

Ендоскопічна ін'єкційна терапія в профілактиці раннього рецидиву кровотечі у хворих, старших 60 років, із гострокровоточивою дуоденальною виразкою

В.Ю. БОДЯКА

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ENDOSCOPIC INJECTION THERAPY IN PROPHYLAXIS OF EARLY RELAPSE OF BLEEDING AT OVER-SIXTY-YEAR-OLD PATIENTS WITH ACUTE BLEEDING DUODENAL ULCER

V.YU. BODYAKA

Bucovynian State Medical University, Chernivtsy

У роботі порівняно ефективність використання ендоскопічної ін'єкційної терапії (ЕІТ) з метою попередження раннього рецидиву кровотечі (РРК) у хворих, старших 60 років, з гострокровоточивою дуоденальною виразкою. Досліджено вплив ЕІТ з використанням інгібіторів фібринолізу на стан фібринолітичної та протеолітичної активності слизової оболонки дванадцятипалої кишки (ДПК). Встановлено, що використання ЕІТ з ін'єкцією обох стінок ДПК зменшує виникнення РРК на 16,16 % порівняно з ін'єкцією однієї стінки.

In the work there has been compared efficiency of endoscopic injection therapy aiming at prophylaxis of early relapse of bleeding at over-sixty-year-old patients suffering from acute bleeding duodenal ulcer. There is examined effect of endoscopic injection therapy with application of fibrinolysis inhibitors on condition of fibrinolytic and proteolytic activity of duodenum mucous membrane. It has been established that endoscopic injection therapy of both duodenal walls decreases early relapse of bleeding by 16,16 % if compared with injection of only one wall.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень і публікацій. Однією з найактуальніших проблем абдомінальної хірургії є виникнення раннього рецидиву дуоденальної кровотечі, особливо у хворих, старших 60 років. Якщо летальність на висоті гострої дуоденальної кровотечі складає 21 %, то при виникненні рецидиву сягає 74 % [2, 5]. Ендоскопічні методи гемостазу відіграють важливу роль у попередженні раннього рецидиву кровотечі (РРК), особливо у хворих, старших 60 років, з наявністю поєднаної патології, де дуже великий ризик виконання оперативного втручання. Найбільш простим та ефективним методом, із судин малого діаметра, є ендоскопічна ін'єкційна терапія (ЕІТ). За допомогою ЕІТ можна попередити РРК, який виникає при застосуванні цього методу у 15-46 % хворих [3, 6, 7].

Загострення виразкової хвороби супроводжується підвищенням процесів фібринолізу у ділянці виразки, що сприяє виникненню гострої ду-

оденальної кровотечі. Підвищення кровотоку у слизовій оболонці при активації фібринолізу, посилене виділення гістаміну з утворенням біологічно активних пептидів посилює процеси дегенерації, катаболізму, патологічного розширення капілярів, лізису тромбів, що призводить до виникнення РРК. Також важливу роль у виникненні РРК відіграє локальна протеолітична активність слизової оболонки шийбулини ДПК, яка відображає процеси лізису білків різної молекулярної маси і викликає значні зміни мікроциркуляції та кровопостачання в ділянці кровоточивої виразки [1].

Виконання ЕІТ інгібіторами фібринолізу приводить до зниження локальної фібринолітичної активності. Але залишається невивченим вплив ЕІТ на фібринолітичну та протеолітичну активність слизової ДПК при виконанні ін'єкцій обох стінок кишки.

Мета дослідження – зменшити відсоток РРК у хворих, старших 60 років, із гострокровоточивою

дуоденальною виразкою (ГДВ) шляхом використання ЕІТ.

Матеріали і методи. Нами були досліджено 67 хворих на виразкову хворобу ДПК, ускладнену кровотечею, віком понад 60 років, які перебували на лікуванні у хірургічному відділенні ЛШМД м. Чернівців з 2003 до 2006 року. Середній вік хворих склав $(73,28 \pm 0,96)$ років. Всім хворим на момент госпіталізації у стаціонар виконували езофагогастродуоденофіброскопію з метою діагностики та виконання місцевого гемостазу ГДВ за допомогою ЕІТ. Методика проведення ЕІТ полягала в обколюванні в 3-4 точках виразки 5 % розчином ϵ -амінокапронової кислоти, у кількості 0,1-0,2 мл. Також всі хворі отримували однаково консервативну гемостатичну терапію, яка включала: 0,9 % NaCl, 5 % розчин ϵ -амінокапронової кислоти, 12,5 % дицинон, 1% вікасол, 20 мг квамателу. Всі досліджувані хворі на

момент прийняття у лікарню мали дуоденальну виразку з зупиненою кровотечею, тобто згідно з ендоскопічною класифікацією – Forrest-II. Так, у F II-A увійшли 24 хворих, 33 хворих склали F II-B, а також F II-C склали 6 хворих. Виразка у всіх хворих була розташована на задній стінці ДПК, розмірами $(0,8 \pm 0,24)$ см. Хворих розподілили на три дослідні групи. Першу групу склали 18 хворих, які на момент перебування у лікарні отримували тільки стандартну консервативну гемостатичну терапію та яким виконувалася ендоскопічна діагностика джерела кровотечі. Другу групу склали 22 хворих, яким поряд з проведенням консервативної гемостатичної терапії було виконано ЕІТ задньої стінки ДПК. До третьої групи увійшли 27 хворих, які отримували стандартну гемостатичну терапію, а також ЕІТ передньої та задньої стінок цибулини ДПК.

Розподіл хворих залежно від ендоскопічних стигмат представлено у таблиці 1.

Таблиця 1. Розподіл хворих залежно від ендоскопічних стигмат

Групи хворих		Розподіл хворих за Forrest		
		F II-A n=24	F II-B n=33	F II-C n=6
Перша група n=18	Хворі, які отримували стандартну гемостатичну терапію без ендоскопічного гемостазу	8	7	3
Друга група n=22	Хворі, які отримували стандартну гемостатичну терапію + ЕІТ задньої стінки ДПК	9	11	2
Третя група n=27	Хворі, які отримували стандартну гемостатичну терапію + ЕІТ передньої та задньої стінок ДПК	10	16	1

Примітка: n – кількість спостережень.

Повторні ендоскопічні дослідження у хворих першої групи виконували лише при підозрі на рецидив кровотечі. У другій та третій групах хворих виконували повторні ендоскопічні дослідження “second look” з періодичністю 1 раз на добу. При цьому оцінювали ендоскопічні стигмати виразки, стан навколишніх тканин та виконували ін’єкцію 5 % розчином ϵ -амінокапронової кислоти по периметру виразки. Також під час ендоскопічних досліджень брали біопсію слизової передньої та задньої стінок ДПК біля виразки для вивчення фібринолітичної та протеолітичної активності слизової оболонки ДПК.

Шматок слизової оболонки ДПК до 1,0 мм у діаметрі поміщували в охолоджений боратний буфер (рН 9,0). Наважки слизової (до 100 мг) гомогенізували у боратному буфері і визначали фібринолітичну та протеолітичну активність за методикою О.Л. Кухар-

чука [4] із використанням реактивів фірми “Simko Ltd.” (м. Львів, Україна). Вивчали такі показники: СФА (сумарна фібринолітична активність) = $8000 \times E_{440} / \text{наважка(мг)}$ = результат $E_{440} / \text{мг/год}$ (одиниця виміру); НФА (неферментативна фібринолітична активність) = 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 за такою формулою: $8000 \times E_{440} / \text{наважка(мг)}$ = результат $E_{440} / \text{мг/год}$ (одиниця виміру).

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз ефективності використання ЕІТ у досліджуваних хворих показав таке (табл. 2).

Таблиця 2. Розподіл рецидиву кровотечі

Групи хворих	Рецидив кровотечі абс., %			
	F II-A	F II-B	F II-C	Всього:
Перша група n=18	5 (27,78 %)	3 (16,67 %)	1 (5,55 %)	9 (50,0 %)
Друга група n=22	4 (18,18 %)	2 (9,09 %)	-	6 (27,27 %)
Третя група n=27	2 (7,41 %)	1 (3,7 %)	-	3 (11,11 %)

Примітка: n – кількість спостережень.

Якщо порівняти другу та третю дослідні групи з першою, у хворих з F II-A виникнення рецидиву у першій групі складає 62,5 %, що більше на 18,06 % ($p < 0,05$), ніж у другій (44,44 %), та на 42,5 %, ніж у третій (20,0 %) ($p < 0,01$). При порівнянні хворих з F II-B спостерігається, що виникнення РРК у першій групі складає 42,86 %, що на 24,68 % ($p < 0,01$) більше, ніж у другій (18,18 %), та на 36,61 % ($p < 0,01$) більше, ніж у третій групі (6,25 %). У хворих з F II-C ранній рецидив виник тільки у першій групі, у одного хворого, що складає 33,33 %. Отже, виникнення РРК у третій групі хворих на 38,89 % ($p < 0,01$) менше, ніж у першій, та на 16,16 % ($p < 0,05$), ніж у другій.

Отримані клінічні дані свідчать про зниження відсотка виникнення РРК при застосуванні ЕІТ інгібіторами фібринолізу з виконанням ін'єкцій обох стінок ДПК.

Для більш глибокого вивчення ефективності ЕІТ інгібіторами фібринолізу було досліджено перебіг локальної фібринолітичної та протеолітичної активності слизової оболонки ДПК у терміни від 2 до 8 діб. Досліджували локальний фібриноліз та протеоліз обох стінок ДПК у кожній групі хворих. Перша група хворих була прийнята за контрольну.

Динаміка показників сумарної фібринолітичної активності (СФА) представлена у таблиці 3.

Таблиця 3. СФА слизової стінки ДПК після виконання ЕІТ ($M \pm m$), E_{ud} /мг/год

Стінка ДПК	Дослідна група хворих	Термін після виникнення ГДК	
		2-4 доби	5-8 доби
Передня	Перша група	278,73±31,59 n=18	199,28±26,46 n=9
	Друга група	304,34±32,59 n=22	212,98±21,2 n=16
	Третя група	193,31±18,38* ** n=27	141,67±10,26* ** n=24
Задня	Перша група	194,18±17,06 n=18	117,28±11,05 n=9
	Друга група	98,75±6,76* n=22	94,88±7,16* n=16
	Третя група	91,22±6,43* n=27	89,52±7,12* n=24

Примітка: n – кількість спостережень; * → достовірні зміни порівнянс з першою групою, ** – достовірні зміни порівняно з другою групою.

Спостерігається зниження СФА показників передньої стінки на 2-4 доби в третій групі в 1,44 раза порівняно з першою групою та в 1,57 раза порівняно з другою. На 5-8 доби динаміка показників між дослідними групами залишається без змін, але зменшується активність порівняно з 2-4 добами. Якщо розглянути СФА показників задньої стінки, то спостерігається зниження активності в другій та третій групах майже у два рази порівняно з першою, причому у третій групі показники нижчі, ніж у другій. На 5-8 доби динаміка показників задньої стінки подібна до показників 2-4 діб.

Зниження локальної фібринолітичної активності відбувається у місці ендоскопічного гемостазу. Спостерігається відсутність впливу на перебіг фібринолітичної активності передньої стінки у другій групі, що є вкрай несприятливим фактором, враховуючи

роль локального фібринолізу передньої стінки у виникненні рецидиву кровотечі. У третій групі спостерігається зниження фібринолітичної активності в обох стінках ДПК, причому активність задньої стінки менша порівняно з задньою стінкою другої групи.

Динаміку показників протеолітичної активності низькомолекулярних білків представлено у таблиці 4.

Протеоліз низькомолекулярних білків, а саме вміст азоальбуміну, самостійно не відіграє вагомій ролі у виникненні рецидиву кровотечі, а також неспроможності ран ДПК після оперативних втручань. Тоді як синергічна дія зі СФА призводить до руйнівної дії на кров'яний згортко з наступною можливістю виникнення рецидиву кровотечі.

Динаміку показників протеолітичної активності високомолекулярних білків представлено у таблиці 5.

Таблиця 4. Азоальбумін слизової стінки ДПК після виконання ЕІТ (M±m), E₄₄₄/мг/год

Стінка ДПК	Дослідна група хворих	Термін після виникнення ГДК	
		2-4 доби	5-8 доби
Передня	Перша група	717,15±58,54 n=18	497,41±66,86 n=9
	Друга група	748,48±65,12 n=22	437,63±67,53 n=16
	Третя група	491,82±52,47* ** n=27	236,46±31,01* ** n=24
Задня	Перша група	586,27±51,35 n=18	322,31±25,89 n=9
	Друга група	287,22±34,02* n=22	246,25±28,41 n=16
	Третя група	273,8±39,69* n=27	190,9±17,08* n=24

Примітка: n – кількість спостережень; * – достовірні зміни порівняно з першою групою; ** – достовірні зміни порівняно з другою групою.

Таблиця 5. Азоказеїн слизової стінки ДПК після виконання ЕІТ (M±m), E₄₄₄/мг/год

Стінка ДПК	Дослідна група хворих	Термін після виникнення ГДК	
		2-4 доби	5-8 доби
Передня	Перша група	1246,43±99,16 n=18	637,17±73,01 n=9
	Друга група	1235,42±96,39 n=22	566,66±69,95 n=16
	Третя група	661,3±57,27* ** n=27	304,59±45,82* ** n=24
Задня	Перша група	957,72±60,82 n=18	311,82±44,54 n=9
	Друга група	429,03±56,37* n=22	179,55±17,63* n=16
	Третя група	302,27±20,74* ** n=27	146,23±16,38* n=24

Примітка: n – кількість спостережень; * – достовірні зміни порівняно з першою групою; ** – достовірні зміни порівняно з другою групою.

Протеоліз високомолекулярних білків за азоказеїном в передній стінці третьої групи нижчий від першої та другої приблизно в 1,88 раза. На 5-8 доби активність показників всіх дослідних груп у два рази зменшується порівняно з показниками 2-4 діб. Вміст азоказеїну задньої стінки тре-

тьої групи нижчий від першої в 3,17 раза, а другої – в 1,42 раза. На 5-8 доби активність показників також приблизно у два рази менша, ніж показників 2-4 діб.

Динаміку показників протеолізу колагену представлено у таблиці 6.

Таблиця 6. Азокол слизової стінки ДПК після виконання ЕІТ (M±m), E₄₄₄/мг/год

Стінка ДПК	Дослідна група хворих	Термін після виникнення ГДК	
		2-4 доби	5-8 доби
Передня	Перша група	23,88±2,25 n=18	12,69±3,21 n=9
	Друга група	33,41±4,35 n=22	19,81±2,93 n=16
	Третя група	5,76±0,57* ** n=27	3,86±0,54* ** n=24
Задня	Перша група	17,86±2,74 n=18	7,69±,35 n=9
	Друга група	7,46±3,48* n=22	4,19±0,64* n=16
	Третя група	3,85±0,54* n=27	2,84±0,44* n=24

Примітка: n – кількість спостережень; * – достовірні зміни порівняно з першою групою; ** – достовірні зміни порівняно з другою групою.

Рівень показників протеолізу колагену передньої стінки третьої групи на 2-4 доби зменшується порівняно з першою групою в 4,16 раза, а другої – в 5,8 раза. На 5-8 доби вміст колагену всіх дослідних груп зменшується приблизно в два рази, по-

рівняно з показниками 2-4 діб. На 2-4 доби показники задньої стінки третьої групи менші від першої в 4,64 раза та в 1,94 раза від другої групи. На 5-8 доби показники всіх груп також у 2 рази менші від показників 2-4 діб.

Отримані результати впливу методів ендоскопічного гемостазу на локальний фібриноліз та протеоліз показують позитивний ефект використання інгібіторів фібринолітичної активності при ендоскопічному гемостазі кровоточивої виразки. Найбільш сильний вплив виявлено при виконанні ЕІТ обох стінок ДПК. Це не тільки зменшує ризик виникнення рецидиву кровотечі, а й імовірність нездат-

ності анастомозів та кровотечі в ділянці швів при виконанні оперативних втручань у терміни до 2-4 діб.

Висновок. Виконання ЕІТ інгібіторами фібринолізу з ін'єкцією обох стінок ДПК зменшує відсоток виникнення РРК на 16,16 порівняно з ін'єкцією однієї стінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Arlt G.D., Leyh M. Incidence and pathophysiology of peptic ulcer bleeding // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2001. – Vol. 386, № 2. – P. 75-81.
2. Higham J., Kang J.Y., Majeed A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of hemorrhage among older subjects // *Gut.* – 2002. – Vol. 50. – P. 460-464.
3. Ohmann C., Imhof M., Rober H.-D. Trends in peptic ulcer bleeding and surgical treatment // *World J. Surg.* – 2000. – Vol. 24, № 3. – P. 284-293.
4. Кухарчук А.Л. Патогенетическая роль и методы коррекции интегративных нарушений гормонально-мессенджерных систем регуляции гомеостаза натрия при патологии почек: Дисс. ... д-ра мед. наук. – Одесса, 1996. – Т. 1. – С. 80-81.
5. Передерий В.Г., Ткач С.М., Швець О.В. Современные представления о лечении язвенной болезни с точки зрения принципов доказательной медицины // *Сучасна гастроентерологія.* – 2002. – № 3. – С.18-20.
6. Фомін П.Д., Переш Є.Є., Сидоренко В.М. та ін. Діагностично-лікувальна тактика при гострокровоточивих виразках у осіб похилого та старечого віку // *Укр. журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії.* – 2001. – Т. 5, № 1. – С.12-13.
7. Халпатьяк Г.Ю., Барвінський В.М., Вітвицький М.Ф. та ін. Вплив виду кровотечі на вибір лікувальної тактики при гастродуоденальних кровотечах виразкового генезу // *Хірургія України.* – 2004. – № 2 (10). – С. 82-86.