

ФІБРИНОЛІТИЧНА ТА ПРОТЕОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ПРИ НР-НЕГАТИВНІЙ КРОВОТОЧИВІЙ ДУОДЕНАЛЬНІЙ ВИРАЗЦІ У ХВОРИХ ЛІТНЬОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

І.О.Малишевський

Кафедра хірургії та урології (зав. – проф. А.Г.Іфтодій) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Досліджено вплив гострої дуоденальної кровотечі на динаміку показників фібринолітичної та протеолітичної активності слизової оболонки дванадцятипалої кишки (ДПК) у хворих літнього та старечого віку залежно від наявності *Helicobacter pylori*. При виникненні гострої дуоденальної кровотечі зростають показники фібринолітичної та протеолітичної активності з переважанням їх у пацієнтів з НР-негативною кровоточивою виразкою. Дані показники в передній стінці ДПК більші, ніж у задній, що має вагоме значення у виникненні раннього рецидиву кровотечі.

Ключові слова: фібринолітична та протеолітична активність, дванадцятипала кишка, *Helicobacter pylori*, гострокровоточива дуоденальна виразка.

Частим ускладненням виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (ВХДПК) є кровотеча, яка виникає майже в кожного 4-го пацієнта і має схильність до рецидивування в 25-30 % випадків. У пацієнтів літнього та старечого віку (ЛСВ) ці показники значно вищі. Наявність поєднаної патології у даної категорії осіб істотно впливає на перебіг захворювання, зумовлюючи погіршення прогнозу та зниження ефективності комплексного лікування [1-5].

Відкриття ролі *Helicobacter pylori* (НР) в етіології ВХДПК суттєво змінили лікувальну тактику в молодших пацієнтів, яка орієнтована переважно на ерадикацію цього мікроорганізму. Щодо ролі НР при кровоточивій виразці дванадцятипалої кишки (ДПК) у пацієнтів ЛСВ на даний час відсутня узгодженість підходів до лікування, оскільки для даної вікової категорії характерними є переважання НР-негативних виразок [6-8]. Підсилення процесів фібринолізу в слизовій оболонці ДПК в ділянці виразки

має велике значення у виникненні шлунково-кишкової кровотечі. Увага дослідників зосереджена також на протеолітичній активності при гострій дуоденальній кровотечі (ГДК), оскільки збільшення протеолізу при одночасному зниженні білковосинтезувальної функції печінки сприяє виникненню багатьох ускладнень [9-10].

Проведені окремі дослідження локальної фібринолітичної та протеолітичної активності слизової оболонки шлунка та ДПК при гострокровоточивій дуоденальній виразці (ГДВ). Проте не приділяється належна увага зазначеним дослідженням у пацієнтів ЛСВ, зокрема, щодо ролі НР. У зв'язку з цим вивчення фібринолітичної та протеолітичної активностей слизової оболонки ДПК при ГДВ залежно від наявності НР у пацієнтів даної вікової категорії є своєчасним і актуальним.

Мета дослідження. Дослідити динаміку показників фібринолітичної та протеолітичної активності слизової оболонки ДПК при НР-позитивній та НР-негативній крово-

точивих дуоденальних виразках у пацієнтів літнього та старечого віку.

Матеріал і методи. Обстежено 89 хворих на ВХДПК, ускладнену кровотечею, віком понад 60 років, які лікувалися у хірургічному відділенні Лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці та Чернівецькій обласній клінічній лікарні. Контрольну групу становили 24 хворих на неускладнену ВХДПК у період загострення, яких поділено на 2 підгрупи залежно від наявності НР. Пацієнти основної групи поділені на 2 підгрупи: 1-ша підгрупа – 39 осіб із НР-позитивною кровотоливою дуоденальною виразкою (НР+КДВ), 2-га – 50 осіб із НР-негативною кровотоливою дуоденальною виразкою (НР-КДВ). Середній вік хворих становив $70,81 \pm 0,85$ років. Біопсію слизової оболонки передньої та задньої стінок ДПК для визначення фібринолітичної та протеолітичної активності проводили під час ендоскопічних досліджень та хірургічних втручань у період 1-8 діб після виникнення ГДК. Для *H.pylori* з біоптату робили мазки-відбитки на попередньо знежиреному предметному склі. Мазки-відбитки фарбували за методом Романовського-Гімзи. Після фарбування в товщі слизу оцінювали інфікування *H.pylori* в 4-6 полях зору. З метою визначення фібринолітичної та протеолітичної активності наважки слизової оболонки (до 50 мг) гомогенізували у боратному буфері і визначали зазначені показники за методикою О.Л.Кухарчука з використанням реактивів фірми "Simko Ltd." (Україна). Вивчали СФА (сумарна фібринолітична активність) = $8000 E440/наважка (мг) = результат E440/мг/год$ (одиниця вимірювання). Для визначення протеолітичної активності слизової оболонки ДПК використовували кольорогенні сполуки: азоальбумін (лізис низькомолекулярних білків), азоказеїн (лізис високомолекулярних білків) та азокол (лізис колагену). Результат оцінювали за такою формулою: $8000 E440/наважку (мг) = результат E440/мг/год$ (одиниця вимірювання).

Статистичну обробку результатів проведено за допомогою програм "Microsoft Excel": оцінювали середні значення (M), їхні стандартні відхилення (m), вірогідність статистичних показників (p) за t -критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Наведені у таблиці 1 результати свідчать про вірогідне переважання показників СФА слизової оболонки ДПК у підгрупі

осіб із НР-КДВ незалежно від спостереження. В осіб із неускладненою ВХДПК показники обох дослідних підгруп майже однакові з незначним переважання показників при НР-КДВ. Спостерігається зростання фібринолітичної активності в обох стінках ДПК на 2-4 доби ГДК з поступовим її зниженням на 5-8 доби. Водночас ці показники на 5-8 доби вищі від контрольних. Слід зазначити більші значення рівня СФА слизової оболонки в передній стінці ДПК, ніж у задній, в обох дослідних підгрупах незалежно від терміну спостереження.

Аналіз одержаних результатів свідчить про вагому роль СФА слизової оболонки ДПК у виникненні виразкової кровотечі на тлі загострення захворювання. Наявність піку активності локального фібринолізу на 2-4 доби з переважанням показників СФА у передній стінці зумовлює виникнення рецидиву кровотечі. Цьому сприяє безпосереднє примикання слизової оболонки передньої стінки до виразкового інфільтрату з локалізацією по задній стінці ДПК, де фібринолітична активність знижується як відповідь на саму кровотечу. Динаміка фібринолітичної активності слизової оболонки ДПК в обох дослідних підгрупах майже однакова, за винятком того, що у пацієнтів з НР-КДВ ці показники вищі, що свідчить про несприятливий перебіг захворювання.

Отже, локальна фібринолітична активність ампули ДПК відіграє активну роль як у виникненні кровотечі з виразки ДПК у пацієнтів ЛСВ, так і появи її раннього рецидиву.

Важливу роль у виникненні виразкової кровотечі відіграє локальна протеолітична активність слизової оболонки ампули ДПК, яка відображає процеси лізису білків різної молекулярної маси. Це пояснюється істотними змінами мікроциркуляції та кровопостачання в межах виразки при появі загострення та кровотечі. Водночас перебіг локальних протеолітичних процесів сприяє виникненню багатьох ускладнень при одночасному зниженні білоксинтезувальної функції печінки. Результати таблиці 2 свідчать про вірогідне

Динаміка показників сумарної фібринолітичної активності слизової оболонки передньої та задньої стінок дванадцятипалої кишки у хворих на НР-позитивну та НР-негативну гострокровоточиві дуоденальні виразки (M±m), E440/мг/год

Стінка ДПК	Підгрупа пацієнтів	Контроль	Термін після ГДК		
			1-ша доба	2-4 доби	5-8 доби
Передня	НР+КДВ	118,66±7,5 n=10	202,48±19,5 n=12 p<0,001 p ₁ <0,001	238,43±15,43 n=16 p>0,05 p ₁ <0,001	132,84±11,03 n=14 p<0,001 p ₁ <0,05
	НР-КДВ	121,12±8,83 n=14	244,14±17,24 n=16 p<0,001 p ₁ <0,001	271,47±14,68 n=22 p>0,05 p ₁ <0,001	152,87±7,53 n=18 p<0,001 p ₁ <0,05
Задня	НР+КДВ	83,46±8,24 n=10	171,51±14,46 n=12 p<0,001 p ₁ <0,001	201,67±15,18 n=16 p>0,05 p ₁ <0,001	85,47±9,11 n=14 p<0,001 p ₁ >0,05
	НР-КДВ	92,77±4,98 n=14	196,35±11,41 n=16 p<0,001 p ₁ <0,001	225,12±15,06 n=22 p>0,05 p ₁ <0,001	101,35±6,51 n=18 p<0,001 p ₁ >0,05

Примітки: n – кількість спостережень; p – вірогідність відмінностей порівняно з попереднім показником; p₁ – вірогідність відмінностей порівняно з контролем (відповідної стінки ДПК).

зростання лізису азоальбуміну в слизовій оболонці ДПК в обох дослідних підгрупах на 1-шу добу після виникнення ГДК в обох стінках ДПК. На 2-4 доби показники підгрупи осіб з Нр-КДВ продовжують зростати, а в підгрупі осіб з Нр+КДВ починають знижуватися. На 5-8 доби відбувається суттєве зниження лізису азоальбуміну в слизовій оболонці ДПК в обох підгрупах, але їх показники вищі від контрольних більш ніж вдвічі. Спостерігається переважання зазначених показників при НР-КДВ у всі терміни спостереження, а також лізису азоальбуміну в передній стінці ДПК. Аналогічні результати у хворих контрольної групи. Лізис низькомолекулярних білків (за азоальбуміном) самостійно не відіграє вагомій ролі у виникненні рецидиву кровотечі, однак підсилюючи фібриноліз, призводить до руйнівного впливу на кров'яний згусток.

Оцінюючи одержані результати, можна передбачити сприятливіший перебіг лізису низькомолекулярних білків у слизовій оболонці задньої стінки ДПК у порівнянні з передньою у двох підгрупах осіб. Але його

активність при НР-КДВ вища, ніж при НР+КДВ, що може пояснювати виникнення раннього рецидиву кровотечі.

Аналізуючи результати таблиці 3, можна зазначити, що на 1-шу добу після виникнення ГДК в обох стінках ДПК, незалежно від наявності НР, відбувається вірогідне зростання лізису азоказеїну в слизовій оболонці, поступове його зниження на 2-4 доби та більш інтенсивне зниження на 5-8 доби. Спостерігається більш виражене збільшення протеолізу високомолекулярних білків при НР-КДВ у всі терміни спостереження, а також переважання зазначених показників в передній стінці ДПК. Динаміка зниження лізису азоказеїну в слизовій оболонці ДПК при НР-КДВ повільніша, ніж у підгрупі осіб з Нр+КДВ.

Результати таблиці 4 свідчать про вірогідне зростання лізису колагену в слизовій оболонці ДПК на 1-шу добу після виникнення ГДК та поступове зниження до 5-8 діб в обох стінках кишки обох підгруп. При виникненні ГДК у підгрупі осіб з НР-КДВ лізис колагену в слизовій оболонці передньої

Таблиця 2

Динаміка показників лізису азоальбуміну в слизовій оболонці передньої та задньої стінок дванадцятипалої кишки у хворих на НР-позитивну та НР-негативну гострокровоточиві дуоденальні виразки ($M \pm m$), Е440/мг/год

Стінка ДПК	Підгрупа пацієнтів	Контроль	Термін після ГДК		
			1-ша доба	2-4 доби	5-8 доби
Передня	НР+КДВ	196,29±15,96 n=10	523,53±67,51 n=12 p<0,001 p ₁ <0,001	388,04±43,87 n=16 p>0,05 p ₁ <0,001	419,86±25,56 n=14 p>0,05 p ₁ <0,001
	НР-КДВ	204,87±15,86 n=14	781,28±45,95 n=16 p<0,001 p ₁ <0,001 *	820,81±60,78 n=22 p>0,05 p ₁ <0,001 **	436,91±58,86 n=18 p<0,01 p ₁ <0,01
Задня	НР+КДВ	177,38±15,46 n=10	481,78±66,89 n=12 p<0,001 p ₁ <0,001	332,13±27,41 n=16 p<0,05 p ₁ <0,001	418,13±44,92 n=14 p>0,05 p ₁ <0,001
	НР-КДВ	184,64±10,34 n=14	584,17±50,31 n=16 p<0,001 p ₁ <0,001	610,79±68,25 n=22 p>0,05 p ₁ <0,001 **	422,64±58,37 n=18 p<0,05 p ₁ <0,001

Примітки: n - кількість спостережень; p - вірогідність відмінностей порівняно з попереднім показником; p₁ - вірогідність відмінностей порівняно з контролем відповідної стінки; * - p<0,01 вірогідність відмінностей порівняно з пацієнтами із НР+КДВ; ** - p<0,001 вірогідність відмінностей порівняно з пацієнтами із НР+КДВ.

Таблиця 3

Динаміка показників лізису азоказеїну слизової оболонки передньої та задньої стінок дванадцятипалої кишки у хворих на НР-позитивну та НР-негативну гострокровоточиві дуоденальні виразки ($M \pm m$), Е440/мг/год

Стінка ДПК	Підгрупа пацієнтів	Контроль	Термін після ГДК		
			1-ша доба	2-4 доби	5-8 доби
Передня	НР+КДВ	216,56±56,34 n=10	1315,89±90,41 n=12 p<0,001 p ₁ <0,001	856,52±73,71 n=16 p>0,05 p ₁ <0,001	429,24±59,78 n=14 p>0,05 p ₁ <0,001
	НР-КДВ	223,02±17,59 n=14	1518,66±102,51 n=16 p<0,001 p ₁ <0,001	1309,84±82,75 n=22 p>0,05 p ₁ <0,001	820,11±82,48 n=18 p<0,001 p ₁ <0,01
Задня	НР+КДВ	208,8±18,26 n=10	1201,23±90,82 n=12 p<0,001 p ₁ <0,001	706,87±66,13 n=16 p<0,05 p ₁ <0,001 **	238,17±24,49 n=14 p>0,05 p ₁ <0,001 *
	НР-КДВ	212,27±17,74 n=14	1367,23±124,05 n=16 p<0,001 p ₁ <0,001	1021,45±66,85 n=22 p<0,05 p ₁ <0,05 **	652,42±83,52 n=18 p>0,05 p ₁ <0,01 **

Примітки: n - кількість спостережень; p - вірогідність відмінностей порівняно з попереднім показником; p₁ - вірогідність відмінностей порівняно з контролем відповідної стінки; * - p<0,01 вірогідність відмінностей порівняно з пацієнтами із НР+КДВ; ** - p<0,001 вірогідність відмінностей порівняно з пацієнтами із НР+КДВ.

Динаміка показників лізису азоколагену слизової оболонки передньої та задньої стінок дванадцятипалої кишки у хворих на НР-позитивну та НР-негативну гострокровоточиві дуоденальні виразки ($M \pm m$), Е440/мг/год

Стінка ДПК	Підгрупа пацієнтів	Контроль	Термін після ГДК		
			1-ша доба	2-4 доби	5-8 доби
Передня	НР+КДВ	5,11±0,87 n=10	27,03±3,85 n=12 p<0,001 p ₁ <0,001	22,43±3,81 n=16 p>0,05 p ₁ >0,05	19,05±2,41 n=14 p>0,05 p ₁ <0,001
	НР-КДВ	4,91±0,58 n=14	31,17±3,07 n=16 p<0,001 p ₁ <0,001	25,7±3,87 n=22 p>0,05 p ₁ >0,05	19,85±2,72 n=18 p<0,001 p ₁ >0,05
Задня	НР+КДВ	3,24±0,49 n=10	21,98±2,94 n=12 p<0,001 p ₁ <0,001	15,78±2,04 n=16 p>0,05 p ₁ <0,001	9,71±1,44 n=14 p<0,05 p ₁ <0,001
	НР-КДВ	3,06±0,33 n=14	25,87±3,72 n=16 p<0,001 p ₁ <0,001	21,44±2,98 n=22 p>0,05 p ₁ <0,001	18,46±2,58 n=18 p>0,05 p ₁ <0,001 *

Примітки: n – кількість спостережень; p – вірогідність відмінностей порівняно з попереднім показником; p₁ – вірогідність відмінностей порівняно з контролем відповідної стінки; * – p<0,001 вірогідність відмінностей порівняно з пацієнтами із НР+КДВ.

Стінки ДПК переважає відповідні показники в задній стінці незалежно від терміну спостереження. При НР+КДВ також спостерігається переважання зазначеного показника в передній стінці ДПК у всі терміни спостереження. Лізис колагену в слизовій оболонці ДПК у пацієнтів з НР-КДВ до 5-8 діб зберігається набагато вищий від його активності в осіб з НР+КДВ.

Динаміка лізису різних видів білка слизової оболонки ДПК при ГДК в обох підгрупах осіб виявилася подібною, але переважають показники при НР-КДВ. Протеолітична активність слизової оболонки ампули ДПК віддзеркалює активну її участь у виникненні ГДК. Це означає, що локальний протеоліз слизової оболонки ампули ДПК включається в механізми виникнення кровотечі з дуоденальної виразки в осіб понад 60 років. Вищий рівень локального протеолізу передньої стінки ДПК може свідчити про серйозні порушення мікроциркуляції у задній стінці.

Аналіз динаміки локального фібринолізу та протеолізу в осіб з ГДВ підтверджує їх

роль у виникненні кровотечі та її рецидиву, особливо у пацієнтів з НР-КДВ, а також вказує на необхідність проведення місцевого лікування, спрямоване на зниження локального фібринолітичного та протеолітичного потенціалу не тільки в межах виразки, але й ампулі ДПК, враховуючи наявність Н. рулогі.

Висновки. 1. При гострій дуоденальній кровотечі в літніх людей спостерігається зростання фібринолітичної та протеолітичної активності слизової оболонки дванадцятипалої кишки (ДПК), яке найбільш виражене при НР-негативній кровоточивій дуоденальній виразці. 2. Підвищення фібринолітичної та протеолітичної активності передньої стінки ампули ДПК сприяє виникненню рецидиву кровотечі.

Перспективи наукового пошуку. Вважаємо за доцільне дослідити фібринолітичну та протеолітичну активність слизової оболонки ДПК у хворих літнього та старечого віку з НР-позитивною та НР-негативною гострокровоточивими дуоденальними виразками залежно від їх типу та ендоскопічних стигмат.

Література

1. Jolobe O.M. Bleeding peptic ulcer / O.M.Jolobe, A.A.Ben-Hamida, B.Basu-Chaudhuri // *Gut*. – 2003. – Vol. 52, № 2. – P. 315.
2. Тутченко М.І. Досвід лікування шлунково-кишкових кровотеч / М.І.Тутченко, В.П.Бабій // *Укр. ж. малоінваз. та ендоскоп. хірургії*. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 26-27.
3. Нарезкин Д.И. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у лиц разного возраста / Д.И.Нарезкин, А.А.Бельков, В.С.Ступин // *Врач*. – 2003. – № 4. – С. 30-32.
4. Graham D.Y. H.pylori in the pathogenesis of duodenal ulcer: interaction between duodenal acid load, bile and H.pylori / D.Y.Graham, M.S.Osato // *Am. J. Gastroenter.* – 2000. – Vol. 95, № 1. – P. 87-91.
5. Barkun A. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding / A.Barkun, M.Bardou, J.K.Marshall // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139, № 18. – P. 843-857.
6. Исаев Г.Б. Роль *Helicobacter pylori* в клинике язвенной болезни / Г.Б.Исаев // *Хирургия*. – 2004. – № 4. – С. 64-67.
7. Мамчич В.І. Лікування інфекції *Helicobacter pylori* / В.І.Мамчич, О.В.Брунець // *Хірургія України*. – 2003. – № 3. – С. 144-148.
8. McColl K. *Helicobacter pylori* infection and long term proton pump inhibitor therapy / K.McColl // *Gut*. – 2004. – Vol. 53. – P. 5-7.
9. Богачева Н.В. Молекулярные механизмы индуцированной тромбином проницаемости эндотелия / Н.В.Богачева, Г.Н.Гарсия, А.Д.Верин // *Биохимия*. – 2002. – Т. 67, вып. 1. – С. 88-98.
10. Добровольский А.Б. Система фибринолиза: регуляция активности и физиологические функции, ее основные компоненты / А.Б.Добровольский, Е.В.Тутаева // *Биохимия*. – 2002. – Т. 67, вып. 1. – С. 116-126.

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ И ПРОТЕОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ НР-ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ КРОВОТОЧАЩЕЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВЕ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Резюме. Исследовано влияние острого дуоденального кровотечения на динамику показателей фибринолитической и протеолитической активности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК) у больных пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия *Helicobacter pylori*. При остром дуоденальном кровотечении увеличиваются показатели фибринолитической и протеолитической активности с преобладанием их у пациентов с НР-отрицательной кровоточащей язвой. Данные показатели в передней стенке ДПК выше, чем в задней, что имеет значение в возникновении раннего рецидива кровотечения.

Ключевые слова: фибринолитическая и протеолитическая активность, двенадцатиперстная кишка, *Helicobacter pylori*, острокровоточащая дуоденальная язва.

FIBRINOLYTIC AND PROTEOLYTIC ACTIVITY OF THE DUODENAL MUCOUS MEMBRANE IN HP-NEGATIVE BLEEDING DUODENAL ULCER IN PATIENTS OF ELDERLY AND SENILE AGE

Abstract. The effect of acute duodenal bleeding on the dynamics of the indices of the fibrinolytic and proteolytic activity in the duodenal mucous tunic (DMT) has been studied in patients of elderly and senile age depending on the presence of *Helicobacter pylori*. The indices of the fibrinolytic and proteolytic activity increase upon the occurrence of acute duodenal bleeding with their predomination in patients with HP-negative bleeding ulcer. These indices in the anterior wall of the DMT are higher than in the posterior wall and that has a weightier significance in the onset of an early recurrence of bleeding.

Key words: fibrinolytic and proteolytic activity, duodenum, *Helicobacter Pylori*, acute bleeding duodenal ulcer.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 05.05.2009 р.
Рецензент – проф. О.І.Федів (Чернівці)

© Малишевський І.О.