

## РОЛЬ МЕТАБОЛІТІВ АЗОТУ ТА СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ВИНИКНЕННІ РАННЬОГО РЕЦИДИВУ КРОВОТЕЧІ В ОСІБ ЛІТНЬОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ГОСТРУ КРОВОТОЧИВУ ДУОДЕНАЛЬНУ ВИРАЗКУ

*О.І.Іващук, В.Ю.Бодяка*

*Кафедра загальної та оперативної хірургії з топографічною анатомією (зав. – проф. О.І.Іващук)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці*

**Резюме.** Досліджено вплив гострої дуоденальної кровотечі та її раннього рецидиву на зміну концентрації оксиду азоту (NO) та судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР) у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки (ДПК) залежно від типу виразки у хворих старше 60 років з гострокровоточивою дуоденальною виразкою. При виникненні раннього рецидиву кровотечі характерно підвищення концентрації NO та СЕФР у слизовій оболонці ДПК.

**Ключові слова:** оксид азоту, судинний ендотеліальний фактор росту, гостра дуоденальна кровотеча, виразкова хвороба.

Існує багато локальних чинників у ділянці гострокровоточивої дуоденальної виразки (ГДВ), які призводять до виникнення раннього рецидиву кровотечі (РРК). Як потужний ендogenous вазодилататор оксид азоту (NO) сповільнює ріст судинних гладеньком'язових клітин та агрегацію тромбоцитів, експресію молекул адгезії та адгезію нейтрофілів до ендотелію, послаблює м'язи судин, в тому числі шлунково-кишкового тракту, регулює моторику кишкового тракту та кровопостачання в гастродуоденальній ділянці, що має велике значення у виникненні РРК [1, 2].

Дослідження реакції клітин на дію гормонів дозволили виявити складну систему місцевих специфічних чинників, які здійснюють контроль за ростом і диференціюванням різних видів клітин. У міжклітинній взаємодії важливу роль відіграють ростові фактори. Судинний ендотеліальний фактор росту (СЕФР) є гепаринозв'язувальним ангіогенним специфічним мітогеном з високою специфічністю до ендотеліальних клітин кровеносних і лімфатичних судин.

Зважаючи на те, що у переважній більшості хворих літнього і старечого віку наявні явища генералізованого атеросклерозу, провідна роль у виникненні "старечих" виразок дванадцятипалої кишки (ДПК) може належати саме СЕФР [3-5].

**Мета дослідження.** Дослідити вплив гострої дуоденальної кровотечі (ГДК) та її раннього рецидиву на зміну концентрації NO та СЕФР слизової оболонки ДПК залежно від типу виразки у хворих старше 60 років.

**Матеріал і методи.** Лікували 66 хворих на виразкову хворобу ДПК, ускладнену кровотечею, віком старше 60 років, у хірургічному відділенні ЛШМД м. Чернівці. Контрольну групу становили 14 хворих з неускладненою виразковою хворобою ДПК у стадії загострення. Хворі основної групи розподілені на дві підгрупи: I підгрупа – хворі з ГДВ, II підгрупа – хворі з ГДВ, в яких у лікарні виник РРК. Середній вік хворих –  $71,56 \pm 3,41$  років. У всіх хворих виразка розташована на задній стінці ДПК. Біопсію слизової оболонки з передньої (ПС) та задньої (ЗС) стінок ДПК для визначення концентрації NO і СЕФР проводили під час ендоскопічних досліджень та оперативних

втручань на 1, 2-4 і 5-8 доби після виникнення ГДК. Шматочок слизової оболонки масою від 20 до 50 мг зважували, перетирали та поміщали в 1,0 мл ізотонічного розчину NaCl. Суму кінцевих продуктів NO (нітритів та нітратів) у слизовій оболонці ДПК визначали за методикою Н.Л.Емченко і др. [5] за допомогою 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. Концентрацію СЕФР визначали за допомогою імуноферментного методу за допомогою набору "Bio-source" (США). Вимірювання проводили на імуноферментному аналізаторі "STAT Fax 303" (США) згідно з інструкціями. Концентрацію визначали в мг/мл і перераховували за формулою:  $a = (x+1) * y/x$ , де  $a$  – концентрація в мг/г тканини слизової оболонки;  $x$  – маса шматочка слизової оболонки;  $1$  – об'єм фізіологічного розчину;  $y$  – концентрація в пг/мл.

Статистичну обробку одержаних 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 результати у таблиці 1 свідчать про переважання концентрації NO слизової оболонки ПС ДПК над ЗС у контрольній групі хворих, а також у хворих без РРК. Спостерігається зростання концентрації NO на 1-у добу після виникнення ГДК та поступове зниження до 8-ї доби в обох стінках ДПК у хворих без РРК. У підгрупі хворих з РРК відмічається зростання концентрації NO на 1-у добу після

виникнення ГДК та поступове зниження до 8-ї доби в слизовій оболонці ПС ДПК, проте в ЗС зростає концентрація NO на 2-4-у добу та дещо знижується – на 8-у. Причому концентрація NO у хворих з РРК значно більша, ніж у хворих без РРК. Показники ПС переважають на таких ЗС у всі терміни спостереження у хворих з РРК.

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

Наведені дослідження у таблиці 2 свідчать про різке зростання концентрації СЕФР на 1-у добу після виникнення ГДК в обох стінках обох підгруп хворих та поступове зниження до 8-ї доби, причому показники другої підгрупи хворих з РРК переважають над такими у підгрупі хворих без РРК у всі терміни спостереження. Спостерігається переважання концентрації СЕФР ЗС над передньою, за винятком 1-ї доби у підгрупі хворих без РРК. Концентрація СЕФР слизової оболонки обох стінок ДПК контрольної групи хворих майже однакова.

Отже, спостерігається переважання показників слизової оболонки ЗС ДПК над величинами ПС у всі терміни спостереження, окрім 1-ї доби у підгрупі хворих без РРК.

Підвищення концентрації СЕФР стимулює утворення нових судин у ділянці виразки, що

Таблиця 1

Концентрація NO слизової оболонки дванадцятипалої кишки у хворих на гостру дуоденальну кровотечу ( $M \pm m$ ), мкмоль/100мг наважки

Стінка ДПК	Підгрупи хворих	Контроль n = 14	Термін після гострої дуоденальної кровотечі		
			1 доба	2-4 доба	5-8 доба
Передня	Хворі без РРК	0,0137±0,0021	0,0528±0,0069* n = 9	0,0386±0,0047* n = 11	0,0289±0,0073 n = 7
	Хворі з РРК		0,0486±0,0036* n = 7	0,0416±0,0061* n = 9	0,0389±0,012 n = 6
Задня	Хворі без РРК	0,0287±0,0027	0,0433±0,0053* n = 9	0,0307±0,0032 n = 11	0,0191±0,0021* n = 7
	Хворі з РРК		0,0525±0,0075* n = 7	0,0534±0,0037*** n = 9	0,0489±0,0131** n = 6

Примітка: n – кількість спостережень; \* – вірогідні зміни у порівнянні з контролем відповідної стінки; \*\* – вірогідні зміни у порівнянні з хворими без РРК відповідної стінки.

покращує кровопостачання кишкової стінки і сприяє загоєнню виразки. Але, зважаючи на те, що у підгрупі хворих з РПК має місце збільшення показників у порівнянні з підгрупою хворих без РПК, можна припустити його негативний вплив внаслідок підвищеної проникності капілярів у ділянці виразки, що може мати місце під час виникнення РПК.

Динаміка зміни концентрації NO слизової оболонки ДПК залежно від стінки кишки при "застарілій" та "старечій" виразках у хворих з ГДК наведена у таблиці 3. Результати дослідження свідчать про переважання концентрації NO контрольних показників при "застарілому"

типі виразки, а також переважання ЗС над ПС при обох типах виразки.

Відмічається зростання концентрації NO на 1-у добу при обох типах виразки в обох стінках та поступове зниження на 5-8 доби, причому показники "застарілого" типу виразки переважають "старечий". На 5-8 доби показники обох типів виразки майже рівні. Переважають показники ЗС у всі терміни спостереження.

Отже, можна стверджувати, що для "застарілого" типу виразки характерні вищі показники NO, ніж при "старечому". Зважаючи на те, що при "старечому" типі виразки функція ендотелію судин знижена за рахунок атеросклеро-

Таблиця 2

Концентрація судинного ендотеліального фактора росту слизової оболонки дванадцятипалої кишки у хворих на гостру дуоденальну кровотечу (M±m), мг/г

Стінка ДПК	Підгрупи хворих	Контроль n = 7	Термін після гострої дуоденальної кровотечі		
			1 доба	2-4 доба	5-8 доба
Передня	Хворі без РПК	22,27±2,86	105,84±14,15* n=9	81,78±7,41* n=11	45,21±12,06 n=7
	Хворі з РПК		123,75±16,17* n=7	108,45±9,75*** n=9	78,41±28,62 n=6
Задня	Хворі без РПК	23,07±2,42	88,82±12,11* n=9	89,49±11,98* n=11	71,21±24,22 n=7
	Хворі з РПК		130,83±14,82*** n=7	132,22±13,03*** n=9	83,87±32,25 n=6

Примітка: n – кількість спостережень;\* – вірогідні зміни у порівнянні з контролем відповідної стінки;\*\*\* – вірогідні зміни у порівнянні з хворими без РПК відповідної стінки.

Таблиця 3

Зміна концентрації NO слизової оболонки дванадцятипалої кишки при "застарілій" та "старечій" виразках, у складених гострою дуоденальною кровотечею (M±m), мкмоль/100мг наважки

Стінка ДПК	Тип виразки ДПК	Контроль	Термін після гострої дуоденальної кровотечі		
			1 доба	2-4 доба	5-8 доба
Передня	"Застаріла"	0,0163±0,003 n=6	0,0579±0,006* n=7	0,0414±0,006* n=9	0,0338±0,011 n=7
	"Стареча"	0,0118±0,003 n=8	0,0455±0,005* n=9	0,0351±0,004* n=11	0,0332±0,009* n=6
Задня	"Застаріла"	0,0314±0,004 n=6	0,0538±0,006* n=7	0,0445±0,005 n=9	0,034±0,012 n=7
	"Стареча"	0,0268±0,004 n=8	0,0423±0,006* n=9	0,038±0,005 n=11	0,0333±0,011 n=6

Примітка: n – кількість спостережень;\* – вірогідні зміни у порівнянні з контролем відповідної стінки.

тичних змін і зменшення кількості судин, то відповідно менше продукується NO, який має високі показники при виникненні РПК. Тому роль NO у виникненні РПК більш виражена при "застарілому" типі виразки на відміну від "старечого".

Дані таблиці 4 свідчать про переважання показників концентрації СЕФР слизової оболонки ДПК при "застарілому" типі виразки. Спостерігається зростання концентрації СЕФР на 1-у добу з поступовим зниженням на 8-у добу. При

ЗС кишки, де виражений запальний процес. При "старечому" типі виразки показники ЗС переважають передню тільки на 5-8 добу.

Зважаючи на виражені атеросклеротичні зміни судин ДПК, продукування СЕФР відбувається набагато повільніше при "старечому" типі виразки. Оскільки ПС ДПК гірше кровопостачається, її показники переважають задню лише на 5-8 доби після кровотечі, коли відбувається посилене продукування СЕФР у ЗС як відповідь на стрес та гіпоксію.

Таблиця 4

Концентрація судинного ендотеліального фактора росту слизової оболонки дванадцятипалої кишки при "застарілій" та "старечій" виразках, ускладнених гострою дуоденальною кровотечею ( $M \pm m$ ), мг/г

Стінка ДПК	Тип виразки ДПК	Контроль	Термін після гострої дуоденальної кровотечі		
			1 доба	2-4 доба	5-8 доба
Передня	"Застаріла"	23,48±4,96 n=6	116,78±16,14* n=7	84,81±8,72* n=9	75,6±21,64* n=7
	"Стареча"	21,36±3,63 n=8	110,66±16,31* n=9	101,13±9,35* n=11	42,96±19,27 n=6
Задня	"Застаріла"	25,64±3,17 n=6	129,09±10,23* n=7	119,94±18,45* n=9	85,21±24,58* n=7
	"Стареча"	21,15±3,52 n=8	83,88±13,43* n=9	99,54±9,75* n=11	49,36±25,49 n=6

Примітка: n – кількість спостережень; \* – вірогідні зміни у порівнянні з контролем відповідної стінки.

"старечому" типі виразки відмічається зростання концентрації СЕФР на 2-4 добу в ЗС та зниження на 8-у, але показники нижчі ніж при "застарілому" типі виразки в усі терміни спостереження. Спостерігається переважання рівня СЕФР задньої стінки над передньою при "застарілому" типі виразки в усі терміни спостереження. При "старечому" типі виразки, навпаки, відмічається переважання ПС над ЗС також в усі терміни спостереження, окрім 5-8 доби.

Для "застарілого" типу виразки характерні вищі показники СЕФР слизової оболонки ДПК, ніж при "старечому" типі. Переважання показників ЗС над передньою при "застарілому" типі виразки можна пояснити її розташуванням на

**Висновки.** 1. У літніх хворих з гострокрово-точивою дуоденальною виразкою, в яких виник ранній рецидив кровотечі, показники концентрації оксиду азоту та судинного ендотеліального фактора росту слизової оболонки дванадцятипалої кишки вищі, ніж у хворих без рецидиву кровотечі. 2. Показники рівня оксиду азоту та судинного ендотеліального фактора росту слизової оболонки дванадцятипалої кишки при "застарілому" типі виразки вищі, ніж при "старечому".

**Перспективи подальших досліджень.** Дослідити роль NO та судинного ендотеліального фактора росту при різних видах ендоскопічного гемостазу у хворих старше 60 років з метою профілактики раннього рецидиву кровотечі.

#### Література

- Северина И.С. Оксид азота. Роль растворимой гуанилатциклазы в механизмах его физиологических эффектов // Вестн. РАН. – 2002. – № 2. – С. 4-29.
- 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.
- 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.
- 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. Доломатов С.И., Гоженко А.И., Ларина И.М. и др. Влияние натриевого рациона и каптоприла на функциональное состояние почек при экспериментальном гипертенхозе // Экспер. и клин. фармакология. – 2005. – Т. 68, № 5. – С. 26-28.*

**РОЛЬ МЕТАБОЛИТОВ АЗОТА И СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ РАННЕГО РЕЦИДИВА КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 60 ЛЕТ С ОСТРОЙ КРОВОТОЧАЩЕЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ**

*А.И.Ивашчук, В.Ю.Бодяка*

**Резюме.** В работе исследовано влияние острого дуоденального кровотечения и его раннего рецидива на изменение концентрации оксида азота (NO) и сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки (ДПК) в зависимости от типа язвы у больных старше 60 лет с острокровоточащей дуоденальной язвой. При возникновении раннего рецидива кровотечения характерно повышение концентрации NO и СЭФР в слизистой оболочке ДПК.

**Ключевые слова:** оксид азота, сосудистый эндотелиальный фактор роста, острое дуоденальное кровотечение, язвенная болезнь.

**THE ROLE OF NITROGEN METABOLITES AND VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR OF THE DUODENAL MUCOUS MEMBRANE IN THE ONSET OF EARLY BLEEDING RECURRENCE IN PERSONS OF ELDERLY AND SENILE AGE AFFLICTED WITH ACUTE BLEEDING DUODENAL ULCER**

*O.I.Ivashchuk, V.Yu.Bodiaka*

**Abstract.** The authors have investigated the influence of acute duodenal bleeding and its early relapse on a change of the concentration of nitric oxide (NO) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the duodenal mucous tunic (DMT), depending on ulcer type, in patients aged over 60, suffering from acute bleeding duodenal ulcer. An increase of the NO and VEGF concentration in the duodenal mucous tunic is manifestative upon the onset of early bleeding recurrence.

**Key words:** nitrogen oxide, vascular endothelial growth factor, acute duodenal bleeding, peptic ulcer.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Прийшла 01.06.2006 р.