

О.І. Івашук
В.Ю. Бодяка

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

РОЛЬ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ ТА ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ВИНИКНЕННІ РАНЬОГО РЕЦИДИВУ КРОВОТЕЧІ У ХВОРИХ, СТАРШЕ 60 РОКІВ, НА ГОСТРОКРОВОТОЧИВУ ДУОДЕНАЛЬНУ ВИРАЗКУ

Ключові слова: фібринолітична та протеолітична активність, ранній рецидив кровотечі, дванадцятипала кишка.

Резюме. У роботі досліджено вплив гострої виразкової дуоденальної кровотечі та її раннього рецидиву на динаміку показників фібринолітичної та протеолітичної активності слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Встановлено, що при виникненні гострої дуоденальної кровотечі та її раннього рецидиву відбувається зростання показників фібринолітичної та протеолітичної активності. Показники фібринолітичної та протеолітичної активності передньої стінки ДПК вищі ніж в її задній стінці, що має вагомое значення у виникненні раннього рецидиву кровотечі.

Вступ

На сьогодні проблема виникнення гострої дуоденальної кровотечі (ГДК), особливо в осіб старше 60 років, залишається найбільш актуальною в хірургії шлунково-кишкового тракту. Це тяжке ускладнення розвивається в 15-20% хворих на виразкову хворобу і є однією з головних причин високої летальності (8-30%), особливо в осіб даної вікової категорії, де має більш тяжкий перебіг у порівнянні з молодшими віковими групами [1-3].

Підвищення процесів фібринолізу слизової оболонки дванадцятипалої кишки (ДПК) у ділянці виразки має велике значення у виникненні РРК. Результати багатьох дослідників вказують на певну стадійність змін у периферичній крові, коли стан гіперкоагуляції в перші 2-4 доби, після кровотечі, змінюється на гіпокоагуляцію, що можна вважати захисною реакцією організму на втрату крові. Зміни місцевого фібринолізу й протеолізу слизової оболонки ДПК при кровоточивій дуоденальній виразці більш повно відтворюють такий стан, який має місце в ділянці виразки та оточуючих тканинах. Отже, вивчення стану фібринолітичної та протеолітичної активності, саме слизової оболонки ДПК при рецидивній кровотечі виразкового генезу є актуальним [4-7].

Мета дослідження

Дослідити вплив ГДК та її раннього рецидиву на динаміку показників фібринолітичної та протеолітичної активності слизової оболонки ДПК, у хворих на гострокровоточиву дуоденальну виразку, віком понад 60 років.

© О.І. Івашук, В.Ю. Бодяка, 2007

Матеріали і методи

Обстежено 45 хворих на виразкову хворобу ДПК, ускладнену кровотечею, віком старше 60 років, які знаходились на лікуванні в хірургічному відділенні лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці. Контрольну групу склали 14 хворих на неускладнену виразкову хворобу ДПК у стадії загострення. Пацієнти основної групи були розподілені на дві підгрупи. До першої підгрупи увійшло 27 осіб на гострокровоточиву дуоденальну виразку (ГДВ). До другої підгрупи - 18 осіб на ГДВ, в яких на момент перебування в лікарні виник РР. Середній вік хворих склав $70,89 \pm 0,83$ років. Всі досліджувані хворі на момент поступлення у лікарню мали виразку, яка була розташована на задній стінці ДПК. Взяття біопсії з передньої та задньої стінок слизової оболонки ДПК для визначення фібринолітичної та протеолітичної активності слизової оболонки ДПК, проводили при ендоскопічному обстеженні, а також під час оперативних втручань у терміни від 1-ої до 8-ої діб після виникнення ГДК. Наважки слизової (до 50 мг) гомогенізували в боратному буфері і визначали фібринолітичну та протеолітичну активність за методикою О.Л. Кухарчука [8] із використанням реактивів фірми "Simko Ltd." (м. Львів, Україна). Вивчали такі показники: СФА (сумарна фібринолітична активність) = $8000 E_{440} / \text{наважка (мг)} = \text{результат } E_{440} / \text{мг/год}$ (одиниця виміру); НФА (неферментативна фібринолітична активність) = $\text{результат } E_{440} / \text{мг/год}$; ФФА (ферментативна фібринолітична активність) = СФА - НФА. Для

визначення протеолітичної активності слизової оболонки ДПК використовували кольорогенні сполуки: азоальбумін (лізис низькомолекулярних білків), азоказеїн (лізис високомолекулярних білків), і азокол (лізис колагену). Результат оцінювали по такій формулі: $8000 E_{440}/\text{наважку (мг)} = \text{результат } E_{440}/\text{мг/год}$ (одиниця виміру).

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

Обговорення результатів дослідження

Наведені результати дослідження в таблиці 1 свідчать, що динаміка показників СФА слизової оболонки ДПК в обох підгрупах є подібною, за винятком того, що показники підгрупи осіб із РРК вищі. Так, в обох групах на першу добу СФА на передній та задній стінках ДПК вірогідно зростає, більше ніж у 2 рази. На 2-4-у доби, у підгрупі осіб без РРК, активність передньої стінки продовжує вірогідно зростати, а задньої - знижується. У підгрупі осіб, в яких виник РРК, СФА на 2-4-ту доби знижується в обох стінках кишки. На 5-8-му доби СФА слизової оболонки ДПК знижується в обох підгрупах, в обох стінках кишки. Динаміка зниження показників СФА до 8-ї доби, після виникнення ГДК, у підгрупі осіб із РРК набагато повільніша, ніж в осіб без РРК. Це пояснює частіше виникнення РРК, особливо в терміни до 4-ї доби, коли відмічаються найвищі показники СФА.

Аналізуючи отримані результати динаміки СФА передньої та задньої стінок ДПК, слід відмітити наступне. Пік СФА задньої стінки припадає в терміни до першої доби після виникнення кровотечі, причому показники в осіб із РРК вищі. Це свідчить на користь про виникнення РРК на тлі високої активності фібринолізу. Останнє підкреслює роль локального фібринолізу задньої стінки у виникненні РРК, що відбувається на тлі загострення запального процесу. Посилене виділення гістаміну та утворення біологічно активних пептидів при активації фібринолізу посилює процеси дегенерації, катаболізму, патологічного розширення капілярів, лізису тромбів, що сприяє вищкненню рецидиву кровотечі. Однак, це зниження не є стрімким, а залишається на високих цифрах у терміни до 4 діб.

Патогенетична роль локального фібринолізу передньої стінки слизової оболонки ДПК дещо інша. Виникнення кровотечі не призводить до зниження СФА, а навпаки, стимулює її зростання, чому сприяє підвищення кровотоку в слизовій оболонці передньої стінки. Наявність піку активності локального фібринолізу на першу добу впливає на виникнення РРК. Цьому сприяє безпосереднє прилягання слизової оболонки передньої стінки до виразкового інфільтрату з локалізацією по задній стінці ДПК. Локальна фібринолітична активність слизової оболонки цибулини ДПК відіграє активну роль як у виникненні ГДК, так і її раннього рецидиву в осіб, старше 60 років.

Поряд із локальною фібринолітичною активністю важливу роль у виникненні РРК при ГДВ віді-

Таблиця 1

Сумарна фібринолітична активність слизової оболонки передньої та задньої стінок дванадцятипалої кишки в пацієнтів із гострокровоточивою дуоденальною виразкою, в різні терміни спостереження (M±m), $E_{440}/\text{мг/год}$

Стінка ДПК	Група пацієнтів	Контроль, n=14	Термін після ГДК		
			1-ша доба	2-4-та доби	5-8-ма доби
Передня	Без РРК	123,26 ± 9,05	255,47 ± 30,89 n=9, p<0,01	284,97 ± 24,74 n=11, p>0,05 p ₁ <0,001	146,64 ± 31,41 n=7, p<0,05 p ₁ >0,05
	Із РРК		328,16 ± 33,54 n=7, p<0,001	318,69 ± 35,75 n=9, p>0,05 p ₁ <0,001	258,39 ± 67,6 n=6, p>0,05 p ₁ >0,05
Задня	Без РРК	87,54 ± 5,69	197,85 ± 26,81 n=9, p<0,01	185,12 ± 23,68 n=11, p>0,05 p ₁ <0,01	94,37 ± 11,81 n=7, p<0,05 p ₁ >0,05
	Із РРК		243,07 ± 26,05 n=7, p<0,001	202,62 ± 26,43 n=9, p>0,05 p ₁ <0,01	178,3 ± 46,08 n=6, p>0,05 p ₁ >0,05

Примітка. n - кількість спостережень; p - у порівнянні з попереднім показником; p₁ - у порівнянні з контролем відповідної стінки

грає локальна протеолітична активність слизової оболонки цибулини ДПК, яка відображає процеси лізису білків різної молекулярної маси. Це можна пояснити значними змінами мікроциркуляції та кровопостачання у ділянці виразки при появі дуоденальної кровотечі та її раннього рецидиву. З іншого боку, перебіг локальних протеолітичних процесів сприяє виникненню багатьох ускладнень, при одночасному зниженні білковосинтезувальної функції печінки.

Лізис низькомолекулярних білків за азоальбуміном самостійно не відіграє вагомій ролі у виникненні рецидиву кровотечі, але поєднаний вплив із СФА призводить до руйнівної дії на кров'яний згусток із подальшою можливістю виникнення цього ускладнення.

Результати дослідження, наведені в таблиці 2, свідчать про вірогідне зростання лізису азоальбуміну слизової оболонки обох стінок ДПК, на першу добу після виникнення ГДК, в обох дослідних підгрупах. На 2-4-ту доби спостерігається незначне зниження показників, окрім задньої стінки підгрупи хворих без РРК, де показники лізису азоальбуміну продовжують зростати. На 5-8-ту доби відбувається суттєве зниження показників в обох підгрупах хворих. За умови виникнення ГДК, у підгрупі осіб без РРК, спостерігається переважання лізису азоальбуміну слизової оболонки передньої стінки ДПК над задньою протягом всього терміну спостереження, окрім 5-8-ї доби. Найвищі показники лізису азоальбуміну, в підгрупі осіб без РРК, визначаються на першу добу після виникнення ГДК, а задньої стінки - на 2-4-ту доби.

Спостерігається переважання показників підгрупи осіб із РРК у всі терміни спостереження, а також переважання показників передньої стінки ДПК над задньою.

Оцінюючи отримані результати, можна припустити про більш доброякісний перебіг лізису низькомолекулярних білків у слизовій оболонці задньої стінки у порівнянні з передньою у двох підгрупах. Але активність підгрупи осіб, в яких виник РРК, вища за підгрупу осіб без РРК, особливо на першу добу спостереження, що може пояснювати виникнення РРК.

Аналізуючи результати, наведені в таблиці 3, виявлено, що в обох групах на першу добу після виникнення ГДК в передній та задній стінках ДПК відбувається вірогідне зростання показників лізису азоказеїну з поступовим зниженням на 2-4-у, та більш інтенсивним зниженням на 5-8-у доби. Спостерігається переважання показників підгрупи осіб із РРК, у всі терміни спостереження, а також переважання показників передньої стінки над задньою як у контролі, так і в дослідних підгрупах. Динаміка зниження показників лізису азоказеїну, в підгрупі осіб із РРК, також повільніша, ніж у підгрупі осіб без РРК.

Інтерпретуючи динаміку співвідношення активності лізису високомолекулярних білків обох стінок ДПК, варто зауважити тенденцію до переважання активності слизової оболонки передньої стінки над задньою у всі терміни спостереження. Більш злоякісна динаміка перебігу протеолізу високомолекулярних білків у підгрупі осіб, де мав місце РРК. Підвищений розпад білків високої

Таблиця 2

Азоальбумін слизової оболонки передньої та задньої стінок дванадцятипалої кишки в пацієнтів із гострокровоточивою дуоденальною виразкою, в різні терміни спостереження ($M \pm m$), E_{440} /мг/год

Стінка ДПК	Група пацієнтів	Контроль, n=14	Термін після ГДК		
			1-ша доба	2-4-та доби	5-8-ма доби
Передня	Без РРК	207,87 ± 16,65	765,95 ± 67,9 n=9, p<0,001	712,15 ± 73,54 n=11, p>0,05 p ₁ <0,001	490,15 ± 140,47 n=7, p>0,05 p ₁ >0,05
	Із РРК		822,02 ± 66,98 n=7, p<0,001	763,05 ± 381,44 n=9, p>0,05 p ₁ >0,05	549,47 ± 59,71 n=6, p>0,05 p ₁ <0,001
Задня	Без РРК	186,08 ± 10,63	586,65 ± 66,25 n=9, p<0,001	604,63 ± 66,72 n=11, p>0,05 p ₁ <0,001	494,37 ± 160,87 n=7, p>0,05 p ₁ >0,05
	Із РРК		687,15 ± 79,88 n=7, p<0,001	620,25 ± 72,34 n=9, p>0,05 p ₁ <0,001	503,93 ± 202,17 n=6, p>0,05 p ₁ >0,05

Примітка. n - кількість спостережень; p - у порівнянні з попереднім показником; p₁ - у порівнянні з контролем відповідної стінки

Таблиця 3

Азоказеїн слизової оболонки передньої та задньої стінок дванадцятипалої кишки в пацієнтів із гострокровоточивою дуоденальною виразкою, в різні терміни спостереження ($M \pm m$), E_{440} /мг/год

Стінка ДПК	Група пацієнтів	Контроль, n=14	Термін після ГДК		
			1-ша доба	2-4-та доби	5-8-ма доби
Передня	Без РПК	232,38 ± 16,61	1312,63 ± 141,72 n=9, p<0,001	1202,33 ± 88,75 n=11, p>0,05 p ₁ <0,001	625,4 ± 202,3 n=7, p<0,05 p ₁ >0,05
	Із РПК		1506,66 ± 251,16 n=7, p<0,01	1357,19 ± 124,51 n=9, p>0,05 p ₁ <0,001	845,07 ± 332,48 n=6, p>0,05 p ₁ >0,05
Задня	Без РПК	217,52 ± 15,47	1219,63 ± 151,43 n=9, p<0,001	823,55 ± 117,06 n=11, p>0,05 p ₁ <0,001	305,2 ± 70,22 n=7, p<0,01 p ₁ >0,05
	Із РПК		1482,66 ± 193,49 n=7, p<0,001	1025,35 ± 441,6 n=9, p>0,05 p ₁ <0,001	647,8 ± 90,07 * n=6, p>0,05 p ₁ >0,05

Примітка. n - кількість спостережень; p - у порівнянні з попереднім показником; p₁ - у порівнянні з контролем відповідної стінки; p<0,05 у порівнянні з пацієнтами без РПК відповідної стінки

Таблиця 4

Азокол слизової оболонки передньої та задньої стінок дванадцятипалої кишки в пацієнтів із гострокровоточивою дуоденальною виразкою, в різні терміни спостереження ($M \pm m$), E_{440} /мг/год

Стінка ДПК	Група пацієнтів	Контроль, n=14	Термін після ГДК		
			1-ша доба	2-4-та доби	5-8-ма доби
Передня	Без РПК	4,69 ± 0,43	24,49 ± 3,04 n=9, p<0,001	22,89 ± 10,04 n=11, p>0,05 p ₁ >0,05	12,81 ± 2,75 n=7, p>0,05 p ₁ <0,05
	Із РПК		29,25 ± 5,06 n=7, p<0,01	25,88 ± 4,19 n=9, p>0,05 p ₁ <0,001	19,23 ± 8,17 n=6, p>0,05 p ₁ >0,05
Задня	Без РПК	3,03 ± 0,48	21,75 ± 3,54 n=9, p<0,001	15,46 ± 3,97 n=11, p>0,05 p ₁ <0,05	6,39 ± 1,83 n=7, p>0,05 p ₁ >0,05
	Із РПК		25,2 ± 5,02 n=7, p<0,001	21,32 ± 3,21 n=9, p>0,05 p ₁ <0,001	18,44 ± 8,73 n=6, p>0,05 p ₁ >0,05

Примітка. n - кількість спостережень; p - у порівнянні з попереднім показником; p₁ - у порівнянні з контролем відповідної стінки

молекулярної маси в передній та задній стінках слизової оболонки цибулини ДПК сприяє поглибленню процесів некрозу та тканинної деструкції в ділянці виразкового інфільтрату з наступним виникненням РПК.

Результати дослідження наведені в таблиці 4, свідчать про вірогідне зростання в обох підгрупах хворих лізису колагену в передній та задній стінках ДПК на першу добу після виникнення ГДК та поступове його зниження до 5-8-ї доби. При виникненні ГДК, у підгрупі осіб без РПК, лізис колагену слизової оболонки передньої стінки

переважає задню у всі терміни спостереження. За умов появи РПК, спостерігається також переважання показників лізису колагену слизової оболонки передньої стінки у всі терміни спостереження. Активність лізису колагену в осіб із РПК, у терміни до 8-ї доби, залишається набагато вищою ніж в осіб без РПК.

Аналізуючи отримані результати, слід відмітити наступне. Динаміка лізису різних видів білка слизової оболонки ДПК при ГДК в обох підгрупах осіб виявилася подібною. Проте, при виникненні РПК вказані показники суттєво вищі. Протеолі-

тична активність слизової оболонки цибулини ДПК віддзеркалює активну її участь у виникненні ГДК та її раннього рецидиву. Це означає, що локальний протеоліз слизової оболонки цибулини ДПК включається у механізми виникнення кровотечі з дуоденальної виразки в осіб, старше 60 років. Вищий рівень локального протеолізу передньої стінки ДПК може свідчити про виражені порушення мікроциркуляції в її задній стінці.

Аналіз динаміки локального фібринолізу та протеолізу в осіб із ГДВ не тільки підтверджує отримані вище результати, а також вказує на необхідність проведення місцевого лікування, яке повинно бути направленим на зниження локального фібринолітичного та протеолітичного потенціалу не тільки в ділянці виразки, а й всієї цибулини ДПК.

Висновки

1. При гострій виразковій дуоденальній кровотечі та її ранньому рецидиві спостерігається зростання фібринолітичної та протеолітичної активності слизової оболонки дванадцятипалої кишки.

2. Підвищення фібринолітичної та протеолітичної активності, передньої стінки цибулини дванадцятипалої кишки, сприяє виникненню раннього рецидиву кровотечі.

Література. 1. Амбруш О.О., Сухин І.А., Кутняк В.Н. Анализ результатов лечения дуоденальных язв осложненных кровотечениями // Хирургия Украины. - 2004. - №2 (10). - С.125-126. 2. Dallal H., Palmer R.K. Upper gastrointestinal haemorrhage // BMJ. - 2001. - Vol.323. - P.1115-1117. 3. Нарезкин Д.И., Бельков А.А., Ступин В.С. Язвенная болезнь дванадцатиперстной кишки у лиц разного возраста // Врач. - 2003. - №4. - С.30-32. 4. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Патогенез рецидива острых гастродуоденальных язвенных кровотечений // Хирургия. - 2005. - №5. - С.46-51. 5. Лишневська В.Ю. Реологічні властивості крові у осіб похилого віку, хворих на ІХС // Бук. мед. вісник. - 2002. - Т.6, №4. - С.93-96. 6. Добровольський А.Б., Титаєва Е.В. Система фібринолізу: регуляція активності і фізіологічні функції, її основні компоненти // Біохімія. - 2002. - Т.67, вип. 1. - С.116-126. 7. Богачева Н.В., Гарсія Дж.Г.Н., Верин А.Д. Молекулярні механізми індукції тромбину проникності ендотелію // Біохімія. - 2002. - Т.67, вип. 1. - С.88-98. 8. Кухарчук А.Л. Патогенетична роль і методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрія при патології нирок: Дис... д-ра мед. наук. - Одеса, 1996. - Т.1. - С.80-81.

Перспективи подальших досліджень

Вважаємо за доцільне подальше вивчення фібринолітичної та протеолітичної активності слизової оболонки ДПК при різних видах ендоскопічного гемостазу, у хворих, старше 60 років, на гострокровоточиву дуоденальну виразку, з метою попередження виникнення РПК.

РОЛЬ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ И ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ РАННЕГО РЕЦИДИВА КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 60 ЛЕТ С ОСТРОКРОВОТОЧАЩЕЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ

А.И. Иващук, В.Ю. Бодяка

Резюме. В работе исследовано влияние острого дуоденального кровотечения и его раннего рецидива на динамику показателей фибринолитической и протеолитической активности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК). Установлено, что при возникновении острого дуоденального кровотечения и его раннего рецидива происходит рост показателей фибринолитической и протеолитической активности, с преобладанием показателей при раннем рецидиве кровотечения. Показатели передней стенки выше, чем задней, что имеет существенное значение в возникновении раннего рецидива кровотечения.

Ключевые слова: фибринолитическая и протеолитическая активность, ранний рецидив кровотечения, двенадцатиперстная кишка.

ROLE OF FIBRINOLYTIC AND PROTEOLYTIC ACTIVITY OF DUODENUM MUCOUS TUNIC AT EARLY BLEEDING RELAPSE OF SIXTY-YEAR-OLD PATIENTS SUFFERING FROM ACUTE BLEEDING DUODENAL ULCER

O.I. Ivashchuk, V.U. Bodiaka

Abstract. In the work there has been explored influence of acute duodenal bleeding and its early relapse over indices changes of fibrinolytic and proteolytic activity of duodenum mucous tunic. It has been established that at acute duodenal bleeding and its early relapse indices of fibrinolytic and proteolytic activity are rising, prevalence of early bleeding relapse indices has been detected. Indices of anterior stomach wall exceed ones of posterior stomach wall, which has great significance for early recurrent bleeding.

Key words: fibrinolytic and proteolytic activity, early relapse of bleeding, duodenum.

Bukovinskiy State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2007. - Vol.6. №3. - P.45-49.

Надійшла до редакції 16.08.2007

Рецензент - проф. І.Ю. Полянський