vol. 72, N2.- P. 341-348.
278. Terada K., Kawarada Y., Minra N. et al. Copper incorporation into ceruloplasmin in rat livers // *Biochim. Biophys. Acta.*- 1995.- Vol. 1270, N1.- P.58-62.
279. Thomson A., Hemphill D., Jeejeebhoy K.N. Oxidative stress and antioxidants in intestinal disease // *Dig. Dis.*- 1998.- Vol. 16, N3.- P. 152-158.
280. Van Leenwen P.A., Boermeester M.A., Houdijk A.P. et al. Clinical significance of translocation // *Gut*.- 1994.- Vol. 35, 1 Suppl.- S. 28-34.
281. Vargas E.J., Shoho A.R., Linder M.C. Copper transport in the Nagase analbuminemic rat // *Am. J. Physiol.*- 1994.- Vol. 267, N2.- Pt 1.- P. 259-269.
282. Voet D., Voet J.G. *Biochemistry*.- Wiley, John & Sons, Inc., 1995.- 660 P.

283. Ulrich C., Kruger B., Kohler H., Riegel W. Effects of acidosis on acute phase protein metabolism in liver cells // *Miner. Electrolyte Metab.*- 1999.- Vol. 25, N4-6.- P. 229-233.
284. Ward R.J., Scarino M.L., Leone A., Crichton R.R., Mc Ardle H.J. Copper and iron homeostasis in mammalian cells and cell lines // *Biochem. Soc. Trans.*- 1998.- Vol. 26, N2.- P. 191.
285. Wasa M., Satani M., Tanano H. et al. Copper deficiency with pancytopenia during total parenteral nutrition // *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.*- 1994.- Vol. 18, N2.- P. 190-192.
286. White T., Benhamon J. *Liver morphology.*- New York, San Francisco, London: Grune and Stratton, 1997.- 360 p.
287. Wight D.G.D. *Liver Pathology.*- Kluwer Academic Publishers, 1993.- 462 p.
288. Wilcke M., Alexson S.E. Differential induction of peroxisomal populations in subcellular fractions of rat liver // *Biochim. Biophys. Acta.*- 2001.- Vol. 1544, N1-2.- P. 358-369.
289. Winawer S.J. Colorectal Cancer Screening Comes of Age // *N. Engl. J. Med.*- 1993.- Vol. 13.- P. 1416-1417.
290. Wolmark N., Rockette H., Fisher B. The benefit of leucovorin-modulated fluorocil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol c-03 // *J. Clin. Oncol.*- 1993.- Vol. 11, N10.- P. 1879-1887.
291. Yancik R., Wesley M.N., Ries L.A. et al. Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon cancer carcinoma patients: a population-based study // *Cancer.*- 1998.- Vol. 82, N11.- P. 2123-2134.
292. Young S.P., Fahmy M., Golding S. Ceruloplasmin, transferrin and apotransferrin facilitate iron release from human liver cells // *FEBS Lett.*- 1997.- Vol. 411, N1.- P. 93-96.
293. Zima T., Stipe K.S., Tesar V. et al. Free radicals in the pathogenesis of selected diseases // *Cas. Lek. Cesc.*- 1995.- Vol. 134, N10.- P. 291-295.