

© Трофімов М.В., Кришень В.П.

УДК: 616.33-005.1-036-089-092.9

*Трофімов М.В., Кришень В.П.*

ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України", кафедра загальної хірургії (вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, Україна, 49044)

## ВИКОРИСТАННЯ МЕТИЛЕНОВОГО СИНЬОГО В ЛІКУВАННІ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИХ КРОВОТЕЧ ВИРАЗКОВОГО ГЕНЕЗУ

**Резюме.** Проведений аналіз використання метиленового синього в медицині та, особливо, у хворих на кровоточиву виразку шлунка та дванадцятипалої кишки. Детально наведені патогенетично-обґрунтовані способи застосування метиленового синього для ендоскопічної зупинки кровотечі та профілактики виникнення її рецидиву при нестійкому ендоскопічному гемостазі. Отримані дані дозволяють прогнозувати характер перебігу патологічного процесу та удосконалити лікувальну програму.

**Ключові слова:** метиленовий синій, гастродуоденальна кровотеча.

Метиленовий синій - діюча речовина метилтіонію хлорид. Метиленовий синій є гетероциклічною ароматичною речовиною з молекулярною формулою C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>CIN<sub>3</sub>S<sub>9</sub>. Він має глибоке блакитне забарвлення в оксидазній формі та безкольоровий в редукованій формі (лейкометиленовий синій). Обидві форми існують в стані окисно-відновлювальної рівноваги та формують оксидазно-редукційну систему. Препарат редукується в лекометиленовий синій в периферичних тканинах та період його напіввиведення складає 5-6 годин. Елімінується препарат з жовчу, калом, сечею у вигляді лекометиленового синього. Застосовується у вигляді 1% спиртового розчину (60% етанол) для зовнішнього застосування та 0,5% водного розчину. Для виготовлення водного розчину 0,5 г препарату розчиняють у 100 мл очищеної води при кімнатній температурі і піддають стерилізації при температурі 121°C протягом 8 хв. Придатність стерильного 0,5% водного розчину складає 30 днів [Burton, Ollis 1985].

Фармакотерапевтична група - антисептичні та дезінфікуючі засоби. Код АТС D08A X10. Метиленовий синій належить до антисептичних засобів барвників. В основі механізму антисептичної дії метиленового синього лежить його здатність реагувати з певними кислотами або основними групами речовин граммпозитивних бактеріальних клітин (*Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus haemolyticus*), із мукополісахаридами і білками з утворенням малорозчинних і повільно іонізуючих комплексів.

Показання до застосування - опіки, піодермії, гнійно-запальні процеси шкіри.

Противпоказання - підвищена чутливість до метилтіонію хлориду. Дитячий вік до 1 року.

**Мета роботи** - проаналізувати існуючі літературні дані щодо використання препарату в медицині та встановити можливість використання його проведення ендоскопічного гемостазу при виразкових шлунково-кишкових кровотечах.

Поряд з вищенаведеними даними метиленовий синій широко використовується в сучасній медичній практиці. Метиленовий синій володіє вираженими антиоксидантними та антиангіогенними властивостями, що

пов'язані з значними пригніченням активності оксиду азоту (NO). Метиленовий синій є неспецифічним блокатором NOS, впливаючи на всі її ізоформи - нейрональну, ендотеліальну та індуцибельну [Lamina et al., 2004; Gomez et al., 2006].

Метиленовий синій пригнічує метаболізм арахідонової кислоти в тромбоцитах людини, є потенціальним інгібітором активації тромбоцитів. Їх адгезії та агрегації. Пригнічує синтез тромбоксану А2 в тромбоцитах ендотеліального простотікліну 12. Препарат володіє нейрорепротективними властивостями - блокуючи залізомісткі ферменти (ксантин оксидазу), захищає нейрони від токсичних ефектів вільних радикалів кисню, вступаючи в конкуренцію з молекулярним киснем за транспорт електронів. Метиленовий синій є нетоксичним та безпечним барвником і використовується як антидот при отруєнні ціанідами, сірководнем та чадним газом внутрішньовенно у вигляді 0,5% водного розчину в дозировці 7 - 8 мг/кг [Gomez et al., 2006; Mayer et al., 2010; Miculescu et al., 2010].

Враховуючи вищенаведені властивості препарату його широко використовують в оперативній хірургії та в гінекології для санації черевної порожнини вигляді 0,5% водного розчину з метою профілактики злукової хвороби органів, особливо маткових труб та яєчників [Дубинская и др., 2012].

Враховуючи пригнічуючу дію препарату на форми NOS та зниження концентрації NO сироватки крові метиленовий синій активно застосовують для патогенетичної терапії септичного шоку. Патогенез септичного шоку характеризується активацією і-NOS, синтезом надлишкового NO, що викликає виражену вазодилатацію. Клінічна картина септичного шоку характеризується системною гіпотензією, що рефрактерна до катехоламінів, гіперперфузією тканин на тлі підвищеної проникності ендотелію. Внутрішньовенне введення метиленового синього у дозі 1-2 мг/кг призводить до підвищення рівня артеріального тиску, системного та судинного опору, поновленню чутливості до катехоламінів, нормалізації плазмених концентрацій продуктів метаболізму NO. покращувалась скоротлива функція міокарду [Черний и др., 2007; Киров и др., 2009].

Відомі літературні дані щодо інгаляційного використання 0,5% водного розчину метиленового синього при кардіогенному набряку легенів з метою зниження кровонаповнення легеневого судинного русла шляхом оклюзії дилатованих судин [Синяченко, Звягина, 2001].

Спостерігається широке застосування препарату у клінічній практиці не тільки з лікувальною метою, але й в якості безпечного та якісного барвника. В онкологічній практиці активно застосовується ізольована ендолімфатична хімія або радіотерапія, особливо при колоректальному раку. Для підведення препарату до регіонарних (позаочрекових та пара аортальних лімфатичних) необхідно виконати катеризацію лімфатичної судини на гомілці. Для візуалізації крупного лімфатичного колектора спочатку треба виконати його забарвлення. В I міжпальцевий проміжок стопи підшкірно вводять 3 мл 0,5% водного розчину метиленового синього. При обстеженні глибоких лімфатичних судин барвник вводять в ділянку п'яточної кістки. Через 10 хв. відбувається забарвлення лімфатичних судин і в підколінній ділянці проводять розтин шкіри, де ясно візуалізується крупний лімфатичний колектор та проводять його катетеризацію. Подібна маніпуляція проводиться на молочній залозі - маммолімфографія при її злоякісному новоутворенні з метою чіткої візуалізації та видалення пахових лімфатичних вузлів.

В ендоскопії широке застосування барвника спостерігається при проведенні хромоендоскопії з метою ранньої діагностики злоякісних новоутворень травного тракту. Барвник має тропність до тонко та товстокишкового епітелію, ракової тканини та не забарвлює одношаровий шлунковий епітелій та багатшаровий плаский епітелій стравоходу. При виконанні ендоскопічного дослідження по спеціальному іригатору через інструментальний канал ендоскопа проводиться розпилення барвника на слизову оболонку. Після експозиції 1 - 4 хвилин барвник змивається струменем води у кількості не менш ніж 120 мл. Забарвлені ділянки (кишкова метаплазія або ранній безсимптомний рак) підлягають приціленій біопсії. Забарвлена слизова знебарвлюється через 20 хвилин і цього часу достатньо для проведення приціленої біопсії [Поддубный і др., 2002; Чернявский, Лавров, 2008; Заблудский і др., 2003; Галимов і др., 2008].

В урологічній практиці проводиться методика хромоцистоскопії для діагностики блокади сечоводу каменем або пухлиною. При проведенні хромоцистоскопії хворому внутрішньовенно вводять 5 мл 0,5% розчину метиленового синього. При відсутності завад для току сечі спостерігається виведення барвника з вістя сечоводу через 3-5 хвилин [Возіанов, Люлько, 1999].

Нами запропонований спосіб профілактики рецидиву гастродуоденальної кровотечі виразкового генезу, що включає езофагогастродуоденоскопію, електрокоагуляцію кровоточивої судини та ін'єкцію 0,9% розчину хлориду натрію кількості 100-200 мл безпосередньо під виразковий субстрат слизової оболонки шлунку

та дванадцятипалої кишки, який відрізняється тим, що додатково вводять 0,25% розчин метиленового синього у кількості 5 - 10 мл [Трофімов, Кришень, 2012].

У періульцерозній зоні спостерігається підвищення активності індуцибельної NO-синтази, що можна пояснити вираженою лейкоцитарною інфільтрацією з переважанням лімфоцитарної ланки. Індуцибельна NO-синтаза входить до циклооксигеназного механізму та активується цитокінами лімфоцитів. При цьому відбувається підвищення синтезу NO з амінокислоти L-аргініну. При збільшенні продукції NO спостерігається виражена вазодилатація, блокування вазоконстрикції, пригнічення тромбоутворення. Ці зміни викликають кровонаповнення періульцерозної ділянки, можуть сприяти розвитку кровотечі та створюють умови для виникнення її рецидиву. Метиленовий синій є препаратом, що селективно пригнічує активність індуцибельної NO-синтази, призупиняє процеси вазодилатації, стимулює вазоконстрикцію і тим самим створює умови для тривалого зменшення кровонаповнення періульцерозної зони.

Нами запропонований спосіб лікування кровотечі з гастродуоденальних виразок. Хворому з ознаками шлунково-кишкової кровотечі з верхніх відділів травного тракту проводять езофагогастродуоденоскопічне дослідження, встановлюють наявність, локалізацію та характер виразкових дефектів слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки, визначають ступінь ендоскопічного місцевого гемостазу за Forrest. В інструментальний канал ендоскопу вводять електрод, притискають до області пошкодження (кровоточива чи тромбована судина, згусток крові) та проводять електрокоагуляцію. Витягають електрод, вставляють ін'єктор, виконують введення голки апарату під субстрат і вводять 0,9% розчин хлориду натрію в кількості 10-40 мл і 5 мл 0,5% розчину метиленового синього [Трофімов, Кришень, 2012].

Виконання задачі покращення експлуатаційних зручностей досягається шляхом збільшення тривалості вазоконстрикторної дії створюваного інфільтрату, зменшення часу на проведення маніпуляції, відсутності післяін'єкційних ускладнень, здійснення досліджень в умовах практично кожної медичної установи, відсутність необхідності спеціальної підготовки медичного персоналу. Використання даного способу лікування та профілактики рецидиву гастродуоденальної кровотечі виразкового, порівняно з прототипом, дозволяє знизити кількість рецидивних кровотеч на 58,5%.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Використання метиленового синього в різних галузях медицини є безпечним для пацієнта та ефективним в значній кількості діагностичних та лікувальних заходів.

Проведений літературний огляд та проведені нами дослідження дозволи відкрити нові можливості вико-

ристання давно відомого препарату в рамках проведення дисертаційної роботи. Більш глибоке дослідження патогенезу розвитку виразкової кровотечі з верхніх

відділів шлунково-кишкового тракту дозволяє розширити межі використання вже відомих та нових медичних засобів.

### Список літератури

- Возіанов А.Ф. Урологія: підручник для медичних вузів /А.Ф.Возіанов, О.В.Люлько. - 1999. - 702 с.
- Галимов О.В. Улучшение эффективности щипцовой биопсии полипов желудка /О.В.Галимов, Т.В.Рылова, В.О.Ханов //Двенадцатый Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии, 23-25 апр. 2008г.: тезисы докл. - М., 2008. - С. 103-105.
- Хромогастроскопия с метиленовым синим в диагностике антрального гастрита у детей /А.Н.Заблудский, Ю.В.Крылов, Л.Н.Зуева, А.Ю.Крылов //Инструкция по применению МЗ Республики Беларусь. - Регистрационный номер 65-0403 от 03.12.2003.
- Киров М.Ю. Первый опыт применения инфузии метиленового синего при септическом шоке /М.Ю.Киров, О.В.Евгенов, Е.М.Егорина //Вестник интенсивной терапии. - 2009. - №4. - С. 28-30.
- Поддубный Б.К. Современные эндоскопические методики диагностики и лечения предопухоловой патологии и раннего рака желудка /Б.К.Поддубный, Ю.П.Кувшинов, С.В.Кашин //Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол., колопроктол. 2002. - Т12, №3. - С. 52-56.
- Синяченко О.В., Звягина Т.В. Оксид азота в клинической практике /О.В.Синяченко, Т.В.Звягина. - Донецк: ООО "Юго-Восток-ЛТД", 2001. - 258 с.
- Черний В.И. Нарушения иммунитета при критических состояниях. Особенности диагностики /В.И.Черний, А.Н.Нестеренко //Внутренняя медицина. - №3. - 2007. - С. 9-19.
- Чернявский А.А. Современные подходы к хирургическому лечению рака пищеводно-желудочного перехода /А.А.Чернявский, Н.А.Лавров //Вестн. хир. гастроэнтерол. - 2008. - №4. - С. 69.
- Шестичленные гетероциклы. Общая органическая химия /D.Burton, W.D.Ollis; пер. с англ. Е.Д.Айнгорн; под ред. Н.К.Кочеткова. - М.: Химия, 1985. - Т.9. - С. 627-635.
- Пат. №2452416 Россия, МПК А61В17/42. Способ комплексного лечения спаечного процесса в малом тазу /Е.Д.Дубинская, А.С.Гаспаров, В.А.-Бурлев; заявитель и патентообладатель Дубинская Екатерина Дмитриевна - № 2010152002/14; заявл. 20.12.10; опубл.10.06.12, Бюл. №16.
- Пат. №66575 Україна, МПК А61В5/00. Спосіб профілактики рецидиву кровотечі з гастродуоденальних виразок /М.В.Трофімов, В.П.Кришень; заявник і патентовласник Дніпропетр. мед. акад. - №201107372; заявл. 14.06.11; опубл.10.01.12, Бюл. №1.
- Пат. №66577 Україна, МПК А61В5/00. Спосіб лікування кровотечі з гастродуоденальних виразок /М.В.Трофімов, В.П.Кришень; заявник і патентовласник Дніпропетр. мед. акад. - №201107436; заявл. 14.06.11; опубл.10.01.12, Бюл. №1.
- Effects of nebulized NG-nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome /F.Gomez, J.Barbera, J.Roca [et al.] //Hepatology. - 2006. - Vol.43. - P. 1084-1091.
- Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome /B.L.Lamina, A.V.Franca, A.Pazin-Filho [et al.] //Mayo Clin. Proc. - 2004. - Vol.79, №1. - P. 42-48.
- Mayer B. Inhibition of nitric oxide synthesis by methyleneblue /B.Mayer, F.Brunner, K.Schmidt //Biochem. Pharmacol. - 1993. - Vol.45. - P. 367-374.
- Miclescu A. Methylene blue, an old drug with new indication? /A.Miclescu, L.Wikiund //Jurnalul Roman de Anestezie Therapie intensive. - 2010. - Vol.17, №1. - P. 35-41.

**Трофімов Н.В. Кришень В.П.**

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТИЛЕНОВОГО СИНЕГО В ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ЯЗВЕННОГО ГЕНЕЗА

**Резюме.** Проведен анализ использования метиленового синего в медицине и, особенно, у больных с кровоточащей язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. Детально представлены способы использования метиленового синего для эндоскопической остановки кровотечения и профилактики возникновения его рецидива при нестабильном эндоскопическом гемостазе. Полученные данные позволяют прогнозировать характер патологического процесса и усовершенствовать лечебную программу.

**Ключевые слова:** язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастродуоденальное кровотечение.

**Trofimov N.V., Kryshen V.P.**

### APPLICATION OF METHYLEN BLUE IN TREATMENT OF THE ULCEROUS GASTRODUODENAL BLEEDING

**Summary.** The analysis of the use of methylene blue in medicine is conducted and, especially, for patients with a bleeding gastric and duodenum ulcer. The methods of the use of the methylene blue for an endoscopic stop bleeding and prophylaxis of it recurrence are in detail presented at unstable endoscopic haemostasis. Findings allow us to forecast character of pathological process and perfect the medical program.

**Key words:** gastric and duodenum ulcer, gastroduodenal bleeding.

Стаття надійшла до редакції 13.10.2013 р.

Трофімов Микола Володимирович - к.м.н., доц. кафедри загальної хірургії ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України"; +38 056 770-58-11

Кришень Валерій Павлович - д.м.н., проф., кафедри загальної хірургії ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України"; +38 056 770-58-1; gensur@dsma.dp.ua