

В.В. Голотюк

Івано-Франківська державна
медична академія МОЗ України,
Івано-Франківськ, Україна

Ключові слова: рак ободової
кишки, кишкова непрохідність,
печінка, ендогенна інтоксикація,
церулоплазмін.

МОЖЛИВІСТЬ КОРЕКЦІЇ ЦЕРУЛОПЛАЗМІНОМ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ, ЩО ЗУМОВЛЕНА ОБСТРУКЦІЄЮ ОБОДОВОЇ КИШКИ

Резюме. На моделі гострої непрохідності ободової кишки (НОК) та у хворих на обструктивний рак ободової кишки (ОРОК) досліджено зв'язок між показниками молекул середньої маси (МСМ), перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і змінами у структурі печінки, а також визначено вплив екзогенного церулоплазміну (ЦП). При НОК і ОРОК відзначають вірогідне збільшення кількості МСМ у сироватці крові, продуктів ПОЛ і зниження активності ЦП, а також глибокі морфологічні та ультраструктурні зміни в печінці. Хірургічне лікування хворих з НОК і ОРОК призводить до поглиблення виявлених порушень в перші 3 доби після відновлення прохідності; до кінця лікування жоден з показників не досягав вихідного рівня. Призначення ЦП у післяопераційний період сприяло активації регенераторних процесів у гепатоцитах, нормалізації показників МСМ, ПОЛ, ЦП у сироватці крові, зниженню післяопераційної летальності.

ВСТУП

У загальній кількості госпіталізованих хворих на рак ободової кишки (РОК) частка пацієнтів, у яких діагностують обструктивний рак ободової кишки (ОРОК), коливається у межах 49–86% [1–3]. Незважаючи на вдосконалення хірургічної техніки, анестезіологічного забезпечення операцій та інтенсивної інфузійної терапії, показники післяопераційних ускладнень і летальності сягають 25,1–46,1% [2–5]. Основною причиною летальності є стрімкий розвиток ендогенної інтоксикації та на її ґрунті — поліорганної недостатності та нагнійних процесів. Основними метаболічними механізмами незшкодження токсичних речовин в печінці є кон'югація реактивних метаболітів і гідрофільних сполук та антиоксидантний захист [6], за який значною мірою відповідає синтезований в печінці металопротеїд церулоплазмін (ЦП) — головний антиоксидант сироватки крові [7]. Поліфункціональна дія ЦП сприяє все ширшому його застосуванню в комплексному лікуванні хворих терапевтичного, хірургічного та онкологічного профілю [8, 9]. Метою нашого дослідження стало вивчення впливу ЦП на прояви ендогенної інтоксикації та морфофункціональний стан печінки в динаміці експериментальної непрохідності ободової кишки (НОК) і у хворих на ОРОК.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальні дослідження на моделі НОК [10] виконано у 44 безпородних собак масою тіла 12–20 кг, яких розподілили на 5 груп: 1-ша (n=6) — контроль реакції організму на лапаротомію; 2-га (n=11) — перебіг нелікованої НОК; 3-тя (n=9) —

після операції відновлення прохідності кишки; 4-та (n=9) — перебіг НОК на фоні щоденного введення ЦП (4,5 мг/кг); 5-та (n=9) — хірургічне відновлення прохідності кишки на фоні введення ЦП. Хірургічне відновлення прохідності здійснювали через 72 год після моделювання НОК, виконуючи резекцію ураженої ділянки з накладанням міжкишкового анастомозу бік в бік. Знеболювання хірургічних втручань і умертвіння тварин здійснювали введенням у вену тіопенталу натрію після проведення попередньої премедикації.

Обстежені 687 хворих на ОРОК. У 435 з них діагностовано захворювання IIIA, у 121 — IIIB і у 131 — IV стадії. Радикальне лікування проведено у 407 пацієнтів: у 392 — без призначення ЦП, у 15 — на фоні застосування в післяопераційний період (після резекції поперечної ободової кишки — у 2, лівобічної геміколектомії — у 3, резекції сигмоподібної кишки — у 7, резекції ректосигмоподібного кута — у 3) ЦП протягом 5–7 днів, розведеного фізіологічним розчином натрію хлорид з розрахунку 1,5 мг/кг. У 280 хворих виконано паліативні операції (накладання колостоми, обхідного анастомозу). Аденокарцинома різного ступеня диференціації була основною гістологічною формою ОРОК (92,6% спостережень). У 231 (33,6%) пацієнта явища обструкції кишки були першою клінічною ознакою. Компенсована непрохідність (КН) [11] була встановлена у 51 (7,4%) хворого, субкомпенсована — у 396 (57,6%), декомпенсована — у 240 (34,9%) хворих. Перфорацію стінки ураженої кишки відзначено в 10, параколічний абсцес — в 1 випадку КН III ступеня.

У динаміці перебігу і лікування НОК, а також при аутопсії (29 випадків) або біопсії (5 випадків) у хворих на ОРОК вивчали морфологію та ультраструк-

туру печінки; визначали ступінь ендогенної інтоксикації і баланс про- та антиоксидантної систем шляхом визначення в сироватці крові рівня ЦП, кількості молекул середньої маси (МСМ), дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА) [6, 15, 16, 17]. Контролем була сироватка крові інтактних тварин (n=10) і донорів (n=8).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з даними експериментальних та клінічних досліджень, зміни в печінці при моделюванні НОК та у випадках ОРОК досить типові і мають подібну спрямованість. За даними патогістологічних досліджень цього органа при аутопсії 29 хворих, які померли після радикальних операцій з приводу ОРОК, виявлено розширення центральних вен і капілярів, набряк тканини, дисконкомплексцію балок гепатоцитів, практично всі види дистрофічних змін та вогнищеві некрози, що оточені гістіолімфоцитарними інфільтратами. В половині випадків констатовано наявність циротичних змін печінки. У 5 хворих на ОРОК (у 2 — IIIA, у 2 — з IIIВ і в 1 — IV стадії) вивчена прижиттєва ультратонка структура печінки. Встановлено, що глибокі зміни в паренхімі органа не корелюють зі стадією захворювання та ступенем кишкової непрохідності. В усіх випадках зафіксовано розвиток некробіотичних змін органа: великі електронно-прозорі простори в цитоплазмі гепатоцитів, в яких відсутня гладка ендоплазматична сітка (ГЕС) і лише зрідка — залишки органел і тонкогранулярна субстанція; зерниста ендоплазматична сітка (ЗЕС) у вигляді коротких каналців, часто розширених, в місцях розташування органел, що залишились; ядра гепатоцитів у стані пікнозу з електронно-щільним пристінковим компонентом; мітохондрії набухлі з втратою будови, а простори Діссе повністю зруйновані. Некроз виявлено також в ендотеліальних і купферівських клітинах синусоїдів. У експериментальних тварин зміни морфо- і ультратонкої структури печінки мають багато спільних рис з такими у хворих на ОРОК. На лапаротомію печінка тварин реагувала гіперемією центральних вен і капіляростазом, дисконкомплексією печінкових балок, дистрофічними змінами в гепатоцитах, які стабілізувались на 4–5-ту добу дослідження. Динаміка порушень ультратонкої структури органа при НОК без і на фоні застосування ЦП (2-га і 4-та групи відповідно) була майже однаковою. Через 72 год у частині мітохондрій відзначено тенденцію до набухання з частковим лізисом крист. ЗЕС в більшості клітин дезорганізована і представлена поодинокими невеликими каналцями; наявне зменшення (аж до зникнення) ГЕС; комплекс Гольджі атрофований; простори Діссе різко звужені з явищами гіалінізації. Синусоїди печінки заповнені елементами крові. Через 144 год дистрофічні зміни в гепатоцитах поглиблюються. Ядра клітин з різкими інвагінаціями, інші — набряклі, майже порожні; більшість мітохондрій різко збільшені в розмірах з практично

відсутніми кристами, а в частині клітин вони виглядають майже порожніми; ЗЕС представлена невеликими дегранульованими каналцями, які утворюють мішкоподібні порожнини; більша частина цитоплазми порожня або заповнена фрагментами окремих органел; ГЕС і комплекс Гольджі настільки атрофовані, що виявити дані структури не вдалося. Більшість гепатоцитів знаходиться в стані некробіозу, а деякі вже некротизовані. Через 240 год після відновлення прохідності кишки без призначення ЦП (3-тя група) ультратонка структура елементів печінки в порівнянні з даними до хірургічного лікування погіршилась, і лише в поодиноких групах паренхіматозних клітин спостерігали ознаки часткового їх відновлення. У випадках включення в комплекс лікування ЦП (5-та група) через такий же термін відбувається нормалізація тонкої структури більшості гепатоцитів.

Дані про динаміку змін морфо- і ультратонкої структури печінки при НОК і ОРОК відповідають таким при так званому неспецифічному реактивному гепатиті [12], ступінь якого підвищується зі збільшенням проявів ендогенної інтоксикації. Такий стан виникає внаслідок критичного стресу, що пов'язаний з обструкцією кишки і хірургічним втручанням на фоні прогресування порушень кишкової моторики, абсорбції, бар'єрної функції слизової оболонки, які завжди супроводжують перебіг РОК і сприяють посиленню проявів ендогенної інтоксикації, активації ПОЛ, зниженню активності системи антиоксидантного захисту, пригніченню Т-клітинного імунітету [13]. Доведено також, що при ОРОК вже в перші дні кишкова мікрофлора досягає мезентеріальних лімфовузлів, а в більш пізні строки — печінки, селезінки, потрапляючи до кров'яного русла [14]. Тому зміни в печінці, що описані вище, слід вважати закономірним явищем.

На моделі НОК і в умовах клінічного перебігу ОРОК виявлені також однакова спрямованість змін окислювально-антиокислювального балансу та ендогенної інтоксикації залежно від того, на якому фоні велися спостереження (таблиця). З даних таблиці видно, що рівень ЦП як при НОК, так і при ОРОК спершу знижується, потім підвищується, а в подальшому знов зазнає зниження (144 (3-тя група) та 204 (2-га група) год спостереження в експерименті, 13–14 днів після радикального лікування хворих). Вважають, що така динаміка ЦП є результатом підвищених витрат ферменту зі збільшенням субстратів його дії, подальшим підвищенням синтезу в печінці цього «білка гострої фази» внаслідок мобілізації захисних сил організму і виснаженням синтетичних процесів, що свідчить про зрив компенсаторно-приспосувальних реакцій [15]. Прогресивне зниження рівня ЦП при НОК (2-га група) без відновлення прохідності є поганою прогностичною ознакою. Рівень ЦП у тварин 4-ї групи в окремі періоди перевищував такий на 6–7 ум. од. порівняно з тваринами 2-ї групи, а його вірогідне зниження

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

нижче показників контролю спостерігали лише через 204 год НОК. Після хірургічного лікування рівень ЦП має лише незначну тенденцію до нормалізації. Після хірургічного лікування на фоні введення ЦП активність його в сироватці крові наближалась до такої в нормі.

Кількість МСМ як критерій ступеня ендогенної інтоксикації [17], збільшувалася в динаміці НОК, була вірогідно збільшеною у хворих на ОРОК до лікування і досягала у них максимуму на 1-шу–3-тю добу після операції; в подальшому після хірургічного втручання і в експерименті, і в клініці спостерігали тенденцію до зменшення кількості МСМ. Щоденне введення ЦП сприяло зменшенню кількості МСМ порівняно з даними спостережень в групах без застосування цього засобу (див. таблицю).

Дослідження первинних (ДК) і вторинних (МДА) продуктів ПОЛ в сироватці крові свідчать про інтенсифікацію процесів ПОЛ протягом перебігу і хірургічного лікування НОК і ОРОК. Відомо, що токсичність сироватки крові корелює з рівнем продуктів ПОЛ, одним з проявів дії яких є ініціація вільнорадикального окиснення в органах-мішенях, перш за все в печінці [17]. Показники ДК і МДА як у експериментальних тварин, так і у хворих у кінці спостереження знаходились на рівні, вищому від нормального. Застосування з лікувальною метою

ЦП сприяло суттєвому зниженню інтенсивності процесів ПОЛ при НОК і ОРОК (див. таблицю).

Коригуючий вплив екзогенного ЦП на прояви ендогенної інтоксикації подовжував стадію компенсації НОК без хірургічного відновлення прохідності, а також значно поліпшив результати лікування хворих з НОК і ОРОК. У тварин 2-ї групи летальність протягом дослідження становила 45% порівняно з 22% у 4-й групі. Після хірургічного відновлення прохідності кишки без застосування ЦП загинуло 33% тварин, у всіх інших відзначено ускладнення; у разі застосування ЦП у післяопераційний період летальних випадків і розвитку ускладнень не спостерігали. Летальність після паліативних операцій досягла 30,4%; при цьому поліорганна недостатність констатована в 65 (44,5%), нагнійні процеси і перитоніт — в 34 (23,2%), неспроможність швів анастомозу — в 13 (8,9%), тромбоемболії — у 24 (16,5%), інші ускладнення — в 10 (6,9%) випадках. Летальність після радикальних операцій без застосування ЦП склала 15%, а у разі призначення ЦП — 0%.

ВИСНОВКИ

1. При НОК і ОРОК відзначають вірогідне збільшення кількості МСМ в сироватці крові, продуктів ПОЛ і зниження активності ЦП, глибокі зміни в структурі печінки аж до руйнування ЗЕС, ГЕС, мітохондрій та ядер гепатоцитів.

Таблиця

Показники окислювально-антиокислювального балансу та ендогенної інтоксикації при НОК і ОРОК

Група	Показник (М±п)			
	ЦП, ум. од.	МСМ, ум. од.	ДК, ум. од.	МДА, мкмоль/л
НОК				
Контрольна	36,34 ± 1,19	0,20 ± 0,01	0,33 ± 0,02	2,46 ± 0,14
1-ша: 12 ¹	32,87 ± 2,51	*0,25 ± 0,01	**0,45 ± 0,02	*3,93 ± 0,40
60	35,22 ± 2,96	0,23 ± 0,02	0,40 ± 0,06	3,30 ± 0,44
132	36,03 ± 1,85	0,22 ± 0,05	0,34 ± 0,04	2,92 ± 0,32
2-га: 12 ¹	*29,74 ± 2,41	*0,29 ± 0,03	0,39 ± 0,06	**4,38 ± 0,62
36	***49,96 ± 1,91	**0,27 ± 0,02	*0,52 ± 0,06	*3,55 ± 0,41
60	34,26 ± 1,37	***0,33 ± 0,03	***0,85 ± 0,10	***4,46 ± 0,40
108	***27,28 ± 1,01	***0,33 ± 0,03	**0,81 ± 0,12	**5,88 ± 0,47
204	***21,10 ± 1,24	**0,46 ± 0,06	***0,62 ± 0,04	*3,01 ± 0,15
3-тя: 72 ¹	36,22 ± 3,57	**0,38 ± 0,04	**0,58 ± 0,07	***4,96 ± 0,37
144	***28,12 ± 1,54	**0,29 ± 0,02	***0,77 ± 0,07	***4,63 ± 0,45
240	*30,63 ± 2,27	0,22 ± 0,05	***0,69 ± 0,08	3,22 ± 0,71
4-та: 12 ¹	35,98 ± 2,33	0,29 ± 0,04	0,40 ± 0,06	3,70 ± 0,43
36	°55,70 ± 1,57	0,24 ± 0,07	0,50 ± 0,06	3,10 ± 0,52
60	°°41,54 ± 1,14	°°0,26 ± 0,01	°°0,47 ± 0,03	3,89 ± 0,33
108	°°33,51 ± 1,48	0,24 ± 0,04	°0,50 ± 0,05	°4,41 ± 0,28
204	°°27,77 ± 0,74	°0,34 ± 0,01	0,56 ± 0,08	°3,69 ± 0,18
5-та: 72 ¹	40,06 ± 1,35	°0,26 ± 0,02	0,47 ± 0,06	°4,02 ± 0,23
144	°36,20 ± 2,62	°0,23 ± 0,02	°°0,48 ± 0,05	°3,49 ± 0,18
240	°38,87 ± 2,34	0,18 ± 0,04	0,60 ± 0,06	2,93 ± 0,39
ОРОК				
Контрольна	29,12 ± 1,04	0,24 ± 0,04	0,38 ± 0,04	3,69 ± 0,16
Хворі на ОРОК до лікування	*26,57 ± 0,85	**0,46 ± 0,05	**0,63 ± 0,04	***5,92 ± 0,39
Після лікування без ЦП				
1-2 ²	***24,55 ± 1,02	***0,64 ± 0,06	***0,68 ± 0,07	***5,82 ± 0,61
6-7	28,69 ± 2,05	***0,50 ± 0,02	***0,78 ± 0,03	**6,11 ± 0,52
13-14	***23,29 ± 1,33	***0,56 ± 0,04	**0,57 ± 0,05	***4,96 ± 0,23
Після лікування на фоні ЦП				
1-2 ²	23,98 ± 0,95	0,69 ± 0,03	0,65 ± 0,10	5,67 ± 0,64
6-7	°°34,44 ± 1,15	°0,44 ± 0,02	°°0,62 ± 0,04	°5,12 ± 0,25
13-14	°°28,14 ± 1,77	°0,45 ± 0,02	°0,45 ± 0,02	°3,75 ± 0,30

*P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001 в порівнянні з контрольною групою.

°P<0,05; °°P<0,01, °°°P<0,001 при порівнянні показників залежно від застосування екзогенного ЦП.

¹ Період (год) після моделювання НОК; ² період (діб) після хірургічного втручання.

2. Хірургічне лікування хворих на НОК і ОРОК призводить до подальшого погіршення стану печінки, збільшення кількості МСМ, продуктів ПОЛ і зниження активності ЦП, які не досягають вихідного рівня до кінця лікування.

3. Призначення ЦП у післяопераційний період сприяло активації регенераторних процесів в гепатоцитах, нормалізації показників ЦП, МСМ і ПОЛ, зниженню післяопераційної летальності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бондарь ГВ, Яковец ЮИ, Башеев ВХ и др. Хирургическое лечение рака толстой кишки, осложненного кишечной непроходимостью. Хирургия 1990; (7): 94–7.
2. Алиев СА. Пути улучшения результатов хирургического лечения непроходимости ободочной кишки опухолевого генеза. Вестн хирургии 1998; (6): 34–9.
3. Доценко АП, Зайчук АИ. Анализ причин послеоперационной летальности при непроходимости толстой кишки опухолевой природы. Клиническая хирургия 1989; (4): 19–22.
4. Иноятов ИМ, Николаев НМ, Вардонян УК и др. Хирургическая тактика при острой обтурационной непроходимости опухолевой этиологии. Хирургия 1991; (4): 61–5.
5. Русу ПМ. Частота осложненных форм рака ободочной кишки и сроки обращения больных. Экспериментальная онкология 2000; 22 (Suppl): 762.
6. Тунов ЛА. Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты. Вестн АМН 1995; (3): 9–13.
7. Санина ОЛ, Бердинских НК. Биологическая роль церулоплазмينا и возможности его клинического применения (обзор литературы). Вопр мед химии 1986; 32 (5): 7–14.
8. Пинчук ВГ, Бердинских НК, Волощенко ЮВ. Экспериментальное обоснование применения в клинике ферментного препарата крови — церулоплазмينا. Вестн АМН СССР 1985; (1): 22–7.
9. Барабой ВА, Сутковой ДА. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. Киев: Чернобыльинформ, 1997: 27–9.
10. Шалимов СА, Радзиховский АП, Кейсевич ЛВ. Руководство по экспериментальной хирургии. Москва: Медицина, 1989. 272 с.
11. Топузов ЭГ. Диагностика и лечение острой кишечной непроходимости при раке толстой кишки. Вестн хирургии 1989; (12): 76–8.
12. Логинов АС, Аруин ЛИ. Клиническая морфология печени. Москва: Медицина, 1985. 240 с.

13. Noce R, Galuppi G, et al. Our experience of primary colonic resection for cancer in emergent surgery. Minerva Chir 1992; 47 (19): 1585–7.

14. Deitch EA, Bridges WM, Ma SW, et al. Obstructed intestine as a reservoir for systemic infection. Am J Surg 1990; 159 (4): 394–401.

15. Алексеева НН. Изменение активности церулоплазмينا в сыворотке крови под воздействием различных факторов. Гигиена санитария 1991; (8): 70–1.

16. Абдуллаев ЭГ, Бабышев ВВ, Писаревский АА, Хубутия МШ. Критерии определения степени интоксикации организма у больных с острой непроходимостью кишечника. Клиническая хирургия 1994; (9): 20–2.

17. Шнейвас ВБ, Амилов КС, Левин ГС. Роль перекисного окисления липидов в повреждении печени при висцерально-ишемическом шоке. Патол физиология и экспериментальная терапия 1994; (1): 27–30.

CERULOPLASMIN IS ABLE TO REMEDY THE ENDOGENOUS INTOXICATION RESULTING FROM OBSTRUCTION OF THE COLON

V.V. Golotiuk

Summary. Using the model of acute obstruction of the colon (OC) and on patients with obstructive colon cancer (OCC), a correlation was investigated between the levels of medium-mass molecules (MMM), peroxide oxidation of lipids (POL), and changes in the structure of the liver. In addition, the effect of exogenous ceruloplasmin (CP) was investigated. In OC and OCC, statistically reliably increased levels of MMM and POL products and decreased level of CP was observed in the blood serum accompanied by deep morphological and ultrastructural changes in the liver. After surgery for OC or OCC, the above-mentioned disorders deepened in the first three days after the restoration of the permeability. The initial levels of no one of these indicators were found to restore up to the end of the treatment. Application of CP in the post-surgery period was shown to activate regeneration processes in hepatocytes, normalize the levels of MMM, POL, and CP in the serum, and reduce the post-surgery lethality rate.

Key Words: obstructive colon cancer, intestinal obstruction, liver, endogenous intoxication, ceruloplasmin.