

© Івашук О.І., Бодяка В.Ю.

УДК 616.342-005.1-053.89: 616.32.018.73:547.17

## **РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ВИНИКНЕННІ РАННЬОГО РЕЦИДИВУ КРОВОТЕЧІ У ХВОРИХ СТАРШЕ 60 РОКІВ З ГОСТРОКРОВОТОЧИВОЮ ДУОДЕНАЛЬНОЮ ВИРАЗКОЮ**

***О.І.Івашук, В.Ю.Бодяка***

*Кафедра загальної та оперативної хірургії з топографічною анатомією (зав. – проф. Ф.Г.Кулачек) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці*

---

**Резюме.** У роботі досліджено вплив гострої дуоденальної кровотечі та її раннього рецидиву на зміну концентрації оксиду азоту (NO) у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки (ДПК) у хворих

***Клінічна анатомія та оперативна хірургія –Т. 5, № 3 – 2006\_\_\_\_\_ 51***

старше 60 років з гострокровоточивою дуоденальною виразкою. Досліджено вплив ендоскопічної ін'єкційної терапії (ЕІТ) на зміну рівня показників NO у слизовій ДПК. Встановлено, що при виникненні раннього рецидиву кровотечі характерно підвищення концентрації NO в слизовій оболонці ДПК. ЕІТ сприяє зниженню концентрації NO слизової оболонки ДПК. Найбільший вплив виявлено при ЕІТ обох стінок ДПК.

**Ключові слова:** оксид азоту, гостра дуоденальна кровотеча, дванадцятипала кишка.

Проблема раннього рецидиву дуоденальної кровотечі у хворих старше 60 років найбільш актуальна в абдомінальній хірургії: летальність сягає 40%, а в осіб віком понад 80 років – 57% і вище [1-3]. Існує багато локальних чинників у ділянці гострокровоточивої дуоденальної виразки (ГДВ), які призводять до виникнення раннього рецидиву кровотечі (РРК): порушення балансу між активністю інгібіторів та активаторів тонусу судин, підвищення процесів фібринолізу, запальні та рубцеві зміни тканин, які оточують тромбовані судини [4, 5]. Ці процеси в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки (ДПК) багато в чому визначаються системою оксиду азоту (NO). Основна роль NO пов'язана з вазодилатацією, гальмуванням процесу агрегації та адгезії тромбоцитів. NO покращує мікроциркуляцію за рахунок розслаблення гладеньких м'язів, судин, поліпшує реологічні властивості крові, відвертає хемотаксис моноцитів, пригнічує адгезію лейкоцитів на ендотеліальних клітинах, запобігає розвитку атеросклеротичних бляшок, інгібує проліферацію гладеньком'язових клітин [6-9].

Особливу увагу привертає здатність NO регулювати агрегацію тромбоцитів, а також взаємодіяти з іншими факторами, що регулюють тромбоутворення. Тромбоцити відіграють важливу роль у судинному гомеостазі, синтезуючись для цього не тільки в ендотеліальних клітинах, але й в тромбоцитах, стримують проагрегаційну дію тромбоксану A<sub>2</sub>, здійснюють цим самим саморегуляцію власної функціональної активності. Біосинтез NO в судинній системі забезпечує гомеостаз і запобігає тромбоутворенню [10-13]. Проте відомості про роль NO слизової оболонки ДПК у виникненні РРК у хворих старше 60 років з ГДВ в літературі відсутні.

**Мета дослідження.** Дослідити вплив гострої дуоденальної кровотечі (ГДК) та її раннього рецидиву на зміну концентрації NO в слизовій оболонці ДПК у хворих старше 60 років з ГДВ, а також вивчити вплив ендоскопічної ін'єкційної терапії (ЕІТ).

**Матеріал і методи.** Обстежено 75 хворих на виразкову хворобу ДПК, ускладнену кровотечею, віком старше 60 років, які лікувалися у хірургічному відділенні ЛШМД м. Чернівців з 2003 по 2006 роки. Середній вік хворих – 70,66±3,69 років. Хворим 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  $\epsilon$ -амінокапронової кислоти 5%, дицинон 12,5%, вікасол 1%, квамател 20 мг. Всі хворі мали виразку задньої стінки (ЗС) ДПК, розмірами 0,77±0,12 см. Хворі розподілені на три групи. Першу групу становили 49 хворих, які отримували стандартну консервативну гемостатичну терапію з ендоскопічною діагностикою джерела кровотечі. Хворим другої групи (12) поряд з консервативною гемостатичною терапією було виконано ЕІТ ЗС ДПК. У третю групу увійшло 14 хворих, які отримували стандартну гемостатичну терапію, ЕІТ передньої стінки (ПС) та ЗС слизової оболонки цибулини ДПК. Для вивчення впливу ГДК та її раннього рецидиву на зміну концентрації NO у слизовій оболонці ДПК першу групу хворих розподілено на дві підгрупи. У I-у підгрупі увійшли хворі з ГДВ, у II-у – хворі з ГДВ, у яких під час лікування виник РРК. Контрольну групу становили 14 хворих на неускладнену виразкову хворобу ДПК у стадії загострення. У другій та третій групі хворим виконували повторні щодобові ендоскопічні дослідження з метою діагностики стану гемостазу джерела кровотечі, а також ЕІТ. Методика проведення ЕІТ полягала в обколюванні в 3-4 точках виразки 5% розчином  $\epsilon$ -амінокапронової кислоти по 0,1-0,2 мл. Біопсію з ПС та ЗС ДПК для визначення концентрації NO проводили під час ендоскопічних досліджень та оперативних втручань на 1, 2-4 та 5-8 доби після виникнення ГДК. Шматочки слизової оболонки ДПК, масою від 20 до 50 мг, зважували, перетирали та поміщали в 1,5 мл ізотонічного розчину NaCl. Суму кінцевих продуктів NO (нітритів та нітратів) у слизовій оболонці ДПК визначали за методикою Н.Л.Емченко і др. [14] з використанням реактиву Гріса. Концентрацію нітритів та нітратів визначали фотометричним методом ("СФ-46", Росія) при довжині хвилі 540 нм в мкмоль/л і перераховували на 100 мг наважки. Статистичну обробку

отриманих результатів досліджень проведено на персональному комп'ютері 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.** Концентрація NO слизової оболонки ДПК у хворих з ГДВ, а також у хворих з ГДВ, у яких виник РПК, наведені у таблиці 1.

Виникнення ГДК супроводжується зростанням концентрації NO у слизовій оболонці ДПК на 1-у добу в обох дослідних підгрупах з переважанням показників у підгрупі хворих з ГДВ, у яких виник РПК. У хворих з ГДВ спостерігається поступове зниження показників NO до рівня контрольної групи на 8-му добу, проте у підгрупі хворих з ГДВ, у яких виник РПК, спостерігається неістотне зниження концент-

рації NO на 8-у добу, яке в 2,07 раза вище рівня контрольної групи.

Оцінюючи результати, наведені у таблиці 1, можна стверджувати, що виникнення ГДК супроводжується зростанням концентрації NO у слизовій оболонці ДПК, причому показники у хворих з виникненням РПК вище, ніж у хворих з ГДВ.

Нас також цікавила динаміка показників рівня NO слизової оболонки ДПК залежно від її стінки, адже виразка у всіх хворих була розташована на ЗС ДПК. Концентрація NO слизової оболонки ПС та ЗС ДПК у хворих з ГДВ, а також у хворих з ГДВ, у яких виник РПК, має свої особливості.

Результати дослідження (табл. 2) свідчать про переважання концентрації NO слизової оболонки ДПК ПС над ЗС у контрольній групі

Таблиця 1

**Концентрація NO слизової оболонки обох стінок ДПК (мкмоль/100 мг наважки) у хворих з гострокровоточивою дуоденальною виразкою (M±m)**

Підгрупи хворих	Контроль n = 14	Термін після виникнення гострої дуоденальної кровотечі		
		1 доба	2-4 доби	5-8 доби
Хворі з гострокровоточивою дуоденальною виразкою	0,0212±0,0031	0,048±0,0044 * n = 18	0,0347±0,0029 * n = 22	0,024±0,0039 n = 14
Хворі з гострокровоточивою дуоденальною виразкою, в яких виник РПК		0,0506±0,004 * n = 14	0,0475±0,0037 * ** n = 18	0,0439±0,0087 * ** n = 12

n – кількість спостережень;

\* - вірогідні зміни у порівнянні з контролем;

\*\* - вірогідні зміни у порівнянні з хворими на гострокровоточиву дуоденальну виразку

Таблиця 2

**Концентрація NO слизової оболонки передньої та задньої стінок ДПК (мкмоль/100 мг наважки) у хворих з гострою дуоденальною кровотечею (M±m)**

Стінка ДПК	Підгрупи хворих	Контроль n=7	Термін після виникнення гострої дуоденальної кровотечі		
			1 доба	2-4 доби	5-8 доби
Передня	Хворі з гострокровоточивою дуоденальною виразкою	0,0137±0,0024	0,0528±0,0069 * n=9	0,0386±0,0047 * n=11	0,0289±0,0073 n=7
	Хворі з гострокровоточивою дуоденальною виразкою, в яких виник РПК		0,0486±0,0036 * n=7	0,0416±0,0061* n=9	0,0389±0,012 n=6
Задня	Хворі з гострокровоточивою дуоденальною виразкою	0,0287±0,004	0,0433±0,0053 * n=9	0,0307±0,0032 * n=11	0,0191±0,0021 n=7
	Хворі з гострокровоточивою дуоденальною виразкою, в яких виник РПК		0,0525±0,0075 * n=7	0,0534±0,0037 * ** n=9	0,0489±0,0131 ** n=6

n – кількість спостережень;

\* - вірогідні зміни відповідної стінки у порівнянні з контролем;

\*\* - вірогідні зміни у порівнянні з хворими на гострокровоточиву дуоденальну виразку

Концентрація NO слизової оболонки передньої та задньої стінок ДПК (мкмоль/100 мг наважки) після виконання ендоскопічної ін'єкційної терапії (M±m)

Стінка ДПК	Дослідна група хворих	Термін після виникнення гострої дуоденальної кровотечі	
		2-4 доби	5-8 доби
Передня	Хворі, які отримували стандартну гемостатичну терапію без ендоскопічного гемостазу	0,04±0,0037 n=20	0,0335±0,0068 n=13
	Хворі, які отримували стандартну гемостатичну терапію + ЕІТ задньої стінки ДПК	0,0397±0,0036 n=12	0,0334±0,0033 n=8
	Хворі, які отримували стандартну гемостатичну терапію + ЕІТ обох стінок ДПК	0,0243±0,0027 * ** n=14	0,0223±0,0029 ** n=6
Задня	Хворі, які отримували стандартну гемостатичну терапію без ендоскопічного гемостазу	0,0409±0,0035 n=20	0,0329±0,0072 n=13
	Хворі, які отримували стандартну гемостатичну терапію + ЕІТ задньої стінки ДПК	0,0255±0,0029 * n=12	0,0154±0,0022 * n=8
	Хворі, які отримували стандартну гемостатичну терапію + ЕІТ обох стінок ДПК	0,0238±0,0028 * n=14	0,0146±0,0044 * n=6

n – кількість спостережень;

\* - вірогідні зміни відповідної стінки у порівнянні з першою групою;

\*\* - вірогідні зміни відповідної стінки у порівнянні з другою групою.

хворих, а також у хворих з ГДВ. Спостерігається зростання концентрації NO на 1-у добу після виникнення ГДК, та поступове зниження до 8-ї доби в обох стінках ДПК у хворих з ГДВ. У хворих з ГДВ, у яких виник РРК, відмічається зростання концентрації на 1-у добу після виникнення ГДК, та поступове зниження до 8-ї доби в ПС слизової оболонки ДПК, проте в ЗС відбувається зростання концентрації NO на 2-4-у добу та незначне зниження на 8-у. Причому концентрація NO у хворих з ГДВ, у яких виник РРК значно більша ніж у хворих з ГДВ. Показники ПС переважають над ЗС у хворих з ГДВ, у яких виник РРК у всі терміни спостереження.

Отже, концентрація NO слизової оболонки у хворих, у яких виник РРК, значно вища, ніж у хворих з ГДВ. Підвищення концентрації NO протягом 8-ми діб у слизовій оболонці ДПК, а саме у ЗС, де розташована виразка, може призводити до зниження агрегації тромбоцитів, розширення судин, що сприяє виникненню РРК.

Показники концентрації NO слизової оболонки ДПК після виконання ЕІТ залежно від стінки ДПК наведені у таблиці 3. Вважаємо, що спостерігається суттєве зниження концентрації NO у всіх дослідних групах на 5-8-у добу в порівнянні з 2-4-ю добами. Зниження показників обох стінок ДПК спостерігається у групі хво-

рих, яким виконували ЕІТ ПС та ЗС ДПК в порівнянні з групою хворих, яким ЕІТ не виконувалася. У групі хворих, яким виконували ЕІТ тільки ЗС ДПК, спостерігається зниження рівня NO тільки в ЗС, показники ПС майже не відрізняються від показників групи хворих, яким не виконувалася ЕІТ.

Результати свідчать про позитивний ефект ендоскопічного гемостазу: зниження концентрації NO у слизовій оболонці ДПК сприяє підвищенню адгезії та агрегації тромбоцитів, пригніченню мікроциркуляції у стінці кишки, що має певне значення у виникненні РРК. Найсприятливіший вплив виявлено при виконанні ЕІТ обох стінок ДПК.

**Висновки.** 1. Для раннього рецидиву кровотечі характерно підвищення концентрації оксиду азоту в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки в усі терміни спостереження. 2. Ендоскопічна ін'єкційна терапія обох стінок дванадцятипалої кишки сприяє зниженню концентрації оксиду азоту слизової оболонки.

**Перспективи наукового пошуку.** Вважаємо за доцільне дослідити роль оксиду азоту при різних видах лікування гострокровоточивої дуоденальної виразки у хворих старше 60 років з метою запобігання раннього рецидиву кровотечі.

## Література

1. Передерий В.Г., Ткач С.М., Швець О.В. Современные представления о лечении язвенной болезни с точки зрения принципов доказательной медицины // Суч. гастроентерол. – 2002. – № 3. – С. 18-20.
2. Хапатьяк Г.Ю., Барвінський В.М., Вітвицький М.Ф. та ін. Вплив виду кровотечі на вибір лікувальної тактики при гастродуоденальних кровотечах виразкового ґенезу // Хірургія України. – 2004. – № 2 (10). – С. 82-86.
3. Фомін П.Д., Переш Є.С., Сидоренко В.М., Біляков-Бельський О.Б. Віддалені результати лікування гострокровоточивих гастродуоденальних виразок у осіб літнього та старечого віку // Укр. ж. малоінв. та ендоскоп. хірургії. – 2001. – V. 5, № 1. – С. 56-57.
4. Десятерик В.И., Бондаренко Н.М. Хирургическое лечение язвенных кровотечений у больных с постгеморрагическим синдромом // Укр. ж. малоінв. та ендоскоп. хірургії. – 2001. – V. 5, № 1. – С. 49-50.
5. Chung S.C. Peptic ulcer bleeding // *Am. J. Gastr.* – 2001. – V. 96, N 1. – P. 1-3.
6. Рейтов В.П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и принцип цикличности // Биохимия. – 2002. – Т. 67, № 3. – С. 353-376.
7. Синяченко О.В., Звягина Т.В. Оксид азота в терапевтической практике. – Донецк: Юго-Восток, 2001. – 257 с.
8. Dedkova E.N., Ji X., Lipius S.L., Blatter L.A. Mitochondrial calcium uptake stimulates nitric oxide production in mitochondria of bovine vascular endothelial cells // *Am. J. Physiol.* – 2004. – V. 286. – P. 406-415.
9. Sinyachenko O.V., Trukhin D.V., Kazakov V.N. Dynamic surface tension and surface rheology of biological liquids // *Coll. Surf. Biointerf.* – 2001. – V. 21. – P. 231-238.
10. Persson J., Ekelund U., Grande P.-O. Nitric oxide and prostacyclin play a role in the regulation of microvascular protein and hydraulic permeability in cat skeletal muscle // *Microcirculation.* – 2003. – V. 10. – P. 233-243.
11. Lee P.C., Kibbe M.R., Schuchert M.J. et al. Nitric oxide induces angiogenesis and upregulates  $\beta$ vB3 integrin expression on endothelial cells // *Microvasc. Res.* – 2000. – V. 60. – P. 269-280.
12. Абакумов М.М., Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Генерация оксида азота тромбоцитами периферической крови человека в норме и при ранениях груди и живота // *Вопр. мед. химии.* – 2002. – Т. 48, № 3. – С. 286-292.
13. Колесниченко О.Ю., Филатова Л.М., Кривицина З.А. и др. Эндотелиальная дисфункция и метаболические эффекты оксида азота у человека // *Физиол. человека.* – 2003. – Т. 29, № 5. – С. 74-81.
14. Долломатов С.И., Гоженко А.И., Ларина И.М. и др. Влияние натриевого рациона и каптоприла на функциональное состояние почек при экспериментальном гипертиреозе // *Экспер. и клин. фармакология.* – 2005. – Т. 68, № 5. – С. 26-28.

### РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА 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 рецидива на изменение концентрации оксида азота (NO) в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки (ДПК) у больных старше 60 лет с острокровоточащей дуоденальной язвой. Исследовано влияние эндоскопической инъекционной терапии (ЭИТ) на изменение уровня показателей NO в слизистой оболочке ДПК. Установлено, что при возникновении раннего рецидива кровотечения характерно повышение концентрации NO в слизистой оболочке ДПК. ЭИТ способствует снижению концентрации NO слизистой оболочки ДПК. Наиболее сильное влияние отмечается при ЭИТ обеих стенок ДПК.

**Ключевые слова:** оксид азота, острое дуоденальное кровотечение, двенадцатиперстная кишка.

### THE ROLE OF NITROGEN OXIDE OF THE DUODENAL MUCOUS TUNIC IN THE ONSET OF EARLY RELAPSE OF BLEEDING IN OVER-SIXTY-YEAR-OLD PATIENTS, SUFFERING FROM ACUTE BLEEDING DUODENAL ULCER

O.I.Ivashchuk, V.Yu.Bodiaka

**Abstract.** The paper has studied the effect of duodenal bleeding and its early relapse on a change of the nitrogen oxide (NO) concentration in the duodenal mucous tunic of patients over 60 years of age with acutely bleeding duodenal ulcer. The influence of endoscopic injection therapy (EIT) on a change of the NO parameters level in the mucous tunic of the duodenum has been investigated. It has been established that the onset of recurrent relapse bleeding is characterized by an increase of the NO concentration in the duodenal mucous tunic. EIT contributes to a decrease of the NO concentration of the duodenal mucous tunic. The highest effect has been detected in case of EIT of both duodenal walls.

**Key words:** nitrogen oxide, acute duodenal bleeding, duodenum.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла в редакцію 02.06.2006. р.