

УДК 616.342-005.1-053.89:616.32.018.73

Динаміка судинного ендотеліального фактора росту слизової оболонки дванадцятипалої кишки у хворих, старших 60 років, із гострокровоточною дуоденальною виразкою

О.І. ІВАЩУК, В.Ю. БОДЯКА

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

DYNAMICS OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR OF DUODENUM MUCOUS MEMBRANE IN OVER-SIXTY-YEAR-OLD PATIENTS SUFFERING FROM ACUTE BLEEDING DUODENAL ULCER

O.I. IVASHCHUK, V.Yu. BODIACA

Bucovynian State Medical University, Chernivtsi

У роботі досліджено вплив гострої дуоденальної кровотечі та її раннього рецидиву на зміну концентрації судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР) у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки (ДПК), а також залежно від типу виразки у хворих, старших 60 років, із гострокровоточною дуоденальною виразкою. Також досліджено вплив ендоскопічної ін'єкційної терапії (ЕІТ) на зміну рівня показників СЕФР слизової оболонки ДПК. Встановлено, що при виникненні раннього рецидиву кровотечі характерним є підвищення концентрації СЕФР у слизовій оболонці ДПК. Найбільш сильний вплив ЕІТ виявлено при обколюванні обох стінок ДПК, що супроводжується зниженням концентрації СЕФР слизової оболонки в обох стінках ДПК.

In the work there has been explored the influence of acute duodenal bleeding and its early relapse on change of vascular endothelial growth factor (VEGF) concentration in duodenum mucous membrane (DMM) depending on ulcer type in over-sixty-year-old patients suffering from acute bleeding duodenal ulcer. It has been also explored the influence of endoscopic injection therapy (EIT) on change of vascular endothelial growth factor rate in duodenum mucous membrane. It has been established that higher vascular endothelial growth factor concentration in duodenum mucous membrane is characteristic of early recurrent duodenal bleeding. EIT promotes the decrease of vascular endothelial growth factor rate in duodenum mucous membrane. The most essential effect was noted at EIT of both duodenum walls.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень і публікацій. Виникнення гострої дуоденальної кровотечі (ГДК) із виразки дванадцятипалої кишки (ДПК) у хворих, старших 60 років, залишається актуальною проблемою хірургії шлунково-кишкового тракту. В осіб даної вікової категорії ГДК перебігає на тлі важкої супутньої, переважно серцево-судинної патології, що значно ускладнює стан хворих та призводить до високої летальності – 21,3-31,6%. Основною причиною високої летальності при гострій шлунково-кишковій кровотечі виразкової етіології є виникнення раннього рецидиву кровотечі (РПК), який виникає у 40 % хворих [1, 7, 8].

На основі клініко-морфологічних досліджень в осіб літнього та старечого віку з гострокровоточною дуоденальною виразкою (ГДВ) більшість авторів виділяє “застарілі” виразки, тобто виразкову хворобу (ВХ), що розвинулась у пацієнтів молодого та середнього віку, та “старечі” виразки, які виникають у віці після 60-ти років. На думку багатьох авторів, справжні “старечі” виразки, як правило, виникають на фоні атеросклерозу, мають стерту малосимптоматичну клінічну картину. Розвиток “старечих” виразок спричиняють дистрофічні та атрофічні процеси слизової оболонки кишки. При “старечих” виразках просвіт судин звужений у

підслизовому та сполучнотканинному прошарках м'язової оболонки кишки, в стінках виявляються артеріоло- та атеросклеротичні зміни, місцями спостерігається багато новоутворених артеріальних судин із різко набушлими округлими ендотеліальними клітинами [9, 10, 12]. Поглиблені дослідження реакції клітин на гормональну дію дозволили встановити систему місцевих специфічних факторів, що істотно впливають на структуру та властивості артеріальних судин, які в подальшому отримали назву факторів росту судин. Система факторів росту судин складається з поліпептидних факторів росту судин, специфічних клітинних рецепторів та зв'язуючих білків, що регулюють активність факторів росту судин. Серед великої кількості біологічно активних сполук, що можуть впливати на процеси росту та диференціації клітин кровоносних судин, важлива роль належить саме судинному ендотеліальному фактору росту (СЕФР), що стимулює ангиогенез та проникність артеріальної стінки, який є найпотужнішим з відомих на сьогодні ендогенних вазоконстрикторів [2-6, 11].

На сьогодні існує чимало наукових праць, де досліджено роль СЕФР плазми крові при різних патологічних станах, переважно пухлинної етіології. Водночас праць про роль СЕФР слизової оболонки ДПК, у виникненні РРК у хворих, старших 60 років, з ГДВ немає. Тому метою дослідження було дослідити вплив ГДК та її раннього рецидиву на зміну концентрації СЕФР у слизовій оболонці ДПК, а також вивчити вплив ендоскопічної ін'єкційної терапії (ЕІТ).

Матеріали і методи. Нами були досліджено 76 хворих на виразкову хворобу ДПК, ускладнену кровотечею, віком старших 60 років, які перебували на лікуванні у хірургічному відділенні ЛШМД м. Чернівців з 2003 до 2006 року. Середній вік хворих склав $(70,66 \pm 3,69)$ року. Хворим на момент госпіталізації у лікарню виконували езофагогастродуоденофіброскопію (ЕГДФС), з метою діагностики джерела кровотечі та виконання місцевого гемостазу ГДВ за допомогою ЕІТ. Всі хворі отримували однакову консервативну гемостатичну терапію, яка включала: ізотонічний розчин NaCl, розчин ϵ -амінокапронової кислоти 5%, дицинон 12,5%, вікасол 1%, квамател 20 мг. Всі досліджувані хворі на момент госпіталізації у лікарню мали дуоденальну виразку, яка була розташована по задній стінці (ЗС) ДПК, розмірами $(0,77 \pm 0,12)$ см, із зупиненою кровотечею, а саме згідно з ендоскопічною класифікацією Forrest-II. Хворі були розподілені на три гру-

пи. Першу групу склали 49 хворих, які на момент перебування у лікарні отримували тільки стандартну консервативну гемостатичну терапію, їм виконували ендоскопічну діагностику джерела кровотечі. Другу групу склали 12 хворих, яким поряд із проведенням консервативної гемостатичної терапії було виконано ЕІТ ЗС ДПК. У третю групу увійшли 14 хворих, які отримували стандартну гемостатичну терапію, а також ЕІТ передньої стінки (ПС) та ЗС слизової оболонки цибулини ДПК. Для вивчення впливу ГДК та її раннього рецидиву на зміну концентрації СЕФР у слизовій оболонці ДПК перша група хворих була розподілена на дві підгрупи. У першу підгрупу увійшли хворі з ГДВ. У другу підгрупу увійшли хворі з ГДВ, у яких на момент перебування у лікарні виник РРК. Контрольну групу склали 14 хворих на неускладнену виразкову хворобу ДПК у стадії загострення. Хворим виконували повторні ендоскопічні дослідження з періодичністю 1 раз на добу, з метою діагностики стану гемостазу джерела кровотечі, а також виконання ЕІТ. Методика проведення ЕІТ полягала у обколюванні в 3-4 точках виразки 5% розчином ϵ -амінокапронової кислоти у кількості 0,1-0,2 мл. Взяття біопсії, з ПС та ЗС слизової оболонки ДПК, для визначення концентрації СЕФР, проводили під час ендоскопічних досліджень, а також оперативних втручань на 1-шу добу, 2-4-ту доби, 5-8-му доби після виникнення ГДК. Отриманий шматок слизової оболонки ДПК, масою до 50 мг, зважували, перетирали та поміщали в 1 мл ізотонічного розчину NaCl. Концентрацію СЕФР визначали за допомогою імуноферментного методу з використанням набору "Biosource" (США). Вимірювання проводили на імуноферментному аналізаторі "STAT Fax 303" (США) згідно з доданими до набору інструкціями. Концентрацію визначали в мг/мл і перераховували за формулою $a = (x + 1) * u / x$, де a – концентрація в мг/г тканини слизової оболонки; x – маса шматка слизової оболонки; 1 – об'єм фізіологічного розчину; u – концентрація в пг/мл.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено на персональному комп'ютері за допомогою програм "Microsoft Excel". Оцінювали середні значення (M), їх стандартні відхилення (m), достовірність статистичних показників (p) за t-критерієм Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення. Концентрація СЕФР слизової оболонки ДПК у хворих із ГДВ, а також у хворих із ГДВ, у яких виник РРК, має свої особливості, які представлені у таблиці 1.

Таблиця 1. Концентрація СЕФР слизової оболонки обох стінок ДПК у хворих із гострою дуоденальною кровотечею у різні терміни спостереження (M±m), мг/г

Підгрупи хворих	Контроль n = 14	Термін після ГДК		
		1 доба	2-4 доби	5-8 доби
Хворі з ГДВ	22,67 ± 2,88	96,83 ± 10,2* n = 18	85,64 ± 6,93* n = 22	58,21 ± 13,49 * n = 14
Хворі з ГДВ, у яких виник РРК		127,29 ± 10,58 * ** n = 14	120,34 ± 8,4 * ** n = 18	81,14 ± 20,58 * n = 12

Примітка: n – кількість спостережень; * – достеменні зміни порівняно з контролем; ** – достеменні зміни порівняно з хворими на ГДВ.

Оцінюючи результати дослідження, наведені у таблиці 1, можна стверджувати, що виникнення ГДК супроводжується зростанням концентрації СЕФР у слизовій оболонці ДПК на 1-шу добу в обох дослідних підгрупах з поступовим зниженням на 8-му добу. Спостерігається значне переважання показників СЕФР у підгрупі хворих із ГДВ, у яких виник РРК. Отже, можна зробити висновок, що виникнення ГДК супроводжується зростанням концентрації СЕФР у

слизовій оболонці ДПК, причому показники у хворих із виникненням РРК вищі, ніж із ГДВ.

Зважаючи на те, що у досліджуваних хворих виразка була розташована на задній стінці, ми вважали за необхідне дослідити рівень СЕФР слизової оболонки ДПК залежно від стінки кишки. Концентрація показників СЕФР ПС та ЗС слизової оболонки ДПК у хворих із ГДВ, а також у хворих із ГДВ, у яких виник РРК, представлена у таблиці 2.

Таблиця 2. Концентрація СЕФР слизової оболонки передньої та задньої стінок ДПК у хворих із гострою дуоденальною кровотечею у різні терміни спостереження (M±m), мг/г

Стінка ДПК	Підгрупи хворих	Контроль n = 7	Термін після ГДК		
			1 доба	2-4 доби	5-8 доби
ПС	Хворі з ГДВ	22,27 ± 4,59	105,84 ± 14,15 * n = 9	81,78 ± 7,41 * n = 11	45,21 ± 12,06 n = 7
	Хворі з ГДВ, у яких виник РРК		123,75 ± 16,17 * n = 7	108,45 ± 9,75 * ** n = 9	78,41 ± 28,62 n = 6
ЗС	Хворі з ГДВ	23,07 ± 3,83	88,82 ± 12,11 * n = 9	89,49 ± 11,98 * n = 11	71,21 ± 24,22 n = 7
	Хворі з ГДВ, у яких виник РРК		130,83 ± 14,82 * ** n = 7	132,22 ± 13,03 * ** n = 9	83,87 ± 32,25 n = 6

Примітка: n – кількість спостережень; * – достеменні зміни, порівняно з контролем, відповідної стінки; ** – достеменні зміни порівняно з хворими на ГДВ.

Результати дослідження, наведені у таблиці 2, свідчать про різке зростання, порівняно з контролем, концентрації СЕФР на першу добу після виникнення ГДК в обох стінках обох підгруп та поступове зниження до 8-ї доби, причому показники другої підгрупи хворих, у яких виник РРК, переважають першу у всі терміни спостереження. Якщо порівняти концентрації СЕФР стінок ДПК, то спостерігається переважання концентрації ЗС стінки над

ПС, за винятком 1-ї доби у підгрупі хворих з ГДВ, де переважає концентрація ПС над ЗС. Концентрація СЕФР в ПС та ЗС контрольної групи хворих майже однакова, з незначним переважанням ЗС.

Отже, має місце переважання показників ЗС слизової оболонки ДПК над ПС в усі терміни спостереження, окрім 1-ї доби у підгрупі хворих з ГДВ, де переважає концентрація ПС над ЗС.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нас також цікавили показники концентрації СЕФР залежно від типу виразки, адже у більшості хворих літнього та старечого віку наявні явища генералізованого атеросклерозу, які вказують швидше на судинний фактор виникнення виразко-

вої кровотечі після 60 років, ніж на пептичний, що характерно для "старечого" типу виразки. Концентрація СЕФР слизової оболонки ДПК при "застарілій" та "старечій" виразках у хворих із ГДК представлена у таблиці 3.

Таблиця 3. Концентрація СЕФР слизової оболонки при "застарілій" та "старечій" виразках ДПК, ускладнених гострою дуоденальною кровотечею, у різні терміни спостереження (M±m), мг/г

Тип виразки	Контроль	Термін після ГДК		
		1 доба	2-4 доби	5-8 доби
"Застаріла"	23,98 ± 2,31 n = 12	90,39 ± 7,64 * n = 18	76,99 ± 6,83 * n = 14	42,75 ± 9,18 n = 12
"Стареча"	20,84 ± 2,52 n = 8	77,53 ± 4,59 * n = 10	75,07 ± 4,58 * n = 16	39,75 ± 9,23 n = 12

Примітка: n – кількість спостережень; * – достеменні зміни порівняно з контролем.

Наведені результати дослідження у таблиці 3 свідчать про зростання концентрації СЕФР на 1-шу добу після виникнення ГДК та поступове зниження на 8-му при обох типах виразки. Спостерігається переважання показників СЕФР при "застарілому" типі виразки в усі терміни спостереження, а також і в контрольній групі хворих.

Ми також вважали за необхідне дослідити рівень СЕФР слизової оболонки ДПК залежно від стінки кишки, зважаючи на те, що ПС ДПК гірше кровопостається, ніж ЗС.

Концентрація СЕФР слизової оболонки ДПК залежно від стінки кишки при "застарілій" та "старечій" виразках у хворих із ГДК представлена у таблиці 4.

Таблиця 4. Концентрація СЕФР слизової оболонки передньої та задньої стінок ДПК при "застарілій" та "старечій" виразках, ускладнених гострою дуоденальною кровотечею, у різні терміни спостереження (M±m), мг/г

Стінка ДПК	Тип виразки	Контроль	Термін після ГДК		
			1 доба	2-4 доби	5-8 доби
ПС	"Застаріла"	23,45 ± 3,81 n = 6	88,96 ± 10,02 * n = 9	74,21 ± 10,9 * n = 7	41,42 ± 16,12 n = 6
	"Стареча"	20,48 ± 3,28 n = 8	81,39 ± 5,79 * n = 10	75,17 ± 7,74 * n = 8	40,59 ± 12,13 n = 6
ЗС	"Застаріла"	24,51 ± 2,99 n = 6	91,81 ± 12,13 * n = 9	79,77 ± 8,97 * n = 7	44,09 ± 10,49 n = 6
	"Стареча"	21,19 ± 4,05 n = 8	73,67 ± 7,22 * n = 10	74,97 ± 5,48 * n = 8	38,92 ± 15,08 n = 6

Примітка: n – кількість спостережень; * – достеменні зміни, порівняно з контролем, відповідної стінки.

Отримані результати свідчать про переважання показників концентрації СЕФР слизової оболонки ДПК при "застарілому" типі виразки. Спостерігають зростання концентрації СЕФР на 1-шу добу з поступовим зниженням на 8-му добу. При "ста-

речому" типі виразки відмічається зростання концентрації СЕФР на 2-4-ту добу та зниження на 8-му, але показники нижчі, ніж при "застарілому" типі виразки в усі терміни спостереження. Якщо порівняти рівень показників СЕФР залежно від стінки,

то у хворих із неускладненою ВХ ДПК, тобто в контрольній групі хворих, спостерігається переважання ЗС над ПС. У хворих із ВХ ДПК, ускладненою кровотечею та її раннім рецидивом, спостерігається переважання ЗС над ПС при “застарілому” типі виразки в усі терміни спостереження. При “старечому” типі виразки, навпаки, відмічається переважання ПС над ЗС також в усі терміни спостереження. Отже, для “застарілого”

типу виразки характерні більш високі показники СЕФР слизової оболонки ДПК, ніж при “старечому” типі.

Нами було досліджено вплив ЕІТ на зміну концентрації СЕФР слизової оболонки ДПК у терміни від 2-х до 8-ми діб. Перша група хворих була прийнята за контрольну. Концентрація СЕФР слизової оболонки ПС та ЗС ДПК після виконання ЕІТ представлена у таблиці 5.

Таблиця 5. Концентрація СЕФР слизової оболонки передньої та задньої стінок ДПК після виконання ендоскопічної ін'єкційної терапії (M±m), мг/г

Стінка ДПК	Дослідна група хворих	Термін після виникнення ГДК	
		2-4 доби	5-8 доби
Передня	Хворі, які отримували стандартну гемостатичну терапію без ендоскопічного гемостазу	93,78 ± 6,57 n = 20	60,54 ± 14,82 n = 13
	Хворі, які отримували стандартну гемостатичну терапію + ЕІТ задньої стінки ДПК	88,44 ± 3,08 n = 12	59,15 ± 7,42 n = 8
	Хворі, які отримували стандартну гемостатичну терапію + ЕІТ обох стінок ДПК	76,28 ± 4,8 *** n = 14	50,49 ± 7,95 n = 6
Задня	Хворі, які отримували стандартну гемостатичну терапію без ендоскопічного гемостазу	108,72 ± 9,78 n = 20	77,06 ± 19,01 n = 13
	Хворі, які отримували стандартну гемостатичну терапію + ЕІТ задньої стінки ДПК	76,75 ± 5,96 * n = 12	69,58 ± 5,06 n = 8
	Хворі, які отримували стандартну гемостатичну терапію + ЕІТ обох стінок ДПК	70,85 ± 6,25 * n = 14	62,48 ± 7,28 n = 6

Примітка: n – кількість спостережень; * – достеменні зміни, порівняно з першою групою, відповідної стінки; ** – достеменні зміни, порівняно з другою групою, відповідної стінки.

Згідно з отриманими даними, наведеними у таблиці 5, у пацієнтів спостерігається суттєве зниження концентрації СЕФР у всіх дослідних групах на 5-8-му доби порівняно з 2-4-ю добами. Суттєве зниження показників обох стінок ДПК спостерігається у групі хворих, яким виконували ЕІТ ПС та ЗС слизової оболонки ДПК порівняно з групою хворих, яким не виконували ЕІТ взагалі. У групі хворих, яким виконували ЕІТ ЗС ДПК, спостерігали зниження концентрації СЕФР тільки в ЗС, показники ПС майже не відрізняються від показників групи хворих, яким не виконувалася ЕІТ.

Отримані результати свідчать про позитивний ефект виконання ендоскопічного гемостазу. Адже при їх використанні знижується кон-

центрація СЕФР у слизовій оболонці ДПК, що має високі показники при виникненні РРК. Найбільш сильний вплив виявлено при виконанні ЕІТ обох стінок ДПК.

Висновки. 1. Для РРК характерно підвищення концентрації СЕФР у слизовій оболонці ДПК, з переважанням концентрації ЗС у всі терміни спостереження.

2. Нижча концентрація СЕФР слизової оболонки ДПК характерна для виразок “старечого” типу порівняно з “застарілими”.

3. Виконання ЕІТ обох стінок ДПК сприяє зниженню концентрації СЕФР слизової оболонки ДПК.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ЛІТЕРАТУРА

1. Chung S.C. Peptic ulcer bleeding // *Am. J. Gastr.* – 2001. – V. 96, № 1. – P. 1-3.
2. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress // *Endosc. Rev.* – 2004. – V. 25. – P. 581-611.
3. Ishida A., Murray J., Saito Y. et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptors in smooth muscle cells // *J. Cell Physiol.* – 2001. – V. 188. – P. 359.
4. Mura M., dos Santos C.C., Stewart D., Liu M. Vascular endothelial growth factor and related molecules in acute lung injury // *J. Appl. Physiol.* – 2004. – V. 97. – P. 1605-1617.
5. Thickett D.R., Armstrong L., Millar A.B. A role for vascular endothelial growth factor in acute and resolving lung injury // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2002. – V. 166. – P. 1332-1337.
6. Xin X., Yang S., Ingle G., Zlot C., Rangell L., Kowalski J. Hepatocyte growth factor enhances vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis in vitro and in vivo // *Am. J. Pathol.* – 2001. – V. 158. – P. 1111-1120.
7. Мамедов А.М., Рамазанов Дж.Н. Обсемененность слизистой оболочки желудка *H. Pylori* у больных с пилородуоденальной язвой, осложненной кровотечением // *Матер. V Съезда общества гастроэнтерологов России, XXXII сессии Центрального НИИ гастроэнтерологии.* – М., 2005. – С. 118-119.
8. Рыбачков В.В., Дряженков И.Г. Осложненные гастродуоденальные язвы // *Хирургия.* – 2005. – № 3. – С. 27-29.
9. Фомін П.Д., Переш Є.Є., Сидоренко В.М., Біляков-Бельський О.Б. Віддалені результати лікування гострокровоточивих гастродуоденальних виразок у осіб похилого та старечого віку // *Укр. журнал малоінв. та ендоскопічної хірургії.* – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 56-57.
10. Хапатьяк Г.Ю., Барвінський В.М., Вітвицький М.Ф. та ін. Вплив виду кровотечі на вибір лікувальної тактики при гастродуоденальних кровотечах виразкового генезу // *Хірургія України.* – 2004. – № 2 (10). – С. 82-86.
11. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и влияние на нее современной терапии и иммуномодулирующих средств // *Клин. мед.* – 2003. – № 1. – С. 40-44.
12. Ющик Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г. Иммунитет при хеликобактерной инфекции // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2002. – № 3. – С. 37-45.