

УДК 616.342-002.44-053.9-089

О.І.Івашук¹, Ю.М.Мишковський², В.П.Польовий², В.Ю.Бодяка²

РОЛЬ ЛОКАЛЬНОГО ФІБРИНОЛІЗУ ТА ПРОТЕОЛІЗУ У ХВОРИХ, СТАРШЕ 60 РОКІВ, НА ГОСТРОКРОВОТОЧИВУ ДУОДЕНАЛЬНУ ВИРАЗКУ, ЗАЛЕЖНО ВІД ЇЇ ТИПУ

Кафедра хірургії та урології (зав. – проф. А.Г.Іфтодій)¹,
кафедра загальної хірургії (зав. – д.мед.н. В.П.Польовий)²
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. В експерименті досліджено динаміку показників фібринолітичної та протеолітичної активності слизової оболонки обох стінок дванадцятипалої кишки в осіб, старше 60 років, із гострокровоточивою дуоденальною виразкою, враховуючи її тип.

Ключові слова: гострокровоточива дуоденальна виразка, локальний фібриноліз та протеоліз, "застарілий" та "старечий" типи виразок.

Вступ. При аналізі огляду літератури відмічено провідну роль фібринолітичної та протеолітичної активності у виникненні гострокровоточивої дуоденальної виразки (ГДВ), оскільки їх динамічний стан суттєво впливає на клінічний перебіг захворювання, ефективність гемостазу як ендоскопічного, так і з використанням способів локального гемостазу, виникнення післяопераційних ускладнень [1, 3, 9, 10]. Гостра дуоденальна кровотеча (ГДК) призводить до активації локальних проявів фібринолітичної та протеолітичної активності не тільки в ділянці виразки, а також у слизовій оболонці передньої та задньої стінок дванадцятипалої кишки (ДПК) [2, 5, 7]. Особливістю перебігу ГДВ в осіб, старше 60 років, полягає в наявності двох типів виразок – "застарілих" та "старечих". "Застаріла" виразка виникає в осіб до 60 років, "стареча" – після 60 років. Для "застарілого" типу виразки інфікування Н. руйогі та кислотний чинник відіграють вагому патогенетичну роль, при "старечій" – їх роль незначна, що слід враховувати при виборі консервативного та оперативного лікування [4, 6, 8].

Мета дослідження. Дослідити динаміку показників фібринолітичної та протеолітичної активності слизової оболонки обох стінок ДПК в осіб, старше 60 років, із гострокровоточивою дуоденальною виразкою, враховуючи її тип.

Матеріал і методи. З метою з'ясування ролі місцевих процесів у патогенезі виникнення кровотечі досліджували локальний фібриноліз та протеоліз білків слизової оболонки ДПК в осіб, старше 60 років, із гострокровоточивою дуоденальною виразкою, враховуючи її тип. Для цього досліджували слизову оболонку передньої та задньої стінок цибулини дванадцятипалої кишки. Збір матеріалу проводився під час ендоскопічних досліджень та оперативних втручань. Біоптати вміщували в охолоджений боратний буфер (рН 9,0). Далі наважки слизової оболонки гомогенізували в боратному буфері і визначали фібринолітичну та протеолітичну активність за методикою О.Л.Кухарчука (1996) із використанням реактивів фірми "Simko Ltd." (м. Львів, Україна). Вивчали показники сумарної фібринолітичної

активності слизової оболонки ДПК = $8000 \times E_{440} / \text{наважка (мг)} = \text{результат } E_{440} / \text{мг/год}$ (одиниця виміру). Для визначення протеолітичної активності слизової оболонки ДПК використовували кольорогенні сполуки: азоальбумін (лізис низькомолекулярних білків), азоказеїн (лізис високомолекулярних білків), азокол (лізис колагену). Результат оцінювали за такою формулою: $8000 \times E_{440} / \text{наважка (мг)} = \text{результат } E_{440} / \text{мг/год}$ (одиниця виміру).

Показники локального фібринолізу та протеолізу досліджували в осіб із виразковою хворобою ДПК у стадії загострення (контрольна група – 14 осіб) та в різні терміни після виникнення ГДК – 49 осіб (1 доба, 2-4 доби, 5-8 діб) із урахуванням типу виразок.

Результати дослідження та їх обговорення. Наведені результати дослідження в таблиці 1 свідчать, що динаміка показників сумарної фібринолітичної активності (СФА) слизової оболонки ДПК в обох підгрупах є подібною, за винятком того, що показники підгрупи осіб із "старечим" типом виразки вищі.

Так, на першу добу СФА слизової оболонки зростає більше ніж у 2 рази, в обох стінках кишки, обох дослідних підгрупах. На 2-4-у доби, у підгрупі пацієнтів із "застарілим" типом виразки, активність передньої стінки продовжує зростати, а задньої – знижується. У підгрупі пацієнтів із "старечим" типом виразки, СФА слизової оболонки на 2-4-у доби, вірогідно контрольно знижується в обох стінках кишки. На 5-8-у доби СФА слизової оболонки ДПК знижується в обох підгрупах, в обох стінках кишки. Пік СФА слизової оболонки передньої стінки в пацієнтів із "застарілим" типом виразки припадає на 2-4-у доби, а задньої стінки – на першу добу. Найвищий показник СФА передньої та задньої стінок ДПК в осіб із "старечим" типом виразки припадає на першу добу. Динаміка зниження показників СФА слизової оболонки ДПК до 8-ї доби, після виникнення ГДК, у підгрупі осіб із "старечим" типом виразки набагато повільніше, ніж в осіб із "застарілим" типом виразки. Це пояснює більш тяжкий перебіг ГДК в осіб із "старечим" типом виразки, ніж в осіб із "застарілим" типом виразки.

Таблиця 1

Сумарна фібринолітична активність слизової оболонки передньої та задньої стінок дванадцятипалої кишки в пацієнтів із гострокровоточивою дуоденальною виразкою залежно від її типу, у різні терміни спостереження ($M \pm t$), E_{440} /мг/год

Стінка ДПК	Тип виразки	Контроль, n=14	Термін після ГДК		
			1-а доба	2-4-а доби	5-8-а доби
Передня	"застаріла"	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
	"стареча"		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	"застаріла"	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
	"стареча"		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

Примітки. 1. n – кількість спостережень; 2. p – порівняно з попереднім показником; 3. p₁ – порівняно з контролем відповідної стінки

Таблиця 2

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

Стінка ДПК	Тип виразки	Контроль, n=14	Термін після ГДК		
			1-а доба	2-4-а доби	5-8-а доби
Передня	"застаріла"	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
	"стареча"		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	"застаріла"	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
	"стареча"		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

Примітки. 1. n – кількість спостережень; 2. p – порівняно з попереднім показником; 3. p₁ – порівняно з контролем відповідної стінки

Аналізуючи отримані результати динаміки СФА, залежно від стінок ДПК та типу виразки, слід відмітити наступне. Пік СФА задньої стінки припадає в терміни до першої доби після виникнення кровотечі, причому показники в осіб із "старечим" типом виразки вищі. Це може свідчити про значну тяжкість перебігу ГДК на тлі високої активності фібринолізу. Останнє підкреслює роль локального фібринолізу задньої стінки у виникненні ГДК, що відбувається на тлі загострення запального процесу. Посилене виділення гістаміну та утворення біологічно активних пептидів при активації фібринолізу посилює процеси дегенерації, катаболізму, патоло-

гічного розширення капілярів, лізису тромбів, що сприяє виникненню рецидиву кровотечі. Зниження СФА не є стрімким, а залишається на високих цифрах у терміни до чотирьох діб. Патогенетична роль локального фібринолізу слизової оболонки передньої стінки ДПК дещо інша. Виникнення кровотечі не призводить до зниження активності, а навпаки, стимулює зростання, чому сприяє підвищення кровотоку в слизовій оболонці передньої стінки, безпосереднє прилягання слизової оболонки передньої стінки до виразкового інфільтрату з локалізацією по задній стінці ДПК. Таким чином, локальна фібринолітична активність слизової оболонки цибулини

Таблиця 3

Азоказеїн слизової оболонки передньої та задньої стінок дванадцятипалої кишки в пацієнтів із гострокровоточивою дуоденальною виразкою залежно від її типу, у різні терміни спостереження (M±t), E₄₄₀/мг/год

Стінка ДПК	Тип виразки	Контроль, n=14	Термін після ГДК		
			1-а доба	2-4-а доби	5-8-а доби
Передня	"застаріла"	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
	"стареча"		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	"застаріла"	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
	"стареча"		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

Примітки. 1. n – кількість спостережень; 2. p – порівняно з попереднім показником; 3. p₁ – порівняно з контролем відповідної стінки; * – p<0,05 порівняно з пацієнтами із «застарілим» типом виразки відповідної стінки

Таблиця 4

Азокол слизової оболонки передньої та задньої стінок дванадцятипалої кишки в пацієнтів із гострокровоточивою дуоденальною виразкою залежно від її типу, у різні терміни спостереження (M±t), E₄₄₀/мг/год

Стінка ДПК	Тип виразки	Контроль, n=14	Термін після ГДК		
			1-а доба	2-4-а доби	5-8-а доби
Передня	"застаріла"	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
	"стареча"		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	"застаріла"	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
	"стареча"		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

Примітки. 1. n – кількість спостережень; 2. p – порівняно з попереднім показником; 3. p₁ – порівняно з контролем відповідної стінки

ДПК відіграє активну роль у виникненні та тяжкості перебігу ГДК в осіб, старше 60 років.

Поряд із локальною фібринолітичною активністю важливу роль при ГДВ відіграє локальна протеолітична активність слизової оболонки цибулини ДПК, яка відображає процеси лізису білків різної молекулярної маси. Це можна пояснити значними змінами мікроциркуляції та кровопостачання в ділянці виразки при появі дуоденальної кровотечі та її раннього рецидиву. З іншого боку, перебіг локальних протеолітичних процесів сприяє виникненню багатьох ускладнень, при одночасному зниженні білково-синтезувальної функції печінки.

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-у доби спостерігається незначне зниження показників, окрім задньої стінки підгрупи осіб із "застарілим" типом виразки, де показники лізису азоальбуміну слизової оболонки ДПК продовжують зростати.

На 5-8-у доби відбувається суттєве зниження показників в обох підгрупах осіб. За умови виникнення ГДК, у підгрупі осіб із "застарілим" типом виразки, спостерігається переважання лізису азо-

льбуміну слизової оболонки передньої стінки ДПК над задньою у всі терміни спостереження, окрім 5-8-ї доби. Найвищі показники лізису азоальбуміну слизової оболонки ДПК, у підгрупі осіб із "застарілим" типом виразки, визначаються на першу добу після виникнення ГДК, а задньої стінки – на 2-4-у доби. Спостерігається переважання показників підгрупи осіб із "старечим" типом виразки, у всі терміни спостереження, а також переважання показників передньої стінки ДПК над задньою. Також спостерігається переважання показників лізису азоальбуміну слизової оболонки ДПК передньої стінки над задньою в контролі. Найвищі показники лізису азоальбуміну слизової оболонки ДПК, у підгрупі пацієнтів із "старечим" типом виразки, виявляються на першу добу.

Оцінюючи отримані результати, можна припустити про більш доброякісний перебіг лізису низькомолекулярних білків у слизовій оболонці задньої стінки ДПК порівняно з передньою в обох підгрупах. Але активність підгрупи осіб із "старечим" типом виразки, вища за підгрупу осіб із "застарілим" типом виразки, особливо на першу добу спостереження, що може пояснювати більш тяжкий перебіг ГДК.

Аналізуючи результати, наведені в таблиці 3, спостерігається, що на першу добу після виникнення ГДК, в обох стінках ДПК, обох дослідних підгруп осіб відбувається вірогідне зростання показників лізису азоказеїну слизової оболонки та поступове зниження – на 2-4-у та більш інтенсивне – на 2-4-у доби. Спостерігається переважання показників підгрупи осіб із "старечим" типом виразки, 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 слизової оболонки ДПК, у підгрупі осіб із "старечим" типом виразки, також повільніша, ніж у підгрупі осіб із "застарілим" типом виразки.

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 із "старечим" типом виразки. Підвищений розпад білків високої молекулярної маси в передній та задній стінках слизової оболонки цибулини ДПК сприяє поглибленню процесів некрозу та тканинної деструкції в ділянці виразкового інфільтрату з подальшим виникненням ГДК.

Результати дослідження, наведені в таблиці 4, свідчать про вірогідне зростання лізису колагену слизової оболонки ДПК на першу добу після виникнення ГДК, та поступове зниження до 5-8-ї доби в обох стінках, обох підгрупах осіб.

При виникненні ГДК, у підгрупі осіб із "застарілим" типом виразки, лізис колагену слизової оболонки передньої стінки переважає задню у

всі терміни спостереження. У підгрупі осіб із "старечим" типом виразки спостерігається також переважання показників лізису колагену слизової оболонки передньої стінки у всі терміни спостереження. Лізис колагену слизової оболонки ДПК в осіб із "старечим" типом виразки, у терміни до 8-ї доби, залишається набагато вищий за активність в осіб із "застарілим" типом виразки.

Аналізуючи отримані результати, слід відмітити наступне. Динаміка лізису різних видів білка слизової оболонки ДПК при ГДК в обох підгрупах осіб виявилася подібною, але переважають показники в осіб із "старечим" типом виразки. Протеолітична активність слизової оболонки цибулини ДПК віддзеркалює активну її участь у виникненні ГДК та її перебігу. Це означає, що локальний протеоліз слизової оболонки цибулини ДПК включається в механізми виникнення кровотечі з дуоденальної виразки в осіб, старше 60 років. Вищий рівень локального протеолізу передньої стінки може свідчити про серйозні порушення мікроциркуляції в задній стінці.

Аналіз динаміки локального фібринолізу та протеолізу в осіб із ГДВ не тільки підтверджує отримані вище результати про їх роль у виникненні ГДК, а також вказує на необхідність проведення місцевого лікування, яке має бути направлене на зниження локального фібринолітичного потенціалу не тільки в ділянці виразки, а й всієї цибулини ДПК.

Висновки

1. Виникнення гострої дуоденальної кровотечі призводить до зростання показників фібринолітичної та протеолітичної активності вмісту слизової оболонки дванадцятипалої кишки з переважанням показників підгрупи осіб, де має місце "старечий" тип виразки.

2. Показники фібринолітичної та протеолітичної активності передньої стінки дванадцятипалої кишки переважають задню, що сприяє виникненню гострої дуоденальної кровотечі, за рахунок безпосереднього прилягання слизової оболонки передньої стінки кишки до виразкового інфільтрату з локалізацією по задній стінці дванадцятипалої кишки.

3. Зважаючи на зростання показників фібринолітичної та протеолітичної активності вмісту слизової оболонки дванадцятипалої кишки, за умови виникнення гострої дуоденальної кровотечі, лікування повинно бути спрямовано на їх зниження.

4. Переважання показників підгрупи осіб із "старечим" типом виразки при гострій дуоденальній кровотечі має слугувати додатковим чинником у більш активній хірургічній тактиці та ранньому оперативному втручанням.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямі полягають у розробці ефективних методів локального гемостазу, що сприяють зниженню показників фібринолітичної та протеолітичної активності слизової оболонки ДПК.

Література

1. Богачева Н.В. Молекулярные механизмы индуцированной тромбином проницаемости эндотелия / Н.В.Богачева, Дж.Г.Н.Гарсия, А.Д.Верин // Биохимия. – 2002. – Т. 67, вып. 1. – С. 88-98.
2. Гостищев В.К. Патогенез рецидива острых гастродуоденальных язвенных кровотечений / В.К.Гостищев, М.А.Евсеев // Хирургия. – 2005. – № 5. – С. 46-51.
3. Добровольский А.Б. Система фибринолиза: регуляция активности и физиологические функции, ее основные компоненты / А.Б.Добровольский, Е.В.Титаева // Биохимия. – 2002. – Т. 67, вып. 1. – С. 116-126.
4. Иващук О.І. Сучасні підходи в лікуванні хворих, старше 60 років, на гострокровоточиву дуоденальну виразку / О.І.Иващук, В.Ю.Бодяка, Ю.М.Мишковський. Монографія. – Чернівці: Медуніверситет, 2009. – 416 с.
5. Лішневська В.Ю. Реологічні властивості крові у осіб похилого віку, хворих на ІХС / В.Ю.Лішневська // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т. 6, № 4. – С. 93-96.
6. Обсемененность слизистой оболочки желудка Н. руполі у больных с пилородуоденальной язвой, осложненной кровотечением / А.М.Мамедов, Дж.Н.Рамазанов: матер. V Съезда общества гастроэнтерологов России, XXXII сессии Центрального НИИ Гастроэнтерологии. – Москва, 2005. – С. 118-119.
7. Мунтян С.О. Причины раннего рецидиву гастродуоденальных кровотеч виразкового генезу / С.О.Мунтян, М.М.Бондаренко, В.П.Кришень // Шпит. хірургія. – 2004. – № 4. – С. 44-46.
8. Фомін П.Д. Фактори ризику летальності у хворих з гастродуоденальними кровотечами виразкового генезу / П.Д.Фомін, С.І.Запорожан // Шпит. хірургія. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 25-26.
9. Herszenyi L. Impaired fibrinolysis and increased protease levels in gastric and duodenal mucosa of patients with active duodenal ulcer / L.Herszenyi, M.Plebani, P.Carraro // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 92, № 5. – P. 843-847.
10. Histamine and tissue fibrinolytic activity in duodenal ulcer disease / A.Ben-Hamida, A.A.Adesanya, W.K.Man [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2002. – Vol. 43, № 1. – P. 126-132.

РОЛЬ ЛОКАЛЬНОГО ФИБРИНОЛИЗА И ПРОТЕОЛИЗА У БОЛЬНЫХ, СТАРШЕ 60 ЛЕТ, НА ОСТРОКРОВОТОЧАЩУЮ ДУОДЕНАЛЬНУЮ ЯЗВУ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЁ ТИПА

Л.И.Иващук, Ю.Н.Мишковский, В.П.Полевой, В.Ю.Бодяка

Резюме. В эксперименте исследована динамика показателей фибринолитической и протеолитической активности слизистой оболочки обеих стенок двенадцатиперстной кишки у больных, старше 60 лет, на острокровоточащую дуоденальную язву, учитывая её тип.

Ключевые слова: острокровоточащая дуоденальная язва, локальный фибринолиз и протеолиз, "застарелый" и "старческий" типы язв.

THE ROLE OF LOCAL FIBRINOLYSIS AND PROTEOLYSIS IN PATIENTS OLDER THAN 60 YEARS WITH ACUTE BLEEDING DUODENAL ULCER, DEPENDING ON THE ULCER TYPE

O.I.Ivashchuk, Yu.M.Myshkovskiy, V.P.Poliovyi, V.Yu.Bodiaka

Abstract. The dynamics of the indices of the fibrinolytic and proteolytic activity of the mucous tunic of both walls of the duodenum has been studied experimentally in persons over 60 years of age with acute bleeding duodenal ulcer, taking into account the type of ulcer.

Key words: acute bleeding duodenal ulcer, local fibrinolysis and proteolysis, "chronic" and "senile" ulcer types.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – д.мед.н. Ф.В.Гринчук

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol. 13, № 3. – P.31-35

Надійшла до редакції 9.06.2009 року