

КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНІ ПАРАЛЕЛІ ЗА ВИРАЗКОВИХ КРОВОТЕЧ

Дутка І.І.

Буковинський державний медичний університет, кафедра хірургії № 1, м. Чернівці, Україна,
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7642-5932>,
e-mail: dutkamed@ukr.net

Резюме. Обстежено 25 хворих на виразкові кровотечі. У 4 пацієнтів виявили клас ІВ за Forrest, у 5 – ІА, у 6 – ІІВ, в 10 – ІІС. У 2 хворих із класом ІА виник рецидив кровотечі. У плазмі крові визначали параметри показників фібринолітичної, протеолітичної, згортальної, окисно-відновної систем. У хворих із класом ІА параметри показників активності ліпопероксидації були найбільшими, а активність окиснення основних білків – найнижчою, водночас були найменші параметри показників активності антиоксидантної системи, що свідчить про порушення рівноваги редокс-системи. У цих же пацієнтів була найнижча неферментаційна активність плазми, найменший протромбіновий індекс і різко переважав вміст фібринази, що вказує на дисбаланс системи гемостазу, зумовлений порушенням синтезу його чинників. Такі зміни сприяють виникненню рецидивних кровотеч. Комплексне врахування параметрів показників стану редокс-системи, нарівні з критеріями активності різних ланок гемостазу можна використовувати для прогнозування рецидивів виразкових кровотеч. Отримані дані засвідчують також необхідність корегування медикаментозних заходів, спрямованих на запобігання відновленню кровотечі. Зокрема, вважаємо за необхідне призначення засобів, що гальмують активність окиснення ліпідів, і гепатопротекторів, які сприяють відновленню процесів синтезу в печінці.

Ключові слова: виразкові кровотечі, редокс-реакції, гемостаз, прогнозування рецидивів, лікування.

Вступ. Виразкові кровотечі (ВК) донині є злочином питанням медицини [1-3]. Із широким упродовженням у практику ендоскопічного гемостазу результати лікування ВК покращилися, втім досить значна кількість рецидивів і незадовільні результати їхнього лікування спонукають до подальшого вивчення цієї проблеми й пошуку шляхів оптимізації лікування.

Обґрунтування дослідження. Тактику лікування ВК визначають різні чинники, насамперед клас за Forrest і успішність ендоскопічного гемостазу [1-4]. Обсяг і зміст гемостатичної терапії ґрунтуються, переважно, на активуванні згортальної системи і пригніченні фібринолітичної [2, 3, 5, 6]. Водночас недооціненим залишається вплив інших чинників регулювання гемостазу й регенерації, зокрема окисно-відновної системи, й майже відсутні дані щодо комплексного оцінювання проблеми.

Мета дослідження. Напрацювати рекомендації щодо оптимізації гемостатичної терапії в разі ВК на підставі

інтегрального оцінювання клінічних і лабораторних критеріїв.

Матеріали і методи. 25 хворих на ВК, віком від 21 до 89 років, серед яких 16 (48 %) чоловіків та 9 (36 %) жінок. Під час надходження в стаціонар виконували езофагогастроуденоскопію апаратом Olympus XQ30. Оцінювали клас за Forrest [7]. У 4 пацієнтів, які утворили 1 групу, виявили клас ІВ, у 5 пацієнтів (2 група) – клас ІА, у 6 пацієнтів (3 група) – клас ІІВ, в 10 пацієнтів (4 група) – клас ІІС.

Хворим 1 групи виконали ін'єкційний ендоскопічний гемостаз. Усім хворим призначали стандартний комплекс гемостатичної й замісної терапії [2-6].

У 2 хворих із другої групи виник рецидив кровотечі, з приводу чого виконували прошивання кривавлячої судини.

У плазмі крові, забраної пункцією ліктьової вени, визначали параметри показників фібринолітичної, протеолітичної і згортальної системи: сумарна фібринолітична активність (СФА), неферментаційна фібринолітична активність (НФА), ферментаційна фібринолітична активність (ФФА), протеолітична активність за азоальбуміном (ААл), азоказеїном (АКз), азоколом (АКл), 13 фактор – фібриназа (Фз), антитромбін ІІІ (АТ ІІІ), протромбіновий індекс (ПІ); параметри показників окисно-відновної системи: ізольовані подвійні зв'язки (ІПЗ), дієнові кон'югати (ДК), кетадієни і спряжені триєни (КСТ), окиснення нейтральних білків (ОНБ) й основних білків (ООБ), малоновий альдегід плазми (МАП) й еритроцитів (МАЕ), глутатіон відновлений (ГВ), каталаза (Кт).

Перевірку закону розподілу вибірок на нормальність проводили за допомогою критерію Шапіро-Вілка, для перевірки гіпотези про рівність середніх використовували U-критерій Вілксона.

Результати дослідження. Найнижчий вміст первинних продуктів пероксидації ліпідів (ІПЗ, ДК, КСТ) виявили в 1 групі (табл. 1). Водночас у 2 групі параметри цих показників були найбільшими. Кількість вторинних продуктів окиснення ліпідів (МАП і МАЕ) переважала в 3 і 4 групах. Активність ОНБ була найвищою у 2 групі, натомість ООБ – найнижчою. Водночас у цій групі виявили найменші параметри показників активності антиоксидантної системи (Кт, ГВ) (табл. 2).

Таблиця 1

Показники активності окисно-відновних реакцій у обстежених хворих

Група	ІПЗ (Е/мл)	ДК (Е/мл)	КСТ (Е/мл)	МАП (мкмоль/л)	МАЕ (мкмоль/л)	ОНБ (о.о.г/мл)	ООБ (о.о.г/мл)
1	5,02±0,01 2** _{4*}	2,55±0,03 2**	1,05±0,03 2,3** _{4*}	3,83±0,03 3,4**	7,86±0,03 2* _{3,4**}	3,38±0,01 2* _{4*}	38,04±0,2 2** _{3*}
2	7,08±0,04 3,4*	3,54±0,03 3,4*	2,08±0,04 3**	3,83±0,02	8,44±0,22	3,44±0,02 3**	36,49±0,06 3,4**
3	5,24±0,35	2,61±0,19	1,31±0,05	4,66±0,81	9,32±0,79	3,26±0,12	37,74±1,12
4	5,81±0,25	2,87±0,13	1,49±0,19	4,01±0,30	9,77±0,48	3,32±0,36	37,91±2,81

Примітка: * - коефіцієнт вірогідності р між вказаними групами < 0,05; ** - < 0,01 (наведені тільки статистично істотні відмінності між групами)

Таблиця 2

Показники активності антиоксидантної системи в обстежених хворих

Група	Кт (мкмоль/л)	ГВ (ммоль/л)
1	49,16±0,08 2,4*	0,28±0,01 2*,3,4**
2	47,19±0,09	0,26±0,01 3,4,**
3	49,75±8,44	0,48±0,07
4	47,95±5,94	0,43±0,04

Примітка: *- коефіцієнт вірогідності р між вказаними групами < 0,05; ** - < 0,01 (наведені тільки статистично істотні відмінності між групами)

В 1 групі спостерігали найменші показники СФА, ФФА й параметри протеолітичної модифікації ААл та АКз (табл. 3).

У 2 групі НФА була найнижчою, а вміст Фз різко переважав. Найменша кількість АТ III виявлена в 1 групі, натомість III був найбільшим, а у 2 групі – найменшим (табл. 4).

Суттєвих відмінностей досліджених показників між 3 і 4 групами не було.

Таблиця 3

Показники активності (Е440/мл/год) фібринолітичної і протеолітичної системи в обстежених хворих

Група	СФА	НФА	ФФА	ААл	АКз	АКл
1	1,11±0,01 2,3,4**	0,63±0,02 2**,3,4*	0,47±0,01 2,3,4**	3,16±0,01 2,3,4**	2,11±0,02 2,3,4**	0,43±0,03 3,4**
2	1,22±0,01 3*	0,45±0,03 3,4**	0,71±0,01	3,57±0,03	2,77±0,03 3*	0,43±0,01 3,4**
3	1,45±0,13	0,57±0,07	0,73±0,06	3,58±0,18	2,65±0,22	0,54±0,07
4	1,32±0,04	0,59±0,03	0,76±0,03	3,48±0,07	2,77±0,12	0,51±0,02

Примітка: *- коефіцієнт вірогідності р між вказаними групами < 0,05; ** - < 0,01 (наведені тільки статистично істотні відмінності між групами)

Таблиця 4

Показники активності згортальної системи в обстежених хворих

Група	Фз (%)	АТ III (%)	III (%)
1	80,33±0,32 2**,3,4*	0,13±0,04 2*,3,4**	92,67±1,33 2,3,4**
2	89,67±0,33 3,4**	0,17±0,02 3,4**	73,6±1,12 3,4**
3	76,75±2,56	0,52±0,14	78,21±1,25
4	78,81±2,53	0,45±0,09	79,71±3,02

Примітка: *- коефіцієнт вірогідності р між вказаними групами < 0,05; ** - < 0,01 (наведені тільки статистично істотні відмінності між групами)

Обговорення результатів. Співвідношення між параметрами показників активності пероксидації ліпідів і антиоксидантних механізмів у 1, 3 і 4 групах, загалом, вказують на рівновагу редокс-системи [8]. Нижчий рівень ГВ у 1 групі може бути наслідком релятивного відставання швидкості відновлення глутатіону.

Високий вміст ІІЗ, ДК, КСТ на тлі низьких показників Кт і ГВ у 2 групі засвідчує домінування реакцій окиснення ліпідів [8]. З огляду на роль таких реакцій у процесах згортання крові [9, 10], це могло бути серед чинників, які сприяли виникненню рецидивів кровотеч у пацієнтів цієї групи. Попри це, утворення тромбів може порушуватися внаслідок змін властивостей еритроцитів, зумовлених впливом надмірної активності окисних реакцій, свідченням чого є показники МАЕ.

Статистично значущу перевагу рівня окиснення нейтральних білків у 1 і 2 групах можна, зокрема, пояснити високою активністю модифікації глобулінів, які беруть участь у згортанні крові [11]. Водночас найнижчий рівень окиснення основних білків, а серед них протамінів, частина з яких є антагоністами гепарину [12], може заподіювати порушення їхньої біологічної активності і сприяти розвитку рецидивних кровотеч, які виникали у хворих 2 групи.

Низькі показники фібринолітичної і протеолітичної активності плазми та вмісту Ат у 1 групі можна вважати наслідком активування механізмів згортання крові, що підтверджує суттєве зростання параметрів ІІІ.

Різноспрямовані зміни параметрів критеріїв системи гемостазу, виявлені у хворих 2 групи, вказують на дисбаланс у згортальній системі. Зокрема найменша НФА, чинником якої є комплекси гепарину, і невисокий вміст АТ ІІІ вказують нібито на низьку активність антикоагулянтних механізмів [13]. Водночас найменші параметри ІІІ свідчать про порушення синтезу в печінці, яка є також джерелом антитромбіну й кофакторів гепарину [14]. Заразом найви-

щий рівень Фз засвідчує недостатню активність тромбіну, під впливом якого Фз перетворюється в активну форму [14].

Співвідношення параметрів досліджених показників у 3 і 4 групах, де у всіх пацієнтів кровотеча зупинилася самостійно й не відновилася, можна розцінити, як прояв нормального функціонування захисних механізмів.

Отож, узагальнено, що чинниками, які сприяють рецидивам виразкових кровотеч, є порушення рівноваги редокс-реакцій і дисбаланс системи гемостазу, серед причин якого є зміни функціональної здатності печінки. Комплексне врахування параметрів показників стану редокс-системи, нарівні з критеріями активності різних ланок гемостазу можна використовувати для прогнозування рецидивів виразкових кровотеч.

Отримані дані засвідчують також необхідність корегування медикаментозних заходів, спрямованих на запобігання відновленню кровотечі. Зокрема, вважаємо за необхідне призначення засобів, що гальмують активність окиснення ліпідів, і гепатопротекторів, які сприяють відновленню процесів синтезу в печінці.

Висновки:

1. У хворих із рецидивами виразкових кровотеч спостерігається надмірне активування ліпопероксидації, низький рівень окиснення основних білків, зниження функціональної здатності антиоксидантних механізмів і дисбаланс у системі гемостазу, зумовлений порушеннями синтезу його чинників.

2. Параметри показників активності пероксидації й антиоксидантних механізмів доцільно враховувати за прогнозування виникнення рецидивів виразкових кровотеч нарівні з критеріями стану системи гемостазу.

3. Медикаментозний комплекс, спрямований на запобігання рецидивам виразкових кровотеч, слід доповнювати засобами, що гальмують активність окиснення ліпідів і сприяють відновленню процесів синтезу чинників згортання крові.

References:

1. Matviychuk B.O., Rachkevych S.L., Tumak I.M. et al. Prohnozuvannya retydyvu vyrazkovykh krovotekh pislja endoskopichnoho hemostazu. Acta medica Leopoliensia. 2015. T. 21(3): 53 - 58.
2. Trofimov M.V., Kryshen' V.P., Muntyan S.O. Likval'na taktyka pry shlunkovo-kyshkoviy krovotechi vyrazkovoho henezu. Klin. khirurgiya. 2016; 9: 11 - 13.
3. Laursen S.B. Treatment and prognosis in peptic ulcer bleeding. Dan. Med. J. 2014. Vol. 61(2): 4797.
4. Cheng H.C., Wu C.T., Chen W.Y. et al. Risk factors determining the need for second-look endoscopy for peptic ulcer bleeding after endoscopic hemostasis and proton pump inhibitor infusion. Endosc. Int. Open. 2016. Vol.4(3): 255 - 262. DOI: 10.1055/s-0041-111499.
5. Farrar F.C. Management of Acute Gastrointestinal Bleed. Crit. Care. Nurs. Clin. North Am. 2018. Vol.30(1): 55 - 66. DOI: 10.1016/j.cnc.2017.10.005.
6. Scally B., Emberson J.R., Spata E. et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2018. Vol.3(4): 231 - 241. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30037-2.
7. Forrest J.A., Finlayson N.D., Shearman D.J. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. The Lancet. 1974. Vol.2(7877): 394 - 397.
8. Espinosa-Diez C., Miguel V., Mennerich D., Kietzmann T., Sanchez-Perez P., Cadenas S., Lamas S. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. Redox Biol. 2015; 6: 183-97. DOI: 10.1016/j.redox.2015.07.008.
9. Nikitin Ye.V., Verba N.V., Vereshchagina A.I. Perekisnoye oksleniye lipidov (POL), antioksidantnaya sistema (AOS) i gemostaz: u zdorovykh lyudey i pri gepatitakh. Hepatolohiya. 2013; 3: 5 - 20.
10. Adach W., Olas B. The role of CORM-2 as a modulator of oxidative stress and hemostatic parameters of human plasma in vitro. PLoS One. 2017. Vol.12(9). e0184787. DOI: 10.1371/journal.pone.0184787.
11. Davies M.J. Protein oxidation and peroxidation. Biochem. J. 2016. Vol. 473(7): 805 - 25. DOI: 10.1042/BJ20151227.
12. Longstaff C., Kolev K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. J. Thromb. Haemost. 2015. Vol.13(1): 98 - 105. DOI: 10.1111/jth.12935.
13. Colman R.W. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice .4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. P. 1578.
14. Monastyr'skyi V.A. Trombin-plazminova sistema – odna z osnovnykh rehulyatornykh system orhanizmu. L'viv: Liha-Pres. 2007. P. 226.

UDК 616.33-002.44-005.1-074-08

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ ЯЗВЕННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

Дутка И.И.

Буковинский государственный медицинский университет, кафедра хирургии № 1, г. Черновцы, Украина, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7642-5932>, e-mail: dutkamed@ukr.net

Резюме. Обследовано 25 больных с язвенными кровотечениями. У 4 пациентов обнаружили класс IA по Forrest, у 5 – IIA, в 6 – IIIB, в 10 – IIIC. У 2 больных с классом IIA возник рецидив кровотечения. В плазме крови определяли параметры показателей фибринолитической, протеолитической, свертывающей, окислительно-восстановительной системы. У больных с классом IIA параметры показателей активности липопероксидации были наивысшими, а активность окисления основных белков – низкой, одновременно параметры показателей активности

антиоксидантной системы были наименьшими, что свидетельствует о нарушении равновесия окислительно-восстановительной системы. У этих же пациентов была наименьшая неферментационная активность плазмы, резко преобладало содержание фибриназы и наименьший протромбиновый индекс, что указывает на дисбаланс системы гемостаза, обусловленный нарушением синтеза его факторов. Такие изменения способствуют возникновению рецидивов кровотечений. Комплексный учет параметров показателей состояния редок-системы, наравне с критериями активности различных звеньев гемостаза, можно использовать для прогнозирования рецидивов язвенных кровотечений. Полученные данные свидетельствуют также о необходимости корректировки медикаментозных мероприятий, направленных на предотвращение рецидива кровотечения. В частности, считаем необходимым назначение средств, тормозящих активность окисления липидов, и гепатопротекторов, способствующих восстановлению процессов синтеза в печени.

Ключевые слова: язвенные кровотечения, редок-реакции, гемостаз, прогнозирования рецидивов, лечение.

UDC 616.33-002.44-005.1-074-08

CLINICAL LABORATORY PARALLELS DURING ULCER BLEEDING

I.I. Dutka

Bukovinian State Medical University, department of surgery № 1, Chernivtsi, Ukraine, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7642-5932>, e-mail: dutkamed@ukr.net

Abstract. Hemostatic therapy of ulcer bleeding (UB) is based on activation of the coagulation system and depression of the fibrinolytic one. However, not so much attention is paid to the oxidation-reduction system.

Aim of the study. To elaborate the recommendations on optimization of hemostatic therapy.

Materials and methods. 25 patients with UB. 4 patients were evaluated by Forrest classification, type IB, 5 – type IIA, 6 – type IIIB, and 10 – type IIIC. Patients with type IB had endoscopic hemostasis procedures. All patients got a standard complex of haemostatic therapy. Two patients who were evaluated by Forrest classification type IIA had bleeding recurrence. The following data was determined in blood plasma: fibrinolytic and proteolytic activity, fibrinase, antithrombin III, prothrombin index, isolated double bonds, diene conjugates, cetodienes and conjugated trienes, oxidation of neutral and alkaline proteins, malonic aldehyde, renew glutathione, catalase.

Results of the study. Patients who were evaluated by Forrest classification type IIA had both a disorder of redox system and hemostasis system balance, caused by a violation of synthesis of its factors. This contributes to the occurrence of bleeding recurrence. The results of redox system together with the criteria for hemostasis condition can be used to predict the recurrence of ulcer bleeding. Medicinal measures need to be adjusted, and antioxidants together with hepatic protectors to be prescribed.

Conclusions: 1. Patients with UB recurrence have an excessive activation of lipoperoxidation, low level of basic proteins, decrease in functional capacity of antioxidant mechanisms and hemostasis system imbalance, caused by a violation of synthesis of its factors.

2. Characteristic measurement of peroxidation activity, antioxidant mechanisms and criteria of hemostasis system is essential to take into account while predicting UB recurrence.

3. In case of UB one should add to the medication management those means that inhibit the activity of lipid oxidation and contribute to the restoration of synthesis processes of hemostasis factors.

Keywords: ulcer bleeding, redox reactions, hemostasis, recurrence prediction, treatment.

Стаття надійшла в редакцію 02.07.2018 р..