

# ПРОБЛЕМИ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ



УДК 616.33/34-002.44-005.1-037

## ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ, УСКЛАДНЕНОЇ ШЛУНКОВО—КИШКОВОЮ КРОВОТЕЧЕЮ

М. В. Трофімов

Дніпропетровська медична академія МОЗ України

## PROGNOSTICATION OF THE ULCER DISEASE COURSE, WHICH IS COMPLICATED BY GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE

M. V. Trofimov

Лікування виразкової кровотечі з верхніх відділів травного каналу є важливою медико—соціальною проблемою сучасної охорони здоров'я [1 — 3]. Прогнозування перебігу захворювання, особливо виникнення рецидиву кровотечі, вибір методу лікувальної тактики, застосування сучасних методів місцевого ендоскопічного гемостазу та ендоскопічного моніторингу зумовлюють необхідність всебічного дослідження стану слизової оболонки органів гастроудоденальної зони. В доступній літературі немає даних щодо синтетичного аналізу рівня гормонів травної системи та факторів, що впливають на виникнення рецидиву кровотечі. Серотонін — гормон, що продукують ендокринні клітини органів гастроудоденальної зони, він стимулює секреторну активність і перистальтику шлунка та кишечника [4 — 6]. Нами досліджено динаміку вмісту серотоніну у сироватці крові у пацієнтів з гастроудоденальною виразкою, ускладненою кровотечею, за різних варіантів перебігу захворювання.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене комплексне обстеження 17 хворих, яких лікували в Центрі шлунково—кишкової кровотечі Дніпропетровського клінічного об'єднання швидкої медичної допомоги Дніпропетровської обласної

### Реферат

Проаналізовано динаміку рівня серотоніну у сироватці крові у хворих з виразкою шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК), ускладненою кровотечею. Найбільш виражене підвищення рівня серотоніну спостерігали при виразці шлунка, ускладненій кровотечею. Ці зміни корелюють з збільшенням тяжкості крововтрати, станом нестійкого ендоскопічного гемостазу, високою активністю індукцибельної NO—синтази (iNOS) слизової оболонки у періульцерозній зоні. Аналіз отриманих даних дозволяє прогнозувати перебіг патологічного процесу та вдосконалити лікувальну програму.

**Ключові слова:** виразка шлунка та дванадцятипалої кишки; гастроудоденальна кровотеча.

### Abstract

Dynamics of the blood serum level of serotonin in the patients, suffering gastroduodenal ulcer, complicated by hemorrhage, was analyzed. The highest level of serotonin was observed in gastric ulcer, complicated by hemorrhage. These changes correlate with the blood loss severity enhancement, the achievement of a nonstable state of endoscopic hemostasis, high activity of inducible NO—synthase (iNOS) of perulcerative mucosa. The obtained data analysis permits to prognosticate the pathological process course and to improve the program of treatment.

**Key words:** gastroduodenal ulcer; gastroduodenal hemorrhage.

ради з приводу виразки шлунка та ДПК.

В групі хворих, у яких виявлено виразку шлунка, ускладнену кровотечею, жінок і чоловіків було порівну, вік жінок у середньому ( $64 \pm 2,63$ ) року, чоловіків — ( $68,33 \pm 3,27$ ) року; в групі хворих з виразкою ДПК переважали чоловіки — 66,7%, жінок було 33,3%. Вік чоловіків у середньому ( $40,5 \pm 0,92$ ) року, жінок — ( $46,1 \pm 2,71$ ) року.

Всім хворим після госпіталізації проводили езофагогастроудоденоскопію (ЕГДС) для встановлення джерела кровотечі, його локалізації, величини, стану місцевого ендоскопічного гемостазу (за Forrest), здійснення заходів місцевого ендоскопічного гемостазу — за активної

кровотечі або попередження виникнення її рецидиву — за нестійкого місцевого ендоскопічного гемостазу.

Тяжкість крововтрати оцінювали за класифікацією Брюсова, яку використовують в клініці. На 3—тню добу проводили контрольну ЕГДС, брали біопсію слизової оболонки шлунка й ДПК в періульцерозній ділянці на 1 — 1,5 см від краю виразкового дефекту з подальшим визначенням активності iNOS за специфічною імуногістохімічною методикою. Біоптати інкубували при кімнатній температурі в рідині Бауена протягом 12 год. Біоптати зневоднювали шляхом проведення

через батарею спиртів висхідної концентрації, суміш спирту та хлороформу, хлороформ, заливали в парафін. Здійснювали імуногістохімічне забарвлення парафінових зрізів товщиною 3–4 мкм. Після депарафінації та інактивації ендогенної пероксидази перекисом водню (3% розчин) протягом 30 хв зрізи вміщували в гарячий (70–80°C) водний розчин, що містив сліди неіоногенних детергентів "Твин-80" и "Тритон X-100" на 5–7 хв. Після промивання наносили первинні антитіла кроля до iNOS (Santa Cruz, США) у розведенні 1:100 на 12 год при температурі 12°C. Вторинні, мічені біотином, антитіла вівці до iNOS кроля у розведенні 1:400 наносили на 15 хв. Після відмивання забуференим ізотонічним розчином натрію хлориду (pH 7,4) на зрізи наносили макромолекулярний комплекс стрептовідин—пероксидази хрину (ABC Kit Elite Vectastaine, Vector Lab. Burlingame, США) в розведенні 1:400. Проявляли пероксидазу хрину за допомогою 3,3'-діамінобензидину тетрагідрохлориду та перекису водню. Зрізи фарбували гематоксилином. Ступінь імунопозитивності iNOS слизової оболонки обчислювали шляхом підрахунку позитивно—забарвлених клітин в стромі слизової оболонки: менше 2% — негативний ре-

зультат (бал 0), 2–10% — незначна кількість забарвлених клітин (бал 1), 10–50% — помірна кількість клітин (бал 2), понад 50% — значна кількість клітин (бал 3) [7].

Рівень стабільних метаболітів оксиду азоту (NO) у сироватці крові визначали за Грисом. До 0,2 мл біоматеріалу додавали 2 мл депротеїнізатора та інкубували протягом 15 хв при температурі 27–30°C. Проби центрифугували при швидкості 1500 об./хв протягом 20 хв. Надосад переносили у чисту пробірку, додавали 1 мл реактиву Грися. Проби залишали на 15 хв при кімнатній температурі, після цього вміщували у спектрофотометр при довжині хвилі 540 нм. Як контроль досліджували 2 мл дистильованої води та 1 мл реактиву Грися [8].

Після госпіталізації хворого та на 3–тю добу лікування в крові визначали рівень серотоніну. Такі строки для проведення дослідження обрані тому, що саме на 3–тю добу, за даними багатьох авторів, спостерігають найбільш високу частоту виникнення рецидивної кровотечі [1–3]. Рівень серотоніну у сироватці крові визначали за допомогою рідинного хромато—маспектрометра LCMS—2010EV, на діодно—матричному детекторі (SPD—M20A) та спектрофлуориметричному де-

текторі (RF—10Ax1) [9]. Статистична обробка матеріалу проведена за допомогою стандартних комп'ютерних програм (Statistica 6.0. for Windows) [10].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі тяжкості крововтрати в обох групах спостерігали значну частоту тяжкої крововтрати: при виразці шлунка — 75%, виразці ДПК — 66,7%.

При аналізі результатів ендоскопії встановлено, що активна кровотеча та ознаки нестійкого місцевого ендоскопічного гемостазу (свіжий згусток, тромбована судина) переважали у хворих при виразці шлунка — у 75%, при виразці ДПК — у 33,3%.

При аналізі динаміки рівня серотоніну у сироватці крові у пацієнтів усіх груп спостерігали значне його підвищення на 3–тю добу з 0,03 до 5,58 мкмоль/л. Найбільше його підвищення відзначено у хворих при виразці шлунка — з  $(0,04 \pm 0,15)$  до  $(7,87 \pm 1,23)$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Проаналізовано динаміку рівня серотоніну у сироватці крові залежно від тяжкості крововтрати. Виявлене збільшення показника у міру збільшення тяжкості крововтрати у всіх хворих, найбільш виражено — у хворих при виразці шлунка — з 0,031 до 45,3 мкмоль/л за тяжкої крововтрати ( $p < 0,01$ ).

Проведений аналіз динаміки рівня серотоніну у сироватці крові залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу. Максимальне збільшення показника відзначено в обох групах за нестійкого місцевого гемостазу з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі (в зоні дефекту виявлено тромбовану судину); мінімальне — за відсутності ознак кровотечі (дефект вкритий фібрином). У хворих з виразкою шлунка, ускладненою кровотечею, ці показники найбільш значущі —  $(0,35 \pm 0,02)$  мкмоль/л — після госпіталізації і 8,65 мкмоль/л ( $p < 0,01$ ) — на 3–тю добу лікування. Збільшення вмісту серотоніну зумовлює підвищення секреторної активності парієтальних клітин за-

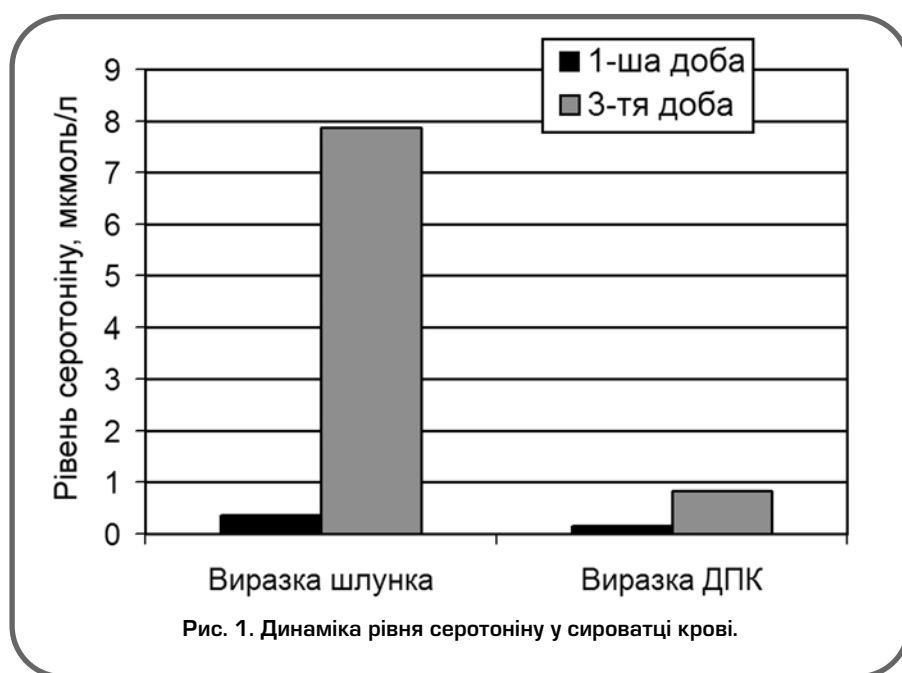


Рис. 1. Динаміка рівня серотоніну у сироватці крові.

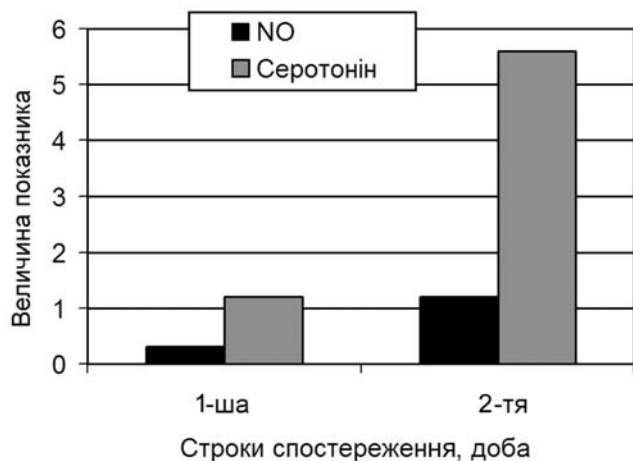


Рис. 2. Корелятивна залежність динаміки вмісту стабільних метаболітів NO та серотоніну у сироватці крові.

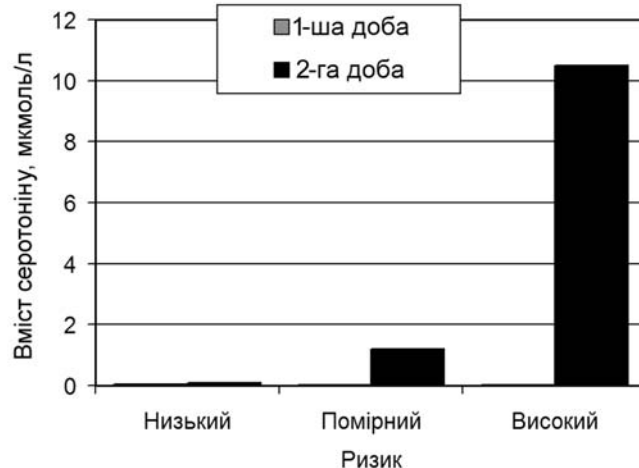


Рис. 3. Динаміка рівня серотоніну в крові залежно від ризику виникнення рецидивної кровотечі.

лоз шлунка, зниження рН шлункового соку. Це створює умови для ускладнення перебігу захворювання — в кислому середовищі гальмується перехід фібриногену у фібрин, не відбувається стабілізація згустку в тромбованих судинах. Тромбована судина в зоні дефекту є стигматом високого ризику виникнення рецидивної кровотечі внаслідок руйнування її стінки, що виявляють за даними ЕГДС у вигляді "перлинного пояска" навколо тромбу.

Проведений аналіз вмісту серотоніну у сироватці крові залежно від активності iNOS періульцерозної ділянки. Встановлено, що за вираженої активності iNOS у хворих всіх груп рівень серотоніну підвищується. Найбільш виражене це підвищення у хворих при виразці шлунка. За помірної активності iNOS вміст серотоніну збільшувався з  $(0,05 \pm 0,03)$  до  $(22,67 \pm 5,12)$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ); за вираженої активності — з  $(0,03 \pm 0,01)$  мкмоль/л — після госпіталізації хворого до  $(0,5 \pm 0,07)$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) — на 3—ту добу лікування. Це можна пояснити тим, що серотонін бере активну участь в активації процесів запалення та алергії. Він підвищує проникність стінки судин, хемотаксис та міграцію лейкоцитів до вогнища ураження, стимулює дегрануляцію тканинних ба-

зофілів і вивільнення інших медіаторів запалення, що спричиняє небажане збільшення кровонаповнення періульцерозної ділянки.

Встановлена залежність між динамікою рівня серотоніну у сироватці крові та вмістом у ній стабільних метаболітів NO, який є опосередкованим показником активності iNOS. При цьому підвищення рівня серотоніну корелювало з збільшенням вмісту стабільних метаболітів з  $(0,3 \pm 0,02)$  до  $(1,2 \pm 0,04)$  мкмоль/л (рис. 2).

При аналізі факторів, що впливають на виникнення рецидивної кровотечі (тяжка крововтрата, ендоскопічні ознаки нестійкого місцевого гемостазу — тромбована судина в ділянці дефекту, підвищена активність iNOS періульцерозної ділянки, збільшення вмісту стабільних метаболітів NO у сироватці крові в динаміці), встановлена залежність динаміки рівня серотоніну у сироватці крові за високого ризику виникнення рецидивної кровотечі з  $(0,12 \pm 0,1)$  до  $(10,5 \pm 1,67)$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Вплив серотоніну на функції організму недостатньо вивчений. У дослідженні ми показали найбільш клінічно значущу частину багатогранної функції серотоніну при гастроуденальній виразці, ускладненій кровотечею, його роль у виник-

ненні рецидивної кровотечі. Аналіз динаміки вмісту серотоніну дозволяє оцінити функціональний стан не тільки травного каналу, а й інших систем організму (зсідання крові, імунної), що може мати важливе значення при прогнозуванні перебігу захворювання та вдосконаленні лікувальної програми.

## ВИСНОВКИ

1. Максимальне підвищення рівня серотоніну у сироватці крові на 3—ту добу лікування хворого у стаціонарі відзначене при виразці шлунка, ускладненій кровотечею, у порівнянні з таким після госпіталізації — з  $(0,04 \pm 0,15)$  до  $(7,87 \pm 1,23)$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ).

2. Виражене збільшення вмісту серотоніну у сироватці крові у пацієнтів усіх груп спостерігали за тяжкої крововтрати, наявності ендоскопічних ознак нестійкого місцевого гемостазу з високим ризиком виникнення рецидиву кровотечі (в зоні дефекту виявлено тромбовану судину) — з  $(0,12 \pm 0,1)$  до  $(10,5 \pm 1,67)$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ).

3. Результати вивчення динаміки рівня серотоніну у сироватці крові у хворих при гастроуденальній виразці, ускладненій кровотечею, дозволяють прогнозувати перебіг патологічного процесу та вдосконалити лікувальну програму.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ганжий В. В. Алгоритм хирургической тактики при желудочно—кишечном кровотечении язвенной этиологии / В. В. Ганжий, Т. С. Гавриленко // Клін. хірургія. — 2007. — № 5—6. — С. 8 — 10.
2. Иоффе И. В. Тактика хирургического лечения острого желудочно—кишечного кровотечения на фоне острого инфаркта миокарда / И. В. Иоффе, Д. К. Шубладзе // Там же. — 2010. — № 2. — С. 12 — 14.
3. Тактика и результаты хирургического лечения гастродуоденальных язв, осложненных острым кровотечением, в специализированном центре желудочно—кишечных кровотечений // Е. Н. Шепетько, П. Д. Фомин, А. В. Заплавский [и др.] // Там же. — 2007. — № 5 — 6. — С. 88.
4. Гастроинтестинальные гормоны; под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1978. — 75 с.
5. Желудочно—кишечные гормоны и патология пищеварительной системы; под ред. М. Гроссмана, Р. Грегори, Е. Солция; пер. с англ. Е. Д. Альгорн; под ред. М. И. Балаболкина. — М.: Медицина, 1981. — 272 с.
6. Малиновская Н. К. Роль гастроинтестинальных гормонов в регуляции желудочной секреции и язвообразовании / Н. К. Малиновская, С. И. Рапопорт // Терапевт. арх. — 1988. — № 2. — С. 142.
7. Rugge M. Staging and grading of chronic gastritis / M. Rugge, R. Genta // Hum. Pathol. — 2005. — Vol. 36. — P. 228 — 233.
8. Горбунов Н. В. Активация образования окиси азота, опосредованная метаболитами глутаматными рецепторами в первичных культурах клеток — зерен мозжечка / Н. В. Горбунов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1995. — № 7. — С. 40 — 48.
9. Степанова Н. В. Хроматографический метод определения серотонина и гистамина в одной пробе биологического материала / Н. В. Степанова, Е. Е. Еременко, В. В. Петренко // Лаб. дело. — 1989. — № 7. — С. 28 — 30.
10. Иванов Ю. И. Статистическая обработка результатов медико—биологических исследований на микрокалькуляторах и по программам / Ю. И. Иванов, О. Н. Погорелюк. — М.: Медицина, 1996. — 221 с.

