

УДК 616.342-002.44-005.1

Локальний фібриноліз та протеоліз після ендоскопічного гемостазу у хворих похилого та старечого віку з гострокровоточивою дуоденальною виразкою

О.І. ІВАЩУК, В.Ю. БОДЯКА, О.А. КАРЛІЙЧУК, А.С. ПАЛЯНИЦЯ, І.І. БІЛИК

Буковинська державна медична академія

LOCAL FIBRINOLYSIS AND PROTEOLYSIS AFTER ENDOSCOPIC HAEMOSTASIS IN ELDERLY AND SENILE AGED PATIENTS WITH ACUTE BLEEDING DUODENAL ULCER

O.I. IVASHCHUK, V.Y. BODIYAKA, O.A. KARLIYCHUK, A.S. PALIANYTSIA, I.I. BILYK

Bucovynian State Medical Academy

У роботі представлено результати дослідження впливу ендоскопічного гемостазу (ЕГ) на перебіг локального фібринолізу у хворих похилого та старечого віку (ПСВ) з гострокровоточивою дуоденальною виразкою. Ендоскопічний гемостаз викликає зниження локальної фібринолітичної активності у терміни 2-4 доби. Зниження локальної фібринолітичної активності при ендоскопічному гемостазі виявляється лише в тій стінці дванадцятипалої кишки, де знаходиться точка його застосування.

The results of research of influence of endoscopic haemostasis on the course of local fibrinolysis in elderly and senile aged patients with acute bleeding duodenal ulcer are shown in this paper. Endoscopic haemostasis causes the decrease of local fibrinolytic activity in 2-4 days. Decrease of local fibrinolytic activity at endoscopic haemostasis is revealed only in that duodenal wall gut where there is a point of its application.

Постановка проблеми та аналіз останніх досліджень і публікацій. Ендоскопічний гемостаз є "золотим стандартом" у лікуванні гострокровоточивої виразки дванадцятипалої кишки. Однак після ефективного кінцевого гемостазу у 9-23 % випадків виникає ранній рецидив кровотечі. У хворих ПСВ цей відсоток вище. Цьому сприяють такі прогностичні фактори, як: вік старше 60 років, наявність супутньої патології, тривалий виразковий анамнез (призводить до рубцевих змін у цибулині ДПК), переважна локалізація по задній стінці ДПК, розмір виразки більше 1,0 см [2-4,9].

Загострення виразкового процесу, що передуює появі кровотечі, супроводжується підвищенням локальної фібринолітичної активності. Загальновідомо, що у відповідь на пошкодження рівень фібринолітичної активності суттєво знижується. Тому використання ЕГ має викликати зниження локального фібринолізу. Але тоді незрозуміло, чому при ефективному ЕГ виникає ранній рецидив кровотечі. Окрім того, на даний момент відсутні відомості щодо

впливу ЕГ на локальний фібриноліз та протеоліз цибулини ДПК у хворих ПСВ. Невідомо також і можливість впливу змін локального фібринолізу та протеолізу на виникнення раннього рецидиву кровотечі [1,8].

Загальноновизнаною є активація місцевих проявів фібринолізу та протеолізу при появі кровотечі, що вказує на вагому їх роль в перебігу захворювання. Поряд з тим, погляди дослідників розділилися на дві протилежні точки зору залежно від інтерпретації перебігу процесу активації. Так, за одними авторами, активація проявляється вищими рівнями катепсинів, урокіназного типу активатора плазміногена при низькому рівні тканинного типу активатора плазміногена. При появі кровотечі зберігаються вищі рівні катепсинів та урокіназного типу активатора плазміногена. В той же час, за іншими авторами, активація проявляється низьким рівнем гістаміну слизової та редуцією тканинного фібринолізу, причому концентрація тканинного типу активатора плазміногена, гістаміну є суттєво нижчою на межі

кровоточивої виразки ДПК та візуально незміненої слизової. Це підтверджується зворотнім кореляційним зв'язком між гістаміновими метилтрансферазами та активатором плазміногена, метилтрансферазами та тканинним типом активатора [5,6,7,10].

Таким чином, отримані дослідниками результати локального фібринолізу та протеолізу є взаємозаперечуючими, не виділена група хворих старше 60 років, відсутні результати динаміки фібринолізу різних стінок, не врахована різна виразкова локалізація, вивчаються загалом виразки дуоденальної та шлункової локалізації, що методично є недостатньо коректним. Варто зауважити, що акценти зміщені на окремі ланки локального фібринолізу та протеолізу, а не на загальний їх потенціал.

Завдання дослідження – вивчення впливу ендоскопічного гемостазу на перебіг локального фібринолізу та протеолізу в хворих ПСВ з гострокровоточною дуоденальною виразкою.

Матеріали і методи. З метою з'ясування ролі місцевих процесів у патогенезі виникнення кровотечі та її рецидиву досліджували локальний фібриноліз (система обмеженого протеолізу) та протеоліз білків (система необмеженого протеолізу) слизової оболонки ДПК. Для цього досліджували слизову передньої та задньої стінок цибулини ДПК. Забір матеріалу проводився під час ендоскопічного дослідження апаратом "Olympus". Формували групи хворих з термінами після успішного ЕГ від 2 до 8 діб. Біоптати поміщали в охолоджений боратний буфер (рН 9.0). Далі наважки слизової гомогенізували у боратному буфері і визначали фібринолітичну активність за методикою Кухарчука О.Л. (1996) із використанням реактивів фірми "Simko Ltd." (м. Львів, Україна). Вивчали наступні показники: сумарну фібринолітичну активність (СФА), яку розраховували за формулою $= 8000 \times E_{440} / \text{наважка (мг)} = \text{результат } E_{440} / \text{мг/год}$ (одиниця виміру); неферментативну фібринолітичну активність (НФА) за аналогічною формулою $= \text{результат } E_{440} / \text{мг/год}$; ферментативну фібринолітичну активність (ФФА) за формулою $= \text{СФА} - \text{НФА}$.

Визначали протеолітичну активність слизової, використовуючи кольорогенні сполуки: азоальбумін (лізис низькомолекулярних білків) азоказеїн (лізис високомолекулярних білків), і азокол (лізис колагену) виробництва фірми "Simko Ltd." (м. Львів, Україна).

Іншим аспектом, який цікавив нас, було виявлення розбіжностей впливу ендоскопічного гемостазу 70 % спіргом та інгібіторами фібринолізу (амінокапронова кислота). Залежно від цього підходу і

були розподілені хворі на контрольну та основну, групи відповідно.

Стосовно СФА, то видно суттєве зниження показників задньої стінки майже у 2 рази на 2-4-ту добу при використанні інгібіторів фібринолізу. До 5-8-ї доби різниця у перебігу між обома групами майже нівелюється. Стосовно передньої стінки ДПК в обох групах хворих вплив на фібринолітичну активність подібний (табл. 1).

Таблиця 1. СФА слизової стінок ДПК після ендоскопічного гемостазу ($M \pm m$), $E_{440} / \text{мг/год}$

Стінка ДПК	Групи хворих	2-4-а доба	5-8-ма доба
Передня	Контрольна	342,6±83,5; n=14	169,1±32,96; n=11
	Основна	329,2±52,8; n=16	177,6±68,1; n=13
Задня	Контрольна	188,99±41,1; n=14	105,1±30,7; n=11
	Основна	96,6±7,23*; n=16	86,7±15,18; n=13

Примітки: n – кількість спостережень; * – достовірні зміни у порівнянні з контролем задньої стінки.

Переважаючий вплив ендоскопічного гемостазу на локальний фібриноліз задньої стінки пояснюється переважанням виразкових локалізацій задньої стінки, коли ми впливаємо на тканини задньої стінки. Тобто зниження локального фібринолізу відбувається у "точці прикладення" ендоскопічного гемостазу. В той же час, відсутність впливу на перебіг фібринолізу передньої стінки не залежить від медикаменту і є вкрай несприятливим фактором, враховуючи роль локального фібринолізу передньої стінки у виникненні рецидиву кровотечі. Якщо оцінити перебіг локального протеолізу за азоальбуміном, то динаміка дещо подібна до СФА (табл. 2). Однак у терміни 5-8 діб розбіжність між контрольною та основною групами дещо нівелюється. Слід враховувати, що протеоліз низькомолекулярних білків самостійно не відіграє вагомої ролі у виникненні рецидиву кровотечі, а також виникненні неспроможності ран ДПК після оперативних втручань. Тоді ж як синергічна дія з СФА призводить до руйнування кров'яного згустка з подальшою можливістю виникнення рецидиву кровотечі.

Слід більш детально зупинитись на лізисі високомолекулярних білків за азоказеїном (табл. 3).

Протеоліз високомолекулярних білків за азоказеїном в основній групі був нижче від контрольної і групи в 4,2 рази на 2-4-ту добу, і ця різниця зменшувалась незначно на 5-8-му добу до 362 %. Таке суттєве зниження протеолітичної активності високомолеку-

лярних білків зменшує ймовірність виникнення рецидиву геморагії. Різниця впливу на протеоліз передньої стінки між обома групами не виявлено. Динаміка протеолізу колагену обох стінок порівнюваних груп була різною (табл. 4). У терміни 2-4 доби поряд із суттєвим зниженням показників задньої стінки (на 345,9%) паралельно зростає рівень азоколу передньої стінки. Якщо на 5-8-му добу в задній стінці фактично показники не відрізняються від контрольних, то у передній вони на 70 % вищі.

Таблиця 2. Азоальбумін слизової стінок ДПК після ендоскопічного гемостазу ($M \pm m$), $E_{\text{мд}}$ /мг/год

Стінка ДПК	Групи хворих	2-4-а доба	5-8-ма доба
Передня	Контрольна	707,9±157,95; n=14	499,1±163,8; n=11
	Основна	724,2±95,8; n=16	408,7±34,8; n=13
Задня	Контрольна	600,4±213,2; n=14	294,2±47,4; n=11
	Основна	297,8±43,1; n=16	115,8±24,3*; n=13

Примітки: n – кількість спостережень; * – достовірні зміни у порівнянні з контролем задньої стінки.

Таблиця 3. Азоказеїн слизової стінок ДПК після ендоскопічного гемостазу ($M \pm m$), $E_{\text{мд}}$ /мг/год

Стінка ДПК	Групи хворих	2-4-а доба	5-8-МА ДОБА
Передня	Контрольна	1201,1±326,0; n=14	638,6±357,5; n=11
	Основна	1151,5±79,3; n=16	625,8±54,4; n=13
Задня	Контрольна	826,5±337,4; n=14	301,6±101,6; n=11
	Основна	197,5±28,1; n=16	83,4±19,7*; n=13

Примітки: n – кількість спостережень; * – достовірні зміни у порівнянні з контролем задньої стінки.

Отримані результати впливу методів ендоскопічного гемостазу на локальний фібриноліз та протеоліз показують позитивний ефект використання інгібіторів фібринолітичної активності при ендоско-

пічному гемостазі кровоточивої виразки. Однак цей ефект не є тривалим і обмежується 2-4-ю добою. Найбільш сильний вплив виявлено на перебіг азоказеїну – зменшення активності у 4,2 раза, та протеоліз колагену. Це зменшує не тільки ризик виникнення рецидиву кровотечі, а і ймовірність нездатності анастомозів та кровотечі в ділянці швів при виконанні оперативних втручань у ці терміни (до 2-4 доби).

Таблиця 4. Азокол слизової стінок ДПК після ендоскопічного гемостазу ($M \pm m$), $E_{\text{мд}}$ /мг/год

Стінка ДПК	Групи хворих	2-4-а доба	5-8-ма доба
Передня	Контрольна	21,02±5,26; n=14	11,68±4,5; n=11
	Основна	33,2±2,71*; n=16	19,7±3,8; n=13
Задня	Контрольна	14,53±4,98; n=14	6,66±2,16; n=11
	Основна	4,2±1,1*; n=16	5,1±0,7; n=13

Примітки: n – кількість спостережень; * – достовірні зміни у порівнянні з контрольними показниками.

Однак ендоскопічне лікування впливає лише на фібриноліз задньої стінки ДПК – у “точці прикладення” (враховуючи переважну виразкову локалізацію по задній стінці), і зовсім відсутній ефект від нього зі сторони передньої.

Висновки. 1. ЕГ викликає зниження локальної фібринолітичної активності у термін 2-4 доби.

2. Зниження локальної фібринолітичної активності при ЕГ виявляється лише в тій стінці ДПК, де знаходиться точка його застосування.

3. Подальші дослідження мають бути спрямовані на вивчення впливу повторних ендоскопічних досліджень (“second look”) з використанням антифібринолітичних препаратів на перебіг локальної фібринолітичної активності. З іншого боку потребує додаткового вивчення питання змін фібринолітичної активності у пацієнтів з раннім рецидивом кровотечі.

ЛІТЕРАТУРА

- Бука Г.Ю. Гемокоагуляційні властивості слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки при шлунково-кишкових кровотечах та їх ранніх рецидивах // *Мат. наук.-практ. конф. “Шляхи оптимізації лікування хворих з шлунк.-кишковими кровотечами”* (м. Львів, 10.03.2000р.). – Львів: Ліга-Прес, 2000. – С.48.
- Саєнко В.Ф., Кондратенко П.Г., Семенюк Ю.С. и др. Диагностика и лечение острого кровотечения в просвет пищеварительного канала. – Ровно, 1997. – 384с.

- Фомін П.Д., Переш Є.Є. Хірургічне лікування виразкових гастроуденальних кровотеч у осіб похилого та старечого віку // *Мат. наук.-практ. конф. “Шляхи оптимізації лікування хворих з шлунково-кишковими кровотечами”* (м. Львів, 10.03.2000р.). – Львів: Ліга-Прес, 2000. – С. 98.
- Фомін П.Д., Переш Є.Є., Сидоренко В.М. та співавт. Діагностично-лікувальна тактика при гострокровоточивих виразках у осіб похилого та старечого віку // *Укр. журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії.* – 2001. – Т.5, №1. – С.12-13.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

5. Arlt G.D., Leyh M. Incidence and pathophysiology of peptic ulcer bleeding // *Langenbeck's Arch. Surg.*– 2001.–V.386, № 2.– P.75-81.
6. Ben-Hamida A., Adesanya A.A., Man W.K., Spencer J. Histamine and tissue fibrinolytic activity in duodenal ulcer disease // *Dig. Dis. Sci.*–1998.– V.43, № 1.– P.126-132.
7. Herszenyi L., Plebani M., Carraro P. et al. Impaired fibrinolysis and increased protease levels in gastric and duodenal mucosa of patients with active duodenal ulcer // *Am. J. Gastroenterol.*–1997.–V.92, № 5.– P.843-847.
8. Man W.K., Adesanya A.A., Whawell S.A. et al. Histamine and fibrinolytic activity in *Helicobacter pylori* positive and negative dyspeptic patients // *Inflamm. Res.*– 1997.–V.46,Suppl.1.– P.103-104.
9. Ohmann C., Imhof M., Roher H.-D. Trends in peptic ulcer bleeding and surgical treatment // *World J.Surg.*– 2000.–V.24, № 3.– P.284-293.
10. Wodzinski M.A., Bardhan K.D., Reilly J.T. et al. Reduced tissue type plasminogen activator activity of the gastroduodenal mucosa in peptic ulcer disease // *Gut.*– 1993.– V.34, № 10.– P. 1310-1314.