

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЧУХРІЄНКО АЛЛА ВІКТОРІВНА

УДК 616.33/.34-002.44-005.1-089-053.88

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВИХ КРОВОТЕЧ З ВЕРХНІХ
ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ЛІТНІХ ХВОРИХ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Алла Чухрієнко

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, Трофімов Микола
Володимирович

Дніпро – 2022

АНОТАЦІЯ

Чухрієнко А. В. Особливості лікування виразкових кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у літніх хворих. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з медицини за спеціальністю 222 «Медицина», галузь знань 22 «Охорона здоров'я». – Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2022.

Робота виконана на базі Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради і Дніпровського державного медичного університету протягом 2019 – 2022 років, присвячена особливостям діагностики та лікування виразкових кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у літніх хворих.

Мета роботи: удосконалення діагностично-лікувальної тактики у категорії літніх пацієнтів з виразковими шлунково-кишковими кровотечами на фоні гострого коронарного синдрому за рахунок розроблення шкали прогнозування виникнення рецидиву кровотечі на основі дослідження основних клініко-імунологічних показників.

В основу роботи покладено результати клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження, власних спостережень консервативного та хірургічного лікування хворих.

В дисертаційній роботі проаналізовані результати ретроспективного когортного ($n = 609$) та проспективного ($n = 85$) досліджень. Основна група ($n = 35$) включала хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки на фоні гострого коронарного синдрому (ГКС). Залежно від виду терапії, направленої на лікування фонової патології, пацієнти були розподілені на підгрупу А ($n = 20$), які приймали моноантитромбоцитарну терапію (МАТ) та підгрупу Б ($n = 15$), які приймали подвійну антитромбоцитарну терапію (ПАТ). 50 пацієнтів групи порівняння (контролю) – без гострої серцево-судинної патології, які не приймали

антитромбоцитарну терапію. Статистично значущих гендерних розбіжностей між групами не було виявлено ($p = 0,984$).

Значних відмінностей у динаміці досліджуваних показників, а саме інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) та фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) в основній групі хворих не встановлено. Рівень останніх був різко знижений при госпіталізації, нормалізації на 3-тю та 7-му добу не спостерігалось. Так, залежно від ступеня крововтрати у підгрупі А рівень ФНП- α коливався від $2,87 \pm 0,08$ пг/мл до $4,16 \pm 1,17$ пг/мл та від $3,71 \pm 0,51$ пг/мл до $3,26 \pm 0,18$ пг/мл на першу та сьому добу відповідно при малому та середньому ступенях крововтрати відповідно ($p > 0,05$). Залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу у даній підгрупі спостерігалось незначне зниження рівня ФНП- α від $3,48 \pm 0,48$ пг/мл до $3,20 \pm 0,19$ пг/мл при високому ризику рецидиву кровотечі (F II), а при стабільному гемостазі (F III) було підвищення останнього від $3,28 \pm 0,27$ пг/мл до $4,44 \pm 1,33$ пг/мл на першу та сьому добу відповідно ($p > 0,05$). У підгрупі Б рівень ФНП- α коливався від $5,17 \pm 0,61$ пг/мл до $4,53 \pm 0,41$ пг/мл та від $5,43 \pm 0,82$ пг/мл до $4,67 \pm 0,65$ пг/мл – при великій та масивній крововтратах. Залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу також не визначалось виразної динаміки – показник був у межах від $5,95 \pm 0,78$ пг/мл до $4,28 \pm 0,43$ пг/мл ($p > 0,05$).

Щодо динаміки ІЛ-4 в сироватці крові хворих підгруп А та Б – показник був різко знижений та коливався від $1,36 \pm 0,07$ – $3,04 \pm 1,08$ пг/мл до $1,42 \pm 0,10$ – $2,71 \pm 1,48$ пг/мл в першу та сьому добу відповідно ($p > 0,05$).

Інша картина визначалася при дослідженні інтерлейкіну-6 (ІЛ-6). Залежно від ступені крововтрати у підгрупі А останній був у межах від $4,87 \pm 0,24$ пг/мл до $8,46 \pm 1,70$ пг/мл та від $10,87 \pm 2,5$ пг/мл до $8,59 \pm 1,16$ пг/мл – при малій та середній ступені крововтрати на першу та сьому добу відповідно ($p > 0,05$). У підгрупі Б при великій крововтраті показник коливався від $34,67 \pm 1,78$ пг/мл до $19,22 \pm 2,87$ пг/мл ($p > 0,05$), при масивній крововтраті – від $35,79 \pm 2,08$ пг/мл до $20,30 \pm 2,82$ пг/мл ($p < 0,01$). У підгрупі А у випадку високого ризику рецидиву кровотечі (F II) даний показник був у межах від $8,32 \pm 1,86$ пг/мл до $8,90 \pm 0,98$ пг/мл, а при стабільному гемостазі (F III) – від $9,82 \pm 4,32$ пг/мл до $7,71 \pm 2,32$ пг/мл ($p > 0,05$). У підгрупі Б

спостерігалася виразна динаміка ІЛ-6 в сироватці крові від $36,54 \pm 1,61$ пг/мл до $21,81 \pm 2,62$ пг/мл – при ендоскопічних ознаках активної кровотечі (F I), та від $33,87 \pm 2,01$ пг/мл до $17,77 \pm 2,95$ пг/мл – при F II ($p < 0,01$). Залежно від розміру дефекту у підгрупі А даний показник коливався від $12,38 \pm 4,51$ пг/мл до $7,56 \pm 1,76$ пг/мл ($p > 0,05$). А у підгрупі Б динаміка останнього була від $35,15 \pm 1,31$ пг/мл до $19,65 \pm 1,99$ пг/мл на першу та сьому добу відповідно ($p < 0,01$).

Рівень high sensitive С-реактивного білка (hs СРБ) у всіх хворих з виразковими шлунково-кишковими кровотечами на фоні ГКС коливався від 4 мг/л до 84 мг/л та складав у середньому за медіанним значенням 36,0 (10,0; 77,0) мг/л, на сьому – 24,0 (18,0; 38,0) мг/л. Були визначені статистично значущі розбіжності за рівнем hs СРБ за видом терапії при усіх трьох обстеженнях. Стосовно тропоніну Т – спостерігалось підвищення його в 32,5 рази на першу добу та в 23,5 рази на сьому добу ($p < 0,010$).

Визначення значущості усіх досліджених у роботі імунологічних, біохімічних показників щодо здатності прогнозування розвитку рецидиву шлунково-кишкової кровотечі у пацієнтів на фоні ГКС проводилося за допомогою ROC-аналізу. Отримані статистично значущі рівні прогностичної здатності для ендоскопічного гемостазу за Forrest, hs СРБ ($r_s = 0,34$; $p = 0,048$) та тропоніну Т ($r_s = 0,67$; $p = 0,002$) на першу добу обстеження, що є підтвердженням доцільності розробки прогностичної моделі саме за цими параметрами. Вибір даних показників можемо підтвердити також наявністю рангового кореляційного зв'язку між рівнями ІЛ-6 і рівнем тропоніну Т ($r_s = 0,34$, $p = 0,001$); ІЛ-6 і рівнем hs СРБ ($r_s = 0,50$, $p < 0,001$); ІЛ-4 і рівнем hs СРБ ($r_s = - 0,60$, $p < 0,001$); ФНП- α і рівнем hs СРБ ($r_s = - 0,32$, $p = 0,003$).

Для прогнозування розвитку рецидиву шлунково-кишкової кровотечі у пацієнтів на фоні ГКС за визначеними показниками було проведено логістичний регресійний аналіз. Дійшли висновку, що незалежно від регресійних коефіцієнтів чи предикторних змінних, передбачені кінцеві значення в даній моделі завжди будуть лежати в діапазоні від 0 до 1 (1 – є рецидив, 0 – рецидив відсутній). Якщо розрахована ймовірність матиме значення менше 0,5, то можна припустити, що у

пацієнта не буде рецидиву; в іншому випадку (ймовірність більше 0,5) передбачається настання рецидиву кровотечі. Оцінка рівняння логістичної регресії за значенням Хі-квадрат (χ^2) показала його адекватність: $\chi^2 = 13,44$ ($p = 0,004$). Частка вірного передбачення фактичної приналежності пацієнта до тієї чи іншої групи (є рецидив або немає) склала 88,57 %, що вказує на високу узгодженість реального розподілу спостережень за смертельними випадками та розподілу на підставі рівняння логістичної регресії. Загальна оцінка згоди реальних та розрахункових даних на підставі тесту Хосмера-Лемешова показала суттєвий їх збіг, оскільки $p = 0,819$ дозволяє прийняти нульову гіпотезу щодо узгодженості теоретичних та реальних результатів.

У разі неефективності консервативної терапії та методів ендоскопічного гемостазу, при «високому» (0,1 – 0,5) та «дуже високому» (більше 0,5) рівнях виникнення рецидиву кровотечі згідно розробленої шкали прогнозування, а також при виникненні рецидиву кровотечі виникає необхідність у проведенні хворим даної групи оперативного втручання. Для цього розроблено спосіб хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу шлунка та отримано патент на корисну модель № 139011 «Спосіб хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу шлунка» від 10.12.2019 р. Даний хірургічний метод із застосуванням тканинних клаптів для закривання рани, може бути використаний у невідкладній хірургії при лікуванні категорії пацієнтів з кардіоваскулярною патологією.

Наукова новизна результатів.

Науково обґрунтовано новий підхід до вирішення актуальної задачі, яка передбачала удосконалення діагностичної та лікувальної тактики ведення літніх пацієнтів зі шлунково-кишковими кровотечами виразкового генезу на фоні гострого коронарного синдрому за допомогою розробленої шкали прогнозування ризику виникнення рецидиву шлунково-кишкової кровотечі.

Підтверджена доцільність дослідження зв'язку динаміки рівня основних показників імунної системи, hs С-реактивного білка та тропоніну Т з клініко-ендоскопічною картиною.

Розширені уявлення про фактори ризику виникнення рецидивних кровотеч у представленій категорії пацієнтів за рахунок проведення статистичних досліджень (кореляційний аналіз, ROC-аналіз, обчислення показника відношення шансів).

Вперше доказано за допомогою використання рівняння логіт-регресії, що головними предикторами виникнення рецидиву шлунково-кишкової кровотечі в алгоритмі діагностично-лікувальної тактики у літніх хворих (61 – 89 років) з ГКС є стан місцевого ендоскопічного гемостазу F I – F II, тропонін T > 0, hs CRP > 63 мг/л. При високому та дуже високому ризиках розвитку рецидиву кровотечі алгоритм передбачає виконання оперативного втручання за удосконаленою методикою хірургічного лікування кровоточивої виразки.

Практичне значення одержаних результатів.

Визначено головні критерії для визначення діагностично-лікувальної тактики у пацієнтів з виразковими шлунково-кишковими кровотечами на фоні гострого коронарного синдрому.

Запропоновано шкалу прогнозування ризику виникнення рецидиву шлунково-кишкових кровотеч у даної категорії пацієнтів.

Розроблено та доведено доцільність алгоритму проведення діагностики та вибору методу лікування у літніх хворих з виразковими шлунково-кишковими кровотечами на фоні гострого коронарного синдрому.

Розроблено та впроваджено в клінічну практику удосконалений спосіб хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу шлунка та отримано Патент на корисну модель № 139011 від 10.12.2019 р., доведена його ефективність.

Розроблений алгоритм діагностично-лікувальної тактики у категорії літніх пацієнтів направлений на поліпшення результатів лікування групи пацієнтів з високим оперативним та анестезіологічним ризиком. Отримані дані є доцільними для використання у практичній діяльності лікарів – хірургів та у навчальному процесі на кафедрах хірургії.

Ключові слова: шлунково-кишкова кровотеча, гострий коронарний синдром, хірургічне лікування, імунологічні показники, тропонін T, шкала, серце,

метаболический синдром, логит-регрессия, хирургические малоинвазивные операции, послеоперационный период, воспаления, диагностика, оперативное лечение, Forrest.

ANNOTATION

Chukhriienko A. Features of treatment of ulcerative bleeding from the upper gastrointestinal tract in elderly patients. - Qualifying scientific work on the right of the manuscript.

Dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy in Medicine, specialty 222 "Medicine", field of knowledge 22 "Health Care". – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2022.

The work was carried out at the "Clinical Emergency Medical Care Hospital", Dnipro and the Dnipro State Medical University during 2019 – 2022 and is dedicated to the features of the treatment of ulcerative bleeding from the upper parts of the gastrointestinal tract in elderly patients.

The purpose of the work: improvement of diagnostic and treatment tactics in the category of elderly patients with ulcerative gastrointestinal bleeding against the background of acute coronary syndrome due to the development of a scale for predicting the occurrence and recurrence of gastrointestinal bleeding based on studying the main clinical and immunological indicators.

The dissertation work is based on the results of my own observations of conservative and surgical treatment, clinical, laboratory and instrumental methods of patients' examination.

The scientific work analysed the results of a retrospective cohort (n = 609) and a prospective (n = 85) study. The main group (n = 35) included patients diagnosed with peptic ulcer disease of the stomach and duodenum against the background of acute coronary syndrome (ACS). Depending on the type of therapy directed at the treatment for acute coronary syndrome, patients were divided into subgroup A (n = 20), who received monoantiplatelet therapy, and subgroup B (n = 15), who received dual antiplatelet therapy. There were also 50 patients of the comparison group (control) – without acute cardiovascular pathology, who did not receive antiplatelet therapy. No statistically significant gender differences were found between the groups (p = 0,984).

There were no significant differences in the dynamics of the studied indicators, namely interleukin-4 (IL-4) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the group of patients. The level of the latter was sharply reduced during hospitalization, normalization was not observed on the 3rd and 7th day. Thus, depending on the degree of blood loss in subgroup A, the level of TNF- α increased from $2,87 \pm 0,08$ pg/ml to $4,16 \pm 1,17$ pg/ml and ranged from $3,71 \pm 0,51$ pg/ml to $3,26 \pm 0,18$ pg/ml on the first and seventh days, respectively, at low and medium degrees of blood loss ($p > 0,05$). Depending on the state of local endoscopic hemostasis in subgroup A, a slight decrease in the level of TNF- α was observed from $3,48 \pm 0,48$ pg/ml to $3,20 \pm 0,19$ pg/ml at a high risk of recurrent bleeding (F II), and at F III level increase from $3,28 \pm 0,27$ pg/ml to $4,44 \pm 1,33$ pg/ml on the first and seventh days, respectively ($p > 0,05$). In subgroup B the level of TNF- α ranged from $5,17 \pm 0,61$ pg/ml to $4,53 \pm 0,41$ pg/ml and $5,43 \pm 0,82$ pg/ml to $4,67 \pm 0,65$ pg/ml - with large and massive blood loss. Depending on the state of local endoscopic hemostasis, no significant dynamics were determined either – the indicator ranged from $5,95 \pm 0,78$ pg/ml to $4,28 \pm 0,43$ pg/ml ($p > 0,05$).

Regarding the dynamics of IL-4 in the blood serum of patients in subgroups A and B, the indicator was sharply reduced and ranged from $1,36 \pm 0,07$ – $3,04 \pm 1,08$ pg/ml to $1,42 \pm 0,10$ – $2,71 \pm 1,48$ pg/ml on the first and seventh days, respectively ($p > 0,05$).

A different result was determined when studying interleukin-6 (IL-6). Depending on the degree of blood loss in subgroup A $4,87 \pm 0,24$ pg/ml to $8,46 \pm 1,70$ pg/ml and $10,87 \pm 2,5$ pg/ml to $8,59 \pm 1,16$ pg/ml - with a small and medium degree of blood loss on the first and seventh days ($p > 0,05$). In subgroup B, with large blood loss, the indicator ranged from $34,67 \pm 1,78$ pg/ml to $19,22 \pm 2,87$ pg/ml ($p > 0,05$), with massive blood loss – from $35,79 \pm 2,08$ pg/ml to $20,30 \pm 2,82$ pg/ml ($p < 0,01$). In subgroup A – in the case of F II $8,32 \pm 1,86$ pg/ml to $8,90 \pm 0,98$ pg/ml, F III – $9,82 \pm 4,32$ pg/ml to $7,71 \pm 2,32$ pg/ml ($p > 0,05$). In subgroup B, there were a distinct dynamics of IL-6 in the blood serum from $36,54 \pm 1,61$ pg/ml to $21,81 \pm 2,62$ pg/ml - with Forrest I, $33,87 \pm 2,01$ pg/ml to $17,77 \pm 2,95$ pg/ml - with F II ($p < 0,01$). Depending on the size of the defect in subgroup A, interleukin-6 ranged from $12,38 \pm 4,51$ pg/ml to $7,56 \pm 1,76$ pg/ml ($p > 0,05$). In subgroup

B, the dynamics of interleukin-6 was $35,15 \pm 1,31$ pg/ml to $19,65 \pm 1,99$ pg/ml on the first and seventh days, respectively ($p < 0,01$).

The level of hs CRP in all patients with ulcerative gastrointestinal bleeding on the background of ACS ranged from 4 mg/l to 84 mg/l and was on average 36,0 (10,0; 77,0) mg/l according to the median value, on the seventh day – 24,0 (18,0; 38,0) mg/l. Statistically significant differences in the level of hs CRP by type of therapy were determined in all three examinations. Regarding troponin T, it increased by 32,5 times on the first day and by 23,5 times on the seventh day ($p < 0,010$).

Determination of the significance of all immunological and biochemical indicators studied in the work in terms of the ability to predict the development of recurrence of gastrointestinal bleeding in patients with ACS was carried out using ROC analysis. Statistically significant levels of predictive ability for endoscopic hemostasis according to Forrest, hs C-reactive protein ($r_s = 0,34$; $p = 0,048$) and troponin T ($r_s = 0,67$; $p = 0,002$) on the first day of examination were obtained, which are confirmations of a feasibility to develop a predictive model with these parameters. The choice of these indicators can be confirmed by the presence of a rank correlation, namely between the levels of IL-6 and the level of troponin T ($r_s = 0,34$, $p = 0,001$); IL-6 and the level of hs CRP ($r_s = 0,50$, $p < 0,001$); IL-4 and the level of hs CRP ($r_s = - 0,60$, $p < 0,001$); TNF- α and the level of hs CRP ($r_s = - 0,32$, $p = 0,003$).

To predict the development of recurrence of gastrointestinal bleeding in patients on the background of ACS, a logistic regression analysis was performed based on the specified indicators. Regardless of the regression coefficients or predictors (x) value, the final values (y) in this model will always lie in the range from 0 to 1 (1 – there is a relapse, 0 – there is no relapse). If the calculated probability is less than 0,5, it can be assumed that the patient will not have a relapse; otherwise (probability greater than 0,5), recurrence of bleeding is expected. Evaluation of the logistic regression equation by the value of Chi-square (χ^2) showed its adequacy: $\chi^2 = 13,44$ ($p = 0,004$). The share of correct prediction of the patient's actual membership in one or another group (with or without relapse) was 88,57 %, which indicates a high agreement between the real distribution of observations of fatal cases and the distribution based on the logistic regression equation. The overall

assessment of the agreement of real and calculated data based on the Hosmer-Lemeshov test showed their significant coincidence, since $p=0,819$, which allows us to accept the null hypothesis regarding the agreement of theoretical and real results.

In the case of ineffectiveness of conservative therapy and methods of endoscopic hemostasis, in the event of recurrence of bleeding, it is necessary for patients of this group to undergo surgical intervention. For this, a method of surgical treatment of a bleeding ulcer of the pylorobulbar part of the stomach was developed and patent for a utility model № 139011 “Method of surgical treatment of bleeding ulcer in the pylorobulbar part of stomach” dated 10.12.2019 was obtained. This surgical method with the use of tissue flaps to close the wound can be used in emergency surgery in the treatment of patients with cardiovascular pathology.

Scientific novelty of the results.

A new approach to solving the current problem was scientifically substantiated, which involved improving the diagnostic and treatment tactics of managing elderly patients with gastrointestinal bleeding of ulcer genesis against the background of acute coronary syndrome using a developed scale for predicting the risk of recurrence of gastrointestinal bleeding.

The feasibility of studying the relationship between the dynamics of the main indicators of the immune system, hs C-reactive protein and troponin T with the clinical and endoscopic picture has been confirmed.

Expanded understanding of the risk factors for the occurrence of recurrent bleeding in the presented category of patients due to statistical studies (correlation analysis, ROC analysis, calculation of the odds ratio indicator).

For the first time, it was proved using the logit-regression equation that the main predictors of recurrence of gastrointestinal bleeding in the algorithm of diagnostic and therapeutic tactics in elderly patients (61 – 89 years old) with ACS are the state of local endoscopic hemostasis F I – F II, troponin T > 0, hs CRP > 63 mg/l. With high and very high risks of recurrence of bleeding, the algorithm provides for surgical intervention according to the improved surgical treatment of bleeding ulcers.

Practical significance of the obtained results.

The main criteria for determining diagnostic and therapeutic tactics in patients with ulcerative gastrointestinal bleeding against the background of acute coronary syndrome have been determined.

A scale for predicting the risk of recurrence of gastrointestinal bleeding in this category of patients is proposed.

The feasibility of the algorithm for conducting diagnostics and choosing a treatment method in elderly patients with ulcerative gastrointestinal bleeding against the background of acute coronary syndrome has been developed and proven.

An improved method of surgical treatment of a bleeding ulcer of the pylorobulbar department of the stomach has been developed and implemented into clinical practice, and a utility model patent № 139011 dated 12.10.2019 has been obtained, its effectiveness has been proven.

The developed algorithm of diagnostic and therapeutic tactics in the category of elderly patients is aimed at improving the results of treatment of a group of patients with a high operative and anesthetic risk. The obtained data are appropriate for use in the practical activities of doctors and surgeons and in the educational process at departments of surgery.

Key words: gastrointestinal bleeding, acute coronary syndrome, surgical treatment, immunological indicators, troponin T, scale, heart, metabolic syndrome, logit regression, surgical minimally invasive operations, postoperative period, inflammation, diagnosis, operative treatment, Forrest.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Трофімов НВ, Крышень ВП, Баранник СИ, Чухриєнко АВ, Чабаненко ГН, Гайтеров АН. Клинико-статистические аспекты течения желудочно-кишечных кровотечений у больных с патологией сердечно-сосудистой системы. Медичні перспективи. 2019;1:35-39. doi.org/10.26641/2307-0404.2019.1.162176 (дисертантом особисто здійснено аналіз науково-медичної інформації, проаналізовано та систематизовано клінічні дані, сформульовано висновки)
2. Трофімов НВ, Крышень ВП, Чухриєнко АВ, Лященко ПВ. Хирургическая тактика при лечении желудочно-кишечных кровотечений язвенной этиологии у больных патологией сердечно-сосудистой системы. Харківська хірургічна школа. 2019;5-6:16-20. doi.org/10.37699/2308-7005.5-6.2019.0 (дисертантом запропонована ідея, розроблено методологічні основи, зібрано, проаналізовано дані)
3. Trofimov M, Kryshen V, Kudryavtseva V, Chukhriienko A, Lyaschenko P, Garonov I. Clinical features of gastrointestinal ulcerative bleeding in elderly patients complicated by cardio-vascular pathology. Wiadomości Lekarskie. 2021;2:202-206. DOI: 10.36740/WLek202102105 (дисертантом зібрано дані, розроблено методологічні основи, написано висновки)
4. Трофімов МВ, Кришень ВП, Чухриєнко АВ. Особливості динаміки рівня гострофазного С-реактивного білка і його зв'язок з імунною системою організму у пацієнтів з виразковою шлунково-кишковою кровотечею з супутньою серцево-судинною патологією. Клінічна хірургія. 2021;88(3/4):35-39. DOI: 10.26779/2522-1396.2021.3-4.35 (дисертанту належить ідея, опрацьована література з даної тематики, зібрано та проаналізовано дані, написано результати та висновки).
5. Чухриєнко АВ, Трофімов МВ. Особливості динаміки гострофазного С-реактивного білка і показників імунної системи організму та їх зв'язок з клінічною картиною у пацієнтів похилого віку з виразковими шлунково-кишковими кровотечами. Харківська хірургічна школа. 2021;5-6:41-47. doi.org/10.37699/2308-

7005.5-6.2021.09 (дисертант зібрав та проаналізував клінічні дані, написав результати дослідження та висновки)

6. Trofimov NV, Chukhriienko AV, Barannyk SI, Kudryavtseva VY. Features of the body's immune system markers dynamics in elderly patients with ulcerative gastrointestinal bleeding complicated by cardiovascular system pathology. *Azerbaijan Tibb Jurnalinda*. 2021;4:109-116. DOI: 10.34921/amj.2021.4.016 (дисертант запропонував ідею публікації, брав участь у проведенні дослідження, написав результати та висновки, процював з перекладом)

7. Trofimov M, Kryshen V, Dytyatkovska Ye, Barannik S, Kravets O, Chukhriienko A, Kosynskyi O. Indicators of the cell-mediated immunity in surgical patients with gastroduodenal ulcers complicated by bleeding. *Wiadomości Lekarskie*. 2022;LXXV(1/1):107-111. DOI: 10.36740/WLek202201120 (дисертантом зібрано та проаналізовано дані, написано висновки)

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертаційної роботи

8. Трофімов НВ, Крышень ВП, Задорожный ВВ, Кузнецов ГЭ, Тарабаров СА, Чухриенко АВ. Клинический случай язвенной болезни луковицы двенадцатиперстной кишки, осложнившейся кровотечением. XI симпозиум «Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія». Курорт Коблево, 19–20 вересня 2019:60-61.

9. Trofimov N, Chukhriienko A. Cytokines sanguines-marqueurs non invasifs de la gravité des saignements gastro-intestinaux de la gendes saignements gastro-intestinaux de la genése de l'ulcère. The XXXI International Science Conference «Trends in the development of modern scientific», Vancouver, Canada, June 22 – 25, 2021:247-253.

10. Трофімов МВ, Чухрієнко АВ. Взаємозв'язок показників імунної системи організму у пацієнтів літнього віку з виразковими шлунково-кишковими кровотечами. IV International Scientific and Practical Conference Recent Scientific Investigation. Oslo, Norway, December 11-12, 2021:341-347.

11. Trofimov M, Kryshen V, Chukrienko A. Clinical statistical aspects and surgical tactics of patients with gastroduodenal ulcer bleeding (усна онлайн-доповідь). XXIV Annual Meeting. Genoa, Italy, June, 28–29, 2022.

12. Трофімов МВ, Кришень ВП, Чухрієнко АВ, винахідники. Спосіб хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу шлунка. Патент на корисну модель № 139011 Україна, 2019. (Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, вона є співвласницею ідеї способу, формулювання формули винаходу та впровадження в практичну роботу).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ANNOTATION.....	8
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	13
ЗМІСТ.....	16
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	19
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1. ШЛУНКОВО-КИШКОВІ КРОВОТЕЧІ У ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО ВІКУ З ПАТОЛОГІЄЮ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (огляд літератури).....	25
1.1. Актуальність проблеми кровотеч виразкового генезу з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у літніх хворих.....	25
1.2. Клініко-ендоскопічна характеристика перебігу виразкових кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у літніх хворих.....	30
1.3. Особливості перебігу шлунково-кишкових кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, а також вплив виду терапії фонові кардіоваскулярної патології.....	36
1.4. Характеристика показників імунної системи (інтерлейкін-4, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини- α) при гастродуоденальних кровотечах виразкового генезу.....	38
1.5. Динаміка рівня гострофазного показника high sensitive C- реактивного білка та тропоніну T як показників стану міокарду при виражених проявах гострої кардіальної патології.....	42
1.6. Сучасні підходи до лікування пацієнтів зі шлунковими кровотечами виразкового генезу залежно від терапії, направленої на лікування фонові патології серцево-судинної системи та їх результати.....	44

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	53
2.1. Загальна характеристика хворих, включених до дослідження.....	53
2.1.1. Дизайн та обсяг дослідження.....	53
2.1.2. Загальна характеристика ретроспективної групи дослідження.....	57
2.1.3. Загальна характеристика проспективної групи дослідження.....	72
2.2. Методи дослідження та обґрунтування їх використання.....	76
РОЗДІЛ 3. ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА ПРОЗАПАЛЬНОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ОРГАНІЗМУ В ТЕРАПІЇ ХВОРИХ ЗІ ШЛУНКОВО-КИШКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ ВИРАЗКОВОГО ГЕНЕЗУ НА ФОНІ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ.....	87
3.1. Загальні тенденції динаміки показників імунної системи та стану гемостазу у пацієнтів літнього віку.....	87
3.2. Особливості динаміки прозапальних показників імунної системи та їх зв'язок з основними клінічними показниками.....	98
3.3. Особливості динаміки протизапальних показників імунної системи та їх зв'язок з основними клінічними показниками.....	110
Висновки до розділу 3.....	115
РОЗДІЛ 4. ДИНАМІКА HIGH SENSITIVE C-РЕАКТИВНОГО БІЛКУ І ТРОПОНІНУ Т ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК У ХВОРИХ ЗІ ШЛУНКОВО-КИШКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ ВИРАЗКОВОГО ГЕНЕЗУ НА ФОНІ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ.....	117
4.1. Особливості динаміки high sensitive C-реактивного білка, тропоніну Т та їх зв'язок з основними клінічними показниками.....	117
4.2. Особливості взаємозв'язку high sensitive C-реактивного білка з	

показниками імунної системи – прозапальним інтерлейкіном-6 та протизапальним – інтерлейкіном-4 та їх зв'язок з основними клінічними показниками.....	127
Висновки до розділу 4.....	141
РОЗДІЛ 5. ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ТА РОЗРОБКА ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ У ХВОРИХ ЗІ ШЛУНКОВО-КИШКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ ВИРАЗКОВОГО ГЕНЕЗУ НА ФОНІ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ.....	142
5.1. Діагностично-лікувальна тактика при шлунково-кишкових кровотечах виразкового генезу у пацієнтів на фоні гострого коронарного синдрому.....	142
5.2. Прогнозування розвитку рецидиву шлунково-кишкової кровотечі у пацієнтів на фоні гострого коронарного синдрому.....	143
5.3. Консервативне лікування пацієнтів з виразковими шлунково-кишковими кровотечами на фоні гострого коронарного синдрому.....	153
5.4. Хірургічне лікування шлунково-кишкових кровотеч на фоні гострого коронарного синдрому.....	156
ВИСНОВКИ.....	164
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	166
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	167
ДОДАТОК А.....	182
ДОДАТОК Б.....	184
ДОДАТОК В.....	185
ДОДАТОК Г.....	187
ДОДАТОК Д.....	193

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АПК	–	аргоно-плазмена коагуляція
АСК	–	ацетилсаліцилова кислота
АЧР	–	активований час рекальцифікації
ВХ	–	виразкова хвороба
ГКС	–	гострий коронарний синдром
ЕГДС	–	езофагогастродуоденоскопія
ЕКГ- моніторинг	–	електрокардіографічний моніторинг
ІЛ-4	–	інтерлейкін-4
ІЛ-6	–	інтерлейкін-6
ІПП	–	інгібітори протонної помпи
ІХС	–	ішемічна хвороба серця
МАТ	–	моноантитромбоцитарна терапія
ОЦК	–	об'єм циркулюючої крові
ПАТ	–	подвійна антитромбоцитарна терапія
ФНП- α	–	фактор некрозу пухлин- α
ХІХС	–	хронічна ішемічна хвороба серця
ШВЛ	–	штучна вентиляція легень
ШКТ	–	шлунково-кишкова кровотеча
hs СРБ	–	high sensitive С-реактивний білок

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) на 2018 рік серцево-судинна патологія посідає перше місце в Україні, третє місце в Європі та є основною причиною смерті в усьому світі. Згідно з оцінками ВООЗ, щорічно через кардіоваскулярну патологію помирає 17,5 млн осіб (Шалімова АС 2020). У пацієнтів віком від 61 – 89 років найчастіше зустрічається як хронічна патологія – хронічна ішемічна хвороба серця (ХІХС), гіпертонічна хвороба (ГХ), хронічна серцева недостатність (ХСН), так і гострі – пароксизмальні порушення ритму серця та гострий коронарний синдром (ГКС) [8].

Основною причиною летальності у категорії літніх пацієнтів з виразковими шлунково-кишковими кровотечами є рецидив кровотечі, при якому відбувається дезадаптація життєво важливих систем організму [11, 12, 16]. У період за 2017-2019 роки, за даними ретроспективного дослідження на базі КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» ДМР виявлено, що у пацієнтів, котрі приймають антитромбоцитарну терапію у будь-якому режимі, спостерігається більш високий показник загальної летальності за рахунок утруднення зупинки кровотечі методами місцевого ендоскопічного гемостазу до 12,3 % у порівнянні з категорією хворих, які не приймають даний вид терапії – 8,6 %.

Методи місцевого ендоскопічного гемостазу зменшують частку операцій, проведених на висоті кровотечі, але відсутній єдиний універсальний метод. Проте, незважаючи на сучасні методи лікування за допомогою ендоскопічного гемостазу та профілактики рецидиву кровотечі, загальна летальність у пацієнтів похилого віку складає 10 – 12 %, а післяопераційна – 20 – 50 % [32, 99, 100].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри загальної хірургії ДДМУ «Удосконалення лікувально-діагностичних методів лікування хворих на гострі

хірургічні захворювання органів черевної порожнини» (№ 0115U001192 державної реєстрації, термін виконання – 2015 – 2019 рр.) та «Розробка та удосконалення методів діагностики та лікування хворих на гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини» (№ 0120U105230 державної реєстрації, термін виконання – 2020 – 2024 рр.).

Мета роботи: удосконалення діагностично-лікувальної тактики у категорії літніх пацієнтів з виразковими шлунково-кишковими кровотечами на фоні ГКС за рахунок розроблення шкали прогнозування виникнення рецидиву кровотечі на основі дослідження основних клініко-імунологічних показників.

Завдання роботи.

1. Дослідити результати лабораторних та інструментальних методів діагностики хворих зі шлунково-кишковими кровотечами та встановити відносні ризики виникнення рецидивних кровотеч на фоні ГКС порівняно з ХІХС.

2. Оцінити ефективність методів лікування шлунково-кишкових кровотеч на фоні ГКС, ХІХС у даної групи пацієнтів.

3. Визначити динаміку рівня імунологічних показників крові (ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α) при шлунково-кишкових кровотечах на фоні ГКС залежно від виду антитромбоцитарної терапії на момент госпіталізації, третю та сьому добу перебування в стаціонарі.

4. Дослідити динаміку hs СРБ та тропоніну Т у пацієнтів з виразковими гастродуоденальними кровотечами на фоні ГКС на момент госпіталізації, третю та сьому добу перебування в стаціонарі.

5. Удосконалити діагностичну та лікувальну тактику пацієнтів з виразковими шлунково-кишковими кровотечами на фоні ГКС.

Об'єкт дослідження: шлунково-кишкова кровотеча виразкового генезу у літніх хворих на фоні ГКС.

Предмет дослідження: динаміка рівня ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α , hs СРБ, тропоніну Т та їх зв'язок з основними клініко-ендоскопічними показниками.

Методи дослідження: клінічні (огляд, антропометричні дослідження); лабораторні (загальний аналіз крові, коагулограма, hs СРБ, тропонін Т, ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α); інструментальні (ЕГДС); методи медико-статистичного аналізу.

Наукова новизна результатів.

Науково обґрунтовано новий підхід до вирішення актуальної задачі, яка передбачала удосконалення діагностичної та лікувальної тактики ведення літніх пацієнтів зі шлунково-кишковими кровотечами виразкового генезу на фоні гострого коронарного синдрому за допомогою розробленої шкали прогнозування ризику виникнення рецидиву шлунково-кишкової кровотечі.

Підтверджена доцільність дослідження зв'язку динаміки рівня основних показників імунної системи, hs С-реактивного білка та тропоніну Т з клініко-ендоскопічною картиною.

Розширені уявлення про фактори ризику виникнення рецидивних кровотеч у представленій категорії пацієнтів за рахунок проведення статистичних досліджень (кореляційний аналіз, ROC-аналіз, обчислення показника відношення шансів).

Вперше доказано за допомогою використання рівняння логіт-регресії, що головними предикторами виникнення рецидиву шлунково-кишкової кровотечі в алгоритмі діагностично-лікувальної тактики у літніх хворих (61 – 89 років) з ГКС є стан місцевого ендоскопічного гемостазу F I – F II, тропонін Т > 0, hs СРБ > 63 мг/л. При високому та дуже високому ризиках розвитку рецидиву кровотечі алгоритм передбачає виконання оперативного втручання за удосконаленою методикою хірургічного лікування кровоточивої виразки.

Практичне значення одержаних результатів.

Визначено головні критерії для визначення діагностично-лікувальної тактики у пацієнтів з виразковими шлунково-кишковими кровотечами на фоні гострого коронарного синдрому.

Запропоновано шкалу прогнозування ризику виникнення рецидиву шлунково-кишкових кровотеч у даної категорії пацієнтів.

Розроблено та доведено доцільність алгоритму проведення діагностики та вибору методу лікування у літніх хворих з виразковими шлунково-кишковими кровотечами на фоні гострого коронарного синдрому.

Розроблено та впроваджено в клінічну практику удосконалений спосіб хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу шлунка та отримано Патент на корисну модель № 139011 від 10.12.2019 р., доведена його ефективність.

Розроблений алгоритм діагностично-лікувальної тактики у категорії літніх пацієнтів направлений на поліпшення результатів лікування групи пацієнтів з високим оперативним та анестезіологічним ризиком. Отримані дані є доцільними для використання у практичній діяльності лікарів – хірургів та у навчальному процесі на кафедрах хірургії.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною роботою, в якій автором самостійно проведений патентний і літературний пошук. Спільно з науковим керівником д.мед.н., професором М.В. Трофімовим сформульовано цілі і завдання дослідження, розроблено основні теоретичні і практичні положення дисертаційної роботи, визначено алгоритм застосування шкали для прогнозування виникнення рецидиву шлунково-кишкових кровотеч у літніх хворих та використання способу хірургічного лікування даної категорії пацієнтів. Автор брала участь в усіх дослідженнях та операціях в якості асистента. Разом з науковим керівником було сформульовано висновки і практичні рекомендації. У спільних надрукованих роботах автору належить більш, ніж 75,0 % ідей. Співавторство інших дослідників у наукових роботах, опублікованих за матеріалами дисертації, полягало у консультативній допомозі та участі в діагностично-лікувальному процесі. Лабораторні показники визначалися на базі лабораторії КНП «КЛШМД» ДМР та ТОВ «Аптеки медичної академії» (ліцензія МОЗ України № 30011521). Самостійно виконаний статистичний аналіз, який згодом перевірений головним фахівцем по статистичній обробці даних ДДМУ та видано експертний висновок про достовірність проведення статистичного аналізу.

Апробація результатів дисертації. Основні положення й висновки дослідження доповідалися та обговорювалися на таких з'їздах, конгресах і конференціях: XI симпозиум «Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія». Курорт Коблево, 19 – 20 вересня, 2019; The XXXI International Science Conference «Trends in the development of modern scientific». Vancouver, Canada, June 22 – 25, 2021; IV International Scientific and Practical Conference Recent Scientific Investigation. Oslo, Norway, December 11 – 12, 2021; Clinical statistical aspects and surgical tactics of patients with gastroduodenal ulcer bleeding (усна онлайн-доповідь). XXIV Annual Meeting. Genoa, Italy, June 28 – 29, 2022.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, у тому числі 7 статей, з яких 4 – у фахових наукових виданнях України, 3 – в іноземних, внесених до реєстру Scopus (Польща; Азербайджан), 3 тез доповідей у матеріалах наукових конференцій та 1 усна онлайн-доповідь на XXIV Annual Meeting. Genoa, Italy.

Обсяг та структура дисертаційної роботи. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, трьох розділів власних досліджень, узагальнення та аналізу отриманих результатів, висновків, списку використаних літературних джерел, що включає 114 джерел (латиницею 55 , кирилицею 59) та 4 додатків. Робота викладена на 194 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 34 таблицями та 32 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ШЛУНКОВО-КИШКОВІ КРОВОТЕЧІ У ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО ВІКУ З
ПАТОЛОГІЄЮ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ.
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

(огляд літератури)

1.1. Актуальність проблеми кровотеч виразкового генезу з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у літніх хворих

Перша інформація про ураження слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у літніх хворих на фоні патології серцево-судинної системи з'явилася майже 200 років тому. Англійський вчений Swan J. в 1823 році вперше вставив зв'язок між наявністю гастродуоденальних виразок, ускладнених кровотечею та тяжким станом хворих [1].

Перша міжнародна робоча група з дослідження шлунково-кишкових та серцево-судинних ефектів нестероїдних протизапальних препаратів та антиагрегантів (2008 р.) провела розподіл всіх пацієнтів на групи високого і низького рівня ризику розвитку ерозивно-виразкових гастропатій. До представників високого ризику віднесли пацієнтів, вік котрих 70 років і вище; наявність в анамнезі ускладненої чи неускладненої, але з клінічним проявом виразки; прийом антиагрегантів та антикоагулянтів. При поєднанні двох і більше вищевказаних факторів можливість розвитку ерозивно-виразкових уражень збільшується вдвічі. У великому відсотку випадків (до 75 – 90 % за даними різних авторів) вони ускладнюються шлунково-кишковими кровотечами.

Таким чином, віковий фактор було винесено на перше місце в групі з високим ризиком розвитку не дарма. В процесі старіння відмічаються незворотні зміни у слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки. У результаті скорочення площі капілярного русла розвивається схильність до гіпоксії.

Спостерігається атрофія нервового апарату та дегенерація м'язових волокон. Встановлено дифузне зниження кількості трубчатих залоз і секреторних клітин. Порушується рівень нейтральних мукополісахаридів, які відіграють важливу роль як фактор захисту слизової оболонки шлунка. В головних клітинах значно зменшується вміст пепсинових гранул, а в складі шлункового соку більш виражено знижуються кислі компоненти. Король Я.А., Бохонко Р.Л встановили закономірності вікових змін в різноманітних клітинних структурах організму. Вони відмічали в осіб похилого віку атрофію нормальних тканин і заміну їх гіпертрофованою сполучною тканиною. Не дивлячись на злужування середовища, в просвіті шлунка спостерігали пряму залежність частоти виникнення ерозивно-виразкових уражень слизової, пов'язану зі зниженням захисних функцій організму [2, 3].

Виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки на даний час є актуальною проблемою охорони здоров'я у світі. Частота її становить близько 100 випадків на 100 000 населення щорічно [4]. У розвинутих країнах гострі шлунково-кишкові кровотечі (ГШКК) є причиною 103 000 – 172 000 випадків госпіталізацій – у Великобританії, 250 000 – 300 000 випадків – у США. В Європі – від 48 до 147 пацієнтів на 100 000 населення звертаються до стаціонарів з ознаками ГШКК. При цьому спостерігається тенденція росту числа пацієнтів літнього віку та складає 30 – 35 % загального числа пацієнтів, також зберігається значна гендерна диспропорція: частіше розвивається ГШКК у чоловіків (в 2,5 – 3 рази) відносно жінок відповідного віку, проте рівень смертності не має гендерних відмінностей. У більшості хворих на виразкову хворобу, ускладнену кровотечею, виразковий анамнез – 54,2 – 71,2% та тривалість складає від 5 до 10,7 років. Великий відсоток простежуваності «виразкового анамнезу» говорить про те, що кровотеча характерна для більш пізніх стадій розвитку захворювання [5].

Кількість госпіталізованих в стаціонар з менш, ніж добовою давністю приблизно дорівнює кількості хворих, котрі мають більш довгий період захворюваності – 24,4 – 62 % та 38 – 74,6 % відповідно. Великий відсоток пізньої госпіталізації хворих пояснюється низькою санітарною освіченістю населення.

Особливо пацієнти літнього віку, котрі визначають перші ознаки захворювання проявою супутніх кардіоваскулярної патології, хвороб легень і т.д [6].

За даними Трофімова М.В., Кришеня В.П. в Україні частота шлунково-кишкових кровотеч збільшилась на 40 %, щороку кількість хворих збільшується на 40 000 – 50 000, післяопераційна летальність становить 7 – 30 %, особливо у пацієнтів похилого та старечого віку. Кровотечі з верхніх відділів травного каналу становлять близько 90 % всіх випадків ГШКК [7].

За даними ВООЗ та відповідно до результатів досліджень останніх років показано, що на сьогодні значно збільшилась кількість людей похилого віку, зросла тривалість життя у всьому світі.

За даними Колеснікової О.В., Радченко А.О. в Туреччині літні люди становлять 7,8 % від усього населення країни, у Німеччині – 21, 5%, у США – 14,5 % (порівняно з 10 % у 70-х роках минулого століття), в Україні – 16,3 %. Головною ознакою старіння людини є прогресуюча втрата фізіологічної цілісності, що призводить до порушень функцій організму. Саме тому вік є важливим предиктором багатьох захворювань, серед яких перше місце посідають захворювання серцево-судинної системи. Особливу перевагу в дослідженні прогностичної значущості факторів кардіоваскулярного ризику мають дослідження на контингенті осіб старших вікових груп, оскільки найбільша поширеність серцево-судинних захворювань і факторів ризику, що ускладнюють їх перебіг спостерігається у осіб літнього віку [8].

В розвинутих країнах Європи частота виникнення гострого коронарного синдрому становить 66 – 77 на 100 000 населення на рік з рівнем госпітальної летальності 6 – 14 %. Фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніша тахіаритмія, ризик виникнення якої протягом життя становить 25 %, і переважно це порушення ритму з'являється у похилому віці. Результати багатоцентрових досліджень підтверджують, що поширеність ФП подвоюється в кожній віковій групі до 60 – 69 років та є максимальною у віковій групі 70 – 79 років [9]. Згідно статистичних даних, в Україні понад 1,5 млн пацієнтів з ФП. Результати епідеміологічного дослідження, проведеного в ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.

Стражеска» показали, що стандартизований показник поширеності ФП у міській популяції населення України становить 2,5 %. Що стосується стенокардій, то загальна захворюваність на стенокардію та інфаркт міокарду в Україна зросла у 2014 році порівняно із 1996 р. у 2,5 рази та на 96,4 % відповідно і стрімко продовжує зростати. До 2025 року прогнозовано поширеність стенокардії та інфаркту міокарду зросте на 73,5 % та 24,5 % відповідно. За даними вітчизняних дослідників, до 40 % хворих на ішемічну хворобу серця мають ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, а в 62,7 % пацієнтів з гастродуоденальними кровотечами виразкового генезу діагностуються супутні захворювання серцево-судинної системи [10]. Виразкові ураження шлунку та дванадцятипалої кишки являються найбільш частими (70,3 – 81,5 %) причинами кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у літніх хворих із патологією серцево-судинної системи на фоні прийому антикоагулянтів залежно від виду терапії за даними Bang C., Peterson J. [11, 12].

Прийом ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у низьких дозах вдвічі збільшує ризик виникнення шлунково-кишкових кровотеч. За даними популяційних досліджень, шлунково-кишкові кровотечі щорічно реєструють у 1,2 % хворих. У пацієнтів із ВХ або шлунково-кишковими кровотечами в анамнезі значно зростає ризик ускладнень на тлі прийому низьких доз АСК. Визначено, що низькі дози АСК у поєднанні з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) або коксибами в 10 разів збільшують ризик розвитку виразкових ускладнень порівняно з прийомом тільки НПЗП або низьких доз АСК. Подвійна антитромбоцитарна терапія у 2 – 3 рази збільшує ризик виникнення кровотечі порівняно з прийомом лише АСК [13].

За останні 10 років завдяки бурхливому розвитку ендоскопічних методів у світі спостерігається зниження загальної кількості оперативних втручань при виразковій хворобі, але це стосується тільки в більшості випадків відстрочених та планових операцій. Незважаючи на розвиток та удосконалення методів лікувальної ендоскопії, зберігаються достатньо високі показники загальної летальності в даній групі пацієнтів – 11 – 60 %. За даними багатьох авторів, в Україні останні 5 років зареєстровано високий показник загальної летальності, який не має тенденції до зниження при рецидиві кровотечі – 20 – 40 % [19, 36, 99]. У Великобританії даний

показник становить 10% – 14 %. Щодо країн Азії, ризик кровотечі виразкового генезу у пацієнтів до 50 років складає 11 – 13 %, а у віці 60 років і більше – до 24 %. Загальна летальність у даній категорії пацієнтів у середньому від 15,2 до 50,0 % [37, 39, 91].

Cheng H., Матвійчук Б.О. встановили, що повторні кровотечі трапляються у 8 – 15 % пацієнтів з виразковою хворобою шлунка та збільшують смертність у 2 – 5 разів. Метою рутинної ендоскопії другого погляду, виконаної протягом 24 годин після первинного ендоскопічного гемостазу, є лікування стигм пептичної виразкової кровотечі попередньо до розвитку симптомів кровотечі [14, 15].

За результатами Trawick E.P., Yachimski P.S. (2012), у більшості хворих (79,5 %) спостерігається середнього та тяжкого ступеня (втрата більш, ніж 20 – 30 % об'єму циркулюючої крові – ОЦК), які у 81,1 % випадків супроводжуються клінічними ознаками геморагічного шоку [16].

Система центральної гемодинаміки є однією з перших, яка реагує на зміни ОЦК і зниження венозного повернення у хворих зі шлунково-кишковими кровотечами виразкового генезу. Внаслідок масивної крововтрати в організмі пацієнта розвиваються патологічні зміни, одними із важливих є зменшення ОЦК, тобто гіповолемія, падіння артеріального тиску з подальшим розвитком стійкої гіпотонії, гіпоксії, ДВС-синдрому, поява ознак поліорганної недостатності та метаболічного ацидозу. Закономірно, що захисною реакцією організму про кровотечі є підвищення гемостатичного потенціалу крові – гіперкоагуляція, яка впливає на встановлення гемостазу.

Консервативне лікування та методи місцевого ендоскопічного гемостазу привели до витіснення хірургічних методів, особливо в країнах ЄС, проте повністю знайти рішення для подолання цієї проблеми лише консервативними та мініінвазивними методами не вдається. В наш час спостерігається досить велика кількість пацієнтів, лікування котрих не дає довгоочікуваного результату. Виконані інтервенції проводяться на тлі профузної кровотечі, при якій відбувається дезадаптація життєво важливих систем організму, супроводжується високою

післяопераційною летальність, яка, за даними багатьох авторів сягає 8,1 – 60,5 % при масивній крововтраті [17, 18].

На даному етапі розвитку лікування хворих із шлунково-кишковими кровотечами неможливе без застосування езофагогастродуоденоскопічного дослідження. Але з усього вищевказаного не можна зробити однозначного висновку щодо шлунково-кишкових кровотеч у хворих з кардіоваскулярною патологією, його розповсюдження та загальних аспектів діагностики та лікування. Наступний розділ літературного огляду присвячений клініко-ендоскопічним характеристикам перебігу шлунково-кишкової кровотечі виразкового генезу.

1.2. Клініко-ендоскопічна характеристика перебігу виразкових кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у літніх пацієнтів

За останні 10 років зросла питома вага шлунково-кишкових кровотеч у пацієнтів літнього віку, котрі мають в анамнезу патологію серцево-судинної системи. За даними Березницького Я.С., Ярошенко К.О. результати лікування пацієнтів з гострими шлунково-кишковими кровотечами (ГШШК) суттєво погіршують рецидивні кровотечі, при цьому ранні рецидиви (до 72 годин з моменту первинної кровотечі) виникають у 15 – 38 % пацієнтів, збільшують первинну крововтрату, поглиблюють порушення гомеостазу та мікроциркуляції та погіршують умови для будь-якого виду оперативного втручання [19]. За даними Степанова Ю.М., Крилової О.О. встановлено більш низьку частоту рецидивів кровотечі і скорочення терміну перебування у стаціонарі в тих випадках, коли діагностична та лікувальна ендоскопія виконувалась протягом 24 годин після надходження пацієнта. У ретроспективному огляді більше ніж 30 000 випадків ШКК показали, що рівень смертності у пацієнтів, яким не виконувалася рання ендоскопія, був вищим більше ніж у два рази порівняно з тими хворими, яким проводилась ендоскопія на ранній стадії (11,1 та 5,2 % відповідно). За рекомендаціями Міжнародного консенсусу із ШКК, у більшості пацієнтів із кровотечею повинна виконуватися рання ендоскопія (протягом 24 годин із перших її проявів) [20, 21]. За

даними міського центру шлунково-кишкових кровотеч м. Дніпро III-IV рівень крововтрати (за класифікацією Фоміна П.Д. 2012 року) спостерігався у 50 % пацієнтів з кардіоваскулярною патологією, які приймали антитромбоцитарну терапію, тоді, як у пацієнтів без гострої серцево-судинної патології IV рівня крововтрати не було, а III складав приблизно 10 % [7, 22]. Згідно сучасних протоколів надання допомоги хворим з шлунково-кишковими кровотечами, основними завданнями надання медичної допомоги є: виявлення джерела кровотечі, оцінка її активності або ризику виникнення рецидиву; оцінка ступеня крововтрати та адекватне її поповнення; патогенетичний вплив на захворювання, ускладненням якого стала кровотеча; беручи до уваги пацієнтів літнього віку (61 – 89 років згідно класифікації ВООЗ), маємо оцінювати «гостроту» кардіоваскулярної патології [23]. Проаналізувавши клінічні прояви даної патології, можна виділити наступні клініко-анамнестичні ознаки, за допомогою яких можна встановити діагноз до проведення езофагогастродуоденоскопії. Клінічні прояви шлунково-кишкової кровотечі (прямі симптоми) – блювання кров'ю, вмістом типу «кавова гушавина», мелена, до загальних симптомів (непрямих) відносять запаморочення, наявність «мушок» перед очима, загальну слабкість, тахікардію та сиптомокомплексу, який характерний для серцево-судинної системи. Проведення ЕГДС є обов'язковим діагностичним заходом для моніторингу перебігу виразкової хвороби, який в 96 % дає змогу визначити локалізацію джерела кровотечі [22, 24, 25]. Також даний метод дає змогу спостерігати та аналізувати ендоскопічні параметри виразкової патології: локалізацію, кількість, розмір, глибину джерела кровотечі, а також наявність супутніх патологій у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Основна мета даного дослідження полягає в оцінці місцевого ендоскопічного гемостазу за класифікацією Forrest [26].

Ендоскопічна класифікація активності кровотечі за Forrest: Клас I – активна кровотеча: IA – активна струминна; IB – активна капілярна. Клас II – нестійкий гемостаз, ризик рецидиву кровотечі: IIA – тромбована судина з загрозою кровотечі; IIB – фіксований згортки крові; IIC – дрібні тромбовані судини. Клас III – ознак кровотечі немає, гемостаз стійкий, дефект під фібрином [27, 28, 29, 30]. Основна

задача даної класифікації полягає у встановленні ступеня надійності локального гемостазу для розробки лікувально-діагностичної тактики, направленої на припинення кровотечі з виразкового дефекту. У випадку профузних кровотеч, одною із основних завдань діагностичної ендоскопії є оцінка джерела кровотечі у шлунку, від чого залежить вибір хірургічного доступу. Щодо лікувальної ендоскопії, вона застосовується для тимчасової та остаточної зупинки кровотечі, впливу на виразку із зупиненою кровотечею для попередження її рецидиву [31]. Застосування способів місцевого гемостазу – зупинка кровотечі, а при наявності стигмат (F ІА, F ІВ) – провести ендоскопічну профілактику її рецидиву. У більшості випадків у класифікації Forrest ураження ІА – ІА мають частоту рецидиву кровотечі понад 50 %, у більшості з яких слід проводити активне ендоскопічне лікування [20].

Однак класифікація Forrest має вік понад 40 років; нещодавно Грут Н.Л. та співавтори оцінили, чи корисна ця класифікація для прогнозування повторного кровотечі та смертності від виразкової кровотечі, та провели дослідження, щоб оцінити, чи можна її спростити. Вони спростили класифікацію Forrest як високий ризик (Forrest ІА), підвищений ризик (Forrest ІВ – ІС) та низький ризик (Forrest ІІІ). Частота повторного кровотечі загалом у 397 пацієнтів була найвищою (59 %) при виразковій хворобі Forrest ІА, але частота повторних кровотеч у ІВ та ІС була подібною. У аналізі підгруп прогнозування кровотечі за допомогою класифікації Forrest є більш надійним для виразки шлунка, ніж для виразки дванадцятипалої кишки. При наявності кровотечі будь-якої етіології із хронічної чи гострої виразки використовуються фізичні, механічні, інфільтраційні та комбінації даних методів. Мініінвазивні ендохірургічні втручання спрямовані не тільки на зупинку кровотечі, а і на її профілактику (біполярна коагуляція, аргоноплазмова коагуляція, радіочастотна та лазерна коагуляція, механічний гемостаз шляхом ендоскопічного кліпування, лігування, ендоскопічної ін'єкційної терапії. На останній метод відводиться особлива увага тому, що у осіб літнього віку, особливо зі встановленим водієм серцевого ритму його застосування було найдоцільнішим [32, 33].

Ін'єкційний (інфільтраційний) метод має на меті за допомогою лікарських препаратів (спирт-новокаїнові, адреналін, тромбін, склерозанти) механічним і хімічним шляхом викликати тромбоз, ішемію з наступним склерозуванням тканин в центрі джерела кровотечі, а навколо нього (в регіональній зоні) створити тимчасове підслизове депо, яке надає «ефект джгута», інфільтруючи швидко всмоктуючі речовини: інгібітори фібринолізу (амінокапронова кислота), реологічні коректори (новокаїн 0,25 %) в суміші з адреналіном у розведенні 1:10 000, антиоксиданти (аскорбінова кислота). Крім того, місцевим введенням глюкози (субстрат окислення) досягається активація порушеного в результаті гіпоксії аеробного метаболізму [34].

Ін'єкційний гемостаз наділений специфікою у зв'язку з певними вимогами, висунутими хімічній та фармакологічній характеристиці препаратів для введення, пов'язаними зі складними патологічними процесами, які проходять в ділянці дефекту, який кровоточить, а також з необхідністю знань різниці в морфологічній структурі та кровопостачання різних відділів шлунка та дванадцятипалої кишки.

Нам відомо, що відділи шлунка від кардії до кута мають добре виражений м'язовий шар і розвинуту систему магістрального і колатерального кровопостачання. В цьому місці слизова оболонка щільно фіксована сполучнотканинними структурами до підслизового шару на відміну від антрального та пілоричного відділів, де під слизовою оболонкою розташований пухкий (рихлий) шар сполучної тканини. Тому при проведенні ендоскопічного гемостазу від кута шлунка до кардії в підслизовий шар можна проводити інфільтрацію речовин з великою сумарною дозою (до 200 мл) [35].

В антральному та пілоричному відділах шлунка ін'єкційний гемостаз треба обмежити умовно до 10 мл в центр кровоточивого дефекту тому, що «повзучий» інфільтрат, який з'являється, може здавити канали кровотоку із підслизового шару в більш розвинуте сплетення слизової оболонки і викликати трофічні зміни у вигляді ерозивно-виразкових дефектів. Особливості анатомічної структури і кровопостачання дванадцятипалої кишки також обмежують можливості лікувальної інфільтраційної ендоскопії. Первинний гемостатичний ефект при застосуванні

тільки ін'єкційної методики може сягати 80,5 – 90 %. Але рецидиви кровотеч у зв'язку з недостатньою ефективністю даної методики виникають в 14,2 – 34,6 %.

Серед методів ендоскопічного гемостазу до теперішнього часу широко застосовується електрокоагуляція. Для коагуляції застосовують монополярні та біполярні зонди. При використанні біполярного способу утворюється поверхневий струп, у зв'язку з цим метод застосовується для зупинки кровотечі із неглибоких ерозій та виразок. Повторна коагуляція однієї і тієї самої ділянки є безпечною так, як біполярний спосіб не дає глибокого опіку тканин. Тобто, переваги цього способу – зменшення загрози перфорації, недолік – низькі коагуляційні можливості [36].

При масивній кровотечі із локалізованого джерела застосовується монополярний метод. Для того, щоб зупинити кровотечу, кінець зонду має контактувати з джерелом кровотечі. Діатермокоагуляція дає швидкий гемостатичний ефект в 94,1 – 95 %, рецидив кровотечі виникає в 8 – 31,3 % випадків. Маємо зазначити, що першим протипоказанням до електрокоагуляції є трансплантований кардіостимулятор [35].

До недоліків даного методу можна віднести утворення обширного некрозу тканин з можливою перфорацією. Крім того, на 3 – 5 добу після електрокоагуляції відбувається відторгнення струпу, що призводить до рецидиву кровотечі [37].

Лікуванню лазерними променями довгий час надавали перевагу багато дослідників. Переваги лазерної терапії в тому, що коагуляція проходить без прямого контакту з тканиною. Останні роки застосовується аргоно-плазменна коагуляція. Вона має таку ж ефективність, що і електрокоагуляція, проте є більш безпечною. Метод дозволяє уникнути фіксування до електроду струпа та відриву останнього. Коагулюючий ефект аргоно-плазменної плазми легко піддається дозуванню. Ефективність застосування аргоно-плазменної коагуляції авторами оцінюється в 98 – 100 % випадків. До числа недоліків маємо віднести високу вартість обладнання, складність використання методу, можливість виникнення таких небажаних наслідків, як черезмірне заповнення шлунка аргоном і виникнення газової емфіземи [38].

До механічних методів ендоскопічного гемостазу відноситься метод кліпування кровоточивої судини у виразці. Його застосовують, коли, наприклад, діаметр кровоточивої судини більш, ніж 2,0 мм. Кліпси накладають за допомогою спеціального пристрою на кровоточиву судину. Застосування даного способу можливе лише в тому випадку, коли кровоточива судина виступає над поверхнею краю чи дна виразкового дефекту. Ендоскопічне кліпування дозволяє зупинити кровотечі в 80 – 100 % випадків. При цьому, число рецидивів коливається від 1,8 до 37 %. Такий великий діапазон показників пояснюється труднощами, які виникають при розташуванні кліпс на дефекті чи неповною компресією судин, що обмежує широке застосування даного методу.

З різних комбінацій способів гемостазу в даний час надають перевагу кліпуванню судин і комбінації ін'єкцій та термокоагуляційних засобів в залежності від того, чи триває кровотеча та ризику її повторного виникнення. При стигматах F ПА – F ПВ оптимальним для застосування є АПК як неконтактний термічний метод гемостазу. Але, у пацієнтів зі встановленим водієм серцевого ритму застосування фізичних методів є протипоказаною [39].

На сьогоднішній день запропоновано новий спосіб ендоскопічного гемостазу: високочастотна зварювальна біполярна електрокоагуляція за допомогою апарату ЕК-300 МІ (в режимі перекриття). Важливою перевагою методу можливість використання у хворих зі штучним водієм ритму.

Спостерігаються ендоскопічні знахідки використання даного способу у хворих з гострим коронарним синдромом, при цьому успішний гемостаз може поліпшити прогноз і збільшити рівень виживання. За даними Choudari С., Rajgoral С., Elton R. повідомлялося, що успіх ендоскопічного лікування виразкової кровотечі без розвитку рецидиву склав 94 % [37].

Однак медикаментозний анамнез, похилий вік та локалізація виразки шлунка та дванадцятипалої кишки впливають на рівень ендоскопічного контролю кровотечі. В іншому великому дослідженні, що включало ін'єкційну та теплову терапію пацієнтів з виразковою хворобою, 98,6 % мали успішний початковий гемостаз, але 8,2 % мали рецидивну кровотечу після його проведення. При низькому

артеріального тиску, рівні гемоглобіну менше 100 г/л, та, коли у шлунку спостерігали свіжу кров і визначали великі або активні виразки, рівень локальної стабілізації за допомогою ендоскопічних методів був значно нижчим [40].

На завершення даного підрозділу маємо сказати, що оцінити ефективність різних методів, які застосовуються для ендоскопічного гемостазу, нелегко. Оскільки значна частина шлунково-кишкових кровотеч зупиняється самостійно (F ПВ, F ПС), окремі спостереження і неконтрольовані дослідження треба оцінювати з приміткою. Проте, відсутність останніх не вказує на ефективність того чи іншого методу лікування [41].

На даний час відсутній єдиний «золотий» метод ендоскопічного гемостазу. Захоплення тими чи іншими методами ендоскопічного лікування постійно змінюється, залежно від віку пацієнтів, наявності та виду супроводжуючої патології. Знаходячи на початку широке застосування (лазерний промінь, аплікація медичним клеєм та ін.), деякі методи не витримують випробування часом. Більш прості, дешеві методи ендоскопічного гемостазу мають такі ж результати, як і найдорожчі. Тому, розробка нових і удосконалених відомих методів ендоскопічного гемостазу може сприяти підвищенню ефективності лікування хворих з гастродуоденальними кровотечами.

1.3. Особливості перебігу шлунково-кишкових кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, а також вплив виду терапії фонової кардіоваскулярної патології

Дослідивши та проаналізувавши літературу, можна сказати про те, що за останні 10 років збільшується питома вага захворювань виразкового генезу верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, ускладнених гострою гастродуоденальною кровотечею. Окрім того збільшується кількість випадків тяжких ступенів крововтрати, особливо у пацієнтів, котрі приймають терапію для лікування фонового захворювання – кардіоваскулярної патології.

Серцево-судинні захворювання справедливо були названі «епідемією ХХ ст.», яка, нажаль, продовжується і в ХХІ ст. Протягом кількох десятиліть вони є причиною смерті населення в індустріально розвинених країнах, в тому числі і в Україні, і 2014 році становило 67,3 % від загальної смертності [42].

Показники летальності від цих захворювань в Україні в 2 – 4 рази вище, ніж у західноєвропейських країнах, США, Канаді, Австралії, і поки що спостерігається тенденція до зростання смертності. В структурі смертності від серцево-судинних захворювань на частку ішемічної хвороби серця доводиться у чоловіків на 60 %, у жінок – 40 %. У той же час в останні роки у багатьох економічно розвинених країнах відзначається зниження смертності від серцево-судинних захворювань [43, 44].

Дані міжнародних реєстрів, в яких брали участь і центри з України, свідчать, що ГКС без підйому сегмента ST спостерігають частіше, ніж з підйомом сегмента ST, а щорічна кількість випадків захворювання становить приблизно 3 випадки на 1000 мешканців. Госпітальна летальність пацієнтів з ІМ з підйомом сегмента ST вища, ніж у пацієнтів без елевації ST (7 та 5 % відповідно), однак через 6 місяців вірогідність смерті від серцево-судинних причин вирівнюються в обох категоріях хворих і становить відповідно 12 і 13 % відповідно [45, 46].

Загальнопринято, що антитромбоцитарна терапія – невід’ємна складова в лікуванні та первинній і вторинній профілактиці серцево-судинної патології [47, 48, 49]. Та зі збільшенням частоти використання АСК у пацієнтів літнього віку для попередження та лікування гострих станів серцево-судинної патології збільшувалась і кількість шлунково-кишкових кровотеч (ШКК). Вченими встановлено, що при застосуванні АСК в дозі 150 і 300 мг частота ШКК збільшується в 3,2 та в 3,9 рази відповідно. Згідно протоколам лікування пацієнтів з кардіоваскулярною патологією, а саме з нестабільною стенокардією та інфарктом міокарду встановлено, що 75 мг АСК є оптимальною дозою для профілактики тромботичних ускладнень [50, 51]. Але при використанні АСК в дозі 75 мг ризик ШКК збільшується в 2,3 рази порівняно з пацієнтами літнього віку, які не мають показань до даної терапії, а при проведенні ПАТ частота виникнення ШКК збільшується ще на 1,3 % [52, 53, 54]. Згідно даних Палія І. Г., Заїки С.В.,

Янковецької А.Г., виникнення шлунково-кишкових розладів прямо пропорційно залежить від тривалості прийому препаратів АСК. Доведено, що диспепсичний синдром був провідним синдромом у тих пацієнтів, котрі приймали препарати від 6 міс до 1 року та більше 1 року, порівняно із тими, хто приймав АСК менше 1 міс та від 1 до 6 міс ($p < 0,05$) [55]. Аналогічна залежність спостерігається між прийомом препаратів та тяжкістю ступенів крововтрати. Вони складають, за даними українських вчених 28,1 – 40,4 %. Проте зарубіжні автори указують на більш високий відсоток тяжких ступенів крововтрати – до 49,8 %. Дані вітчизняних науковців говорять про те, що серед хворих чоловіки складають до 55,6 %. Однак дані іноземної літератури розподіляють за гендерним показником у співвідношенні 2:1 (Великобританія), чоловіки та жінки відповідно [56, 57].

Враховуючи всі клінічні прояви та анамнестичні дані основного захворювання та фонової патології, можна з високою вірогідністю встановити діагноз ще до проведення ендоскопічного дослідження та моніторингу ішемізації міокарду [58]. В даному випадку картина захворювання включає в себе симптомокомплекс шлунково-кишкової кровотечі (блювота кров'ю яскраво червоного кольору або «кавової гущавини», мелена, слабкість, запаморочення, блідий відтінок шкіри та слизових оболонок, падіння артеріального тиску) і скарги, які характерні для фонової патології [59, 60].

Але діагноз шлунково-кишкової кровотечі на фоні гострого коронарного синдрому та прогнозування розвитку її рецидиву не можуть бути виконані тільки на основі клінічних та ендоскопічних характеристик [61, 62]. Ми маємо враховувати і специфічні лабораторні показники – а саме стан імунної системи у даної категорії пацієнтів, про що і йдеться в наступному підрозділі.

1.4. Характеристика показників імунної системи (інтерлейкін-4, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин- α) при гастродуоденальних кровотечах виразкового генезу

Протягом останніх 10 років вчені досліджують стан імунної системи організму при шлунково-кишкових кровотечах виразкової етіології. За даними Cavallo M.G., Rozzilli P., Ройт А. цитокіни є найбільш універсальною системою регуляції, що здатна проявляти біологічну активність як дистанційно, так і при міжклітинному контакті. Вони є системою-організатором організму, яка формує та регулює весь комплекс патофізіологічних зсувів при наявності джерела запалення. І саме надлишкова продукція останніх сама стає фактором прогресування патологічного процесу. Цитокіни доімуного запалення, а саме первинні прозапальні та протизапальні цитокіни є головними показниками діагностики імунного статусу у пацієнтів з шлунково-кишковими кровотечами [63, 64].

Початком вивчення інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) був експериментально встановлений факт посилення проліферації активованих В-клітин під впливом культурального середовища від Т-клітинної лінії EL-4.

Даний інтерлейкін відноситься до групи гемопоетинів. Він представляє собою мономер, який включає 129 амінокислотних залишків. Залежно від сили глікозилювання молекулярна маса його коливається від 18 до 22 кД.

Особливість ІЛ-4 заключається у видовій специфічності. ІЛ-4 людини має біологічну дію на клітини людини та мавпи, але не мишей. В свою чергу, ІЛ-4 миші діє тільки на клітини мишей [65].

Джерелом ІЛ-4 являються Т-хелпери II типу і є чинником диференціювання для Т- і В-лімфоцитів. ІЛ-4 обмежує синтез макрофагами прозапальних ІЛ-1- β , 6, 8, 12, TNF- α , утворення високоактивних метаболітів кисню, азоту. Крім того, ІЛ-4 активує проліферацію В-лімфоцитів, а також перемикає продукцію ними ІgM на синтез ІgE і ІgG4. ІЛ-4 стимулює лімфокін-активовані кілери (ЛАК-клітини) і посилює протипухлинну активність макрофагів. Інтерлейкін-4 виконує наступні біологічні функції: є протизапальним цитокіном, який пригнічує синтез інтерлейкінів-1,6,8, фактору некрозу пухлин; інгібує цитотоксичну активність Т-клітин, макрофагів; сприяє росту тканинних базофілів; стимулює проліферацію В-клітин. Крім того, ІЛ-4 стимулює проліферацію тимоцитів і Т-клітин, викликаючи

зростання тучних клітин. Таким чином, даний цитокін грає центральну роль в модуляції імунної відповіді та процесів запалення [66].

Інтерлейкін 6 (ІЛ-6) – білок з молекулярною масою 19-34 kDa є чинником диференціювання В-лімфоцитів та їх дозрівання в антитілопродукуючі клітини. ІЛ-6 індукує синтез білків гострої фази, у зв'язку з чим (також як і ІЛ-1 і TNF- α) може бути віднесений до прозапальних цитокінів. Howlett M., Giraud A. визначали, що ІЛ-6 синтезується активованими моноцитами/макрофагами, фібробластами, ендотеліадбними клітинами при наявності запалення. Біологічна роль даного інтерлейкіну заключається в індукції відновлювальних процесів механізмів механізмів та активації імунного захисту (активація та диференціювання Т-клітин, дозрівання В-клітин, синтез С-реактивного протеїну в печінці, посилення гемопоезу); являється маркером гострих системних запалень. Тимчасова продукція інтерлейкіну-6 впливає на захист організму від стресових факторів таких, як запалення, травми. Коли джерело стресу перестає діяти, продукція інтерлейкіну-6 припиняється спеціалізованими регуляторними системами, що призводить до нормалізації його рівня [67].

Фактор некрозу пухлин відноситься до класу цитокінів – протеїнів, які продукуються різними клітинами імунної системи для регулювання комплексу міжклітинних взаємодій під час імунної відповіді. Роль ФНП не обмежується руйнуванням пухлинних клітин – крім того, останній відіграє ключову роль в регуляції імунної відповіді.

Основні клітини, які продукують фактор некрозу пухлин, це активовані моноцити та макрофаги. Також ФНП може виділятися гранулоцитами периферійної крові, нативними кілерами та Т-лімфоцитами. Головним стимулятором секреції фактору некрозу пухлин є наявність запалення в організмі. Основні біологічні ефекти фактору некрозу пухлин наступні: цитотоксична активність – ФНП обумовлює геморагічний некроз пухлинних клітин, а також викликає загибель клітин, уражених вірусами; імуномодельюча дія – активує гранулоцити, макрофаги, гепатоцити (посилюючи продукцію протеїнів гострої фази), стимулює синтез інших прозапальних цитокінів; стимулює проліферацію і диференціювання нейтрофілів, Т-

та В-лимфоцитів, посилює надходження їх із кісткового мозку в кров та міграцію в джерело запалення. Виразність біологічних ефектів ФНП залежить від його концентрації. Так, в низьких концентраціях він діє переважно локально, опосередковуючи локальні імунозапальні процеси. Проте в високих концентраціях він може призводити до гіперактивації цитокінів і втраті контролю за запаленням та імунними процесами [68].

Відомо, що виразковий процес характеризується розвитком гострого запалення і відповідної реакції з боку імунної системи, в реалізації та регуляції яких приймають участь цитокіни, які контролюють міграцію ефекторних клітин до вогнища запалення, активують функціональну активність та регулюють процеси відновлення пошкоджених тканин.

Доведено, що із зростанням вираженості запального процесу, що спостерігається при ШКК, відбувається накопичення інтерлейкінів і у крові. ВХ супроводжується підвищеним синтезом цитокінів як з про-, так і з протизапальною дією, що вченими розцінюється як неспецифічна відповідь організму на дію патогенних факторів. Однак, у літературі є лише поодинокі дані стосовно рівня інтерлейкінів у крові пацієнтів із ВХ та їх вплив на розвиток ШКК [69].

Циммерман Я.С. у своїй концепції імуноульцерогенезу при ВХ показав, що до локальної імунодеструкції слизової оболонки шлунка та ДПК призводить дисбаланс між про- та протизапальними інтерлейкінами. При стійкому імунному дисбалансі відбуваються поглиблені зміни в слизовій оболонці, та, можливо, розвиток ускладнень [70].

Sasidharan S., Uyub A. стверджували, що фактор некрозу пухлин- α свідчить про деструктивно-запальні процеси, уповільнення репарації, регенерації, рубцюванні виразкових дефектів, а також посиленні апоптотичної загибелі клітин. В кульмінації загострення захворювання відмічається максимальний вміст ФНП- α та характеризується цитотоксичним впливом ФНП- α на імунні клітини або зниженням активаційного сигналу в результаті ФНП-залежної атрофії слизової оболонки [71].

Можливими причинами низької концентрації інтерлейкіну-4 у хворих виразковою хворобою можуть бути висока рецепторна активність клітин-мішеней

(ендотеліоцитів, епітеліоцитів, парієтальних клітин) безпосередньо в джерело пошкодження, наявність розчинних рецепторів в кровотоці, які дозволяють ефективно зв'язувати циркулюючі цитокіни і сприяти пригніченню проліферації і диференціювання цитотоксичних лімфоцитів.

За даними Howlett M., Judd L., Jenkins V.J. пригнічення продукції інтерлейкіну-4 може бути в результаті довготривалої секреції цитокіну по принципу зворотнього зв'язку. Тобто при системному підвищенні інтерлейкіну-6 реалізується даний принцип за допомогою (SOCS-3 – супресор передачі сигналів цитокінів) [64].

Встановлено, що запальна реакція здійснюється за участі саме запальних інтерлейкінів, а характер імунної відповіді генетично детермінований та продукція будь-якого інтерлейкіна зумовлена поліморфізмом його [72].

1.5. Динаміка рівня high sensitive C-реактивного білка та тропоніну Т як показників ураження міокарду при гострому коронарному синдромі

Гострий коронарний синдром (ГКС) – стан пацієнта, у якого спостерігається загострення ХІХС з клінічними формами як нестабільні стенокардії, гострий інфаркт міокарду, які об'єднує один спільний, базовий патофізіологічний процес – тромбоз різного ступеня в місті розриву атеросклеротичної бляшки або ерозії ендотелію коронарних артерій. Стабільна стенокардія, в свою чергу визначається Американською асоціацією серця, як «передбачуваний біль в грудній клітці при фізичному навантаженні або від психічного або емоційного стресу» [73, 74].

За даними Веремчука С.Ф., Маруняка С.Р., Дзюби Д.О., Лоскутова О.А., Cohen N., які присвятили деякі роботи дослідженню визначення ролі С-реактивного білка у хворих з гострим коронарним синдромом та гострим інфарктом міокарду та виявили, що в групі пацієнтів з гострим інфарктом міокарду рівень С-реактивного білка перевищував аналогічні значення, зафіксовані в групі контролю (пацієнтів без ознак ХІХС) в середньому на $85,59 \pm 3,9$ %, в групі пацієнтів зі стабільною стенокардією – на $77,54 \pm 2,7$ %, в групі обстежених з нестабільною стенокардією – в середньому на $33,85 \pm 1,8$ % [75, 76, 77].

Протягом останніх років в клініці все ширше використовуються визначення компонентів тропонінового комплексу міокардіоцитів, а саме Тропоніну Т та І [78]. Лоскутов О.А., Каплан П.О., Ханюков О.А. показали значимість біохімічних показників в діагностиці ішемії міокарду, детальне вивчення кардіоспецифічних маркерів виявило, що визначення тропонінів Т та І є найбільш інформативним, істотно перевищуючи роль МВ-фракції креатинфосфокінази. Тропонін Т відрізняється високою чутливістю і специфічністю [60, 79, 80]. Kaplan H., Thompson R., Berezin A., Welsh P. стверджують, що патологічним є будь-який рівень, що перевищує 99-й перцентиль значень, отриманих для контрольної групи (норма встановлюється індивідуально кожної лабораторії та набору реактивів). При цьому для констатації інфаркту міокарда достатня навіть однократна реєстрація підвищеного рівня тропоніну Т при його динамічному дослідженні протягом перших 24 годин розвитку приступу. Приблизно з 6-ї години захворювання тропонін Т починає підвищуватися і може залишитися підвищеними протягом двох тижнів (залежно від обсягу ураження), що ускладнює діагностику повторного некрозу у хворих з недавнім інфарктом міокарда [81, 82, 83].

У перші години після розвитку симптомів, гострий інфаркт міокарду може бути не діагностований так, як дані анамнезу, скарги хворого, результати ЕКГ і тестів на стандартні біомаркери в цей період в деяких випадках залишаються недостатньо інформативними [84, 85].

За даними Sinning C., Kempf T. рівні тропоніну Т та С-реактивного білку є незалежними факторами ризику, але в комбінації з іншими клінічними маркерами. Підвищення рівня натрійуретичного пептиду та інтерлейкіну-6 є маркерами коротко- і довгострокового прогнозу смертності пацієнтів від гострого інфаркту міокарду [86].

За даними дослідження Стадник С.М., оцінившого всесвітню поширеність основних біомаркерів для діагностики в рутинній клінічній практиці, серцеві тропоніни використовуються в 96 % всіх лікувальних закладів, при цьому 41 % – вже перейшли на високочутливі визначення тропонінів. Діагностичний рівень тропоніну Т може бути різним для дифференційної діагностики ГКС з вторинними

пошкодженнями міокарду (специфічність – 87,5 %, чутливість – 100 %). При гострому коронарному синдромі без підйому сегменту ST, рівень тропоніну T нормалізується вже через 48 – 72 години після піку концентрації [87, 88].

За нашими даними, інформації щодо динаміки цих показників при шлунково-кишкових кровотечах на фоні ГКС не виявлено.

1.6. Сучасні підходи до лікування пацієнтів зі шлунковими кровотечами виразкового генезу залежно від режиму терапії, направленої на лікування гострого коронарного синдрому та їх результати

За даними Велигоцького М.М. ендоскопічний прогноз маємо формувати за трьома складовими, які відповідають трьом стигматам Forrest: неблагоприємний – струминна кровотеча, згортки крові з підтіканням крові (Forrest IA, та F IB); ненадійний – видима кровonosна судина, червоний тромб, дрібні тромбовані судини (Forrest PA, PB, PC); відносно надійний – коричневого або білого кольору згортки, відсутність видимої судини, фібрин на дні виразки (Forrest III) [25, 89].

У 2015 році за даними Трофімова М.В. за умови активного застосування методів місцевого ендоскопічного гемостазу та ендоскопічного моніторингу в комплексі консервативної терапії шлунково-кишкових кровотеч виразкового генезу вдалося істотно знизити частоту виконання оперативних втручань з 14,2 до 6,18 % [90].

Важливою складовою сучасної гемостатичної терапії є застосування сучасних інгібіторів шлункової секреції. На основі аналізу великого числа наукових досліджень в 2010 році в Лондоні був складений консенсус за неварикозними кровотечами верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, згідно з яким велика увага була приділена саме ролі інгібіторам протонної помпи в досягненні стійкого гемостазу. Можливості останніх наступні: максимально швидко блокують кислотопродукцію; забезпечують $\text{pH} > 6$; прискорюють утворення тромбів; послаблюють фібриноліз; забезпечують відсутність рецидивів [91, 92, 93].

Стосовно гемостатичної терапії (за даними асоціації хірургів України) виявлено наступне:

1) Рекombінантний коагуляційний фактор VIIa – вводиться внутрішньовенно болюсно по 60 – 120 мкг/кг маси тіла за одну ін'єкцію протягом 2 – 5 хвилин, потребує восповнення тромбоцитарної маси (задача – утворити тромб);

2) Октреотид (похідні гормону гіпофізу соматостатину – знижує вісцеральний кровоток, інгібує шлункову секрецію, посилює агрегацію тромбоцитів) – внутрішньовенно болюсно, потім по 25 – 50 мкг/год у вигляді довготривалих інфузій протягом 3 – 5 днів, котре не впливає на венозний тиск;

3) Транексамова кислота (інгібує активацію плазміногену та активність плазміну, тобто інгібує фібриноліз, посилює згортувальні фактори) – вводиться внутрішньовенно 10 – 15 мг/кг маси тіла. Останній краще амінокапронової кислоти (задача – не дати ферментам знищити тромб) [94, 95].

Крім того, консервативна терапія доповнюється свіжозамороженою плазмою (400 – 800) або кріопреципітатом (3 – 4 дози по 15 мл внутрішньовенно), має в своєму складі всі фактори згортувальної системи. Вітамін К (викасол), хлористий Са 1 % забезпечують утворення протромбіну [96].

Проведення інфузійної терапії двома шляхами, внутрішньовенно й внутрішньоартеріально, зі співвідношенням вена:артерія = 1:5 або 1:7 дає можливість швидко стабілізувати гемодинаміку й запобігти розвитку серцевої недостатності внаслідок перевантаження правих відділів серця, особливо у пацієнтів з кардіоваскулярною патологією, що може мати місце при швидкому введенні інфузійних розчинів лише внутрішньовенно [97].

Важливу роль у профілактиці рецидиву кровотечі відіграє пригнічення шлункового кислотоутворення [98]. Згідно з даними низки авторів, нормальний процес згортання крові відбувається при рН шлункового вмісту на рівні 6,7 – 7,0. При збільшенні кислотності відбувається інгібування агрегації тромбоцитів, а також лізис утвореного фібринового згустку через зростання пептичної активності. Високоєфективним у даному випадку вважається призначення внутрішньовенних форм інгібіторів протонної помпи (ІПП), як згадувалося раніше. Для запобігання

«нічному кислотному прориву» можуть бути рекомендовані дві схеми введення цих препаратів.

Схема № 1: ІПП 80 мг внутрішньовенно болюсно при госпіталізації, а потім внутрішньовенно крапельно 8 мг/год – протягом 72 год (80 мг + 192 мг/добу = 272 мг у 1-шу добу і в подальші 2 доби – болюсно 40 або 80 мг + 192 мг/добу, тобто 272 або 232 мг).

Схема № 2: ІПП 80 мг внутрішньовенно болюсно при госпіталізації, а потім 80 мг внутрішньовенно болюсно 2 рази на добу протягом 3 – 5 діб. У подальшому рекомендується перехід на таблетовані форми препаратів.

У разі неефективності ендоскопічного гемостазу слід виконати хірургічне втручання. За даними Є.М. Шепетька, оперативні втручання на висоті кровотечі досить небезпечні та супроводжуються в 2 рази більшою оперативною летальністю. За 2010 рік відсоток екстрених операцій на висоті кровотечі залишався практично незмінним порівняно з 2009 роком (40 % та 44,4 % відповідно – тобто зменшився тільки на 4,4 %) та значно знизився порівняно з 2007 роком – на 21,3 % [99, 100].

Хірургічна тактика за даними низки авторів має залишатися індивідуально-активною, особливо у пацієнтів похилого віку, яка спирається на урахування ступеня стабільності гемостазу на виразці за Forrest, віку пацієнта, супутньої патології, ступеня важкості кровотечі, ефективності ендоскопічного гемостазу з акцентуванням уваги на застосування невідкладних (превентивних) операцій в перші 6 – 12 годин після госпіталізації, яка збільшує їх частку до 22,2 % у пацієнтів при гострокровоточивих виразках ДПК та при шлункових виразках до 25 % відповідно, та зменшує кількість операцій на висоті кровотечі з 62 % до 9,5 % або 6,5 % разів ($p < 0,05$). У разі наявності показань до оперативного хворих проводиться в ранньому відстроченому періоді, в умовах повної компенсації крововтрати, що надає можливість виконання радикальних, функціонально вигідних операцій з урахуванням індивідуального підходу у кожному конкретному випадку за даними Дзюбановського І.Я, Лугового О.Б., Петрушенко В.В. [101, 102].

Індивідуально-активна тактика базується на:

- 1) ендоскопічних даних – локалізація та розміри виразки, наявність кровоточивої судини, тромбу, згустку;
- 2) ендоскопічному прогнозі – неблагоприємний, ненадійний, відносно надійний;
- 3) оцінка об'єму та тяжкості крововтрати;
- 4) оцінка віку та наявності супутньої патології, особливо серцево-судинної;
- 5) оцінка ризику оперативного втручання.

Суть індивідуально-активної тактики заключається в:

- 1) введення в тактичну схему (поряд з екстреними та ранніми плановими операціями) – відстрочених операцій;
- 2) розробці показань до відстрочених операцій: нестійкий гемостаз, загроза рецидиву кровотечі, великі розміри та глибина виразки, видима судина на дні виразки, рихлий згусток, масивна кровотеча.

Види оперативних хірургічних втручань, які застосовують при індивідуально-активній тактиці:

- 1) екстрені – виконуються в перші 1 – 2 години; показання – профузна кровотеча, рецидив масивної кровотечі в стаціонарі, перфорація на фоні кровотечі;
- 2) відстрочені - виконуються, не дивлячись на кровотечі, в перші 1 – 2 доби. Показання – нестійкий гемостаз, загрозу рецидиву кровотечі, великі розміри та глибина виразки, видима кровоносна судина, рихлий згорткок, масивна кровотеча;
- 3) ранні планові – виконуються через 1 – 2 тижні, за показаннями, після восповнення крововтрати та детального дослідження хворого.

У випадку наявності показань до оперативного лікування хворих з шлункового-кишковими кровотечами виразкового генезу проводиться у ранньому відстроченому періоді, в умовах повної компенсації крововтрати, що дає можливість виконання радикальних, функціонально вигідних операцій з урахуванням індивідуального підходу в кожному конкретному випадку. Виконання радикальних операцій, які є довготривалими групі пацієнтів з кардіоваскулярною патологією неможливі із-за високого ризику розвитку гострої серцево-судинної недостатності, яка приводить до летального результату. А паліативні, в свою чергу, не

забезпечують надійного гемостазу, тим самим збільшують відсоток летальності за даними Іващука О.І., Малишевського І.О. та Фадеєнко Г.Д. [103, 104].

За даними Шепетько Є.М. використання активно-індивідуальної тактики, нових способів комбінованого ендоскопічного гемостазу, модифікованих методів хірургічного лікування дозволяє знизити загальну летальність при гострокровоточивих гастродуоденальних виразках з 4,7 % до 3,1 % та післяопераційну летальність до 0 %, поліпшити функціональні результати оперативних втручань [100].

Запорожан С.Й. описував використання резекційних методів у пацієнтів зі шлунково-кишковими кровотечами. За його даними, із 58 пацієнтів з виразковими гастродуоденальними кровотечами у 38 хворих (9,52 %) оперативне втручання проведено на фоні помірного та середнього геморагічного шоку ($p < 0,001$), а у 14 (3,51 %) пацієнтів резекція шлунка за Більрот-І стала операцією вибору при тяжкому геморагічному шоці при локалізації виразки на задній стінці шлунка. Із 12 екстрено оперованих хворих (на висоті триваючої кровотечі та на висоті рецидиву кровотечі) після неефективного повторного ендоскопічного гемостазу та медикаментозної терапії у двох пацієнтів стійкість гемостазу відповідала F IA, у дев'яти хворих – F IB, а в одного пацієнта – F Ix. Автор відмічає, що серед операцій ($n = 399$), виконаних у ранньому та пізньому відтермінованому періоді переважали резекційні методи – у 75 хворих (69,4 %), тоді як в екстреному порядку було прооперовано 33 пацієнти (30,6 %) ($p < 0,005$) [105].

За даними Дзюбановського І.Я. сьогодні широко застосовуються органозберігаючі методики оперативних втручань. Один із способів хірургічного лікування кровоточивих парапапілярних виразок передбачає виконання селективної проксимальної ваготомії, поперечної пілорусзберігаючої дуоденопластики з видаленням країв виразки, папілосфінктероластики, селективної проксимальної ваготомії, транспапілярного дренивання холедоха через зону виразки, розташовану поблизу великого дуоденального сосочка [106].

З медичної практики відомо, що при гострих станах пілоробульбарного відділу шлунка, обтяжених патологією серцево-судинної системи, коли необхідне

висічення виразкового дефекту, можливі утворення вираженого натягу слизової, розтягнення виразки і як результат – розвиток ішемізації, некрозу, а відтак і рецидивів кровотечі в подальшому.

За даними Шепетько Є.М., Шапринського В.О., якщо виразка локалізується на задній стінці шлунка, доцільним є її висічення з виділенням задньої стінки, що призводить до травмування підшлункової залози. І якщо переважає прорізування швів, має місце порушення герметичності шлунка або потрапляння кислот травлення в черевну порожнину, згубних для підшлункової залози, зростає ймовірність розвитку післяопераційного панкреатиту, а при безпосередньому висіченні виразкового дефекту може порушитись кровопостачання підшлункової залози і її окремих ділянок, що спричиняє ішемію і некроз [99].

Розглянувши використовувану методику пілородуоденопластики за Мунтян С.О., Сахно А.М., Шадріним І.С., що включає після лапаротомії, мобілізації органа, доступ до виразки шляхом повздожньої гастропілородуоденотомії та її тампонаду за допомогою верхнього вільного клаптя утвореної рани шляхом його поступового ввертання, з фіксацією серозної оболонки клаптя до дна виразки та формування гастропілородуоденального співустя дворядними швами. В результаті цього тампонована виразка розташовується у співусті, а її прохідність підтримується нижньою частиною контуру. Зупинці кровотечі сприяє в даній методиці формування тампонади дна виразки по всій площі виразки за допомогою вільного клаптя верхньої частини гастропілородуоденальної рани, що запобігає пептичний вплив шлункового соку та травних ензимів на виразку. Однак, ефективність методики недопрацьовані. Ввертання слизової оболонки супроводжується утворенням валу, який може погіршити кровопостачання виразкової ділянки, ініціювати розвиток ішемії та некрозу в подальшому, через ускладнення мікроциркуляції, особливо у пацієнтів з кардіоваскулярною патологією. Збільшується також тривалість інтраопераційного періоду, пов'язані з ввертанням клаптя, фіксацією його серозної оболонки та необхідністю формування гастропілородуоденального співустя дворядними швами [107].

Впровадження в клініку модельованих органошадних операцій зі збереженням васкуляризованого та іннервованого пілороантрального сегмента шлунка, виконаних при виразках шлунка, органошадних антрум-резекцій при низьких постбульбарних та юктапапілярних виразках та органозберігаючих операцій при ускладнених кровоточивих дуоденальних виразках дозволило знизити рівень післяопераційної летальності в 2,4 рази [99, 101].

Ризик гострого виразкування й кровотечі можна зменшити шляхом застосування ІПП. Сьогодні доведено, що належний рівень кислотності шлункового соку ($\text{pH} > 6$) є ефективним засобом зупинки ШКК і профілактики раннього рецидиву кровотечі. За даними Шепетько Є.М. останній є найбільш складною проблемою при вирішенні питань раціональної тактики хірургічного лікування. На основі спостереження та лікування великої кількості хворих на гострі шлунково-кишкових кровотечах встановлено, що ризик кровотечі змінюється в часі з моменту госпіталізації хворого в стаціонар. Цей показник найвищий в першу добу (62,6 % із всіх рецидивів кровотечі), послідує хвиля збільшеного ризику виникає на 3 – 4 добу (19,8 %), потім поступово зменшується з наступним сплеском рецидиву на 6 – 7 добу (8,6 %), а після цього ризик мінімізується приблизно до 1,8 % на 10 – 11 добу [99].

На даний час схеми лікування пацієнтів з шлунково-кишковими кровотечами виразкового генезу у пацієнтів з ГКС не розроблені.

Завдяки сучасним методам лікування (ендоскопічні, фармакотерапія) первинного гемостазу вдається досягнути у 90 – 95 % хворих. Проте, у 10 – 35 % пацієнтів виникає рецидив кровотечі. Оперативні втручання при рецидиві кровотечі доводиться виконувати за порушення компенсаторних механізмів організму, що і зумовлює високий рівень летальності у 35 – 75 %. Достовірний прогноз можливості розвитку рецидиву кровотечі дає можливість уникнути невиправданого вичікування і необґрунтованого операційного втручання. Використання систем прогнозування рецидиву кровотечі і об'єктивної оцінки тяжкості стану хворих за шкалою SAPS (Original Simplified Acute Physiology Score) дало можливість знизити летальність від

гострої крововтрати з 6,1 до 2,1 %, включно при консервативному лікуванні хворих з 4,5 до 1,9 %, а післяопераційну – з 14,5 до 6,2 % [108].

Повністю зрозумілим спільним недоліком суто клінічних шкал є відсутність оцінювання стану локального гемостазу, від якого залежить можливий розвиток патологічного процесу, що враховують комбіновані прогностичні студенти. Саме шкала Rockall відносить до їх переліку [109]. Високу інформативність обумовлюють наступні параметри: вік, пульс, артеріальний тиск, супутні захворювання, причина кровотечі, стан місцевого ендоскопічного гемостазу. Критерій, як інші великі коморбідні захворювання не є повністю зрозумілим. Стигматам виразкової шлунково-кишкової кровотечі Forrest ІІС надана така ж кількість пунктів, як і повній відсутності ознак кровотечі - Forrest ІІІ, що не можна вважати коректним, оскільки частота рецидивів у разі класу F ІІС суттєво вища. Наступним недоліком є відсутність даних лабораторних досліджень, результати яких недоцільно ігнорувати.

У клініках США з метою прогнозування і вибору оптимальної тактики лікування застосовують систему Baylor Bleeding Score, яка складається з трьох частин і об'єднує преендоскопічні (вік, кількість і тяжкість супровідних захворювань) та ендоскопічні (локалізація та стигмати кровотечі) дані. Несприятливим критерієм позначена локалізація джерела кровотечі на задній стінці цибулини ДПК, що є не досить однозначним [110].

Розроблений алгоритм активно-індивідуальної тактики хірургічного лікування гострих шлунково-кишкових кровотеч виразкового генезу, заснований на застосуванні невідкладних (превентивних) операцій у перші 6 – 12 годин (до 24 годин) після надходження, при нестабільному гемостазі і високому ризику виникнення рецидиву кровотечі, з використанням системи прогнозування ризику останнього на основі покрокового дискримінантного аналізу. Ризик рецидиву кровотечі = $(3+X1) + (2+X2) + X3 + X4$, де X1 – розмір виразки, X2 – ступінь гемостазу у виразці, X3 – ступінь тяжкості крововтрати, X4 – вік хворого (за даними Фоміна П.Д., Козлова С.Н.). При перерахунку за бальною шкалою ризик розвитку рецидиву кровотечі: високий (89,1 %) – сума балів > 16, середній (34 %) – сума балів 10 – 16, малий (5,6 %) – сума балів < 10 [99].

Наведені вище шкали прогнозування розвитку гастродуоденальної кровотечі мають ряд недоліків - є об'ємними, не зручними в роботі хірурга ургентного відділення, потребуючими великої кількості клінічних показників, лабораторних маркерів. Але і вони не передбачають застосування у нашій групі пацієнтів з гострою серцево-судинною патологією.

Усе вищезазначене обумовлює мету і задачі нашого дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Загальна характеристика хворих, включених до дослідження

2.1.1. Дизайн та обсяг дослідження. Дослідження складалося із 2-х етапів – початкового ретроспективного когортного (2017 – 2019 рр.) та подальшого проспективного (2019 – 2021 рр.) досліджень.

Дизайн дослідження було розроблено відповідно до поставленої у роботі мети та завдань (рис. 2.1) та проводилося на базі хірургічного відділення № 2 КНП «Клінічної лікарні швидкої медичної допомоги» ДМР (генеральний директор клініки – Корпусенко В.Г.).

На першому етапі було проведено ретроспективний аналіз історій хвороб (медична карта стаціонарного хворого – облікова форма документа № 003/о) пацієнтів літнього віку з виразковими кровотечами з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, перебіг яких обтяжений кардіоваскулярною патологією, які перебували на хірургічному лікуванні протягом 2017 – 2019 років. Проаналізовано 609 історій хвороб пацієнтів з гострим коронарним синдромом (основна група пацієнтів із ГКС) та хронічною ішемічною хворобою серця (група порівняння пацієнтів з ХІХС).

Проспективне дослідження проводилось на 35 хворих з ГКС, які увійшли до основної групи, та 50 пацієнтів групи контролю (порівняння) – без гострої серцево-судинної патології, які не приймають антитромбоцитарну терапію (рис. 2.1).

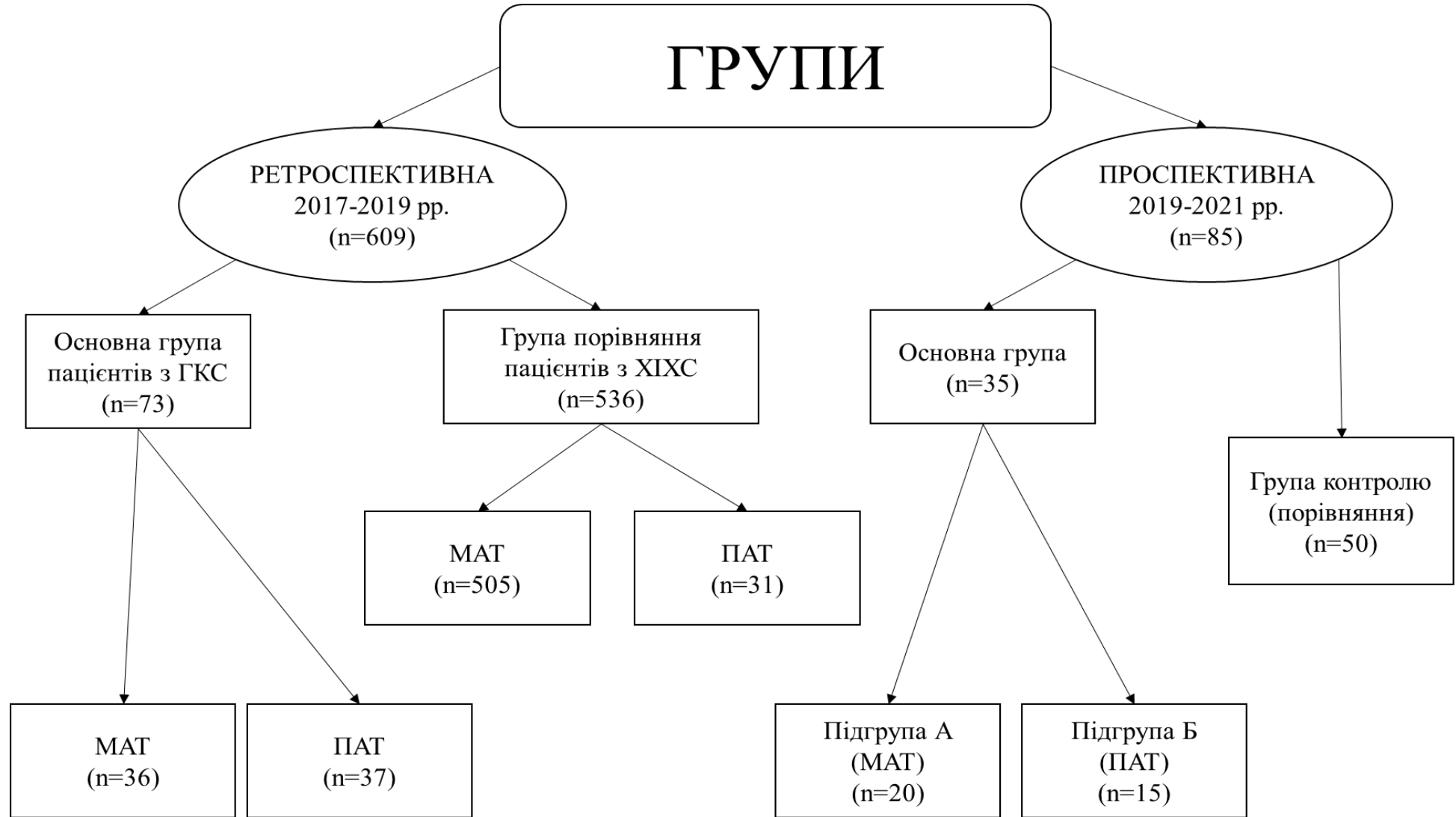


Рис. 2.1. Обсяг груп дослідження

Групи за гендерними та віковими показниками були однотипними (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених хворих за віком і статтю

Характеристики	Ретроспективна група n=609		Проспективна група n=85		p
	Група ГКС n=73	Група XIXC n=536	Основна група n=35	Група контролю n=50	
Стать, n (%)					
Чоловіки	39 (53,4 %)	279 (52,0 %)	19 (54,3 %)	27 (54,0 %)	0,984
Жінки	34 (46,6 %)	257 (48,0 %)	16 (45,7 %)	23 (46,0 %)	
Вік n (%), років					
60- 70	13 (17,8 %)	87 (16,2 %)	7 (20,0 %)	14 (28,0 %)	0,153
71 – 80	37 (50,7 %)	263 (49,1 %)	18 (51,4 %)	28 (56,0 %)	
старші 80	23 (31,5 %)	186 (34,7 %)	10 (28,6 %)	8 (16,0 %)	
Середній вік, роки					
M (SD)	76,9 (7,40)	74,7 (7,90)	76,9 (6,65)	75,6 (4,28)	0,274*
95 % ДІ	75,2 – 78,6	73,4 – 75,6	74,6 – 79,2	74,4 – 76,8	

Примітки, p – розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона;

* – за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA

За гендером розподіл у групах був майже рівним, трохи більшу частку обстежених хворих, як загалом, так і в групах порівняння, склали чоловіки, решта була представлена пацієнтками жіночої статі. Статистично значущих розбіжностей за статтю між групами не було виявлено ($p = 0,984$).

Порівняльний аналіз показав, що групи дослідження статистично значуще не відрізнялися і за віковими характеристиками ($p > 0,05$), що дозволяє їх коректно порівнювати за іншими параметрами.

Репрезентативність вибіркової сукупності забезпечувалася за типологічними властивостями за рахунок дотримання критеріїв включення/виключення із дослідження.

Критерії включення пацієнтів до дослідження наступні:

- вік (61 – 89 років);
- шлунково-кишкова кровотеча виразкового генезу;
- ГКС з елевацією або без елевації сегменту ST;
- моноантитромбоцитарна терапія (МАТ) або подвійна антитромбоцитарна трапія (ПАТ).

Критерії виключення пацієнтів із дослідження:

- цукровий діабет у стадії декомпенсації;
- гіпер- та гіпотиреоз;
- ревматологічні захворювання в активній фазі;
- гостре порушення мозкового кровообігу за геморагічним або ішемічним типом;
- підтверджена злоякісна онкологічна патологія будь-якої локалізації;
- венозні тромбози, тромбоемболії легеневої артерії, хронічна легенева гіпертензія;
- фібриляція передсердь та інші гемодинамічно значущі порушення серцевого ритму;
- реперфузія коронарних артерій методом тромболітичної терапії (ТЛТ) або черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) при гострому коронарному синдромі.

Кількісна репрезентативність дослідження забезпечувалася розрахунком необхідної кількості вибірки за формулою Лера для відносних величин:

$$n = 16 \times \frac{\bar{p} \times (100 - \bar{p})}{(p_1 - p_2)^2}, \quad (2.1)$$

де n – необхідний обсяг вибіркового дослідження для груп порівняння;
 p_1 – очікуване значення змінної інтересу для однієї з груп порівняння у %;

p_2 – очікуване значення змінної інтересу для іншої групи порівняння у %;

\bar{p} – середнє значення змінної інтересу у % [111].

Оскільки одним з основних результатів наукового інтересу було вивчення ризику кровотечі виразкового генезу у літніх пацієнтів для розрахунку необхідного обсягу вибірки використовувалися можливі коливання їх частоти – від 11 % до 60 % [37, 39, 91].

Отже, очікуване значення основної (p_1) змінної інтересу для однієї із груп порівняння брали за 11 %, іншої – 60 % (p_2).

Використовуючи значення змінних p_1 та p_2 , проводили розрахунок розміру групи порівняння:

$$n = 16 \times \frac{35,5 \times (100 - 35,5)}{(60 - 11)^2} = 15,2 \approx 15 (\text{осіб}) \quad (2.2)$$

Отже, мінімальна кількість групи порівняння, необхідна для отримання достовірних висновків складає 15 осіб, тобто підгрупа хворих, котрі приймали ПАТ основної групи проспективної частини дослідження, що є мінімальною групою порівняння, є достатньою. Загалом, мінімальна кількість хворих, необхідних для отримання достовірних висновків для дизайну дослідження із 3 підгруп становить 45 осіб. Отже 609 пацієнтів ретроспективної та 85 пацієнтів проспективної груп загалом є достатньою кількістю дослідження і становить репрезентативну за обсягом спостережень вибірку.

2.1.2 Загальна характеристика ретроспективної групи дослідження. У ретроспективну групу дослідження загалом було включено 609 хворих віком

75,8 років (95 % ДІ 73,4 – 78,6), серед яких було 318 (52,2 %) випадків захворювання чоловіків та 291 – (47,8 %) жінок.

Аналіз динаміки випадків госпіталізації з приводу досліджуваної проблеми по роках (рис. 2.2) показав, що у 2019 р. порівняно з 2017 р. спостерігається зростання числа пацієнтів зі шлунково-кишковими кровотечами виразкового генезу на фоні хронічної та гострої серцево-судинної патології майже на 5 %.

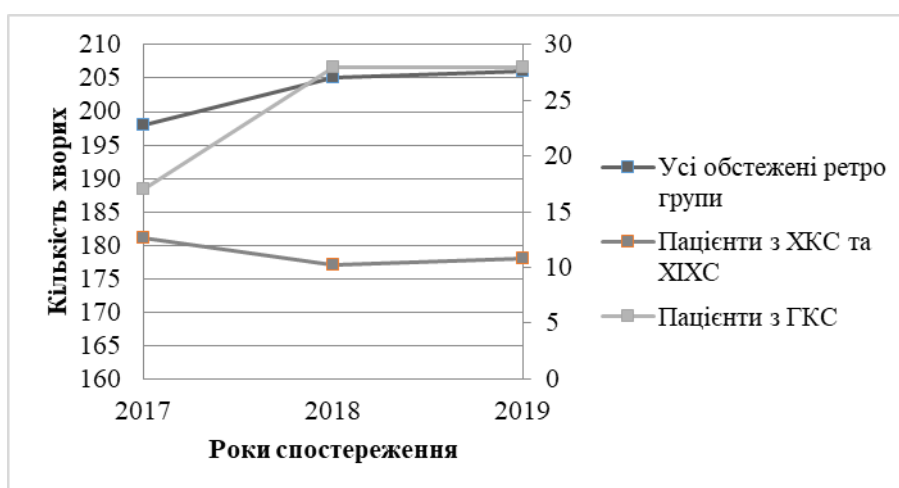


Рис. 2.2. Динаміка виникнення виразкових кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у обстежених літніх хворих ретроспективної групи (абс. значення за групами порівняння)

Визначається збільшення числа виникнення виразкових кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у літніх хворих при ГКС, тоді як при ХІХС визначалося незначне зниження без статистично суттєвих розбіжностей між групами порівняння ($p = 0,200$).

Показник співвідношення виникнення шлунково-кишкових кровотеч виразкового генезу на фоні гострої серцево-судинної патології до пацієнтів із хронічною складав у останні роки спостереження 1:6, що пояснюється більш високою розповсюдженістю ХІХС у обстежуваній категорії пацієнтів.

Структура виразкових кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у літніх хворих в період за 2017 – 2019 роки за локалізацією розподілилась наступним чином: частіше зустрічалась

локалізація виразок у дванадцятипалій кишці (ДПК) – 314 пацієнтів (51,6 %), виразки в шлунку – у 295 пацієнтів (48,4 %), без статистично суттєвих розбіжностей ($p = 0,191$) між групами порівняння (рис. 2.3).

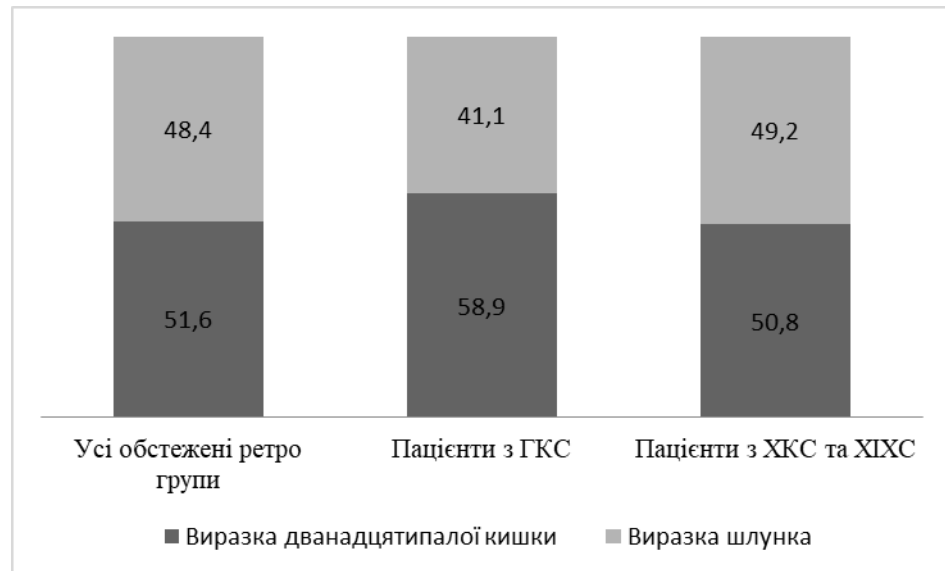


Рис. 2.3. Розподіл за локалізацією виразкових кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у обстежених хворих ретроспективної групи (у %)

Пацієнти літнього віку госпіталізуються з приводу досліджуваної проблеми протягом всього року, але дана патологія частіше є сезонною. На відміну від звичайного перебігу виразкової хвороби, при якому відбувається зростання числа випадків у весняно-осінній період, спостерігається зростання випадків шлунково-кишкових кровотеч виразкового генезу на фоні кардіоваскулярної патології у серпні та вересні – 68 (11,17 %) та 71 (11,66 %) відповідно зі зниженням у грудні – до 17 (2,79 %) пацієнтів (рис. 2.4).

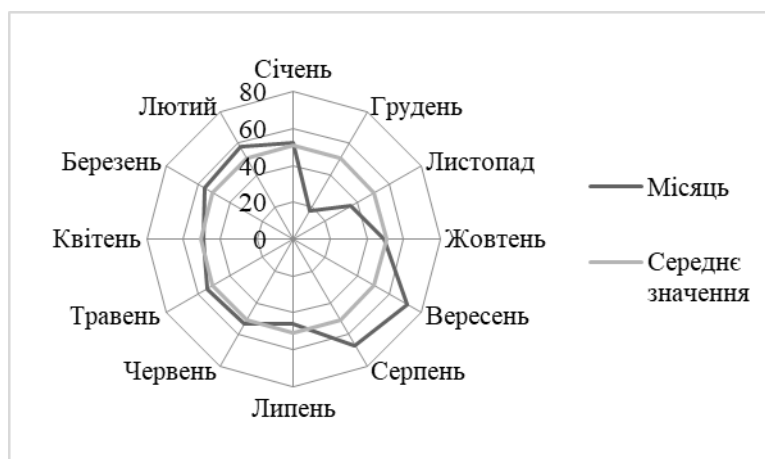


Рис. 2.4. Виникнення за місяцями виразкових кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у обстежених літніх хворих ретроспективної групи (абс. значення)

Клінічна картина шлунково-кишкових кровотеч виразкового генезу складалась з симптомокомплексу основного захворювання – блювота з наявністю в блювотних масах крові яскраво-червоного кольору, або «кавової гущавини», мелена, слабкість, запаморочення, серцебиття, блідий відтінок шкіри, падіння артеріального тиску. Найчастіше основне захворювання проявлялося меленою – в 376 випадках (частота симптому 61,74; 95 % ДІ 59,77 – 65,60), рідше – блюванням «кавовою гущавиною» та меленою – у 218 (35,80 %; 95 % ДІ 33,86 – 39,60), блюванням кров'ю – у 15 випадках (2,46 %; 95 % ДІ 1,83 – 3,69). Остання ознака спостерігалася у випадках профузної кровотечі.

Усі пацієнти зі шлунково-кишковою кровотечею виразкового генезу на фоні кардіоваскулярної патології були госпіталізовані до спеціалізованого відділення шлунково-кишкових кровотеч або до відділення інтенсивної терапії. Строк до госпіталізації складав від 1 години до 1 доби – у 375 пацієнтів (61,58 %), 2 – 3 доби – у 176 пацієнтів (28,90 %), 4 – 6 діб – 41 (6,73 %), і у 17 хворих (2,79 %) – довше, ніж 6 діб. У більшості пацієнтів догоспітальний період складав 1 добу. Виявлено, що в термін 2 – 4 години в стаціонар доставлено 133 (21,84 %), 4 – 6 годин – 62 (10,18 %), 6 – 12 годин –

153 (25,12 %), 12 – 24 години – 27 (4,43 %) пацієнтів (розрахунки проведені відносно загальної кількості хворих за період 2017 – 2019 роки).

Групи порівняння статистично не відрізнялися ($p = 0,339$) за строками до госпіталізації у стаціонар, у всіх обстежених ретро групи цей показник складав – 24,0 (12,0; 48,0) години (рис. 2.5).

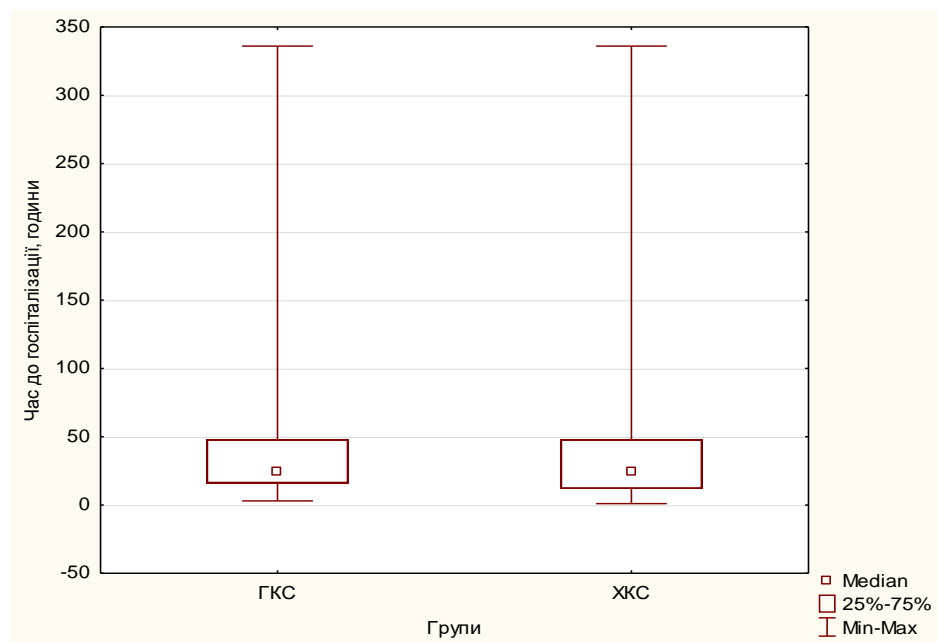


Рис. 2.5. Середній час тривалості догоспітального періоду у пацієнтів зі шлунково-кишковими кровотечами виразкового генезу, у годинах (медіана, інтерквартильний розмах, мінімальне та максимальне значення)

При аналізі анамнестичних даних встановлено, яка патологія серцево-судинної системи є фоною і який вид терапії пацієнт приймає. Досліджувалися 2 схеми прийому препаратів для лікування захворювань серцево-судинної системи – це моноанти тромбоцитарна терапія (МАТ) – ацетилсаліциловою кислотою (75 – 100 мг/добу) або клопідогрелем 75 мг на добу, та подвійна анти тромбоцитарна терапія (ПАТ), яка включає ацетилсаліцилову кислоту (75 – 150 мг/добу) та клопідогрель (75 мг двічі на день) або тикагрелор (90 мг двічі на день), а також зазвичай хворі отримували парентеральне введення антикоагулянту (еноксапарин 1 мг/кг двічі на добу п/ш або фондапарин 2,5 мг 1 р/добу п/ш) протягом 5 – 8 діб з використанням інгібіторів протонної помпи (пантопразол 40 – 80 мг двічі на

добу), інгібіторів ангіотензинконвертуючого ферменту, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, бета-адреноблокаторів, статинів.

Аналізуючи ступінь крововтрати у даної групи пацієнтів використовували класифікацію Американської асоціації хірургів (Marino 1998 р.), котра виділяє 4 ступені тяжкості крововтрати:

1) Крововтрата малого об'єму – дефіцит ОЦК складає 0,5 – 10 % – 236 (38,75 %; 95 % ДІ 34,89 – 42,61) хворих.

2) Крововтрата середнього об'єму – дефіцит ОЦК складає 11 – 20 % – 139 (22,82 %; 95 % ДІ 19,4 – 26,15) хворих.

3) Крововтрата великого об'єму – дефіцит ОЦК складає 21 – 40 % – 113 (18,56 %; 95 % ДІ 15,46 – 21,66) хворих

4) Масивна крововтрата – дефіцит ОЦК складає 41 – 70 % – 121 (19,87 %; 95 % ДІ 16,69 – 23,05) хворих.

З наведених даних можна зробити висновок про те, що має місце великий відсоток випадків захворювання, які характеризуються тяжким ступенем крововтрати (включено крововтрату великого об'єму та масивну крововтрату) – 38,42 (95 % ДІ 34,56 – 42,28).

Між хворими із ГКС та ХІХС виявлено наявність статистично суттєвих розбіжностей щодо ступеню крововтрати (табл. 2.2), який більший ($p = 0,001$) у пацієнтів із ГКС, оскільки у таких хворих спостерігається переважно масивна (37,0 %) та велика (26,0 %) крововтрата, тоді як у хворих групи порівняння – крововтрата малого об'єму (40,3 %).

Зібрано, оброблено та проаналізовано динаміку перебігу виразкових кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту залежно від ступеню крововтрати за кожен рік, в період яких проводилося спостереження (рис. 2.6). Визначено, що у 2017 році тяжка крововтрата становила 87 (43,94 %; 95 % ДІ 37,02 – 50,86) випадків, в 2018 році – 66 (32,20 %; 95 % ДІ 25,81 – 38,59) випадків, а в 2019 – 81 (39,32 %; 95 % ДІ 32,66 – 45,98), тобто протягом трьох років простежувався стабільно високий відсоток тяжких

кровотеч зі зростанням в 2019 році на 7,1 % у порівнянні з 2018 роком ($p = 0,069$).

Таблиця 2.2

**Розподіл за ступенем крововтрати у групах порівняння та загалом
серед обстежених ретроспективної групи (абс., %)**

Ступінь крововтрати	Ретро група		Група ГКС		Група ХІХС		<i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Крововтрата малого об'єму	236	38,8	16	21,9	220	40,3	0,001
Крововтрата середнього об'єму	139	22,8	11	15,1	128	23,7	
Крововтрата великого об'єму	113	18,6	19	26,0	94	17,9	
Масивна крововтрата	121	19,9	27	37,0	94	18,1	
Всього	609	100	73	100	536	100	-

Примітка, p – розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона

Крововтрата малого об'єму становить в 2018 році в середньому на 20 % більше, ніж в 2017 році та 2019 році ($p = 0,203$).

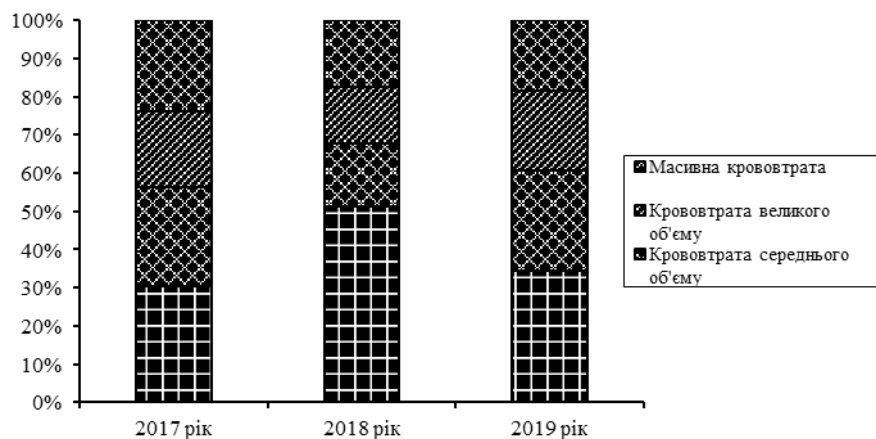


Рис 2.6. Динаміка розподілу ступенів крововтрати по роках у обстежених ретроспективної групи (%)

Проаналізувавши ступінь крововтрати залежно від терапії, направленої на лікування патології серцево-судинної системи (табл. 2.3; рис.

2.7), можна зробити висновок про те, що в період за 2017 – 2019 роки у пацієнтів, котрі приймали МАТ переважала крововтрата малого та середнього об'єму та складала 228 (42,14 %; 95 % ДІ 37,98 – 46,30) і 126 (23,29 %; 95 % ДІ 19,72 – 26,86) випадків відповідно, крововтрата великого об'єму та масивна крововтрата – 94 (17,38 %; 95 % ДІ 14,19 – 20,57) та 93 (17,19 %; 95 % ДІ 14,01 – 20,37) відповідно. Так, в 2018 році крововтрата малого об'єму становила 105 (51,22 %; 95 % ДІ 44,38 – 58,06).

У хворих котрі приймали ПАТ (n = 68) в період за 2017 – 2019 роки переважали крововтрата великого об'єму та масивна крововтрата (табл. 2.3; рис. 2.8). Крововтрата малого та середнього об'єму складала 8 (11,76 %; 95 % ДІ 4,10 – 19,42) і 13 (19,12 %; 95 % ДІ 9,77 – 28,47) випадків, крововтрата великого об'єму та масивна крововтрата – 19 (27,94 %; 95 % ДІ 17,28 – 38,60) та 28 (41,18 %; 95 % ДІ 29,48 – 52,88) відповідно.

Таблиця 2.3

Розподіл за ступенем крововтрата у обстежених ретроспективної групи в залежності від лікування фонового захворювання (абс., %)

Ступінь крововтрата	Група ГКС				Група ХІХС			
	МАТ		ПАТ		МАТ		ПАТ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Крововтрата малого об'єму	13	36,1	3	8,1	215	42,6	5	16,1
Крововтрата середнього об'єму	7	19,4	4	10,8	119	23,6	9	29,0
Крововтрата великого об'єму	8	22,2	11	29,7	86	17,0	8	25,8
Масивна крововтрата	8	22,2	19	51,4	85	16,8	9	29,0
<i>p</i> рівень	0,007				0,028			
Всього	36	100	37	100	505	100	31	100

Примітка, *p* – розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона

Крововтрата великого об'єму та масивна крововтрата становлять 69,2 % за 2019 рік, що на 9,2 % більше, ніж за 2018 рік ($p > 0,05$).

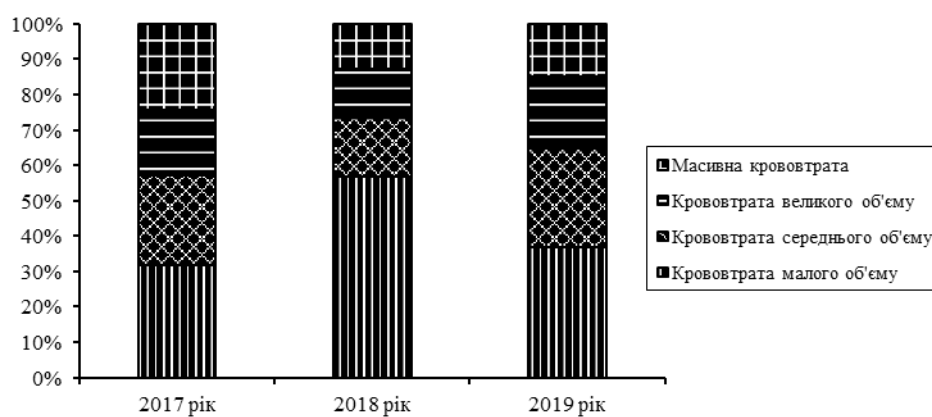


Рис 2.7. Динаміка за роками розподілу ступенів крововтрата (%) у обстежених ретроспективної групи при лікуванні фонового захворювання моноантиромбоцитарною терапією (n = 541)

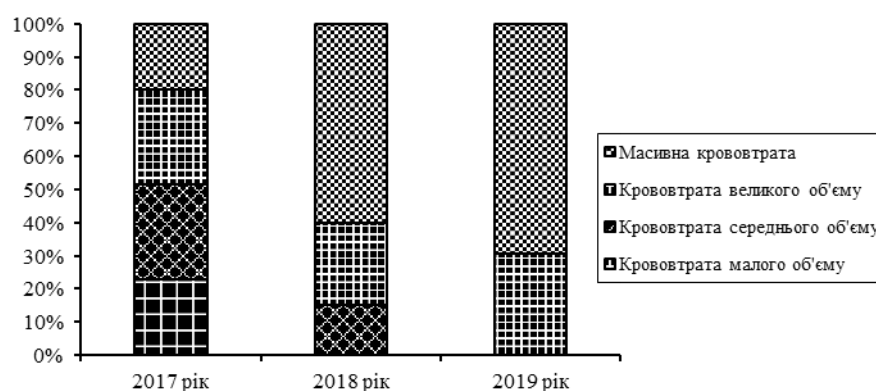


Рис 2.8. Динаміка за роками розподілу ступенів крововтрата (%) у обстежених ретроспективної групи при лікуванні фонового захворювання подвійною антиромбоцитарною терапією (n = 68)

В основній групі пацієнтів з ГКС спостерігалися статистично суттєві розбіжності ($p = 0,007$) за видом лікування фонового захворювання залежно від ступеню крововтрата з переважним використанням МАТ при крововтратах малого об'єму (36,1 %) і ПАТ при масивних кровотечах (51,4 %). Подібні закономірності спостерігаються й у групі порівняння пацієнтів з ХІХС.

Оцінку місцевого ендоскопічного гемостазу проводили за класифікацією Forrest (1974), яка виділяє (табл. 2.4):

- I. Кровотеча активна (Forrest F I) – 38 (6,24 %; 95 % ДІ 4,32 – 8,16) випадків:
- IA — струминна – 18 (2,96 %; 95 % ДІ 1,61 – 4,31);
- IB – капілярна чи краплинна кровотеча – 20 (3,28 %; 95 % ДІ 1,87 – 4,69).
- II. Високий ризик виникнення рецидиву кровотечі (Forrest F II) – 486 (79,80 %; 95 % ДІ 76,61 – 82,99) випадків:
- IIA — видима тромбована судина (діаметром менше 2 мм) – 161 (26,44 %; 95 % ДІ 22,93 – 29,95);
- IIВ — фіксований згусток крові (діаметром більше 2 мм) – 191 (31,36 %; 95 % ДІ 27,68 – 35,04);
- IIС — гематин на дні виразки – 134 (22,0 %; 95 % ДІ 18,71 – 25,29).
- III. Ознаки недавньої кровотечі відсутні – виразка з чистим (білим) дном (Forrest F III) – 85 (13,96 %; 95 % ДІ 11,22 – 16,7) випадків.

Таблиця 2.4

Розподіл за місцевим ендоскопічним гемостазом серед обстежених ретроспективної групи (абс., %)

Ознаки	Ретро група		Група ГКС		Група XIXC		<i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Кровотеча активна (Forrest F I)	38	6,24	11	15,07	27	5,04	0,004
Високий ризик виникнення рецидиву кровотечі (Forrest F II)	486	79,80	54	73,97	432	80,60	
Ознаки недавньої кровотечі відсутні (Forrest F III)	85	13,96	8	10,96	77	14,37	
Всього	609	100	73	100	536	100	-

Примітка, *p* – розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона

Досліджуючи даний клінічний показник звертає на себе увагу такий факт, що найпоширенішою ендоскопічною картиною в усіх пацієнтів є випадки високого ризику виникнення рецидиву кровотечі (Forrest II).

Між групами порівняння спостерігаються суттєві розбіжності ($p = 0,004$) у розподілі за місцевим ендоскопічним гемостазом за рахунок більшої частки хворих з ознаками Forrest I у групі ГКС (15,1 %) порівняно з групою ХІХС (5,0 %). Відносний ризик виникнення та наявності рецидиву у групі з гострим коронарним синдромом за ознаками Forrest суттєво вищий порівняно з хворими, що мають ХІХС – Relative risk (RR) 2,18 (95 % ДІ 1,03 – 4,61; $p = 0,042$).

Проаналізовано динаміку перебігу виразкових кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу за кожен рік в період яких проводилося дослідження (рис. 2.9). Спостерігається збільшення числа випадків з високим ризиком виникнення рецидиву кровотечі (Forrest II) – 468 (79,8 %) за рахунок зниження випадків з Forrest III – 85 (14 %).

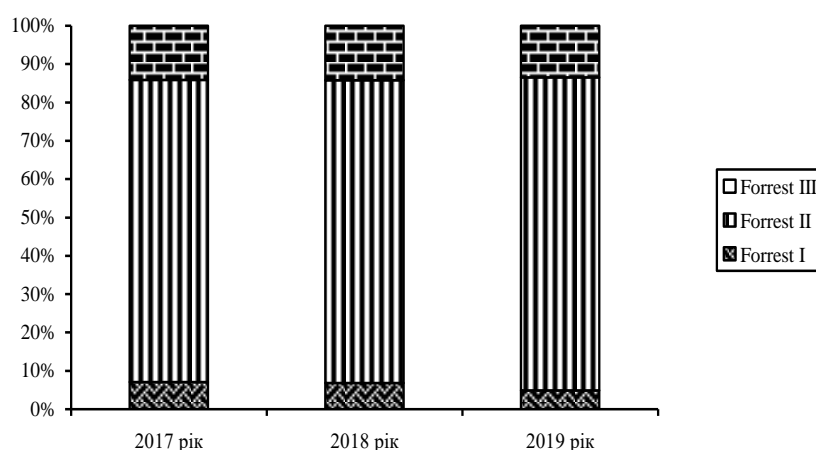


Рис 2.9. Динаміка розподілу місцевого ендоскопічного гемостазу по роках у обстежених ретроспективної групи (%)

Проаналізувавши показники місцевого ендоскопічного гемостазу залежно від терапії, направленої на лікування кардіоваскулярної патології (табл. 2.5), можна зробити висновок про те, що у групі пацієнтів з ГКС, котрі приймають ПАТ, частіше спостерігаються активні кровотечі Forrest I (29,7 %), а при застосуванні МАТ – Forrest II (80,56 %) ($p < 0,001$), тоді як у групі з ХІХС таких закономірностей не було виявлено.

У період за 2017 – 2019 роки при прийомі МАТ переважала ендоскопічна картина стабільного гемостазу (F III) – 89 (16,45 %; 95 % ДІ 13,33 – 19,57) випадків, активну кровотечу (F I) було виявлено в 27 (4,99 %; 95 % ДІ 3,15 – 6,83). У 2019 році стабільний ендоскопічний гемостаз (F III) спостерігався у 19,7 % пацієнтів, що на 4 % більше, ніж у 2018 році та на 6,2 % більше – у 2017 році ($p = 0,274$). Активна кровотеча F I, в свою чергу, мала тенденцію до зниження у 2019 році на 6 %, ніж за 2017 рік ($p = 0,0230$). Результати у динаміці представлені на рис. 2.10.

Таблиця 2.5

Розподіл за місцевого ендоскопічним гемостазом у обстежених ретроспективної групи в залежності від лікування фонового захворювання (абс.,%)

Ознаки	Група ГКС				Група XIXC			
	МАТ		ПАТ		МАТ		ПАТ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Кровотеча активна (Forrest F I)	0	0	11	29,73	26	5,15	1	3,23
Високий ризик виникнення рецидиву кровотечі (Forrest F II)	29	80,56	25	67,57	406	80,40	26	83,87
Ознаки недавньої кровотечі відсутні (Forrest F III)	7	19,44	1	2,70	73	14,46	4	12,90
p рівень	$<0,001$				$0,868$			
Всього	36	100	37	100	505	100	31	100

Примітка, p – розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона

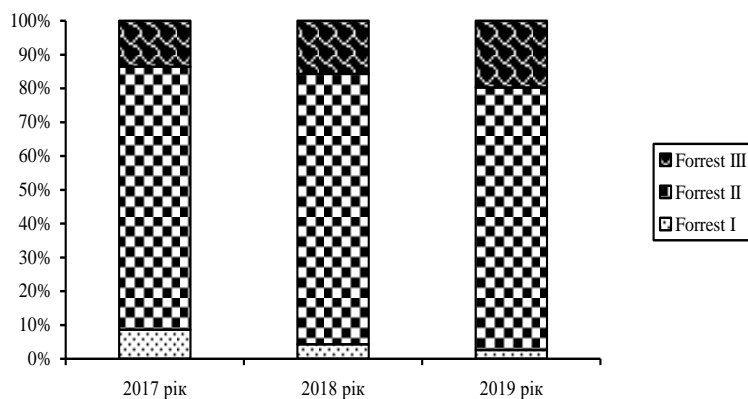


Рис 2.10. Динаміка розподілу місцевого ендоскопічного гемостазу (%) у обстежених ретро групи при лікуванні фонового захворювання моноантитромбоцитарною терапією (n = 541)

Проаналізувавши показники місцевого ендоскопічного гемостазу у пацієнтів, котрі приймають ПАТ для лікування серцево-судинної патології, можна зробити наступний висновок: показник активної кровотечі (F I) різко підвищився у 2018 році порівняно з 2017 роком – на 30 % з поступовим збільшенням у 2019 році – на 8,5 % випадків. Показник стабільного ендоскопічного гемостазу (F III) в свою чергу різко зменшився, а у 2019 році останнього зовсім не спостерігалось ($p = 0,001$). Дані зображені на рис. 2.11.

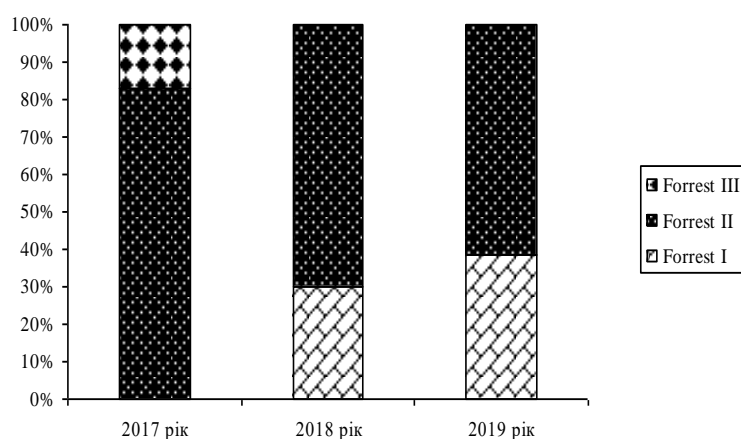


Рис 2.11. Динаміка розподілу місцевого ендоскопічного гемостазу (%) у обстежених ретроспективної групи при лікуванні фонового захворювання подвійною антитромбоцитарною терапією (n = 68)

Прооперовано у період за 2017 – 2019 рр. 10 пацієнтів (частота оперативних втручань на 1000 обстежених пацієнтів ретро групи – 16,42 %; 95 % ДІ 6,42 – 26,42) літнього віку з ШКК виразкового генезу на фоні кардіоваскулярної патології. При цьому треба зазначити, що оперативне лікування проводилося лише у хворих із ХІХС.

Загальна частота оперативних втручань на 1000 обстежених пацієнтів ретроспективної групи за період 2017 – 2018 р. зменшилася на 66,7 % (рис. 2.12).

Всі виконані операції можна поділити на радикальні, умовно-радикальні та паліативні. Радикальні – резекція шлунка за Більрот-II (Б-II), Більрот-I (Б-I) та складала 20 %. Умовно-радикальні (50 %) – висічення виразкового дефекту з пілоропластикою за Гейнеке-Мікуличем (30 %), висічення виразкового дефекту з пілоропластикою за Фінесем (20 %), при яких у всіх випадках виразки були локалізовані у дванадцятипалій кишці. Паліативні операції – прошивання виразкового дефекту зі стовбуровою ваготомією (СтВ) – 30 % (табл. 2.6). Виразки локалізувалися в дванадцятипалій кишці та шлунку у співвідношенні 1:2 відповідно ($p > 0,05$).

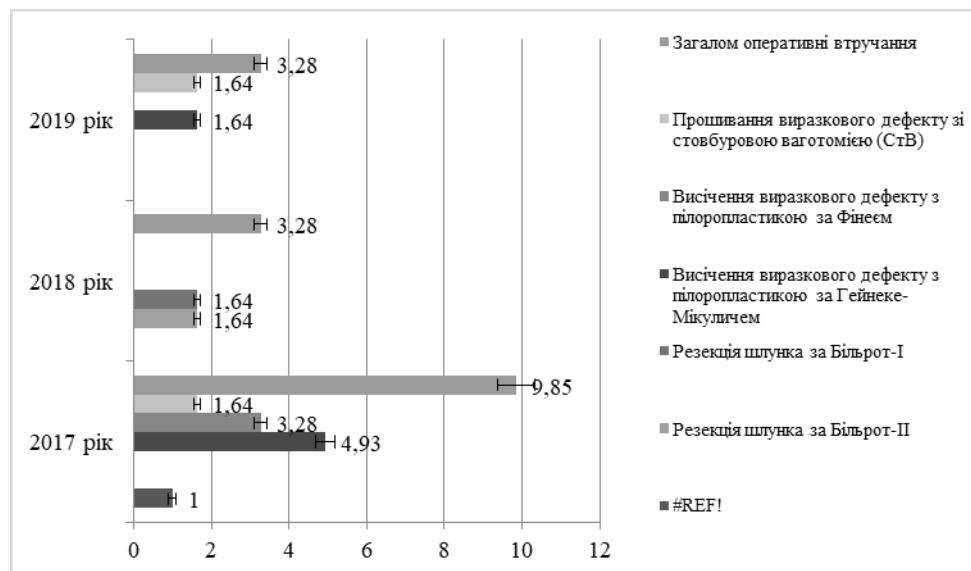


Рис 2.12. Частота оперативних втручань при виразковій хворобі, ускладненій кровотечею у пацієнтів з патологією серцево-судинної системи у період за 2017 – 2019 роки (у % на 1000 обстежених пацієнтів ретро групи з 95 % ДІ)

Таблиця 2.6

**Розподіл оперативних втручань при виразковій хворобі, ускладненій
кровотечею у пацієнтів з патологією серцево-судинної системи (абс., %)**

Втручання		2017 рік		2018 рік		2019 рік	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Радикальні операції	Резекція шлунка за Більрот-II	0	0	1	50	0	0
	Резекція шлунка за Більрот-I	0	0	1	50	0	0
Умовно-радикальні операції	Висічення виразкового дефекту з пілоропластиком за Гейнеке-Мікуличем	3	50	0	0	1	50
	Висічення виразкового дефекту з пілоропластиком за Фінеєм	2	33,3	0	0	0	0
Паліативні операції	Прошивання виразкового дефекту зі стовбуровою ваготомією (СТВ)	1	16,7	0	0	1	50
<i>p</i> рівень розбіжностей за критерієм χ^2 Пірсона		0,167					
Всього:		6	100	2	100	2	100

Післяопераційна летальність становила 3 випадки із 10-ти – 30,0 % (95 % ДІ 1,60 – 58,40). Загальна летальність обстежених хворих склала 9,03 % (95 % ДІ 6,75 – 11,31), у групі ГКС – 9,59 % (95 % ДІ 2,83 – 16,34), у групі ХКС – 8,86 % (95 % ДІ 6,54 – 11,37) без статистично значущих розбіжностей між групами ($p = 0,859$). У 2017 році летальність склала 12,63 % (95 % ДІ 8,00 – 17,25), у 2018 році – 7,28 % (95 % ДІ 3,73 – 10,83), 2019 році – 7,32 % (95 % ДІ 3,75 – 10,88), без статистично значущих розбіжностей ($p = 0,099$). Летальність серед чоловіків перевищує летальність серед жінок і складає 9,43 % (95 % ДІ 6,22 - 12,65) та 8,59 % (95 % ДІ 5,37 – 11,81) відповідно без статистично значущих розбіжностей за тендером ($p = 0,717$).

Нами проаналізована летальність у хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки на фоні кардіоваскулярної патології при різних ступенях крововтрати. Встановлено, що навіть при малій формі крововтрати було зафіксовано 5 летальних випадків – летальність у відповідній групі 2,16 % (95 % ДІ 0,29 – 4,02). При середньому ступені крововтрати летальність складає 3,62 % (95 % ДІ 0,51 – 6,74). Кількість летальних випадків різко зростає до 20,87 % (95 % ДІ 13,44 – 28,30) при великій та до 16,94 % (95 % ДІ 10,33 – 23,54) – при масивній формах крововтрати ($p < 0,001$).

За даними рангового кореляційного аналізу на летальність обстежених хворих ретро групи впливають: вік (ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена $r_s = 0,15$; $p < 0,001$), проведення оперативних втручань ($r_s = 0,09$; $p = 0,020$) та характер терапії супутнього серцево-судинного захворювання ($r_s = 0,09$; $p = 0,025$).

За даними рангового кореляційного аналізу на виникнення рецидиву у обстежених хворих ретро групи впливають: супутній діагноз ($r_s = 0,10$; $p = 0,001$), вид ендоспічного гемостазу за Forrest ($r_s = 0,18$; $p < 0,001$) та характер терапії супутнього серцево-судинного захворювання ($r_s = 0,12$; $p = 0,002$).

Загалом рецидив основного захворювання було визначено у 109 обстежених ретро групи. Частота рецидиву у обстежених хворих склала 17,90 % (95 % ДІ 14,85 – 20,94) без розбіжностей між значенням показника у динаміці ($p = 0,760$). У групі ГКС частота рецидиву була суттєво вищою порівняно з пацієнтами з ХІХС: 28,77 % (95 % ДІ 18,38 – 39,15) та 16,42 % (95 % ДІ 13,28 – 19,55) відповідно ($p = 0,010$). Відносний ризик виникнення та наявності рецидиву у групі з ГКС порівняно з хворими, що мають ХІХС складає $RR = 1,93$ (95% ДІ 1,29 – 2,89; $p = 0,001$).

2.1.3 Загальна характеристика проспективної групи дослідження. Враховуючи результати аналізу лікування у ретроспективній групі, для реалізації поставлених завдань в основну частину

дослідження були відібрані 85 пацієнтів літнього віку (61 – 89 років), з них 35 хворих з ГКС, які увійшли до основної групи, та 50 пацієнтів групи порівняння (контролю) – без гострої серцево-судинної патології, котрі не приймають антитромбоцитарну терапію (див. рис. 2.1). Групи за гендерними та віковими показниками є однотипними (див. табл. 2.1).

Залежно від терапії, направленої на лікування ГКС (МАТ та ПАТ), пацієнти були розподілені на підгрупи «А» та «В» відповідно (див. рис. 2.1).

У підгрупі «А» були пацієнти приймали МАТ. До цієї підгрупи увійшов 20 пацієнтів – 11 (55,0 %) осіб чоловічої статі та 9 (45,0 %) жіночої статі (табл. 2.7). Вік хворих був у межах від 61 до 89 років, в середньому складав 76,9 (95 % ДІ 74,6 – 79,2) років.

Таблиця 2.7

Загальна характеристика обстежених хворих проспективної групи

Характеристики	Ретроспективна група, хворі із ГКС (n=73)	Основна група проспективної вибірки			p
		Загалом (n=35)	Підгрупа А (n=20)	Підгрупа Б (n=15)	
<i>Стать, n (%)</i>					
Чоловіки	39 (53,4 %)	19 (54,3 %)	11 (55,0 %)	8 (53,3 %)	$p_1=0,903$
Жінки	34 (46,6 %)	16 (45,7 %)	9 (45,0 %)	7 (46,7 %)	$p_2=0,807$
<i>Середній вік, роки</i>					
М (SD)	76,9 (7,40)	76,9 (6,65)	76,9 (6,65)	75,6 (4,28)	$p_1=0,999^*$
95 % ДІ	75,2 – 78,6	74,4 – 79,2	74,6 – 79,2	74,4 – 76,8	$p_2=0,965^*$
<i>Час до госпіталізації</i>					
Me (25%; 75%)	24,0 (16,0; 48,0)	12,0 (10,0; 24,0)	24,0 (10,0; 36,0)	10,0 (8,0; 15,0)	$p_1=0,004^{\#}$ $p_2=0,072^{\#}$
<i>Локалізація виразки, n (%)</i>					
Шлунок	30 (41,1 %)	14 (40,0 %)	9 (45,0 %)	5 (33,3 %)	$p_1=0,920$
ДПК	43 (58,9 %)	21 (60,0 %)	11 (55,0 %)	10 (66,7 %)	$p_2=0,727$
<i>Ступінь крововтрати, n (%)</i>					

Продовження табл. 2.7

Мала	16 (21,92 %)	7 (20,0 %)	7 (35,0 %)	0 (0 %)	$p_1=0,040$ $p_2<0,001$
Середня	11 (15,07 %)	13 (37,14 %)	13 (65,0 %)	0 (0 %)	
Велика	19 (26,03 %)	9 (25,71 %)	0 (0 %)	9 (60,0 %)	
Масивна	27 (36,99 %)	6 (17,14 %)	0 (0 %)	6 (40,0 %)	
<i>Ендоспічний гемостаз, n (%)</i>					
Forrest I	11 (15,07 %)	7 (20,0 %)	0 (0 %)	7 (46,67 %)	$p_1=0,482$ $p_2=0,001$
Forrest II	54 (73,97 %)	22 (62,86 %)	14 (70,0 %)	8 (53,33 %)	
Forrest III	8 (10,96 %)	6 (17,14 %)	6 (30,0 %)	0 (0 %)	

Примітки, p_1 – розбіжності основної групи з ретро хворими ГКС;

p_2 – розбіжності між підгрупами А та Б основної групи;

p – розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона;

* – за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA

– за дисперсійним аналізом Краскела – Уолліса

Підгрупа «Б» включала пацієнтів, котрі отримували ПАТ для лікування гострого коронарного синдрому. До цієї групи увійшов 15 пацієнтів – 8 (53,3 %) осіб чоловічої статі та 7 (46,7 %) жіночої статі. Вік хворих був у межах від 61 до 89 років, в середньому 75,7 (95 % ДІ 74,4 – 76,8) років. Розбіжностей між підгрупами порівняння за статтю, віком, локалізацією виразки та часу до госпіталізації не спостерігалось ($p > 0,05$), що вказує на можливість їх співставлення за іншими характеристиками.

Усі пацієнти мали в анамнезі виразкову хворобу шлунку, дванадцятипалої кишки. У підгрупі хворих, котрі приймали ПАТ спостерігалась в 60 % випадків III ступеню кровотечі. У пацієнтів, котрі приймали МАТ таких випадків не було зафіксовано – $p < 0,001$ (табл. 2.7; рис. 2.13).

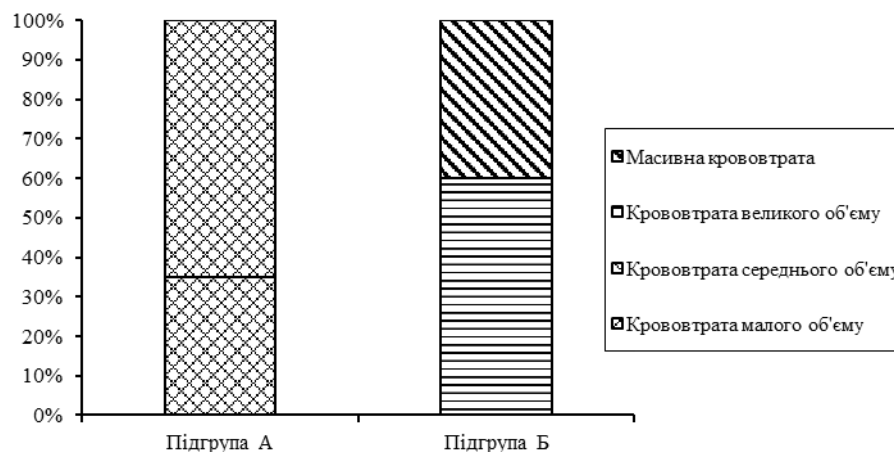


Рис 2.13. Розподіл обстежених хворих з гострим коронарним синдромом проспективної групи за ступенем крововтрати (у % в розрізі підгруп порівняння)

Щодо ризику рецидиву кровотечі, то в підгрупі «А» Forrest II у 70 % пацієнтів, Forrest III – 30 %; в підгрупі «В»: Forrest I – 46,7 %, Forrest II – 53,3 % ($p = 0,001$). Дані результати вказують на те, що застосування ПАТ спряжено із підвищенням ступеню крововтрати та більшим ризиком рецидиву кровотечі у порівнянні з МАТ (табл. 2.7; рис. 2.14).

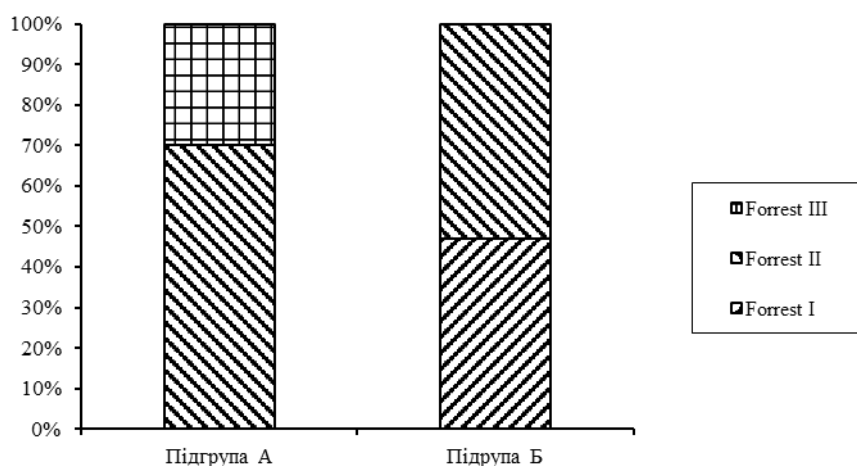


Рис 2.14. Розподіл обстежених хворих з гострим коронарним синдромом проспективної групи за місцевим ендоскопічним гемостазом (у % в розрізі підгруп порівняння)

Враховуючи необхідність антитромбоцитарної терапії, доцільно було визначати ризик пацієнтів основної групи щодо геморагічних ускладнень терапії при госпіталізації або в першу добу перебування хворого в стаціонарі. Останній ми оцінили за існуючою шкалою CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines).

Низький рівень ризику кровотечі (21 – 30 балів) визначено у 3 (8,57 %) пацієнтів, помірний (31 – 40 балів) – у 13 (37,14 %) пацієнтів, високий (41 – 50 балів) – у 8 (22,86 %) хворих, дуже високий (> 50 балів) – у 11 (31,43 %) пацієнтів. У пацієнтів, котрі ввійшли у підгрупу А (n = 20) у 3 (15,0 %) пацієнтів визначалося низький рівень кровотечі; помірний – у 11 (55,0 %), високий – у 5 (25,0 %), дуже високий – у 1 (5,0 %) пацієнта. У пацієнтів, котрі ввійшли в підгрупу Б (n = 15) помірний рівень визначався у 2 (13,33 %) пацієнтів, високий – у 3 (20,0 %), а дуже високий – у 10 (66,67 %) пацієнтів. Аналізуючи дану ситуацію, можемо зробити висновок, що саме в групі, котра приймає ПАТ для лікування ГКС ризик розвитку кровотечі є вищим, ніж в групі, яка приймає МАТ ($p = 0,001$).

Щодо гендерного розподілу можна сказати, що серед чоловіків низький рівень спостерігався у 3 (8,57 %), помірний – у 5 (14,29 %), дуже високий – у 6 (17,14 %) пацієнтів; у жінок частіше спостерігалися помірний рівень ризику – 8 (22,86 %), високий – 8 (22,86 %), дуже високий – у 5 (14,29 %) пацієнтів ($p = 0,012$).

2.2. Методи дослідження та обґрунтування їх використання

Усі хворі, котрі надходили до клініки були обстежені в повному обсязі. Загальне клінічне обстеження пацієнтів складалося за стандартними методиками: збір скарг та анамнезу, визначення загального стану організму, гемодинамічних показників (артеріальний тиск, пульс, частота серцевих скорочень), визначення обсягу крововтрати. Проводилися наступні

лабораторні дослідження: загальний клінічний аналіз крові, визначення групи крові за системою АВ0 та Rh-фактору, коагулограма (протромбіновий індекс, протромбіновий час, АЧР, фібриноген) – для визначення стану гемостазу, hs СРБ, тропонін Т, а також показники імунної системі (ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α). Всім пацієнтам при надходженні проводилася ЕГДС для визначення локалізації, розміру виразкового дефекту, стану місцевого ендоскопічного гемостазу та наявності супутніх уражень верхніх відділів шлунка і дванадцятипалої кишки.

У приймальному відділенні стаціонару обстеження пацієнтів починалося з визначення дефіциту циркулюючої крові (ДЦК), загального клінічного аналізу крові, сечі, визначення групи крові та резус-фактору хворого. Розрахування ДЦК проводилося за формулою Moore. Ступінь крововтрати оцінювали за класифікацією Marino P.L. (1998 р.).

У даній роботі використовували загальноприйняті методики, які детально описані в медичній літературі, ми вважаємо зайвим детально описувати порядок проведення обстеження, вказавши лише назви.

Найбільш інформативним методом дослідження слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки, який проводили відразу при надходженні хворого до стаціонару, вважаємо ЕГДС за допомогою апарату Fujinon FC-1Z, № 3G204A656. Показанням до ендоскопічного дослідження є клініка шлунково-кишкової кровотечі. Протипоказанням до проведення ЕГДС є агональний стан хворого, коли дане обстеження може призвести до смерті хворого. Будь-яка патологія серцево-судинної системи не являлися протипоказанням до проведення екстреного ендоскопічного дослідження. Підготовка хворих до ЕГДС складалась з заміщення об'єму циркулюючої крові, профілактики синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання, корекції поліорганної недостатності. Даний метод дослідження у пацієнтів з гострим коронарним синдромом виконували у відділеннях кардіологічної та загальної реанімації в положенні на лівому боці. Перед дослідженням пацієнтам був виконаний венозний доступ до підключичної чи

яремної вени та проводився ЕКГ-моніторинг. Якщо дослідження представлялось неможливим через велику кількість крові чи згустків, ми використовували відмивання сумнівних ділянок за допомогою помпи і евакуацію вмісту проводили за допомогою вакуумного аспіратора. При проведенні ендоскопічного дослідження ми визначили джерело кровотечі (локалізацію та розміри), оцінку факторів ендоскопічного місцевого гемостазу, прогнозування ризику виникнення кровотечі, виконання профілактики, а також проведення місцевого ендоскопічного гемостазу, динамічний моніторинг стану слизової оболонки гастродуоденальної зони. Для превентивної та первинної ендоскопічної зупинки кровотечі в основній групі були застосовані: теплова терапія (ендоскопічна електрокоагуляція моноелектродом за допомогою електропристрою «Olympus» – Японія), ін'єкційна терапія (введення розчинів 0,9 % NaCl та 0,2 % адреналіну гідротартрату ендоскопічним ін'єктором фірми «Olympus» в різних обсягах), особливо у пацієнтів з встановленими водіями ритму та кардіостимуляторами, а також комбінована терапія (застосування електрокоагуляції та ін'єкційної терапії). Розміри виразкового дефекту визначили за допомогою спеціально сконструйованого вимірного катетеру фірми «Olympus».

Коли показань до моніторингового ЕГДС не було, проводили контроль на сьому добу для визначення результату лікування.

За даними ВООЗ, на сьогоднішній день більша частина захворювань пов'язана з порушенням коректного функціонування імунної системи. Цитокіни – це білкові молекули (протеїни або пептиди), за допомогою яких клітини імунної системи можуть здійснювати координацію дій, направлену проти запального процесу. До цитокінів відносять інтерферони, інтерлейкіни, хемокіни, колонієстимулюючі фактори, фактор некрозу пухлин, трансформуючі фактори росту. Введення в організм цитокінів збільшує кількість циркулюючих лейкоцитів підвищує температуру тіла, підвищує продукцію гострофазних реактантів, зумовлює метаболічні зсуви і ряд інших

процесів. Індукаторами їх синтезу являються мікроорганізми та їх компоненти, бактеріальні ендотоксини, наприклад, ліпополісахариди, а також продукти деструкції клітин та тканин організму. Інтерлейкіни – це яскравий приклад поліфункціонального цитокіна. Вони синтезуються в основному моноцитами. В даній роботі визначали цитокіни 1-го класу (інтерлейкін-4, інтерлейкін-6) та 2-го класу – фактор некрозу пухлин.

ІЛ-4 являє собою глікопротеїн з молекулярною масою 15 – 20 kDa. Його основними продуцентами виступають Т-лімфоцити, макрофаги, тучні клітини, базофіли, В-лімфоцити, кістковий мозок, стромальні клітини. Біологічний ефект ІЛ-4 пов'язаний з його основною функцією – направляти розвиток імунної відповіді по Th2 шляху. ІЛ-4 має місцеву протипухлинну активність, стимулюючи популяцію цитотоксичних Т-лімфоцитів та інфільтрацію пухлини еозинофілами, пригнічує продукцію цитокінів запалення, особливо tumor necrosis factor. Також ІЛ-4 бере участь у підсиленні еозинофілії, накопиченні тучних клітин, індукує викид гістаміну та цілого ряду біологічно активних молекул тучними клітинами та, таким чином, відіграє важливу роль у розвитку реакцій гіперчутливості I типу. Визначення концентрації ІЛ-4 має важливе значення при оцінці імунного статусу організму та проводиться за допомогою набору реагентів для імуноферментного визначення ІЛ-4 в сироватці крові ТОВ «Вектор-Бест-Україна» (код ЄДРПОУ 37331574). Метод визначення даного показника заснований на трьохстадійному «сендвіч»-варіанті твердофазного імуноферментного аналізу з використанням моноклональних антитіл до ІЛ-4. Перша стадія визначення заключається в інкубації досліджуваних та контрольних зразків з іммобілізованими антитілами в лунках. ІЛ-4, що зв'язався, взаємодіє при інкубації з антитілами до ІЛ-4 людини з біотином. На наступній стадії зв'язування останній взаємодіє при інкубації з стрептавідином з пероксидазою хрому.

Кількість кон'югату, що зв'язався, визначають кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази хрому-перекису водню та хромогену-

тетраметилбензидину. Інтенсивність жовтого забарвлення пропорційна кількості ІЛ-4, що міститься у зразку.

Інтерлейкін-6 є представляє собою глікопротеїн з $M = 21 - 28$ kDa, є плейотропним цитокином з широким діапазоном біологічної активності, продукується як лімфоїдними, так і нелімфоїдними клітинами. ІЛ-6 регулює імунну відповідь, гострофазну відповідь, запалення, онкогенез та гемопоез. Однією з основних функцій ІЛ-6 є регуляція процесів дозрівання антитілопродукуючих клітин з В-лімфоцитів і самої продукції імуноглобулінів. ІЛ-6 бере участь у активації Т-лімфоцитів, індукує синтез багатьох острофазних білків, особливо С-реактивний білок, інгібує синтез прозапальних цитокинів, таких як ІЛ-1 та TNF, може здійснювати гормоноподібний вплив на печінку, підтримуючи гомеостаз глюкози. ІЛ-6 у організмі все ще не вивчена досить повно. При травмах або великих хірургічних втручаннях, ішемії, опіках, ІЛ-6 є одним з головних медіаторів пошкодження тканин. Сироватковий рівень ІЛ-6 корелює з індексом маси тіла, підвищений може бути пов'язаний з віковими захворюваннями, такими як ожиріння та атеросклероз. Проводиться за допомогою діагностичного набору реагентів для імуноферментного визначення ІЛ-6 в сироватці крові ТОВ «Вектор-Бест-Україна» (код ЄДРПОУ 37331574). Метод визначення аналогічний попередньому з використанням моно- та поліклональних антитіл до ІЛ-6. На першій стадії аналізу досліджувані та контрольні зразки інкубують у лунках з іммобілізованими антитілами. Наявний у зразках ІЛ-6 зв'язується з іммобілізованими антитілами. ІЛ-6, що зв'язався, взаємодіє при інкубації з антитілами до ІЛ-6 людини з біотином. На третій стадії даний кон'югат взаємодіє при інкубації з стрептавідином з пероксидазою хрому.

Кількість останнього визначають кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази хрому-перекису водню та хромогену-тетраметилбензидину. Інтенсивність жовтого забарвлення пропорційна кількості ІЛ-6, що міститься у зразку.

Фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α), позаклітинний протеїн, є багатофункціональним прозапальним цитокіном, який спершу розцінювався як потужний протипухлинний агент, але потім встановили, що він відноситься до центральних регуляторів запальної реакції та імунної відповіді. Він виробляється на ранніх етапах цих процесів та стимулює захисні клітини до вироблення багатьох інших поліпептидів. ФНП- α приводить до формування нейтрофілами токсичних з'єднань кисню, які впливають на деструкцію чужорідних протеїнів. Даний показник у хворих з виразковими кровотечами з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту має важливе значення для комплексної оцінки стійкості гемостазу, призначення гемостатичної терапії, а також її ефективність, проведення своєчасної корекції лікувальних заходів. Проводиться за допомогою діагностичного набору реагентів для імуноферментного визначення ФНП- α в сироватці крові ТОВ «Вектор-Бест-Україна» (код ЄДРПОУ 37331574). Метод аналогічний попереднім із застосуванням моно- та поліклональних антитіл до фактору некрозу пухлини- α . У якості досліджуваних зразків для визначення вищевказаних показників імунної системи використовували плазму крові в кількості 100 мкл. За результатами вимірювання обчислювали середнє арифметичне значення оптичної щільності у лунках з аналізованими зразками.

Визначили концентрацію показників у контрольному зразку та аналізованих зразках за калібрувальним графіком. За отриманими точками перетину визначили значення концентрації ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α . Зразки з вмістом досліджуваних показників у пробі, що перевищує 300 пг/мл (ІЛ-6), 250 пг/мл (ФНП- α), 100 пг/мл (ІЛ-4) розводили у 20 разів розчином для розведення зразків та повторювали аналіз ще раз. У разі додаткового розведення аналізованих зразків отриману концентрацію показників імунної системи необхідно помножити на фактор розведення.

Прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-6 та ФНП- α продукуються у відповідь на ушкодження тканин і стимулюють розвиток місцевої запальної

реакції, яка спрямована на загоєння тканин. У разі, коли місцеве лікування неефективне, ці медіатори утворюються в тканинах у великих кількостях, з'являються в циркуляції і активують гостро фазну відповідь або запальну реакцію. Роль прозапальних цитокінів полягає в регуляції розвитку місцевого запального процесу, а потім і регенерації тканин.

Гострофазні білки – неоднорідна група білкових субстанцій, концентрація яких в сироватці крові різко змінюється при розвитку гострої фази запалення в організмі. С-реактивний білок – один з найбільш широко досліджуваних на практиці білків гострої фази. Відкритий в 1930 році, належить до фракції β -глобулінів сироватки крові. Цей протеїн синтезується гепатоцитами переважно під впливом ІЛ-6, продукту активованих фагоцитів. Визначення високої концентрації ІЛ-6 дозволяє передбачити фазу підвищення hs С-реактивного білка, що сприяє більш ранній діагностиці та прогнозуванню виникнення інфаркту міокарда у хворих з нестабільною стенокардією, аритміями різного генезу, коли інформативна ідентифікація hs СРБ. Нормальні значення концентрації hs СРБ в сироватці крові індивідуальні і варіюють від 1 до 6 мг/л. Підвищення концентрації hs СРБ чітко корелює з тяжкістю, активністю та поширеністю запального процесу. На відміну від широко використовуваного тесту швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) як специфічного показника гостроти процесу, hs СРБ є більш лабільним і, отже, більш зручним показником для клінічного моніторингу. Крім того, рівень hs СРБ, на відміну від ШОЕ, майже не залежить від статі, часу доби, кількості. Визначення hs СРБ можна використовувати в диференціальній діагностиці серцево-судинних захворювань, зокрема для диференціації нестабільної стенокардії (концентрація нормальна або злегка підвищена) та інфаркту міокарда (різке підвищення концентрації). При інфаркті міокарда hs СРБ підвищується через 18 – 36 годин після початку захворювання, до 18 – 20 дня знижується і до 30 – 40 дня приходить до норми. При рецидивах інфаркту hs СРБ знову підвищується. Виразність підвищення концентрації hs СРБ зазвичай корелює

з розповсюдженістю зони інфаркту, тому цей показник може бути використаний для оцінки тяжкості та прогнозу захворювання. Ризик судинних ускладнень при базових концентраціях hs СРБ: менші за 1,0 мг/л – мінімальний, при коливаннях 1,1 – 1,9 мг/л – низький, при коливаннях 2,0 – 2,9 мг/л – помірний, при більших за 3 мг/л – високий. Надвисока концентрація hs СРБ при інфаркті міокарда є несприятливою прогностичною ознакою [69]. Визначали даний показник в клінічній лабораторії КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» ДМР з використанням Human hs CRP Quantitative Assay Kit. Останній є готовим до використання твердофазним імуноферментним аналізом на основі принципу сендвіча.

Для діагностики ураження кардіоміоцитів використовували тест на визначення тропоніну Т. Останній є високочутливим та високоспецифічним маркером пошкодження міокарда, прогнозу при ГКС і виявлення групи високого ризику серед даної категорії пацієнтів. Виражена, але короткочасна ішемія, що не супроводжується загибеллю кардіоміоцитів, не приводить до підвищення концентрації тропоніну у крові. Некроз міокарда супроводжується надходженням тропоніну до периферичного кровотоку. У цьому випадку концентрація тропоніну Т починає зростати у сироватці крові через 3 – 4 год після початку больового синдрому, досягає свого максимуму на 3-тю добу, потім його показники знижуються до 7-ї доби, але залишаються при цьому підвищеними до 10 – 15 доби, що обумовлює значне збільшення «діагностичного вікна» для виявлення пошкодження серцевого м'яза. Тропонін Т/І являється «золотим стандартом» в діагностиці інфаркту міокарду. Визначення даного показника проводили лабораторії клініки КНП «Дніпровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» ДОР з використанням Roche Cardiac T Quantitative, який ґрунтується на використанні «сендвіч»-варіанта твердофазного імуноферментного аналізу.

Всі показники переведені в міжнародну систему одиниць СІ, за винятком загальноприйнятих, які використовуються традиційно. Всі дослідження були проведені в 3 етапів на першу, третю та сьому добу

перебування в стаціонарі. Суть в тому, що за даними багатьох авторів рецидив шлунково-кишкових кровотеч відбувається у пацієнтів на 1 – 3 добу [19, 99].

У пацієнтів з ГКС, котрі надходять до стаціонару, визначення тропоніну Т/І є «золотим стандартом». При інфаркті міокарду даний показник підвищується в крові через 3 – 4 години після початку больового нападу, період 5 – 7 днів спостерігається плато, потім рівень його поступово знижується, проте залишається підвищеним до 10 – 20 діб.

Методи статистичного аналізу використовувалися для підтвердження репрезентативності вибіркової сукупності та статистичної обробки матеріалів дослідження.

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилась з використанням методів біостатистичного аналізу, які були реалізовані в пакетах ліцензійного програмного забезпечення Microsoft Office 2010 Professional Plus (Microsoft Access 2010, Microsoft Excel 2010) – № реєстрації 49521210; програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). Використано мову програмування Python v3.9.5 <https://www.python.org/downloads> та інтегрованого середовища розробки JupyterLab (<https://jupyter.org/install>).

Проводився розрахунок основних статистичних характеристик: кількість спостережень (n), середньої арифметичної (M), відносних величин (P), середньої похибки середньої величини (m_M), середньої похибки відносної величини (m_P), стандартного відхилення (SD), 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ); медіани (Me) з інтерквартильним розмахом (25 % та 75 % процентілі) при асиметричному розподілі даних. Дані величини представлені в таблицях, малюнках, тексті.

Перевірка нормальності розподілу кількісних показників виконувалась за допомогою критеріїв Колмогорова-Смірнова (K-S test) з виправленням Ліллефорса та Шапіро-Уїлка (SW-W test), перевірка гіпотези про рівність дисперсій – за критеріями Фішера та Левіна.

Залежно від типу даних (кількісні та якісні), закону розподілу (нормальний, ненормальний) визначення статистичної значущості розбіжностей проводилося з використанням параметричних та непараметричних методів. Порівняння незалежних груп за кількісними ознаками з нормальним розподілом значень проводилось з використанням критерію Стюдента (t) та Манна-Уїтні (U) для незв'язаних вибірок; для пов'язаних вибірок – Т-критерій Стюдента або критерій Вілкоксона (T) відповідно. Множинні порівняння проводились з поправками Бонферроні та Холма.

Множинні порівняння проводили за параметричним (ANOVA) і непараметричним (Краскела-Уолліса) дисперсійним аналізом за результатами яких, при наявності розбіжностей, проводилися апостеріорні післятестові попарні порівняння за критерієм Тьюкі при параметричному ANOVA, за критерієм Дана – при непараметричному.

Вірогідність відмінностей якісних змінних оцінювали за критерієм відповідності χ^2 -квадрат Пірсона, в тому числі з поправкою Йейтса при значеннях показника, близьких до 0 або 100 %.

Для того, щоб провести аналіз між досліджуваними ознаками використовували кореляційний аналіз з розрахунком парних коефіцієнтів лінійної кореляції Пірсона (r), а також обчислювали міру зв'язку між досліджуваними ознаками, заданими у кількісному вигляді й рангової кореляції Спірмена (r_s).

Оцінка значущості впливу досліджуваних чинників на результат здійснювалась за показниками відносного ризику (BP) – Relative risk (RR) та відношення шансів (ВШ) – Odds ratio (OR) з 95 % довірчим інтервалом. відношення шансів з 95 % довірчим інтервалом.

Проводився логістичний регресійний аналіз за покроковим алгоритмом включення і виключення предикторів з розрахунком коефіцієнтів регресії β , їх помилки (Std. Error – SE) та статистика χ^2 Вальда (Wald Chi-Square).

Для оцінки прогностичної здатності показників та для оцінки побудованої логістичної регресійної моделі проводився ROC-аналіз (ROC Analysis, ROC – Receiver Operating Characteristic) у програмному пакеті MedCalc Statistical Software trial version 20.113. (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022).

Результат представляли як значення площі під ROC-кривою (AUC – Area Under Curve), побудованою на значеннях показників чутливості (Se) і специфічності (Sp) тесту та з наведенням 95 % ДІ. Значення площі під ROC кривою інтерпретували у показниках діагностичної точності: 0,9 – 1,0 – відмінна, 0,8 – 0,9 – дуже добра, 0,7 – 0,8 – добра, 0,6 – 0,7 – середня, 0,5 – 0,6 – незадовільна; значення 0,5 вказує на непридатність методу [112].

За рівень помилки першого роду було обране значення $p = 0,05$. Значення $p < 0,05$ ($< 5\%$) вважалось критично значущим для всіх проведених видів аналізу [113, 114].

РОЗДІЛ 3

**ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА ПРОЗАПАЛЬНОЇ
ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ОРГАНІЗМУ В ТЕРАПІЇ ХВОРИХ ЗІ
ШЛУНКОВО-КИШКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ ВИРАЗКОВОГО
ГЕНЕЗУ НА ФОНІ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ**

3.1. Загальні тенденції динаміки показників імунної системи та стану гемостазу у пацієнтів літнього віку

Нами проведено імунологічне дослідження 35 пацієнтів зі шлунково-кишковими кровотечами виразкового генезу на фоні ГКС (табл. 3.1; рис. 3.1). Використовували кров, забір якої проводився при госпіталізації, на третю та сьому добу перебування в стаціонарі в один і той самий час, щоб дослідження було результативним та коректним.

Таблиця 3.1

**Показники імунної системи та їх зміни при лікуванні хворих із
шлунково-кишковими кровотечами виразкового генезу на фоні гострого
коронарного синдрому**

Показники	Основна група			Група контролю (n=50)	p
	Загалом (n=35)	Підгрупа А (n=20)	Підгрупа Б (n=15)		
<i>ІЛ-6, M±m (SD), пг/мл</i>					
1 доба	20,06±2,51 (14,65)	8,77±1,78 (7,74)	35,12±1,31 (4,91)	5,91±0,06 (0,44)	p _(o-k) <0,001 p _(a-b) <0,001
3 доба	15,76±2,10 (12,26)	6,68±0,61 (2,66)	27,88±2,46 (9,20)		p _(o-k) <0,001 p _(a-b) <0,001
7 доба	13,30±1,37 (7,97)	8,54±0,93 (4,07)	19,65±2,00 (7,47)		p _(o-k) <0,001 p _(a-b) <0,001

Продовження табл. 3.1

р у динаміці*					
p_{1-3}	p=0,009	p=0,677	p=0,010	-	-
p_{1-7}	p=0,003	p=1,000	p<0,001		
p_{3-7}	p=0,172	p=0,097	p=0,002		
ФНП-а, $M \pm m$ (SD), нг/мл					
1 доба	4,21±0,32 (1,86)	3,42±0,34 (1,48)	5,27±0,47 (1,78)	6,31±0,09 (0,64)	$p_{(o-k)} < 0,001$ $p_{(a-b)} = 0,003$
3 доба	4,11±0,27 (1,57)	3,37±0,29 (1,25)	5,10±0,37 (1,39)		$p_{(o-k)} < 0,001$ $p_{(a-b)} < 0,001$
7 доба	4,01±0,29 (1,69)	3,58±0,42 (1,81)	4,59±0,34 (1,29)		$p_{(o-k)} < 0,001$ $p_{(a-b)} = 0,084$
р у динаміці*					
p_{1-3}	p=1,000	p=1,000	p=1,000	-	-
p_{1-7}	p=1,000	p=1,000	p=0,340		
p_{3-7}	p=1,000	p=1,000	p=0,204		
ЛЛ-4, $M \pm m$ (SD), нг/мл					
1 доба	2,17±0,25 (1,45)	2,08±0,36 (1,58)	2,28±0,33 (1,25)	7,38±0,07 (0,50)	$p_{(o-k)} < 0,001$ $p_{(a-b)} = 0,693$
3 доба	2,40±0,50 (2,89)	2,73±0,86 (3,74)	1,95±0,19 (0,71)		$p_{(o-k)} < 0,001$ $p_{(a-b)} = 0,446$
7 доба	2,01±0,35 (2,03)	2,14±0,59 (2,59)	1,83±0,20 (0,76)		$p_{(o-k)} < 0,001$ $p_{(a-b)} = 0,670$
р у динаміці*					
p_{1-3}	p=1,000	p=1,000	p=0,851	-	-
p_{1-7}	p=1,000	p=1,000	p=0,457		
p_{3-7}	p=1,000	p=1,000	p=0,515		

Примітки, p – розбіжності за критерієм Стьюдента для незалежних вимірів (t):

p_{o-k} – між основною групою та групою контролю;

p_{a-b} – між підгрупою А (МАТ) та Б (ПАТ);

p у динаміці* – розбіжності за критерієм Стьюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні:

p_{1-3} – між 1-ю та 3-ю добою;

p_{1-7} – між 1-ю та 7-ю добою;

p_{3-7} – між 3-ю та 7-ю добою

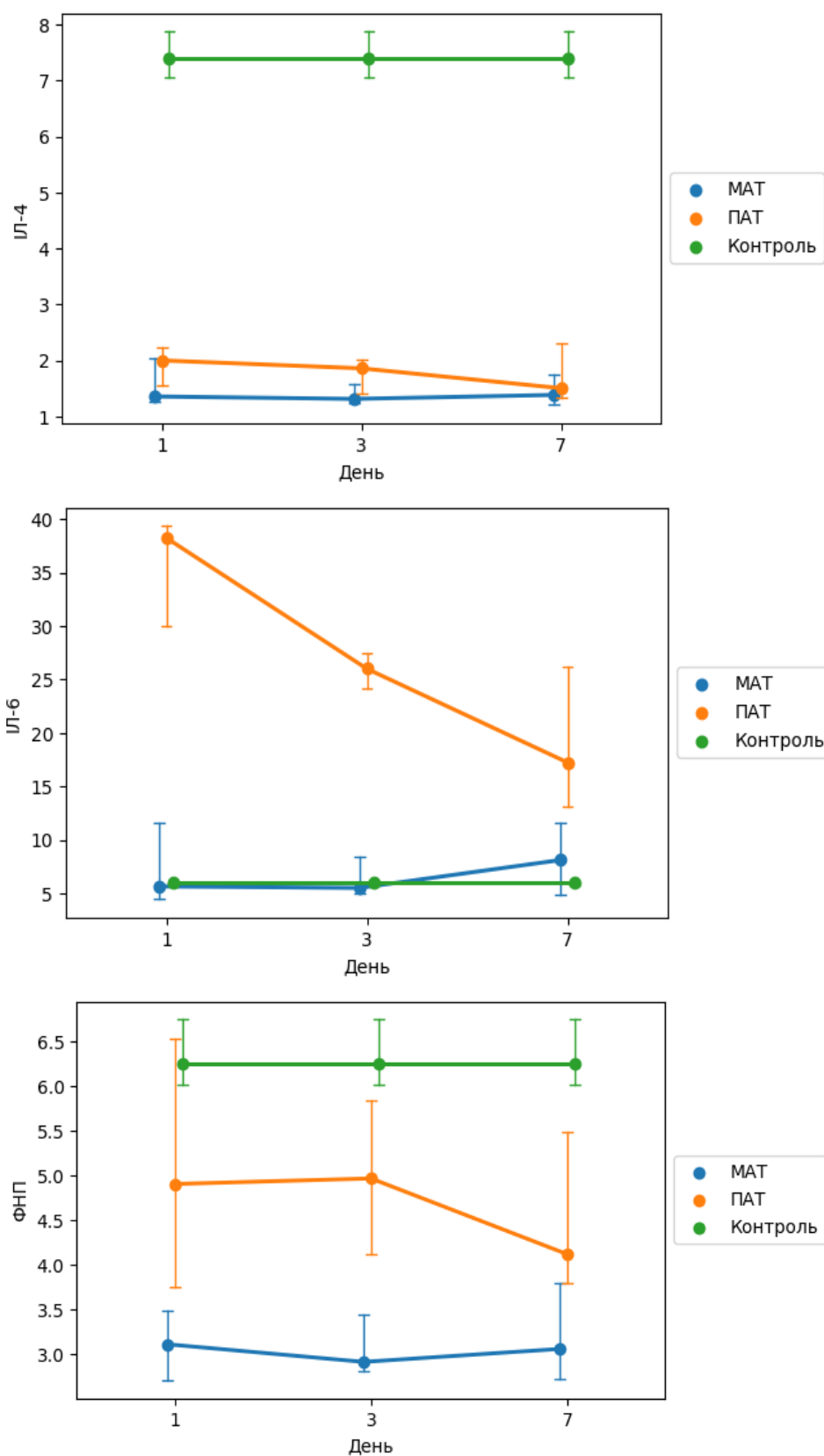


Рис. 3.1. Динаміка середнього рівню показників імунної системи у обстежених хворих на шлунково-кишкові кровотечі виразкового генезу на фоні гострого коронарного синдрому (Me та 25 %; 75 %)

Проводячи аналіз динаміки прозапальної та протизапальної імунної відповіді залежно від нозологічної одиниці встановили, що в будь-якому разі показники залежать від виду терапії, адже 47,62 % пацієнтів з виразкою дванадцятипалої кишки приймають ПАТ (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Вміст інтерлейкіну-6, фактору некрозу пухлин- α , інтерлейкіну-4 в сироватці крові хворих основної групи залежно від нозологічної одиниці

Нозологічна одиниця	Назва показника	Період дослідження			Контроль (n=50)
		1 доба	3 доба	7 доба	
ІЛ-6, пг/мл					
Виразка шлунка (n=14)	M \pm m (SD)	17,91 \pm 3,97 (14,31)	13,70 \pm 2,91 (10,48)	11,48 \pm 1,70 (6,12)	5,91 \pm 0,06 (0,44)
	p ₁	-	p=0,068	p=0,096	
	p ₂	p=0,068	-	p=0,455	
	p ₃	p=0,096	p=0,455	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Виразка ДПК (n=21)	M \pm m (SD)	21,49 \pm 3,29 (14,70)	17,14 \pm 2,94 (13,14)	14,52 \pm 1,97 (8,79)	5,91 \pm 0,06 (0,44)
	p ₁	-	p=0,124	p=0,042	
	p ₂	p=0,124	-	p=0,530	
	p ₃	p=0,042	p=0,530	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
ФНП-α, пг/мл					
Виразка шлунка (n=14)	M \pm m (SD)	4,39 \pm 0,61 (2,19)	4,10 \pm 0,45 (1,62)	3,64 \pm 0,27 (0,96)	6,31 \pm 0,09 (0,64)
	p ₁	-	p=0,708	p=0,575	
	p ₂	p=0,708	-	p=0,933	
	p ₃	p=0,575	p=0,933	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	

Виразка ДПК (n=21)	M±m (SD)	4,10±0,35 (1,58)	4,12±0,34 (1,54)	4,25±0,45 (1,99)	
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000	
	p ₂	p=1,000	-	p=1,000	
	p ₃	p=1,000	p=1,000	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
ІЛ-4, пг/мл					
Виразка шлунка (n=14)	M±m (SD)	2,50±0,38 (1,36)	3,79±1,16 (4,18)	1,97±0,26 (0,95)	7,38±0,07 (0,50)
	p ₁	-	p=0,998	p=0,437	
	p ₂	p=0,998	-	p=0,446	
	p ₃	p=0,437	p=0,446	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Виразка ДПК (n=21)	M±m (SD)	1,94±0,33 (1,47)	1,47±0,07 (0,32)	2,03±0,56 (2,50)	
	p ₁	-	p=0,561	p=1,000	
	p ₂	p=0,561	-	p=0,995	
	p ₃	p=1,000	p=0,995	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	

Примітки, p_k – розбіжності порівняно з групою контролю у 1-й день обстеження за критерієм Стьюдента для незалежних вимірів (t) з поправкою Бонферроні;

p у динаміці* – розбіжності за критерієм Стьюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні:

p₁ – порівняно з першою добою;

p₂ – порівняно з третьою добою;

p₃ – порівняно з сьомою добою

За ступенем крововтрати (згідно класифікації Marino, 1998 р.) [27] пацієнти розподілились наступним чином (рис. 3.2): у підгрупі А мала ступінь крововтрати спостерігалась у 7 (35 %), середня ступінь – у 13 пацієнтів (65 %). У підгрупі Б велика крововтрата – у 9 (60 %), масивна – у 6 пацієнтів (40 %) (підгрупи А та Б представлені відповідно за 100 % кожна).

Оцінка показників за критерієм χ^2 Пірсона виявила наявність статистично значущого зв'язку ($p < 0,001$) між ступенем крововтрати та видом терапії.

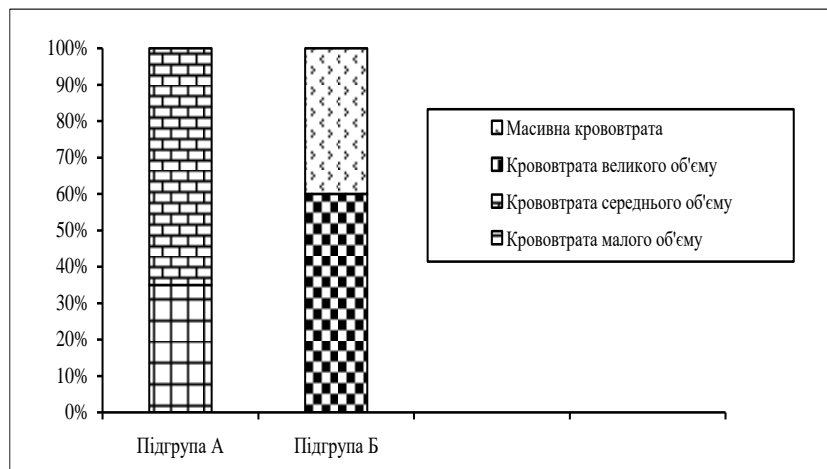


Рис. 3.2. Розподіл хворих підгруп А та Б за ступенем крововтрати (у %)

На ступінь крововтрати впливав строк до госпіталізації. У підгрупі А 20 % пацієнтів, у яких спостерігалась мала ступінь крововтрати, час до госпіталізації складав від 3 годин до 2,5 діб ($n = 7$); 37,14 %, які госпіталізовані з середнім ступенем крововтрати – від 3 годин до 4 діб ($n = 13$). У підгрупі Б 25,71 % пацієнтів велика ступінь крововтрати спостерігалась, де строк до госпіталізації складав від 3 годин до 1 доби ($n = 9$), а у 17,15 % – масивна – від 5 годин до 1 доби ($n = 6$).

Визначено, що 24 пацієнти госпіталізовано в першу добу, тому розподіл пацієнтів є наступним: 2 – 3 години – 3 (12,5 %), 4 – 5 годин – 4 (16,67 %), 6 – 11 годин – 7 (29,17 %), 12 – 24 годин – 10 (41,66 %) хворих (категорія пацієнтів, котрі госпіталізовані в першу добу прийнята за 100 %). Дані графічно можна зобразити на рис. 3.3.

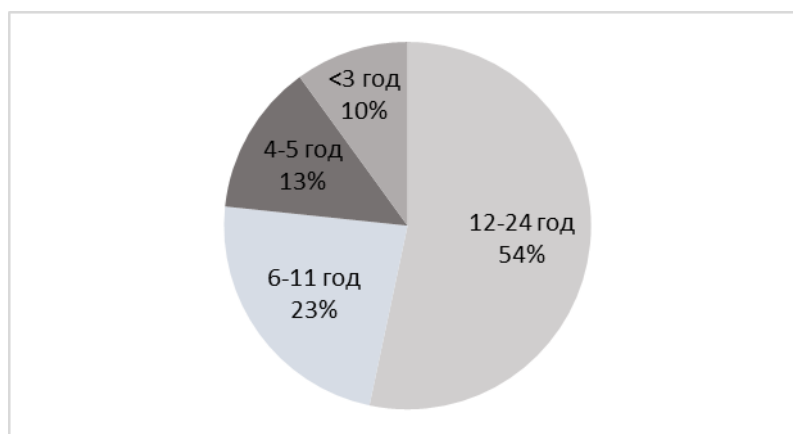


Рис. 3.3. Структура пацієнтів, госпіталізованих у першу добу до стаціонару за часом до госпіталізації, у годинах

Таблиця 3.3

Показники коагулограми та їх зміни при лікуванні у хворих основної групи

Показники	Основна група			Група контролю (n=50)	p
	Загалом (n=35)	Підгрупа А (n=20)	Підгрупа Б (n=15)		
Час згортання крові, $M \pm m$ (SD), хв					
1 доба	19,43±0,36 (2,10)	18,60±0,43 (1,88)	20,53±0,50 (1,86)	15,50±0,06 (0,43)	$p_{(o-k)} < 0,001$ $p_{(a-b)} = 0,006$
3 доба	18,47±0,31 (1,80)	17,93±0,47 (2,05)	19,19±0,27 (1,01)		$p_{(o-k)} < 0,001$ $p_{(a-b)} = 0,042$
7 доба	17,33±0,37 (2,13)	17,14±0,60 (2,60)	17,57±0,32 (1,21)		$p_{(o-k)} < 0,001$ $p_{(a-b)} = 0,569$
p у динаміці*					
p_{1-3}	p=0,025	p=0,555	p=0,036	-	-
p_{1-7}	p=0,001	p=0,267	p<0,001		
p_{3-7}	p=0,119	p=1,000	p<0,001		
Протромбінний індекс крові, $M \pm m$ (SD), %					
1 доба	79,49±1,53 (8,92)	81,10±2,11 (9,20)	77,33±2,15 (8,03)	94,99±0,27 (1,87)	$p_{(o-k)} < 0,001$ $p_{(a-b)} = 0,228$
3 доба	86,40±1,37 (7,99)	87,95±2,17 (9,47)	84,33±1,24 (4,66)		$p_{(o-k)} < 0,001$ $p_{(a-b)} = 0,196$
7 доба	91,03±1,62 (9,47)	87,80±2,50 (10,88)	95,33±1,16 (4,35)		$p_{(o-k)} = 0,017$ $p_{(a-b)} = 0,019$
p у динаміці*					
p_{1-3}	p<0,001	p=0,031	p=0,010	-	-
p_{1-7}	p<0,001	p=0,230	p<0,001		

p_{3-7}	$p=0,240$	$p=1,000$	$p<0,001$		
Активований час рекальцифікації, $M \pm m$ (SD), с					
1 доба	$60,80 \pm 2,11$ (12,30)	$62,05 \pm 3,54$ (15,41)	$59,13 \pm 1,51$ (5,63)	$68,90 \pm 0,55$ (3,86)	$p_{(o-k)} < 0,001$ $p_{(a-b)} = 0,502$
3 доба	$69,11 \pm 0,92$ (5,34)	$69,85 \pm 1,29$ (5,64)	$68,13 \pm 1,26$ (4,73)		$p_{(o-k)} = 1,000$ $p_{(a-b)} = 0,361$
7 доба	$68,71 \pm 0,81$ (4,70)	$70,35 \pm 1,20$ (5,25)	$66,53 \pm 0,68$ (2,55)		$p_{(o-k)} = 1,000$ $p_{(a-b)} = 0,017$
p у динаміці*					
p_{1-3}	$p=0,001$	$p=0,112$	$p<0,001$	-	-
p_{1-7}	$p=0,002$	$p=0,085$	$p=0,002$		
p_{3-7}	$p=1,000$	$p=1,000$	$p=0,853$		

Примітки, p – розбіжності за критерієм Стьюдента для незалежних вимірів (t):

p_{o-k} – між основною групою та групою контролю;

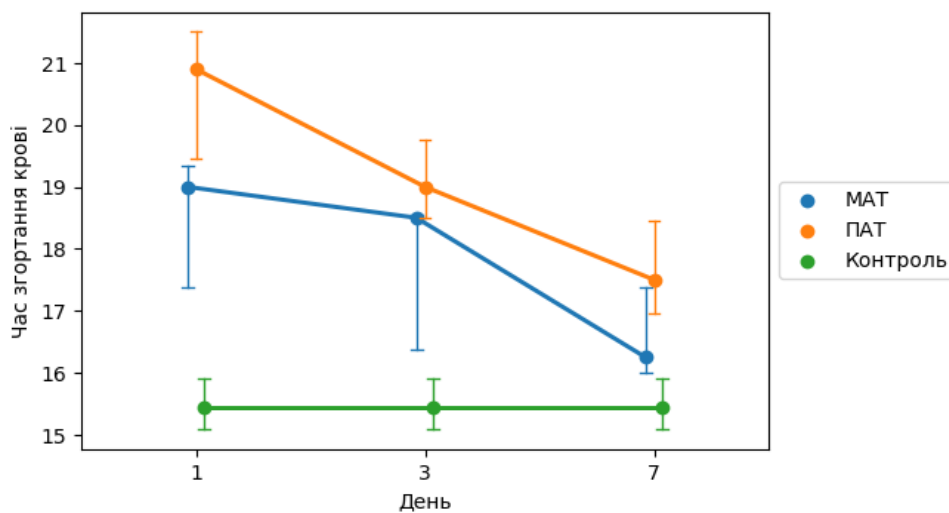
p_{a-b} – між підгрупою А (МАТ) та Б (ПАТ);

p у динаміці* – розбіжності за критерієм Стьюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні:

p_{1-3} – між 1-ю та 3-ю добою;

p_{1-7} – між 1-ю та 7-ю добою;

p_{3-7} – між 3-ю та 7-ю добою



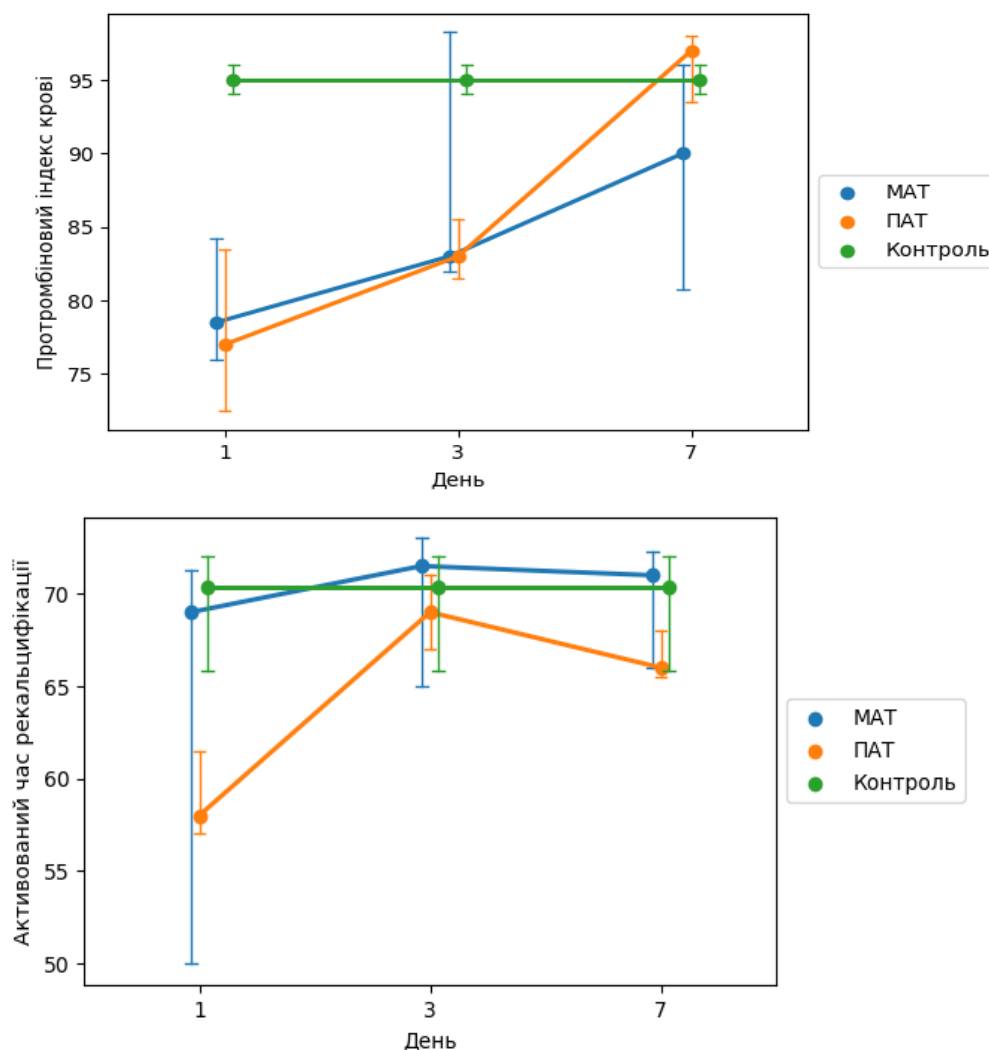


Рис. 3.4. Динаміка середнього рівня показників коагулограми у обстежених хворих основної групи (Me та 25 %; 75 %)

З вищевказаного можна зробити висновок, що у пацієнтів підгрупи Б, які приймали ПАТ у 60 % спостерігалась велика ступінь крововтрати, а у 40 % - масивна. Це можна пояснити зміною реологічних властивостей крові під впливом антитромбоцитарної терапії. Дані розподілені та наведені в таблиці 3.3. Визначили, що у пацієнтів підгрупи Б на першу добу в 1,5 рази вищий показник часу згортання крові, ніж у контрольній групі, на 7 добу він прямує до нормалізації ($p_k < 0,01$). Категорія хворих підгрупи Б більш схильна до рецидиву кровотечі на першу та 3 добу, проте на 7 добу відмічаємо нормалізацію показника протромбінового індексу. Активований час

рекальцифікації має нижчі показники в підгрупі Б порівняно з групою контролю та підгрупою А ($p < 0,05$). Загалом вищевказані дані показують, що в підгрупі Б ризик рецидиву кровотечі вищий, ніж в підгрупі А.

Як згадувалося раніше, всім пацієнтам даної групи при надходженні до стаціонару проводилася ЕГДС. Під час даного дослідження оцінювали локалізацію виразки, розмір та стан місцевого ендоскопічного гемостазу.

Загалом було визначено, що у 14 (40 %) пацієнтів спостерігалась виразка шлунка та у 21 (60 %) пацієнтів – виразка дванадцятипалої кишки. У 6 пацієнтів (17,14 %) виразка визначалась у препілоричному відділі, у 3 (8,57 %) – у задній стінці шлунка, у 5 (14,29 %) – в антральному відділі, у 6 хворих (17,14 %) – на задній стінці дванадцятипалої кишки (ДПК), у 4 (11,43 %) – на нижній стінці ДПК, у 6 (17,14 %) – на передній стінці ДПК, у 5 (14,29 %) пацієнта – на верхній стінці ДПК (розрахунок проводився відносно загального числа хворих проспективної групи). Дані можна представити графічно (рис. 3.5).

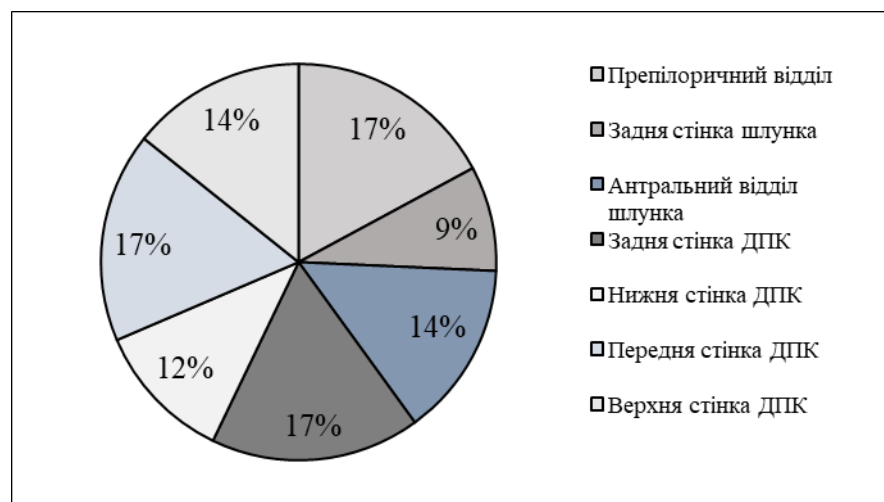


Рис. 3.5. Розподіл хворих з шлунково-кишковими кровотечами виразкового генезу залежно від локалізації дефекту

При ЕГДС виявлено, що стан місцевого ендоскопічного гемостазу за класифікацією Forrest розподілився наступним чином: у підгрупі А –

нестійкий гемостаз, високий ризик рецидиву кровотечі F II – 70 % (із яких F ПА – 20 %, F ПВ – 20 %, F ПС – 30 %) та стійкий гемостаз F III – 30 %; у підгрупі Б – активна кровотеча F I – 46,67 %, а саме F ІВ, та F ІІ – 53,33 % (F ПА – 46,67 %, F ПВ – 6,66 %). При повторній гастроскопії, на 7 добу після госпіталізації спостерігалася ендоскопічна картина: повне загоювання виразкового дефекту виявлено у 61 % пацієнтів, дефект, вкритий фібрином виявлено у 20 % та рубцеві зміни спостерігались у 19 %, переважно пацієнтів підгрупи Б. Розмір виразкового дефекту коливався від 0,5 см до 2,5 см. У пацієнтів підгрупи А виразковий дефект розміром до 1,0 см визначався у 8 пацієнтів (40 %), 1,0 см – у 5 пацієнтів (25 %), більше 1,0 см – у 7 хворих (35 %). У категорії пацієнтів, котра приймала подвійну антитромбоцитарну терапію у 100 % випадків виразковий дефект становив від 1,0 см (для розрахунків підгрупи А та Б представлені відповідно за 100 % кожна). За U-критерієм Манна-Уїтні виявлено статистично значущі відмінності розміру дефекту в залежності від терапевтичної групи ($U = - 3,81, p < 0,001$). Дані можна представити графічно (рис. 3.6).

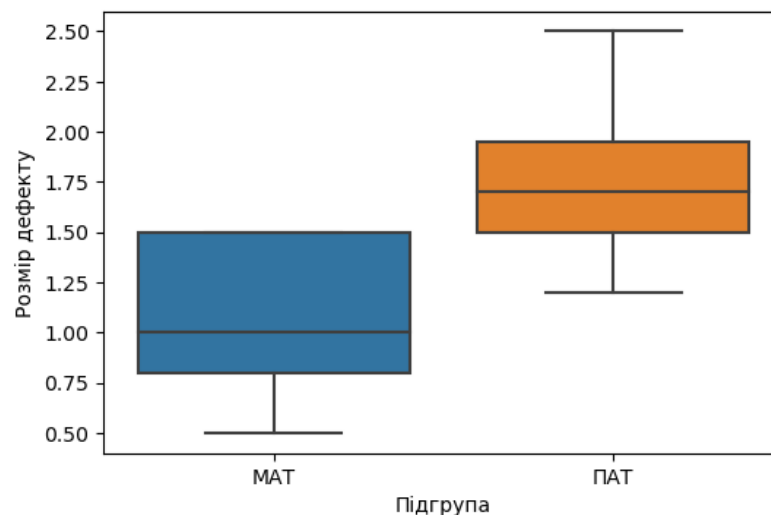


Рис. 3.6. Медіана розміру виразки у пацієнтів з виразковими шлунково-кишковими кровотечами в залежності від підгрупи, у см (медіана, інтерквартильний розмах, мінімальне та максимальне значення)

3.2. Особливості динаміки прозапальних показників імунної системи та їх зв'язок з основними клінічними показниками

Нами проведено дослідження прозапальних показників імунної відповіді у хворих зі шлунково-кишковою кровотечею виразкового генезу на фоні ГКС – ІЛ-6, ФНП- α .

Визначено вміст ІЛ-6 при різних ступенях кровотечі у пацієнтів підгруп А та Б. Результати щодо динаміки останнього можна представити у вигляді таблиці 3.4. Динаміка середнього рівню ІЛ-6 в сироватці крові хворих залежно від ступеню крововтрати (Ме та 25 %; 75 %) представлена на рис.3.4.

Таблиця 3.4

Вміст інтерлейкіну-6 в сироватці крові хворих залежно від ступеню крововтрати

Ступінь крововтрати	Показник	1 доба	3 доба	7 доба	Контроль
Підгрупа А					
Мала	M \pm m (SD)	4,87 \pm 0,24 (0,60)	5,97 \pm 0,75 (1,84)	8,46 \pm 1,70 (4,16)	5,91 \pm 0,06 (0,44)
	p ₁	-	p=0,551	p=0,240	
	p ₂	p=0,551	-	p=0,499	
	p ₃	p=0,240	p=0,499	-	
	p _(k)	p<0,001	p=1,000	p<0,001	
Середня	M \pm m (SD)	10,87 \pm 2,57 (8,91)	7,06 \pm 0,85 (2,94)	8,59 \pm 1,16 (4,02)	
	p ₁	-	p=0,432	p=1,000	
	p ₂	p=0,432	-	p=0,392	
	p ₃	p=1,000	p=0,392	-	
	p _(k)	p<0,001	p=0,023	p<0,001	

<i>Підрупа Б</i>				
Велика	M±m (SD)	34,67±1,77 (5,02)	28,79±3,78 (10,70)	19,22±2,87 (8,13)
	p ₁	-	p=0,308	p<0,001
	p ₂	p=0,308	-	p=0,022
	p ₃	p<0,001	p=0,022	-
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Масивна	M±m (SD)	35,79±2,08 (4,66)	26,51±2,71 (6,06)	20,30±2,82 (6,31)
	p ₁	-	p=0,011	p=0,002
	p ₂	p=0,011	-	p=0,156
	p ₃	p=0,002	p=0,156	-
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Примітки, p_k – розбіжності порівняно з групою контролю у 1-й день обстеження за критерієм Стьюдента для незалежних вимірів (t) з поправкою Бонферроні;

p у динаміці* – розбіжності за критерієм Стьюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні:

p₁ – порівняно з першою добою;

p₂ – порівняно з третьою добою;

p₃ – порівняно з сьомою добою

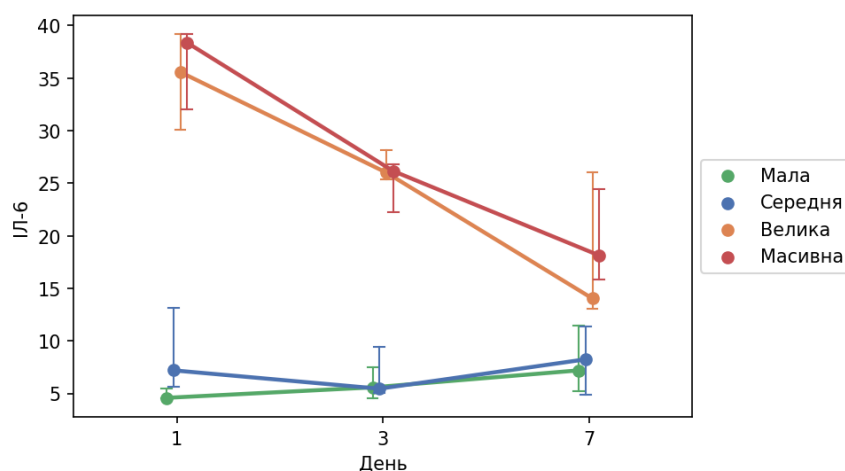


Рис. 3.7. Динаміка середнього рівню інтерлейкіну-6 в сироватці крові хворих залежно від ступеню крововтрати (Me та 25 %; 75 %)

Як видно з таблиці 3.4 у підгрупі А при малому ступеню крововтрати підвищення даного показника спостерігалось на 7 добу по відношенню до 1 доби майже в 2 рази. У випадку середнього ступеню даний показник зменшується, проте нормалізації не спостерігається ($p > 0,05$). Підгрупа Б характеризується різким підвищенням ІЛ-6 в 5 разів на першу добу, в 4,5 рази – на 3 добу та більш, ніж в 3 рази на 7 добу знаходження в стаціонарі при великій крововтраті та в 5,5 рази на 1 добу, в 4 рази – на 3 добу та в майже в 3,5 разів на 7 добу знаходження в стаціонарі при масивній крововтраті ($p_k < 0,01$).

У таблиці 3.5 та рис. 3.8 наведені результати динаміки ФНП- α у пацієнтів на фоні прийому МАТ (підгрупа А) та ПАТ (підгрупа Б).

Таблиця 3.5

Вміст фактору некрозу пухлин- α в сироватці крові хворих залежно від ступеню крововтрати

Ступінь крововтрати	Показник	1 доба	3 доба	7 доба	Контроль
Підгрупа А					
Мала	M \pm m (SD)	2,87 \pm 0,08 (0,21)	3,16 \pm 0,16 (0,40)	4,16 \pm 1,17 (2,86)	6,31 \pm 0,09 (0,64)
	p ₁	-	p=0,727	p=0,974	
	p ₂	p=0,727	-	p=1,000	
	p ₃	p=0,974	p=1,000	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Середня	M \pm m (SD)	3,71 \pm 0,51 (1,76)	3,48 \pm 0,44 (1,51)	3,26 \pm 0,18 (0,61)	
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000	
	p ₂	p=1,000	-	p=1,000	
	p ₃	p=1,000	p=1,000	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Підгрупа Б					

Велика	M±m (SD)	5,17±0,61 (1,73)	5,03±0,55 (1,56)	4,53±0,41 (1,16)
	p ₁	-	p=1,000	p=0,812
	p ₂	p=1,000	-	p=0,824
	p ₃	p=0,812	p=0,824	-
	p _(k)	p=0,002	p<0,001	p<0,001
Масивна	M±m (SD)	5,43±0,82 (1,83)	5,20±0,49 (1,09)	4,67±0,65 (1,46)
	p ₁	-	p=1,000	p=0,936
	p ₂	p=1,000	-	p=0,088
	p ₃	p=0,936	p=0,088	-
	p _(k)	p=0,047	p=0,001	p<0,001

Примітки, p_k – розбіжності порівняно з групою контролю у 1-й день обстеження за критерієм Стьюдента для незалежних вимірів (t) з поправкою Бонферроні;

p у динаміці* – розбіжності за критерієм Стьюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні:

p₁ – порівняно з першою добою;

p₂ – порівняно з третьою добою;

p₃ – порівняно з сьомою добою

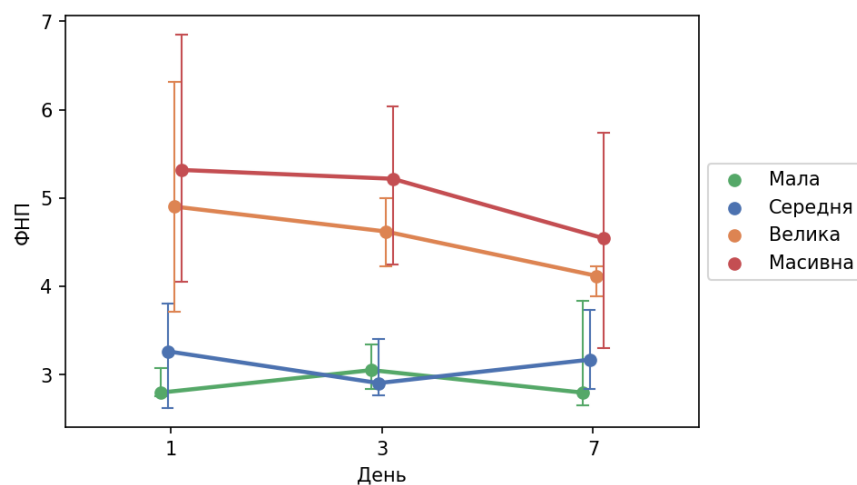


Рис. 3.8. Динаміка середнього рівню фактору некрозу пухлин-α в сироватці крові хворих залежно від ступеню крововтрати (Me та 25 %; 75 %)

Порівняно з контрольною групою можна зробити висновок, що у пацієнтів підгрупи А даний показник різко знижений при малій та середній рівнях крововтрати в 3 – 3,5 рази без тенденції до нормалізації ($p_k < 0,01$). Низький рівень ФНП- α може спостерігатися на фоні використання високодозованого режиму статинів як компоненту лікування ГКС.

В підгрупі Б рівень ФНП- α також при великій кровотечі знижений, проте при масивній кровотечі даний показник під час першого та другого забору вище, ніж в першій групі та приближається до норми, потім знову має тенденцію до зниження ($p < 0,01$).

Таблиця 3.6

Вміст інтерлейкіну-6 в сироватці крові хворих залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу

Стан місцевого ендоскопічного гемостазу	Показник	1 доба	3 доба	7 доба	Контроль
Підгрупа Б					
F I	M \pm m (SD)	36,54 \pm 1,61 (3,94)	32,56 \pm 4,66 (11,42)	21,81 \pm 2,62 (6,41)	5,91 \pm 0,06 (0,44)
	p ₁	-	p=1,000	p=0,003	
	p ₂	p=1,000	-	p=0,021	
	p ₃	p=0,003	p=0,021	-	
	p(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
F II	M \pm m (SD)	33,87 \pm 2,01 (5,32)	23,78 \pm 1,12 (2,96)	17,77 \pm 2,95 (7,82)	
	p ₁	-	p<0,001	p<0,001	
	p ₂	p<0,001	-	p=0,144	
	p ₃	p<0,001	p=0,144	-	
	p(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Підгрупа А					
F II	M \pm m	8,32 \pm 1,86	6,97 \pm 0,77	8,90 \pm 0,98	

	(SD)	(6,70)	(2,79)	(3,54)
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000
	p ₂	p=1,000	-	p=0,219
	p ₃	p=1,000	p=0,219	-
	p _(k)	p=0,032	p=0,027	p<0,001
F III	M±m (SD)	9,82±4,32 (9,66)	5,99±0,98 (2,18)	7,71±2,23 (4,99)
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000
	p ₂	p=1,000	-	p=0,934
	p ₃	p=1,000	p=0,934	-
	p _(k)	p=0,015	p=1,000	p=0,037

Примітки, p_k – розбіжності порівняно з групою контролю у 1-й день обстеження за критерієм Стьюдента для незалежних вимірів (t) з поправкою Бонферроні;

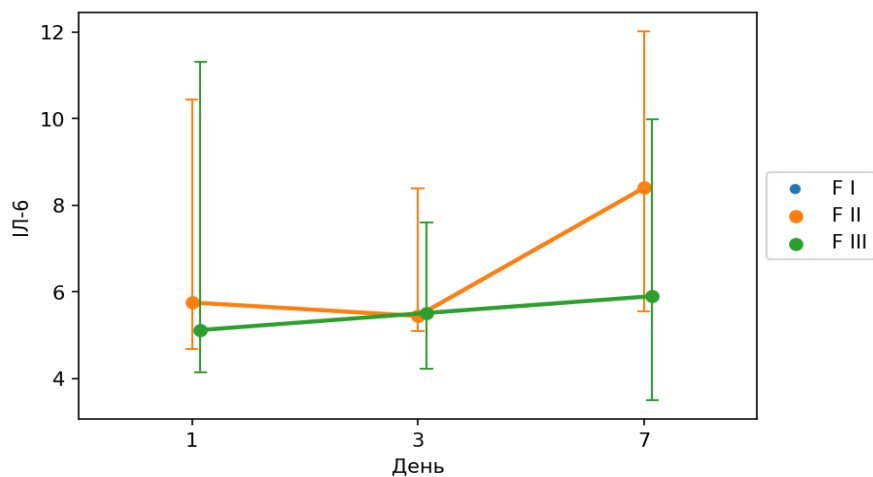
p у динаміці* – розбіжності за критерієм Стьюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні:

p₁ – порівняно з першою добою;

p₂ – порівняно з третьою добою;

p₃ – порівняно з сьомою добою.

Підгрупа А



Підгрупа Б

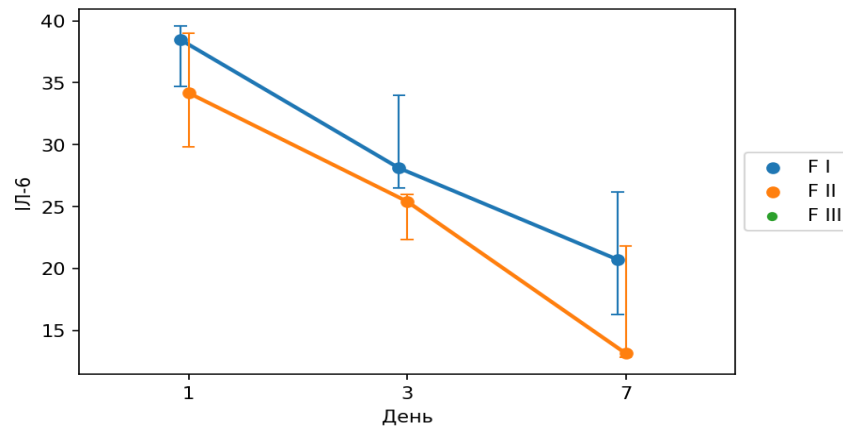


Рис. 3.9. Динаміка середнього рівню інтерлейкіну-6 в сироватці крові хворих залежно від стану місцевого гемостазу та підгрупи (Me та 25 %; 75 %)

З таблиці 3.6 та рис. 3.9 видно, що в підгрупі А ІЛ-6 залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу на момент госпіталізації був вище, ніж в контрольній групі, проте великої різниці між показниками не виявлено. У випадку Forrest II на 7 добу нормалізації показника не визначалося. У пацієнтів зі стабільним гемостазом даний показник прямує до нормалізації ($p > 0,05$).

У підгрупі Б спостерігається різке підвищення ІЛ-6 залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу, особливо при F I до $36,54 \pm 1,61$ та F II – до $33,87 \pm 2,01$ з поступовим зменшенням до сьомої доби, проте нормалізації даного показника не визначається ($p < 0,01$).

Таблиця 3.7

Вміст фактору некрозу пухлин- α в сироватці крові хворих залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу

Стан місцевого ендоскопічного гемостазу	Показник	1 доба	3 доба	7 доба	Контроль
Підгрупа Б					
F I	M \pm m	5,95 \pm 0,78	5,45 \pm 0,62	4,93 \pm 0,56	

	(SD)	(1,92)	(1,51)	(1,36)	6,31±0,09 (0,64)	
	p ₁	-	p=0,835	p=0,532		
	p ₂	p=0,835	-	p=0,981		
	p ₃	p=0,532	p=0,981	-		
	p _(k)	p=0,688	p=0,024	p<0,001		
F II	M±m (SD)	4,68±0,53 (1,39)	4,79±0,45 (1,20)	4,28±0,43 (1,14)		
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000		
	p ₂	p=1,000	-	p=0,321		
	p ₃	p=1,000	p=0,321	-		
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001		
Підгрупа А						
F II	M±m (SD)	3,48±0,48 (1,72)	3,37±0,39 (1,42)	3,21±0,19 (0,67)		
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000		
	p ₂	p=1,000	-	p=1,000		
	p ₃	p=1,000	p=1,000	-		
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001		
F III	M±m (SD)	3,28±0,27 (0,60)	3,37±0,33 (0,73)	4,44±1,33 (2,98)		
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000		
	p ₂	p=1,000	-	p=1,000		
	p ₃	p=1,000	p=1,000	-		
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p=0,001		

Примітки, p_k – розбіжності порівняно з групою контролю у 1-й день обстеження за критерієм Стьюдента для незалежних вимірів (t) з поправкою Бонферроні;
*p у динаміці** – розбіжності за критерієм Стьюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні:
p₁ – порівняно з першою добою;
p₂ – порівняно з третьою добою;
p₃ – порівняно з сьомою добою

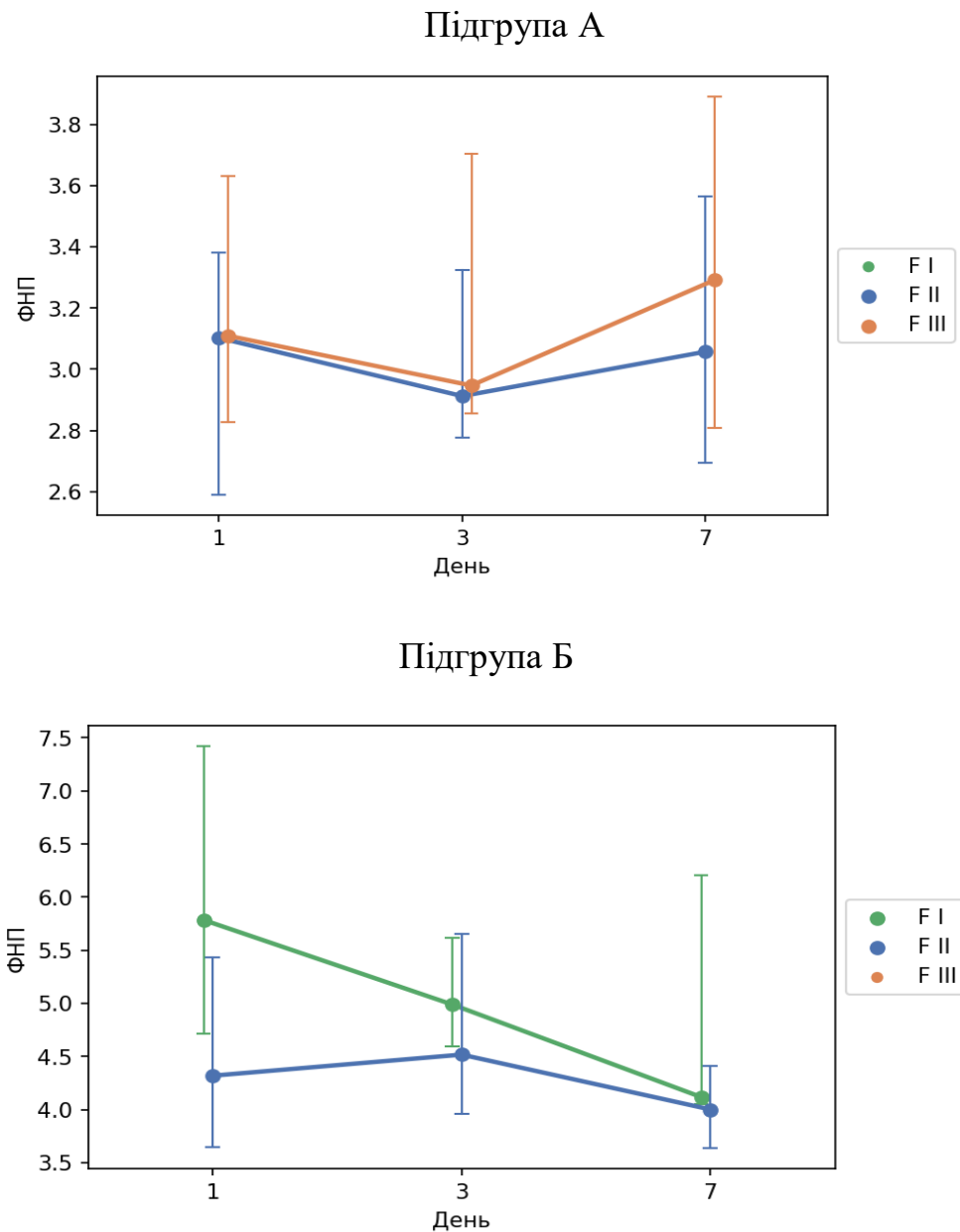


Рис. 3.10. Динаміка середнього рівню фактору некрозу пухлин- α в сироватці крові хворих залежно від стану місцевого гемостазу та підгрупи (Me та 25 %; 75 %)

Як видно з таблиці 3.7 та рис. 3.10, у підгрупі А пацієнтів спостерігається низький вміст ФНП- α при високому ризику розвитку рецидиву кровотечі (F II) та стабільному гемостазі (F III), який не прямує до норми на сьому доби знаходження пацієнта в стаціонарі. У підгрупі Б постерігається знижений рівень даного показника при активній кровотечі (F I) та високому ризику

розвитку кровотечі (F II) $5,95 \pm 0,78$ та $4,93 \pm 0,56$ відповідно з подальшим зменшенням до $4,68 \pm 0,53$ та $4,28 \pm 0,43$ на сьому дому відповідно ($p > 0,05$).

Таблиця 3.8

Вміст інтерлейкіну-6 в сироватці крові хворих залежно від розміру дефекту

Розмір дефекту	Показник	1 доба	3 доба	7 доба	Контроль
Підгрупа А					
До 1,0	M±m (SD)	6,47±1,37 (3,64)	7,08±0,93 (2,45)	8,85±1,17 (3,09)	5,91±0,06 (0,44)
	p ₁	-	p=1,000	p=0,578	
	p ₂	p=1,000	-	p=0,619	
	p ₃	p=0,578	p=0,619	-	
	p _(k)	p=0,620	p=0,008	p<0,001	
1,0	M±m (SD)	12,38±4,51 (9,02)	7,07±1,82 (3,63)	7,56±1,76 (3,52)	
	p ₁	-	p=0,369	p=0,566	
	p ₂	p=0,369	-	p=1,000	
	p ₃	p=0,566	p=1,000	-	
	p _(k)	p<0,001	p=0,086	p=0,007	
Більше 1,0	M±m (SD)	8,81±3,71 (9,08)	5,94±0,72 (1,76)	8,90±2,11 (5,16)	
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000	
	p ₂	p=1,000	-	p=0,416	
	p ₃	p=1,000	p=0,416	-	
	p _(k)	p=0,064	p=1,000	p<0,001	
Підгрупа Б					
Більше 1,0	M±m (SD)	35,12±1,31 (4,91)	27,88±2,46 (9,20)	19,65±2,00 (7,47)	
	p ₁	-	p=0,010	p<0,001	
	p ₂	p=0,010	-	p=0,002	

	p_3	$p < 0,001$	$p = 0,002$	-	
	$p_{(k)}$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	

Примітки, p_k – розбіжності порівняно з групою контролю у 1-й день обстеження за критерієм Стюдента для незалежних вимірів (t) з поправкою Бонферроні;

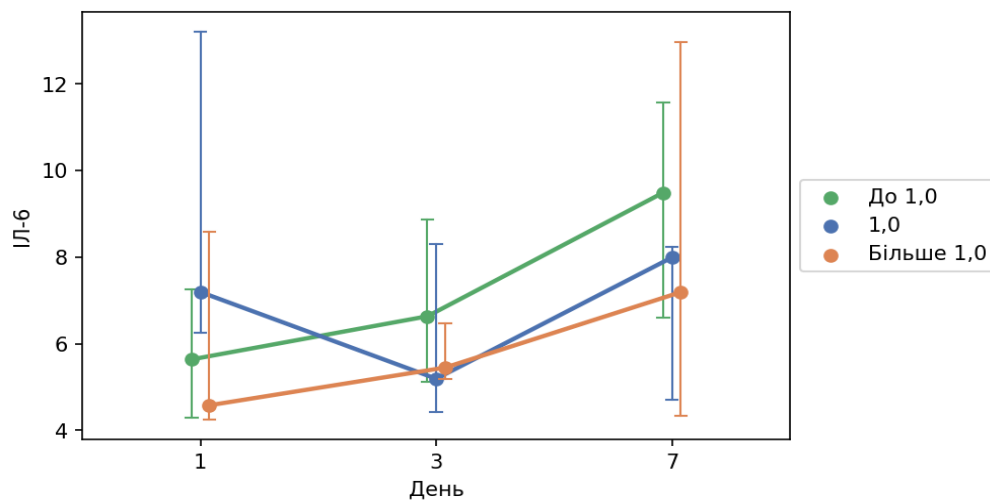
p у динаміці* – розбіжності за критерієм Стюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні:

p_1 – порівняно з першою добою;

p_2 – порівняно з третьою добою;

p_3 – порівняно з сьомою добою

Підгрупа А



Підгрупа Б

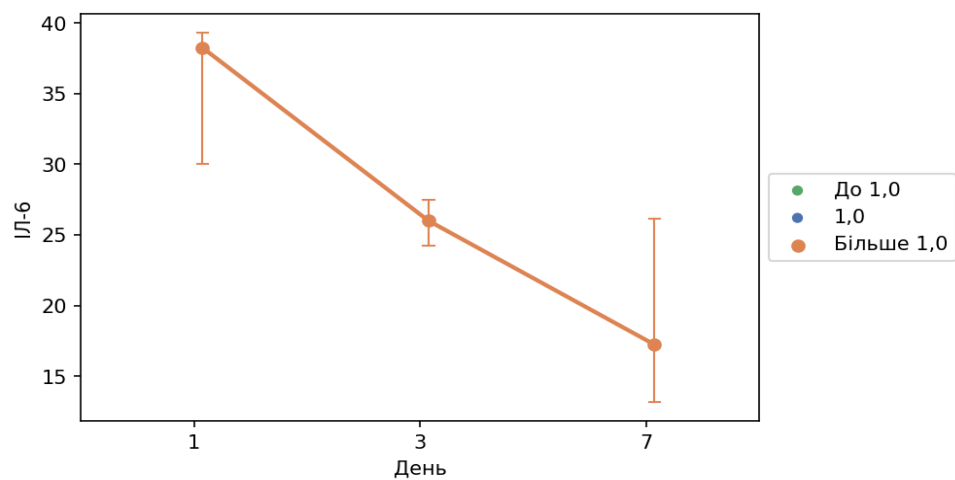


Рис. 3.11. Динаміка середнього рівню інтерлейкіну-6 в сироватці крові хворих залежно від розміру дефекту та підгрупи (Me та 25 %; 75 %)

З таблиці 3.8 та рис. 3.11 у підгрупі А визначаємо незначне підвищення ІЛ-6 на першу добу до $6,47 \pm 1,37$ пг/мл без тенденції до нормалізації на сьому добу. У пацієнтів з виразковим дефектом 1,0 см – навпаки – спостерігається показник в 2 рази вищий, ніж у контрольній групі з подальшим зменшенням на сьому добу. У категорії пацієнтів з виразковим дефектом більше 1,0 см визначено хвилеподібну динаміку показника інтерлейкіну-6 з підвищенням на 7 сьому добу ($p > 0,05$). У підгрупі Б спостерігається підвищення рівня ІЛ-6 в 3 – 4 рази, який має тенденцію до зниження на сьому добу, але ніяк не до нормалізації ($p < 0,01$).

Таблиця 3.9

Вміст фактору некрозу пухлин- α в сироватці крові хворих залежно від розміру дефекту

Розмір дефекту	Показник	1 доба	3 доба	7 доба	Контроль
Підгрупа А					
До 1,0	M \pm m (SD)	3,07 \pm 0,28 (0,75)	2,84 \pm 0,13 (0,33)	2,99 \pm 0,15 (0,41)	6,31 \pm 0,09 (0,64)
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000	
	p ₂	p=1,000	-	p=1,000	
	p ₃	p=1,000	p=1,000	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
1,0	M \pm m (SD)	4,54 \pm 1,22 (2,45)	4,52 \pm 1,00 (2,00)	3,55 \pm 0,31 (0,63)	
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000	
	p ₂	p=1,000	-	p=1,000	
	p ₃	p=1,000	p=1,000	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Більше 1,0	M \pm m (SD)	3,01 \pm 0,16 (0,38)	3,15 \pm 0,16 (0,40)	4,26 \pm 1,16 (2,84)	
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000	

	p ₂	p=1,000	-	p=0,946
	p ₃	p=1,000	p=0,946	-
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Підгрупа Б				
Більше 1,0	M±m (SD)	5,27±0,47 (1,78)	5,10±0,37 (1,39)	4,59±0,34 (1,29)
	p ₁	-	p=1,000	p=0,340
	p ₂	p=1,000	-	p=0,204
	p ₃	p=0,340	p=0,204	-
	p _(k)	p=0,002	p<0,001	p<0,001

Примітки, p_k – розбіжності порівняно з групою контролю у 1-й день обстеження за критерієм Стьюдента для незалежних вимірів (t) з поправкою Бонферроні;

*p у динаміці** – розбіжності за критерієм Стьюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні:

p₁ – порівняно з першою добою;

p₂ – порівняно з третьою добою;

p₃ – порівняно з сьомою добою

Як видно з наведеної таблиці 3.9, в обох підгрупах спостерігається різке зниження ФНП-α, без тенденції до нормалізації незалежно від розміру виразкового дефекту (p > 0,05).

3.3 Особливості динаміки протизапальних показників імунної системи та їх зв'язок з основними клінічними показниками

Нами проведено дослідження протизапальних показників імунної відповіді у хворих зі шлунково-кишковою кровотечею виразкового генезу на фоні ГКС, а саме ІЛ-4 при різних ступенях кровотечі у підгрупах А та Б.

Таблиця 3.10

Вміст інтерлейкіну-4 в сироватці крові хворих залежно від ступеню крововтрати

Ступінь крововтрати	Показник	1 доба	3 доба	7 доба	Контроль
Підгрупа А					7,38±0,07 (0,50)
Мала	M±m (SD)	1,99±0,38 (0,92)	1,29±0,06 (0,15)	1,86±0,42 (1,03)	
	p ₁	-	p=0,327	p=1,000	
	p ₂	p=0,327	-	p=0,661	
	p ₃	p=1,000	p=0,661	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Середня	M±m (SD)	2,13±0,53 (1,84)	3,51±1,28 (4,45)	2,29±0,90 (3,12)	
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000	
	p ₂	p=1,000	-	p=1,000	
	p ₃	p=1,000	p=1,000	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Підгрупа Б					
Велика	M±m (SD)	2,01±0,46 (1,30)	1,57±0,11 (0,30)	1,42±0,10 (0,28)	
	p ₁	-	p=1,000	p=0,727	
	p ₂	p=1,000	-	p=0,105	
	p ₃	p=0,727	p=0,105	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Масивна	M±m (SD)	2,70±0,47 (1,05)	2,53±0,34 (0,75)	2,45±0,37 (0,83)	
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000	
	p ₂	p=1,000	-	p=1,000	

	p_3	$p=1,000$	$p=1,000$	-	
	$p_{(k)}$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	

Примітки, p_k – розбіжності порівняно з групою контролю у 1-й день обстеження за критерієм Стьюдента для незалежних вимірів (t) з поправкою Бонферроні;

p у динаміці* – розбіжності за критерієм Стьюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні:

p_1 – порівняно з першою добою;

p_2 – порівняно з третьою добою;

p_3 – порівняно з сьомою добою

З таблиці 3.10 видно, в обох підгрупах незалежно від ступеня крововтрати ІЛ-4 різко знижений без тенденції до нормалізації на третю та сьому добу ($p > 0,05$).

Таблиця 3.11

Вміст інтерлейкіну-4 в сироватці крові хворих залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу

Стан місцевого ендоскопічного гемостазу	Показник	1 доба	3 доба	7 доба	Контроль
Підгрупа Б					
F I	$M \pm m$ (SD)	2,34 \pm 0,47 (1,16)	2,19 \pm 0,33 (0,81)	2,02 \pm 0,32 (0,79)	7,38 \pm 0,07 (0,50)
	p_1	-	$p=1,000$	$p=0,358$	
	p_2	$p=1,000$	-	$p=0,151$	
	p_3	$p=0,358$	$p=0,151$	-	
	$p_{(k)}$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	
F II	$M \pm m$ (SD)	2,23 \pm 0,50 (1,32)	1,75 \pm 0,20 (0,53)	1,67 \pm 0,26 (0,70)	
	p_1	-	$p=1,000$	$p=1,000$	
	p_2	$p=1,000$	-	$p=1,000$	
	p_3	$p=1,000$	$p=1,000$	-	
	$p_{(k)}$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	

<i>Підгрупа А</i>				
F II	M±m (SD)	1,67±0,20 (0,72)	3,40±1,19 (4,30)	2,40±0,85 (3,05)
	p ₁	-	p=0,517	p=1,000
	p ₂	p=0,517	-	p=1,000
	p ₃	p=1,000	p=1,000	-
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
F III	M±m (SD)	3,04±1,08 (2,41)	1,18±0,05 (0,10)	1,53±0,16 (0,35)
	p ₁	-	p=0,437	p=0,728
	p ₂	p=0,437	-	p=0,255
	p ₃	p=0,728	p=0,255	-
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Примітки, p_k – розбіжності порівняно з групою контролю у 1-й день обстеження за критерієм Стьюдента для незалежних вимірів (t) з поправкою Бонферроні;

p у динаміці* – розбіжності за критерієм Стьюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні:

p₁ – порівняно з першою добою;

p₂ – порівняно з третьою добою;

p₃ – порівняно з сьомою добою

З таблиці 3.11 видно, що у підгрупах А та Б незалежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу ІЛ-4 різко знижений та не має тенденції до нормалізації (p > 0,05).

Таблиця 3.12

Вміст інтерлейкіну-4 в сироватці крові хворих залежно від розміру дефекту

Розмір дефекту	Показник	1 доба	3 доба	7 доба	Контроль
<i>Підгрупа А</i>					
До 1,0	M±m (SD)	1,36±0,07 (0,18)	1,43±0,09 (0,23)	2,71±1,48 (3,91)	

	p ₁	-	p=1,000	p=1,000	7,38±0,07 (0,50)	
	p ₂	p=1,000	-	p=1,000		
	p ₃	p=1,000	p=1,000	-		
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001		
1,0	M±m (SD)	2,11±0,35 (0,71)	6,91±2,85 (5,70)	1,75±0,13 (0,27)		
	p ₁	-	p=0,567	p=1,000		
	p ₂	p=0,567	-	p=0,433		
	p ₃	p=1,000	p=0,433	-		
	p _(k)	p<0,001	p=1,000	p<0,001		
Більше 1,0	M±m (SD)	2,88±0,96 (2,35)	1,24±0,04 (0,11)	1,77±0,42 (1,03)		
	p ₁	-	p=0,424	p=0,938		
	p ₂	p=0,424	-	p=0,674		
	p ₃	p=0,938	p=0,674	-		
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001		
Підгрупа Б						
Більше 1,0	M±m (SD)	2,28±0,33 (1,25)	1,95±0,19 (0,71)	1,83±0,20 (0,76)		
	p ₁	-	p=0,851	p=0,457		
	p ₂	p=0,851	-	p=0,515		
	p ₃	p=0,457	p=0,515	-		
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001		

Примітки, p_k – розбіжності порівняно з групою контролю у 1-й день обстеження за критерієм Стюдента для незалежних вимірів (t) з поправкою Бонферроні;

*p у динаміці** – розбіжності за критерієм Стюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні:

p₁ – порівняно з першою добою;

p₂ – порівняно з третьою добою;

p₃ – порівняно з сьомою добою

З таблиці 3.12 видно, що ІЛ-4 в обох підгрупах різко знижений та не має тенденції до нормалізації, однак у хворих підгрупи А з розміром

виразкового дефекту 1,0 см спостерігаємо нормалізацію останнього на третю добу перебування в стаціонарі з послідуєчим різким зниженням ($p > 0,05$).

Висновки до розділу 3

З усього вищевказаного можна зробити висновок, що значних відмінностей у динаміці ІЛ-4 та ФНП- α у основній групі хворих не встановлено. Рівень останніх був різко знижений при госпіталізації, нормалізацій на 3-тю та 7-му добу не спостерігалось. Так, залежно від ступеня крововтрати у підгрупі А рівень ФНП- α підвищувався з $2,87 \pm 0,08$ пг/мл до $4,16 \pm 1,17$ пг/мл та $3,71 \pm 0,51$ пг/мл до $3,26 \pm 0,18$ пг/мл на першу та сьому добу відповідно при малому та середньому ступенях крововтрати ($p > 0,05$). Залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу у підгрупі А спостерігалось незначне зниження рівня ФНП- α від $3,48 \pm 0,48$ пг/мл до $3,20 \pm 0,19$ пг/мл при високому ризику рецидиву кровотечі (Forrest II), а при Forrest III підвищення рівня від $3,28 \pm 0,27$ пг/мл до $4,44 \pm 1,33$ пг/мл на першу та сьому добу відповідно ($p > 0,05$). Залежно від розміру дефекту у підгрупі А динаміки ФНП- α не досліджувалося – та коливався від $3,01 \pm 0,16$ пг/мл до $4,26 \pm 1,16$ пг/мл на першу та сьому добу відповідно ($p > 0,05$). У підгрупі Б рівень ФНП- α коливався від $5,17 \pm 0,61$ пг/мл до $4,53 \pm 0,41$ пг/мл та $5,43 \pm 0,82$ пг/мл до $4,67 \pm 0,65$ пг/мл – при великій та масивній крововтратах. Залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу також не визначалось виразної динаміки – показник коливався від $5,95 \pm 0,78$ пг/мл до $4,28 \pm 0,43$ пг/мл. Залежно від розміру дефекту показник коливався від $5,27 \pm 0,47$ пг/мл до $4,59 \pm 0,34$ пг/мл.

Щодо динаміки ІЛ-4 в сироватці крові хворих підгрупи А та Б – показник був різко знижений. Залежності від терапій супутньої патології не виявлено. Останній коливався від $1,36 \pm 0,07$ пг/мл – $3,04 \pm 1,08$ пг/мл до $1,42 \pm 0,10$ пг/мл – $2,71 \pm 1,48$ пг/мл в першу та сьому добу відповідно ($p > 0,05$).

Інша картина визначалася при дослідженні ІЛ-6. Залежно від ступені крововтрати у підгрупі А $4,87 \pm 0,24$ пг/мл до $8,46 \pm 1,70$ пг/мл та $10,87 \pm 2,50$ пг/мл до $8,59 \pm 1,16$ пг/мл – при малій та середній ступені крововтрати на першу та сьому добу ($p > 0,05$). У підгрупі Б при великій крововтраті показник коливався від $34,67 \pm 1,78$ пг/мл до $19,22 \pm 2,87$ пг/мл ($p > 0,05$), при масивній крововтраті – від $35,79 \pm 2,08$ пг/мл до $20,30 \pm 2,82$ пг/мл ($p < 0,01$). В підгрупі А у випадку Forrest II $8,32 \pm 1,86$ пг/мл до $8,90 \pm 0,98$ пг/мл, Forrest III – $9,82 \pm 4,32$ пг/мл до $7,71 \pm 2,32$ пг/мл ($p > 0,05$). У підгрупі Б спостерігалася виразна динаміка ІЛ-6 в сироватці крові $36,54 \pm 1,61$ пг/мл до $21,81 \pm 2,62$ пг/мл – при Forrest I, $33,87 \pm 2,01$ пг/мл до $17,77 \pm 2,95$ пг/мл – при Forrest II ($p < 0,01$). Залежно від розміру дефекту у підгрупі А ІЛ-6 коливався від $12,38 \pm 4,51$ пг/мл до $7,56 \pm 1,76$ пг/мл ($p > 0,05$). А в підгрупі Б динаміка ІЛ-6 була $35,15 \pm 1,31$ пг/мл до $19,65 \pm 1,99$ пг/мл на першу та сьому добу відповідно ($p < 0,01$).

Головним результатом проведеного дослідження стало виявлення динаміки імунної відповіді у хворих із гострою кровоточивою виразкою. Найбільш значними проявами були підвищення ІЛ-6 у підгрупі А та підгрупі Б (в останній особливо вираженими). ІЛ-4 та ФНП- α – навпаки, були різко зменшені без тенденції до нормалізації ($p < 0,05$). Але на стан останніх впливала терапія супутньої патології у пацієнтів з ГКС. Клінічна значущість імунних показників доведена на багатьох клінічних прикладах і може бути одним з об'єктивних критеріїв оцінки стану хворого, прогнозування перебігу захворювання та корекції розпочатого лікування.

РОЗДІЛ 4

ДИНАМІКА HIGH SENSITIVE C-РЕАКТИВНОГО БІЛКУ І ТРОПОНІНУ Т ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК У ХВОРИХ ІЗ ШЛУНКОВО-КИШКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ ВИРАЗКОВОГО ГЕНЕЗУ НА ФОНІ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ

4.1. Особливості динаміки high sensitive C-реактивного білка, тропоніну Т та їх зв'язок з основними клінічними показниками

C-реактивний білок відноситься до гострофазних протеїнів, який синтезується під впливом ІЛ-6, тому передбачено, що має бути взаємозв'язок між останніми. Зазвичай при ураженні міокардіоцитів, рівень hs СРБ підвищується через 18 – 36 годин після початку больового нападу, знижується до 18 – 20 доби. У всіх пацієнтів спостерігається надвисока концентрація hs СРБ, що є несприятливою прогностичною ознакою згідно даних Дзяка Г.В., Перцевої Т.О., Кузьміної А.П., Потабашнього В.А., Десятерика В.І. [69].

Аніліз динаміки hs СРБ та тропоніну Т залежно від типу антитромбоцитарної терапії наведено у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Показники high sensitive C-реактивного білка і тропоніну Т та їх зміни при лікуванні хворих основної та групи контролю

Показники	Основна група			Група контролю (n=50)	p
	Загалом (n=35)	Підгрупа А (n=20)	Підгрупа Б (n=15)		
<i>Hs СРБ, M±m (SD), мг/л</i>					

1 доба	43,80±5,32 (31,00)	19,95±4,10 (17,85)	75,60±1,86 (6,95)	4,71±0,12 (0,81)	p _(o-к) <0,001 p _(a-б) <0,001
3 доба	37,57±4,71 (27,48)	16,00±1,58 (6,87)	66,33±4,24 (15,86)		p _(o-к) <0,001 p _(a-б) <0,001
7 доба	30,34±3,49 (20,34)	19,70±2,24 (9,78)	44,53±5,89 (22,03)		p _(o-к) <0,001 p _(a-б) <0,001
р у динаміці*					
<i>p</i> ₁₋₃	p=0,055	p=0,859	p=0,045	-	-
<i>p</i> ₁₋₇	p=0,011	p=1,000	p<0,001		
<i>p</i> ₃₋₇	p=0,090	p=0,306	p=0,001		
Тропонін Т, (мінімум, максимум) Ме (25 %; 75 %) нг/мл					
1 доба	(0,00, 0,71) 0,00 (0,00, 0,00)	(0,00, 0,71) 0,00 (0,00, 0,00)	(0,00, 0,68) 0,00 (0,00, 0,30)	(0,00, 0,01) 0,00 (0,00, 0,00)	p _(o-к) =0,978 p _(a-б) =0,309
3 доба	(0,00, 0,58) 0,00 (0,00, 0,00)	(0,00, 0,52) 0,00 (0,00, 0,00)	(0,00, 0,58) 0,00 (0,00, 0,22)		p _(o-к) =0,978 p _(a-б) =0,264
7 доба	(0,00, 0,50) 0,00 (0,00, 0,00)	(0,00, 0,44) 0,00 (0,00, 0,00)	(0,00, 0,50) 0,00 (0,00, 0,20)		p _(o-к) =0,978 p _(a-б) =0,264
р у динаміці*					
<i>p</i> ₁₋₃	p=0,129	p=0,952	p=0,204	-	-
<i>p</i> ₁₋₇	p=0,127	p=0,952	p=0,197		
<i>p</i> ₃₋₇	p=0,129	p=0,952	p=0,204		

Примітки, *p* – розбіжності за критерієм Стьюдента для незалежних вимірів (t),

– за U-критерієм Манна-Уїтні:

*p*_{o-к} – між основною групою та групою контролю;

*p*_{a-б} – між підгрупою А (МАТ) та Б (ПАТ);

p у динаміці* – розбіжності за критерієм Стьюдента для повторних вимірів (Т) з поправкою Бонферроні;

– Т-критерієм Вілкоксона:

*p*₁₋₃ – між 1-ю та 3-ю добою;

*p*₁₋₇ – між 1-ю та 7-ю добою;

*p*₃₋₇ – між 3-ю та 7-ю добою

По-перше, виявлено підвищення рівня hs СРБ, тропоніну Т у пацієнтів основної групи порівняно з групою порівняння (контролю). По-друге, з даних таблиці 4.1 виходить, що підвищення рівня hs СРБ спостерігається у пацієнтів обох підгруп, проте у підгрупі Б визначили різке підвищення даного показнику в 16 разів порівняно з групою контролю в першу добу та майже в 10 разів – на сьому добу ($p < 0,01$). Стосовно підгрупи А підвищення показнику hs СРБ є менш виразним (в 4 рази), який до третьої доби дещо знижується, але до сьомої доби знову підвищується до початкового значення.

Було проведено аналіз рівня hs СРБ залежно від нозологічної одиниці, терапії супутньої патології, ступеню крововтрати, стану місцевого ендоскопічного гемостазу, розміру виразкового дефекту. Дані наведено в таблиці 4.2

Таблиця 4.2

Динаміка high sensitive С-реактивного білка в сироватці крові хворих залежно від нозологічної одиниці

Нозологічна одиниця	Показник	1 доба	3 доба	7 доба	Контроль
Шлунок	M±m (SD)	38,29±8,13 (29,30)	32,07±6,08 (21,90)	26,29±4,24 (15,30)	4,71±0,12 (0,81)
	p ₁	-	p=0,194	p=0,144	
	p ₂	p=0,194	-	p=0,349	
	p ₃	p=0,144	p=0,349	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
ДПК	M±m (SD)	47,48±7,06 (31,56)	41,24±6,73 (30,09)	33,05±5,07 (22,70)	
	p ₁	-	p=0,326	p=0,100	
	p ₂	p=0,326	-	p=0,323	
	p ₃	p=0,100	p=0,323	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
	p _(ш-д)	p=0,405	p=0,348	p=0,350	

Примітки, p_k – розбіжності порівняно з групою контролю у 1-й день обстеження за критерієм Стьюдента для незалежних вимірів (t) з поправкою Бонферроні;

p_(ш-д) – розбіжності за критерієм Стьюдента для незалежних вимірів (t) між групами залежно від локалізації виразкового дефекту;

p у динаміці* – розбіжності за критерієм Стьюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні:

p₁ – порівняно з першою добою;

p₂ – порівняно з третьою добою;

p₃ – порівняно з сьомою добою.

З таблиці 4.2 можна зробити висновок, що має місце різке підвищення рівня hs СРБ з поступовим зниженням до сьомої доби, проте нормалізації рівня останнього не спостерігається як у хворих з кровотечами виразкового генезу з локалізацією дефекту у шлунку, так і в дванадцятипалій кишці. У хворих з виразкою шлунка на першу добу показник hs СРБ вищий у 8 разів,

до сьомої є в 5,6 разів вище, ніж у групи контролю ($p < 0,01$), проте нормалізації не спостерігається. У категорії пацієнтів з локалізацією виразкового дефекту в дванадцятипалій кишці рівень hs СРБ на першу добу в 10 разів вище, ніж у групи контролю з тенденцією до зниження на сьому добу ($p < 0,01$). 10 пацієнтів (67 %) з локалізацією виразки в дванадцятипалій кишці приймали ПАТ.

Всі з категорії пацієнтів з наявністю діагностованого ураження міокардіоцитів (ДУМ) після больового синдрому були госпіталізовані одразу до кардіологічного або кардіореанімаціонного відділень та після появи клінічних проявів шлунково-кишкової кровотечі переведені до спеціалізованого відділення для подальшого лікування з рекомендаціями щодо терапії патології серцево-судинної системи.

Маємо можливість виділити дану групу пацієнтів з підвищеним тропоніном Т в окрему групу ($n = 5$). Дані наведено в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Показники high sensitive С-реактивного білка, тропоніну Т, інтерлейкіну-4 та інтерлейкіну-6 та їх зміни у групі пацієнтів з діагностованим ураженням міокардіоцитів

Показники	Період дослідження			Контроль
	1 доба	3 доба	7 доба	
<i>Hs СРБ, мг/л</i>				
Me (25 %; 75 %)	78,00 (77,00, 80,00)	69,00 (64,00, 72,00)	65,00 (53,00, 68,00)	4,74 (4,44, 5,24)
p_1	-	$p=0,101$	$p=0,003$	-
p_2	$p=0,101$	-	$p=0,862$	
p_3	$p=0,003$	$p=0,862$	-	
$p_{(k)}$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	
<i>Тропонін Т, нг/мл</i>				
Me (25 %; 75 %)	0,63 (0,63, 0,68)	0,55 (0,52, 0,56)	0,50 (0,44, 0,50)	0,00 (0,00, 0,00)
p_1	-	$p=0,107$	$p=0,024$	-
p_2	$p=0,107$	-	$p=0,004$	
p_3	$p=0,024$	$p=0,004$	-	
$p_{(k)}$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	

ІЛ-4, нг/мл				
Me (25 %; 75 %)	2,00 (1,67, 3,19)	1,97 (1,40, 3,79)	1,48 (1,45, 1,90)	7,39 (7,05, 7,87)
p ₁	-	p=1,000	p=0,262	-
p ₂	p=1,000	-	p=0,981	
p ₃	p=0,262	p=0,981	-	
p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
ІЛ-6, нг/мл				
Me (25 %; 75 %)	35,57 (33,79, 38,89)	28,11 (25,50, 29,20)	26,06 (20,73, 26,24)	5,97 (5,73, 6,07)
p ₁	-	p=0,101	p=0,003	-
p ₂	p=0,101	-	p=0,862	
p ₃	p=0,003	p=0,862	-	
p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	

Примітки, p_k – розбіжності порівняно з групою контролю у 1-й день обстеження за критерієм Стюдента для незалежних вимірів (t) з поправкою Бонферроні;

p у динаміці* – розбіжності за критерієм Стюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні:

p₁ – порівняно з першою добою;

p₂ – порівняно з третьою добою;

p₃ – порівняно з сьомою добою.

З результатів дослідження, що проілюстровані даною таблицею можна визначити підвищення hs СРБ у пацієнтів даної групи в 16 разів в першу добу та майже в 13 разів на сьому добу перебування в стаціонарі (p < 0,01). Стосовно тропоніну Т – підвищення його в 32,5 рази на першу добу та в 23,5 рази на сьому добу. Паралельно спостерігаємо підвищення рівня ІЛ-6 – в 5,5 та майже в 4 рази на першу та сьому добу перебування пацієнтів в стаціонарі. Останній корелює з hs СРБ (r = + 0,97, p = 0,005). ІЛ-4, в свою чергу, різко знижений та має тенденцію до подальшого зниження на сьому добу (p<0,01) (див. додаток В).

Досліджено та проаналізовано динаміка hs СРБ у пацієнтів підгруп А та Б залежно від ступеня крововтрати. Дані представлені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

**Вміст high sensitive C-реактивного білка в сироватці крові хворих
залежно від ступеню крововтрати**

Ступінь крововтрати	Показник	1 доба	3 доба	7 доба	Контроль	
Підгрупа А						
Мала	M±m (SD)	9,43±0,43 (1,05)	13,43±1,89 (4,62)	18,29±3,72 (9,11)	4,71±0,12 (0,81)	
	p ₁	-	p=0,213	p=0,180		
	p ₂	p=0,213	-	p=0,625		
	p ₃	p=0,180	p=0,625	-		
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001		
Середня	M±m (SD)	25,62±5,76 (19,95)	17,38±2,15 (7,46)	20,46±2,90 (10,04)		
	p ₁	-	p=0,404	p=1,000		
	p ₂	p=0,404	-	p=0,895		
	p ₃	p=1,000	p=0,895	-		
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001		
Підгрупа Б						
Велика	M±m (SD)	76,44±2,50 (7,07)	70,56±6,56 (18,55)	44,11±8,57 (24,25)		
	p ₁	-	p=0,866	p=0,008		
	p ₂	p=0,866	-	p=0,012		
	p ₃	p=0,008	p=0,012	-		
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001		
Масивна	M±m (SD)	74,33±2,93 (6,55)	60,00±3,02 (6,76)	45,17±8,13 (18,18)		
	p ₁	-	p=0,004	p=0,021		
	p ₂	p=0,004	-	p=0,181		
	p ₃	p=0,021	p=0,181	-		
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001		

Примітки, p_k – розбіжності порівняно з групою контролю у 1-й день обстеження за критерієм Стьюдента для незалежних вимірів (t) з поправкою Бонферроні;

p у динаміці* – розбіжності за критерієм Стьюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні:

p₁ – порівняно з першою добою;

p₂ – порівняно з третьою добою;

p₃ – порівняно з сьомою добою

З вищевказаних даних можна зробити висновок, що рівень hs СРБ на першу добу в 2 рази вище, ніж в групі контролю, є тенденція до підвищення

його рівня до сьомої доби майже в 4 рази у пацієнтів з малим ступенем крововтрати. Стосовно категорії пацієнтів з середньою крововтратою – визначено підвищення рівня hs СРБ в 5 разів в першу добу зі зниженням до третьої доби, проте на сьому добу має місце підвищення рівня даного показника в 4 рази порівняно з групою контролю ($p < 0,01$).

У пацієнтів підгрупи Б, котрі приймали ПАТ, спостерігається підвищення рівня hs СРБ в 16 разів порівняно з групою контролю на першу добу та в 10 разів на сьому добу у пацієнтів з великою крововтратою ($p < 0,01$). У категорії хворих з масивною крововтратою рівень даного показника дещо нижчий зі швидшою тенденцією до зниження.

В таблиці 4.5 розглянемо динаміку рівня hs СРБ у пацієнтів обох підгруп залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу.

Таблиця 4.5

**Вміст high sensitive C-реактивного білка в сироватці крові хворих
залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу**

Стан місцевого ендоскопічного гемостазу	Показник	1 доба	3 доба	7 доба	Контроль
Підгрупа Б					
F I	M±m (SD)	36,54±1,61 (3,94)	32,56±4,66 (11,42)	21,81±2,62 (6,41)	5,91±0,06 (0,44)
	p ₁	-	p=1,000	p=0,003	
	p ₂	p=1,000	-	p=0,021	
	p ₃	p=0,003	p=0,021	-	
p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001		
F II	M±m (SD)	33,87±2,01 (5,32)	23,78±1,12 (2,96)	17,77±2,95 (7,82)	
	p ₁	-	p<0,001	p<0,001	
	p ₂	p<0,001	-	p=0,144	
	p ₃	p<0,001	p=0,144	-	
p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001		
Підгрупа А					
F II	M±m (SD)	8,32±1,86 (6,70)	6,97±0,77 (2,79)	8,90±0,98 (3,54)	
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000	

	p ₂	p=1,000	-	p=0,219
	p ₃	p=1,000	p=0,219	-
	p _(k)	p=0,032	p=0,027	p<0,001
F III	M±m (SD)	9,82±4,32 (9,66)	5,99±0,98 (2,18)	7,71±2,23 (4,99)
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000
	p ₂	p=1,000	-	p=0,934
	p ₃	p=1,000	p=0,934	-
	p _(k)	p=0,015	p=1,000	p=0,037

Примітки, p_k – розбіжності порівняно з групою контролю у 1-й день обстеження за критерієм Стьюдента для незалежних вимірів (t) з поправкою Бонферроні;

p у динаміці* – розбіжності за критерієм Стьюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні:

p₁ – порівняно з першою добою;

p₂ – порівняно з третьою добою;

p₃ – порівняно з сьомою добою

З наведеної таблиці видно, що має місце підвищений рівень hs СРБ з пацієнтів підгрупи А і у випадку високого ризику виникнення рецидиву кровотечі (F II) маємо рівень даного показника в 4 рази в першу добу з незначним підвищенням останнього до сьомої доби. При стабільному гемостазі (F III) рівень останнього вище, ніж при F II та в 4,7 разів вище, ніж у пацієнтів групи контролю, з тенденцією до зниження на сьому добу, проте нормалізації не спостерігається (p < 0,01).

Має місце різке підвищення hs СРБ і у випадку активної кровотечі і при високому ризику виникнення рецидиву кровотечі в 16,4 та 15,7 разів при F I та F II (p < 0,01). На сьому добу рівень hs СРБ знижується порівняно з третьою добою, проте залишається підвищеним в 10,7 та 8,6 разів відповідно при F I та F II (p < 0,01).

Але, якщо порівнювати підвищення hs СРБ при F II у підгрупі А та підгрупі Б, можна побачити, що на сьому добу рівень останнього вищих в 4 рази та у 8,5 разів відповідно (p < 0,01). Можна зробити висновок, що головну роль у підвищенні рівня hs СРБ відіграє саме патологія серцево-судинної системи.

З таблиці 4.6 та рис. 4.1 визначаємо підвищення рівня hs СРБ. У пацієнтів з діаметром виразкового дефекту до 1,0 см даний показник не має тенденції до зниження та майже в 4,5 разів вищий за рівень цього показника в групі контролю. У категорії хворих з діаметром 1,0 см рівень hs СРБ підвищений в 6 разів на першу добу, проте є тенденція до зниження до сьомої доби. У випадках, коли діаметр дефекту більш, ніж 1,0 см має місце підвищений рівень показника на першу добу, з тенденцією до зниження, але з підвищенням на сьому добу в 4 рази ($p < 0,01$).

Таблиця 4.6

**Вміст high sensitive С-реактивного білка в сироватці крові хворих
залежно від розміру дефекту**

Розмір дефекту	Показник	1 доба	3 доба	7 доба	Контроль
Підгрупа А					
До 1,0	M±m (SD)	14,50±3,75 (9,91)	16,62±2,63 (6,96)	21,00±2,68 (7,09)	4,71±0,12 (0,81)
	p ₁	-	p=1,000	p=0,415	
	p ₂	p=1,000	-	p=0,640	
	p ₃	p=0,415	p=0,640	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
1,0	M±m (SD)	28,20±9,36 (18,71)	17,80±4,43 (8,86)	17,80±4,43 (8,86)	
	p ₁	-	p=0,313	p=0,403	
	p ₂	p=0,313	-	p=1,000	
	p ₃	p=0,403	p=1,000	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Більше 1,0	M±m (SD)	20,29±8,81 (21,57)	14,00±1,66 (4,07)	19,57±5,08 (12,45)	
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000	
	p ₂	p=1,000	-	p=0,896	
	p ₃	p=1,000	p=0,896	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Підгрупа Б					
Більше 1,0	M±m (SD)	75,60±1,86 (6,95)	66,33±4,24 (15,86)	44,53±5,89 (22,03)	
	p ₁	-	p=0,045	p<0,001	
	p ₂	p=0,045	-	p=0,001	
	p ₃	p<0,001	p=0,001	-	

	$p_{(k)}$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	
--	-----------	-------------	-------------	-------------	--

Примітки, p_k – розбіжності порівняно з групою контролю у 1-й день обстеження за критерієм Стьюдента для незалежних вимірів (t) з поправкою Бонферроні;

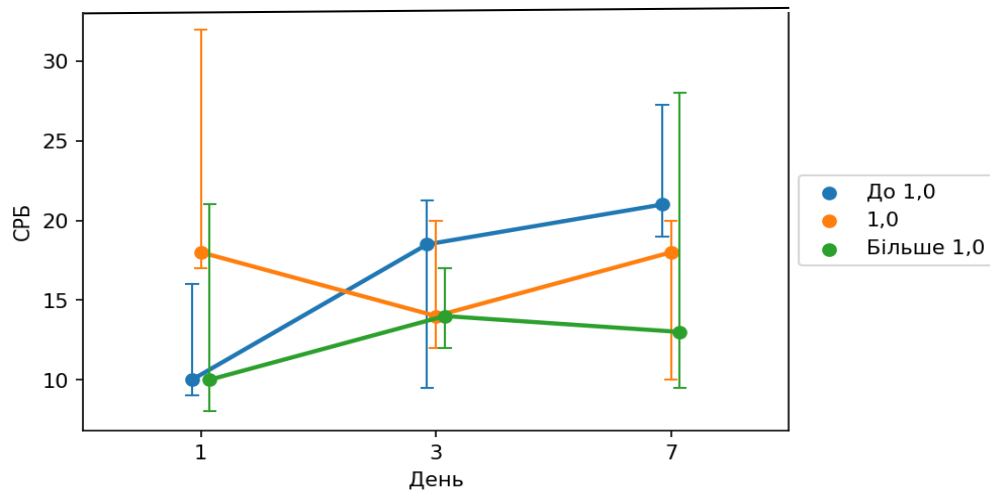
p у динаміці* – розбіжності за критерієм Стьюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні:

p_1 – порівняно з першою добою;

p_2 – порівняно з третьою добою;

p_3 – порівняно з сьомою добою

Підгрупа А



Підгрупа Б

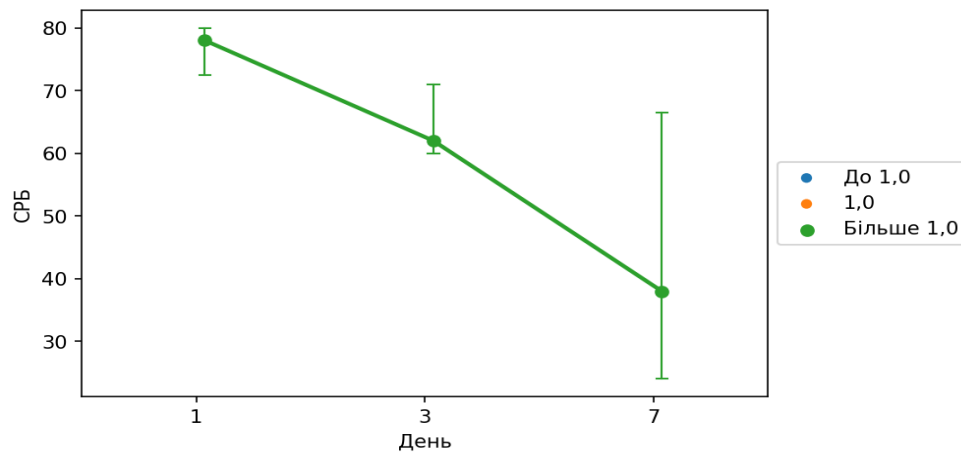


Рис. 4.1. Динаміка середнього рівня high sensitive С-реактивного білка в сироватці крові хворих залежно від розміру дефекту та терапевтичної групи (Me та 25 %; 75 %)

З вищевказаних даних можна визначити різке підвищення hs СРБ в 16 разів на першу добу з тенденцією до зниження, проте нормалізації не

спостерігається. На сьому добу рівень останнього залишається підвищеним майже в 9,5 разів ($p < 0,01$).

4.2. Особливості взаємозв'язку high sensitive C-реактивного білка з показниками імунної системи – прозапальним інтерлейкіном-6 і протизапальним – інтерлейкіном-4 та їх зв'язок з основними клінічними показниками

Можна провести аналіз зв'язку hs СРБ та показників імунної відповіді. У таблиці 4.7 представлені динаміка показників hs СРБ, ІЛ-6 (прозапального цитокіну) та ІЛ-4 (протизапального цитокіну).

Таблиця 4.7

Вміст high sensitive C-реактивного білка, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-4 у хворих основної групи

Група лікування	Показник	1 доба	3 доба	7 доба	Контроль (n=50)
Нс СРБ, мг/л					
Підгрупа А (n=20)	M±m (SD)	19,95±4,10 (17,85)	16,00±1,58 (6,87)	19,70±2,24 (9,78)	4,71±0,12 (0,81)
	p ₁	-	p=0,859	p=1,000	
	p ₂	p=0,859	-	p=0,306	
	p ₃	p=1,000	p=0,306	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Підгрупа Б (n=15)	M±m (SD)	75,60±1,86 (6,95)	66,33±4,24 (15,86)	44,53±5,89 (22,03)	
	p ₁	-	p=0,045	p<0,001	
	p ₂	p=0,045	-	p=0,001	
	p ₃	p<0,001	p=0,001	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
ІЛ-6, пг/мл					

Підгрупа А (n=20)	M±m (SD)	8,77±1,78 (7,74)	6,68±0,61 (2,66)	8,54±0,93 (4,07)	5,91±0,06 (0,44)
	p ₁	-	p=0,677	p=1,000	
	p ₂	p=0,677	-	p=0,097	
	p ₃	p=1,000	p=0,097	-	
	p _(k)	p=0,025	p=0,112	p<0,001	
Підгрупа Б (n=15)	M±m (SD)	35,12±1,31 (4,91)	27,88±2,46 (9,20)	19,65±2,00 (7,47)	
	p ₁	-	p=0,010	p<0,001	
	p ₂	p=0,010	-	p=0,002	
	p ₃	p<0,001	p=0,002	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
ІЛ-4, пг/мл					
Підгрупа А (n=20)	M±m (SD)	2,08±0,36 (1,58)	2,73±0,86 (3,74)	2,14±0,59 (2,59)	7,38±0,07 (0,50)
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000	
	p ₂	p=1,000	-	p=1,000	
	p ₃	p=1,000	p=1,000	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Підгрупа Б (n=15)	M±m (SD)	2,28±0,33 (1,25)	1,95±0,19 (0,71)	1,83±0,20 (0,76)	
	p ₁	-	p=0,851	p=0,457	
	p ₂	p=0,851	-	p=0,515	
	p ₃	p=0,457	p=0,515	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	

Примітки, p_k – розбіжності порівняно з групою контролю у 1-й день обстеження за критерієм Стьюдента для незалежних вимірів (t) з поправкою Бонферроні;

*p у динаміці** – розбіжності за критерієм Стьюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні:

p₁ – порівняно з першою добою;

p₂ – порівняно з третьою добою;

p₃ – порівняно з сьомою добою.

Аналізуючи таблицю 4.7, можна зробити висновок, що в рівень показників і hs СРБ, та інтерлейкінів відрізняється в підгрупі А та підгрупі Б. Нs СРБ в 3,7 разів вище, ІЛ-6 – в 4 рази вище в підгрупі Б порівняно з підгрупою А, рівень ІЛ-4 знижений в обох групах на першу добу. На третю та сьому добу – аналогічно, проте ІЛ-4 при високому рівні ІЛ-6 та hs СРБ різко знижений майже в 4 рази нижчий показника групи контролю ($p < 0,01$). В підгрупах А та Б можна стверджувати про сильну статистично значущу кореляцію між ІЛ-6 та hs СРБ: $r_s = + 0,98$; $p < 0,001$ та $r_s = + 0,93$; $p < 0,001$ відповідно. Також між ІЛ-4 та hs СРБ виявлено статистично значущий кореляційний зв'язок середньої сили в підгрупі А ($r_s = + 0,51$; $p = 0,021$). В підгрупі Б статистично значущої кореляції між ІЛ-4 та hs СРБ не виявлено ($r_s = - 0,34$, $p = 0,208$) (див. додаток В). Розглянемо динаміку рівня hs СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-4 у пацієнтів підгрупи А залежно від ступеня крововтрати в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

Вміст high sensitive С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-4 у хворих підгрупи А залежно від ступеню крововтрати

Ступінь крововтрати	Показник	1 доба	3 доба	7 доба	Контроль (n=50)
Нs СРБ, мг/л					
Мала (n=7)	M±m (SD)	9,43±0,43 (1,05)	13,43±1,89 (4,62)	18,29±3,72 (9,11)	4,71±0,12 (0,81)
	p ₁	-	p=0,213	p=0,180	
	p ₂	p=0,213	-	p=0,625	
	p ₃	p=0,180	p=0,625	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Середня (n=13)	M±m (SD)	25,62±5,76 (19,95)	17,38±2,15 (7,46)	20,46±2,90 (10,04)	
	p ₁	-	p=0,404	p=1,000	

	p ₂	p=0,404	-	p=0,895	
	p ₃	p=1,000	p=0,895	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
ІЛ-6, пг/мл					
Мала (n=7)	M±m (SD)	4,87±0,24 (0,60)	5,97±0,75 (1,84)	8,46±1,70 (4,16)	5,91±0,06 (0,44)
	p ₁	-	p=0,551	p=0,240	
	p ₂	p=0,551	-	p=0,499	
	p ₃	p=0,240	p=0,499	-	
	p _(k)	p<0,001	p=1,000	p<0,001	
Середня (n=13)	M±m (SD)	10,87±2,57 (8,91)	7,06±0,85 (2,94)	8,59±1,16 (4,02)	
	p ₁	-	p=0,432	p=1,000	
	p ₂	p=0,432	-	p=0,392	
	p ₃	p=1,000	p=0,392	-	
	p _(k)	p<0,001	p=0,023	p<0,001	
ІЛ-4, пг/мл					
Мала (n=7)	M±m (SD)	1,99±0,38 (0,92)	1,29±0,06 (0,15)	1,86±0,42 (1,03)	7,38±0,07 (0,50)
	p ₁	-	p=0,327	p=1,000	
	p ₂	p=0,327	-	p=0,661	
	p ₃	p=1,000	p=0,661	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Середня (n=13)	M±m (SD)	2,13±0,53 (1,84)	3,51±1,28 (4,45)	2,29±0,90 (3,12)	
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000	
	p ₂	p=1,000	-	p=1,000	
	p ₃	p=1,000	p=1,000	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	

Примітки, p_k – розбіжності порівняно з групою контролю у 1-й день обстеження за критерієм Стюдента для незалежних вимірів (t) з поправкою Бонферроні;

p у динаміці* – розбіжності за критерієм Стьюдента для повторних вимірів (Т) з поправкою Бонферроні:

*p*₁ – порівняно з першою добою;

*p*₂ – порівняно з третьою добою;

*p*₃ – порівняно з сьомою добою.

З таблиці 4.8 видно, що в підгрупі А рівень hs СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-4 залежав від ступеню крововтрати. У випадках середньої крововтрати рівень останніх був вищим, ніж при малій крововтраті. Особливо це спостерігалось в першу добу. Рівень hs СРБ при середній крововтраті майже в 2,7 разів вище, ніж при малій крововтраті та в 5 разів, ніж у пацієнтів групи контролю. Стосовно ІЛ-6 спостерігалась інша ситуація – при малій ступені крововтрати рівень останнього в межах норми, при середній крововтраті – в 2 рази вище, ніж при малій крововтраті та в 1,5 рази, ніж у пацієнтів групи контролю. Дані показники корелюють між собою як при малій ($r_s = + 0,88$, $p = 0,009$), так і при середній крововтраті ($r_s = + 0,98$; $p < 0,001$). Рівень ІЛ-4 різко знижений без тенденції до нормалізації на сьому добу ($p < 0,01$).

Розглянемо рівень hs СРБ, про- та протизапального цитокінів в підгрупі Б. Дані наведено в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

Вміст high sensitive С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-4 у хворих підгрупи Б залежно від ступеню крововтрати

Ступінь крововтрати	Показник	1 доба	3 доба	7 доба	Контроль (n=50)
Нс СРБ, мг/л					
Велика (n=9)	M±m (SD)	76,44±2,50 (7,07)	70,56±6,56 (18,55)	44,11±8,57 (24,25)	4,71±0,12 (0,81)
	p ₁	-	p=0,866	p=0,008	
	p ₂	p=0,866	-	p=0,012	
	p ₃	p=0,008	p=0,012	-	
	p(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Масивна	M±m	74,33±2,93	60,00±3,02	45,17±8,13	

(n=6)	(SD)	(6,55)	(6,76)	(18,18)	
	p ₁	-	p=0,004	p=0,021	
	p ₂	p=0,004	-	p=0,181	
	p ₃	p=0,021	p=0,181	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
ІЛ-6, пг/мл					
Велика (n=9)	M±m (SD)	34,67±1,77 (5,02)	28,79±3,78 (10,70)	19,22±2,87 (8,13)	5,91±0,06 (0,44)
	p ₁	-	p=0,308	p<0,001	
	p ₂	p=0,308	-	p=0,022	
	p ₃	p<0,001	p=0,022	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Масивна (n=6)	M±m (SD)	35,79±2,08 (4,66)	26,51±2,71 (6,06)	20,30±2,82 (6,31)	
	p ₁	-	p=0,011	p=0,002	
	p ₂	p=0,011	-	p=0,156	
	p ₃	p=0,002	p=0,156	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
ІЛ-4, пг/мл					
Велика (n=9)	M±m (SD)	2,01±0,46 (1,30)	1,57±0,11 (0,30)	1,42±0,10 (0,28)	7,38±0,07 (0,50)
	p ₁	-	p=1,000	p=0,727	
	p ₂	p=1,000	-	p=0,105	
	p ₃	p=0,727	p=0,105	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Масивна (n=6)	M±m (SD)	2,70±0,47 (1,05)	2,53±0,34 (0,75)	2,45±0,37 (0,83)	
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000	
	p ₂	p=1,000	-	p=1,000	
	p ₃	p=1,000	p=1,000	-	

	$p_{(k)}$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	
--	-----------	-------------	-------------	-------------	--

Примітки, p_k – розбіжності порівняно з групою контролю у 1-й день обстеження за критерієм Стьюдента для незалежних вимірів (t) з поправкою Бонферроні;

p у динаміці* – розбіжності за критерієм Стьюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні:

p_1 – порівняно з першою добою;

p_2 – порівняно з третьою добою;

p_3 – порівняно з сьомою добою.

Як видно з таблиці 4.9 у пацієнтів даної групи спостерігалось різке підвищення hs СРБ та ІЛ-6 зі зниженням до сьомої доби і навпаки – різке зниження вмісту ІЛ-4 в сироватці крові без тенденції до нормалізації.

Визначено кореляцію між ІЛ-6 та hs СРБ як при великій ($r_s = + 0,98$; $p < 0,001$), так і при масивній крововтраті ($r = + 0,90$; $p = 0,015$) (див. додаток В). Наступним кроком маємо на меті оцінити динаміку гострофазного білка та цитокінів залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу в обох групах. В таблицях 4.10 наведені дані дослідження рівня останніх.

Таблиця 4.10

Вміст high sensitive C-реактивного білка, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-4 у хворих підгрупи А залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу

Стан місцевого ендогемостазу	Показник	1 доба	3 доба	7 доба	Контроль (n=50)
Нs СРБ, мг/л					
Forrest II (n=14)	M±m (SD)	18,86±4,23 (15,26)	16,50±2,06 (7,44)	20,50±2,28 (8,24)	4,71±0,12 (0,81)
	p_1	-	$p=1,000$	$p=1,000$	
	p_2	$p=1,000$	-	$p=0,372$	
	p_3	$p=1,000$	$p=0,372$	-	
$p_{(k)}$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$		
Forrest III (n=6)	M±m (SD)	22,50±10,10 (22,57)	14,83±2,29 (5,11)	17,83±5,58 (12,47)	
	p_1	-	$p=1,000$	$p=1,000$	
	p_2	$p=1,000$	-	$p=1,000$	

	p ₃	p=1,000	p=1,000	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
ІЛ-6, пг/мл					
Forrest II (n=14)	M±m (SD)	8,32±1,86 (6,70)	6,97±0,77 (2,79)	8,90±0,98 (3,54)	5,91±0,06 (0,44)
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000	
	p ₂	p=1,000	-	p=0,219	
	p ₃	p=1,000	p=0,219	-	
	p _(k)	p=0,032	p=0,027	p<0,001	
Forrest III (n=6)	M±m (SD)	9,82±4,32 (9,66)	5,99±0,98 (2,18)	7,71±2,23 (4,99)	
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000	
	p ₂	p=1,000	-	p=0,934	
	p ₃	p=1,000	p=0,934	-	
	p _(k)	p=0,015	p=1,000	p=0,037	
ІЛ-4, пг/мл					
Forrest II (n=14)	M±m (SD)	1,67±0,20 (0,72)	3,40±1,19 (4,30)	2,40±0,85 (3,05)	7,38±0,07 (0,50)
	p ₁	-	p=0,517	p=1,000	
	p ₂	p=0,517	-	p=1,000	
	p ₃	p=1,000	p=1,000	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Forrest III (n=6)	M±m (SD)	3,04±1,08 (2,41)	1,18±0,05 (0,10)	1,53±0,16 (0,35)	
	p ₁	-	p=0,437	p=0,728	
	p ₂	p=0,437	-	p=0,255	
	p ₃	p=0,728	p=0,255	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	

Примітки, p_k – розбіжності порівняно з групою контролю у 1-й день обстеження за критерієм Стьюдента для незалежних вимірів (t) з поправкою Бонферроні;

*p у динаміці** – розбіжності за критерієм Стьюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні:

p₁ – порівняно з першою добою;

p₂ – порівняно з третьою добою;

p_3 – порівняно з сьомою добою.

З даних таблиці 4.10 видно, що має місце високий рівень показників hs СРБ та ІЛ-6 зі зниженням до третьої доби та наступним підвищенням до сьомої доби. Визначено статистично значущу кореляцію між ІЛ-6 та hs СРБ при F II ($r = + 0,98$; $p < 0,001$) та при F III ($r = + 0,99$; $p < 0,001$) (див. додаток В). При цьому рівень ІЛ-4 залишається різко зниженим ($p < 0,01$).

Таблиця 4.11

Вміст high sensitive С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-4 у хворих підгрупи Б залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу

Стан місцевого ендоскопічного гемостазу	Показник	1 доба	3 доба	7 доба	Контроль (n=50)
ІІс СРБ, мг/л					
Forrest I (n=7)	M±m (SD)	77,29±2,65 (6,50)	72,71±7,87 (19,27)	50,29±8,07 (19,77)	4,71±0,12 (0,81)
	p ₁	-	p=1,000	p=0,026	
	p ₂	p=1,000	-	p=0,037	
	p ₃	p=0,026	p=0,037	-	
	p(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Forrest II (n=8)	M±m (SD)	74,12±2,64 (6,99)	60,75±3,38 (8,94)	39,50±8,57 (22,67)	
	p ₁	-	p<0,001	p=0,007	
	p ₂	p<0,001	-	p=0,073	
	p ₃	p=0,007	p=0,073	-	
	p(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
ІЛ-6, пг/мл					
Forrest I (n=7)	M±m (SD)	36,54±1,61 (3,94)	32,56±4,66 (11,42)	21,81±2,62 (6,41)	5,91±0,06 (0,44)
	p ₁	-	p=1,000	p=0,003	

	p ₂	p=1,000	-	p=0,021	
	p ₃	p=0,003	p=0,021	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Forrest II (n=8)	M±m (SD)	33,87±2,01 (5,32)	23,78±1,12 (2,96)	17,77±2,95 (7,82)	
	p ₁	-	p<0,001	p<0,001	
	p ₂	p<0,001	-	p=0,144	
	p ₃	p<0,001	p=0,144	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
ІЛ-4, пг/мл					
Forrest I (n=7)	M±m (SD)	2,34±0,47 (1,16)	2,19±0,33 (0,81)	2,02±0,32 (0,79)	7,38±0,07 (0,50)
	p ₁	-	p=1,000	p=0,358	
	p ₂	p=1,000	-	p=0,151	
	p ₃	p=0,358	p=0,151	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Forrest II (n=8)	M±m (SD)	2,23±0,50 (1,32)	1,75±0,20 (0,53)	1,67±0,26 (0,70)	
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000	
	p ₂	p=1,000	-	p=1,000	
	p ₃	p=1,000	p=1,000	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	

Примітки, p_k – розбіжності порівняно з групою контролю у 1-й день обстеження за критерієм Стьюдента для незалежних вимірів (t) з поправкою Бонферроні;

p у динаміці* – розбіжності за критерієм Стьюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні:

*p*₁ – порівняно з першою добою;

*p*₂ – порівняно з третьою добою;

*p*₃ – порівняно з сьомою добою.

З таблиці 4.11 можна сказати, що має місце різке підвищення показника hs СРБ та ІЛ-6 в 16,4 та в 6 разів відповідно на першу добу з

поступовим та незначним зниженням до сьомої доби в 10,7 та в 3,6 разів на сьому добу у пацієнтів з активною кровотечею на момент госпіталізації. Стосовно групи пацієнтів з високим ризиком виникнення рецидиву кровотечі (F II), то спостерігаємо підвищення рівня hs СРБ та ІЛ-6 в 15,7 та 5,6 разів та у 8,6 та 2,9 разів на першу та сьому добу відповідно. Істотних змін динаміки рівня показників при активній кровотечі та високому ризику виникнення рецидиву кровотечі не маємо. Стосовно ІЛ-4, то спостерігається різке зниження даного показника.

Розглянемо динаміку показників hs СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-4 залежно від розміру виразкового дефекту в групі пацієнтів, котрі приймали МАТ для лікування патології серцево-судинної системи (таблиця 4.12).

Таблиця 4.12

Вміст high sensitive С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-4 у хворих підгрупи А залежно від розміру виразкового дефекту

Розмір виразкового дефекту	Показник	1 доба	3 доба	7 доба	Контроль (n=50)
Нс СРБ, мг/л					
До 1,0 см (n=8)	M±m (SD)	14,50±3,75 (9,91)	16,62±2,63 (6,96)	21,00±2,68 (7,09)	4,71±0,12 (0,81)
	p ₁	-	p=1,000	p=0,415	
	p ₂	p=1,000	-	p=0,640	
	p ₃	p=0,415	p=0,640	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
1,0 см (n=5)	M±m (SD)	28,20±9,36 (18,71)	17,80±4,43 (8,86)	17,80±4,43 (8,86)	
	p ₁	-	p=0,313	p=0,403	
	p ₂	p=0,313	-	p=1,000	
	p ₃	p=0,403	p=1,000	-	

	p(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
Більше 1,0 см (n=7)	M±m (SD)	20,29±8,81 (21,57)	14,00±1,66 (4,07)	19,57±5,08 (12,45)	
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000	
	p ₂	p=1,000	-	p=0,896	
	p ₃	p=1,000	p=0,896	-	
	p(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
ІЛ-6, пг/мл					
До 1,0 см (n=8)	M±m (SD)	6,47±1,37 (3,64)	7,08±0,93 (2,45)	8,85±1,17 (3,09)	
	p ₁	-	p=1,000	p=0,578	
	p ₂	p=1,000	-	p=0,619	
	p ₃	p=0,578	p=0,619	-	
	p(k)	p=0,620	p=0,008	p<0,001	
1,0 см (n=5)	M±m (SD)	12,38±4,51 (9,02)	7,07±1,82 (3,63)	7,56±1,76 (3,52)	5,91±0,06 (0,44)
	p ₁	-	p=0,369	p=0,566	
	p ₂	p=0,369	-	p=1,000	
	p ₃	p=0,566	p=1,000	-	
	p(k)	p<0,001	p=0,086	p=0,007	
Більше 1,0 см (n=7)	M±m (SD)	8,81±3,71 (9,08)	5,94±0,72 (1,76)	8,90±2,11 (5,16)	
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000	
	p ₂	p=1,000	-	p=0,416	
	p ₃	p=1,000	p=0,416	-	
	p(k)	p=0,064	p=1,000	p<0,001	
ІЛ-4, пг/мл					
До 1,0 см (n=8)	M±m (SD)	1,36±0,07 (0,18)	1,43±0,09 (0,23)	2,71±1,48 (3,91)	7,38±0,07 (0,50)
	p ₁	-	p=1,000	p=1,000	
	p ₂	p=1,000	-	p=1,000	

	p ₃	p=1,000	p=1,000	-
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
1,0 см (n=5)	M±m (SD)	2,11±0,35 (0,71)	6,91±2,85 (5,70)	1,75±0,13 (0,27)
	p ₁	-	p=0,567	p=1,000
	p ₂	p=0,567	-	p=0,433
	p ₃	p=1,000	p=0,433	-
	p _(k)	p<0,001	p=1,000	p<0,001
Більше 1,0 см (n=7)	M±m (SD)	2,88±0,96 (2,35)	1,24±0,04 (0,11)	1,77±0,42 (1,03)
	p ₁	-	p=0,424	p=0,938
	p ₂	p=0,424	-	p=0,674
	p ₃	p=0,938	p=0,674	-
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Примітки, p_k – розбіжності порівняно з групою контролю у 1-й день обстеження за критерієм Стьюдента для незалежних вимірів (t) з поправкою Бонферроні;
*p у динаміці** – розбіжності за критерієм Стьюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні:
p₁ – порівняно з першою добою;
p₂ – порівняно з третьою добою;
p₃ – порівняно з сьомою добою.

З таблиці 4.12 видно, що динаміка рівня hs СРБ та ІЛ-6 є неоднозначною. Остання полягає в тому, що найвищий рівень hs СРБ, ІЛ-6 саме групи хворих з виразковим дефектом діаметром 1,0 см – у 6 та 2 рази вище, ніж у групи контролю на першу добу відповідно без динаміки до зниження на сьому добу. У категорії пацієнтів з виразковим дефектом більше, ніж 1,0 см дані показники розподілилися наступним чином: в 4 та 1,5 разів вище відповідно hs СРБ та ІЛ-6 відповідно з тенденцією до зниження на третю добу, проте на сьому добу рівень показників знову підвищується до вихідних значень. Визначено кореляцію між ІЛ-6 та СРБ ($r = + 0,93$; $p < 0,001$) (див. додаток В). Щодо ІЛ-4 – рівень залишається різко зниженим ($p < 0,01$).

Розглянемо динаміку показників hs СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-4 залежно від розміру виразкового дефекту в групі пацієнтів, котрі приймали ПАТ для лікування ГКС (таблиця 4.13).

Таблиця 4.13

Вміст high sensitive C-реактивного білка, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-4 у хворих підгрупи Б залежно від розміру виразкового дефекту

Розмір виразкового дефекту	Показник	1 доба	3 доба	7 доба	Контроль (n=50)
ІІс СРБ, мг/л					
Більше 1,0 см (n=15)	M±m (SD)	75,60±1,86 (6,95)	66,33±4,24 (15,86)	44,53±5,89 (22,03)	4,71±0,12 (0,81)
	p ₁	-	p=0,045	p<0,001	
	p ₂	p=0,045	-	p=0,001	
	p ₃	p<0,001	p=0,001	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
ІІ-6, пг/мл					
Більше 1,0 см (n=15)	M±m (SD)	35,12±1,31 (4,91)	27,88±2,46 (9,20)	19,65±2,00 (7,47)	5,91±0,06 (0,44)
	p ₁	-	p=0,010	p<0,001	
	p ₂	p=0,010	-	p=0,002	
	p ₃	p<0,001	p=0,002	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
ІІ-4, пг/мл					
Більше 1,0 см (n=15)	M±m (SD)	2,28±0,33 (1,25)	1,95±0,19 (0,71)	1,83±0,20 (0,76)	7,38±0,07 (0,50)
	p ₁	-	p=0,851	p=0,457	
	p ₂	p=0,851	-	p=0,515	
	p ₃	p=0,457	p=0,515	-	
	p _(k)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	

Примітки, p_k – розбіжності порівняно з групою контролю у 1-й день обстеження за критерієм Стьюдента для незалежних вимірів (t) з поправкою Бонферроні;

p у динаміці* – розбіжності за критерієм Стьюдента для повторних вимірів (T) з поправкою Бонферроні;

p₁ – порівняно з першою добою;

p_2 – порівняно з третьою добою;
 p_3 – порівняно з сьомою добою.

Бачимо з таблиці 4.13, що в підгрупі Б пацієнти з виразковими дефектами діаметром вище 1,0 см. Має місце різке підвищення рівнів hs СРБ та ІЛ-6, та критично низький рівень ІЛ-4 без динаміки до нормалізації. В перш добу рівень гострофазного протеїну та прозапального ІЛ-6 підвищується в 16 разів та в 5,8 разів відповідно відносно представників групи контролю. Маємо тенденцію до зниження даних показників, проте нормалізації не спостерігається ($p < 0,01$). Визначено кореляцію між інтерлейкіном-6 та hs С-реактивним білком ($r_s = + 0,93$; $p < 0,001$) (див. додаток В).

Висновки до розділу 4

Таким чином, нами проведений аналіз динаміки hs СРБ, тропоніну Т, прозапального ІЛ-6 та протизапального ІЛ-4. Головним результатом дослідження стало виявлення динаміки даних показників в підгрупах А та Б. На сьому добу не було виявлено нормалізації даних показників (в підгрупі Б особливо виражено). Визначено взаємозв'язок між hs СРБ та ІЛ-6 ($r_s = 0,50$, $p < 0,001$). ІЛ-4 був різко знижений без тенденції до нормалізації ($p < 0,01$). Визначено взаємозв'язок між рівнем ІЛ-4 і hs СРБ ($r_s = - 0,60$, $p < 0,001$) (див. додаток В). Клінічна значущість імунних показників доведена на багатьох клінічних прикладах і може бути одним з об'єктивних критеріїв оцінки стану хворого, прогнозування перебігу захворювання та корекції розпочатого лікування.

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ТА РОЗРОБКА ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ У ХВОРИХ ЗІ ШЛУНКОВО-КИШКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ ВИРАЗКОВОГО ГЕНЕЗУ НА ФОНІ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ

5.1. Діагностично-лікувальна тактика при шлунково-кишкових кровотечах виразкового генезу у пацієнтів на фоні гострого коронарного синдрому

Удосконалення діагностичної та лікувальної тактики на основі прогнозування ризику розвитку рецидиву шлунково-кишкової кровотечі на фоні ГКС проводилося на хворих основної групи проспективної вибірки (n=35).

При надходженні хворих з клінічними ознаками шлунково-кишкової кровотечі на фоні ГКС з елевацією або без елевації сегменту ST до центру шлунково-кишкових кровотеч проводилися заходи, спрямовані на досягнення стійкого гемостазу та профілактики рецидиву кровотечі. У приймальному відділенні лікарні хворим проводився регламентований протоколом забір клінічних аналізів – загальний аналіз крові з дослідження кількості еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту, загальний клінічний аналіз сечі, коагулограма, визначення рівня hs СРБ. Для дослідження імунного статусу організму в першу, третю та сьому добу проводилося дослідження ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α . Для підтвердження наявності пошкодження кардіоміцитів використовували кількісне визначення тропоніну Т.

Всім пацієнтам проводилося ЕГДС в терміновому порядку в реанімаційній залі при застосуванні анестезіологічної допомоги. ГКС та/або інші ознаки серцевої недостатності не є протипоказаннями до проведення

останнього. Даний метод дослідження у пацієнтів з гострими станами серцево-судинної системи виконували у відділеннях кардіологічної реанімації. Перед дослідженням був виконаний венозний доступ у підключичну чи яремну вену та ЕКГ-моніторинг. Якщо під час гастроскопії визначали значну кількість кров'яних згустків, використовували відмивання сумнівних ділянок за допомогою помпи, евакуацію змісту проводили за допомогою вакуумного аспіратора. При проведенні ендоскопічного дослідження визначали локалізацію, розміри дефекту, оцінили фактори місцевого ендоскопічного гемостазу, прогнозували ризик виникнення рецидиву кровотечі, виконували профілактику розвитку рецидиву кровотечі або місцевий ендоскопічний гемостаз шляхом теплової та аргано-плазмової (у пацієнтів з встановленим кардіостимулятором – протипоказано), ін'єкційної та комбінованої терапії.

При необхідності проводили повторне ендоскопічне дослідження з виконанням місцевого ендоскопічного гемостазу. Хворих, які надходили у тяжкому стані госпіталізували до реанімаційних відділень, де насамперед проводили заходи, спрямовані на корекцію гіповолемії і шоку, нормалізацію базових вітальних показників.

5.2. Прогнозування розвитку рецидиву шлунково-кишкової кровотечі у пацієнтів на фоні гострого коронарного синдрому

У дослідженій проспективній групі хворих з ГКС частота рецидиву шлунково-кишкової кровотечі визначалася у 5-ти хворих та склала 14,29 % (95 % ДІ 2,69 – 25,88), вона була вищою без статистично значущих розбіжностей ($p = 0,727$) у підгрупі Б (ПАТ) – 20,0 % (95 % ДІ - 0,24 – 40,24) порівняно із підгрупою А (МАТ) – 10,0 % (95 % ДІ - 3,15 – 23,15). Треба зазначити, що показник за підгрупами не набув статистично значущого рівня.

За часом виникнення рецидивних кровотеч 2 (40,0 %) випадки були зафіксовані у першу добу, 2 (40,0 %) випадки – на третю добу та 1 (20,0 %) –

на сьому добу. Із них рецидиви спостерігались у 2 пацієнтів (66,7 %) на першу добу у підгрупі Б, які приймали ПАТ для лікування супутньої патології, у 1 пацієнта (33,3 %) даної групи – на третю добу. У 1 (50,0 %) хворого підгрупи А, котрі приймав МАТ спостерігався рецидив на третю добу і в 1 (50,0 %) пацієнта цієї ж групи – на сьому добу.

Щодо локалізації рецидивних кровотеч виразкового генезу, то в першу і третю добу – по 50 % – дванадцятипала кишка і шлунок, а на сьому добу виникла рецидивна кровотеча з локалізацією виразки у дванадцятипалій кишці (рис. 5.1). Розбіжностей між рецидивами за локалізацією язви не спостерігалось ($p = 0,243$).

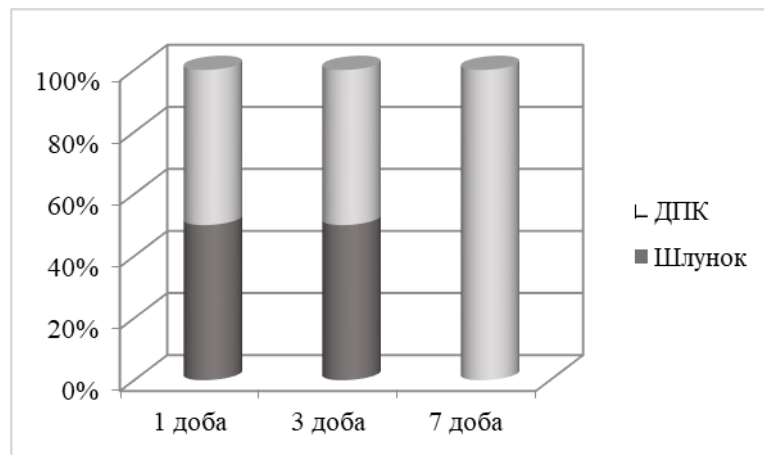


Рис. 5.1. Розподіл виникнення рецидиву шлунково-кишкової кровотечі залежно від локалізації виразки у хворих основної групи (у %)

Нами було проведено аналіз залежності виникнення рецидивних кровотеч від рівня hs CRP, тропоніну Т і стану місцевого ендоскопічного гемостазу.

На першу добу рівень hs CRP у всіх хворих з виразковими шлунково-кишковими кровотечами на фоні ГКС коливався від 4 до 84 мг/л та складав у середньому за медіанним значенням 36,0 (10,0; 77,0) мг/л, на третю добу рівень hs CRP коливався між 7 та 118 мг/л та складав у середньому 25,0 (14,0; 62,0) мг/л, на сьому – 24,0 (18,0; 38,0) мг/л. Були визначені статистично

значущі розбіжності за рівнем hs СРБ за видом терапії при усіх трьох обстеженнях ($p < 0,010$).

При аналізі показника в залежності від стану місцевого ендоскопічного гемостазу було виявлено, що на першу добу рівень hs СРБ сягав 80,0 (77,0; 81,0) мг/л за медіанним значенням при F ІВ (рис. 5.2), на третю добу рівень hs СРБ становив 69,0 (61,0; 72,0) мг/л та 50,0 (25,0; 62,0) мг/л при F ІВ та F ІА відповідно, а на сьому добу – 53,0 (25,0; 68,0) мг/л при F ІВ.

Виявлено статистично значущі розбіжності на першу добу обстеження між рівнем hs СРБ при F ІВ, F ІС ($p = 0,004$) та F ІІІ ($p = 0,009$).

Визначено наявність рангового кореляційного зв'язку між станом місцевого ендоскопічного гемостазу за Forrest та рівнем hs СРБ: на 1 добу дослідження $r_s = -0,73$ ($p < 0,001$), на 3-тю – $r_s = -0,48$ ($p = 0,004$), на 7-му – $r_s = -0,37$ ($p = 0,027$). Треба зазначити, що з часом інтенсивність зв'язку поступово зменшувалася. Отже, кількість рецидивних кровотеч при високому рівні hs СРБ зростали (див. додаток В).

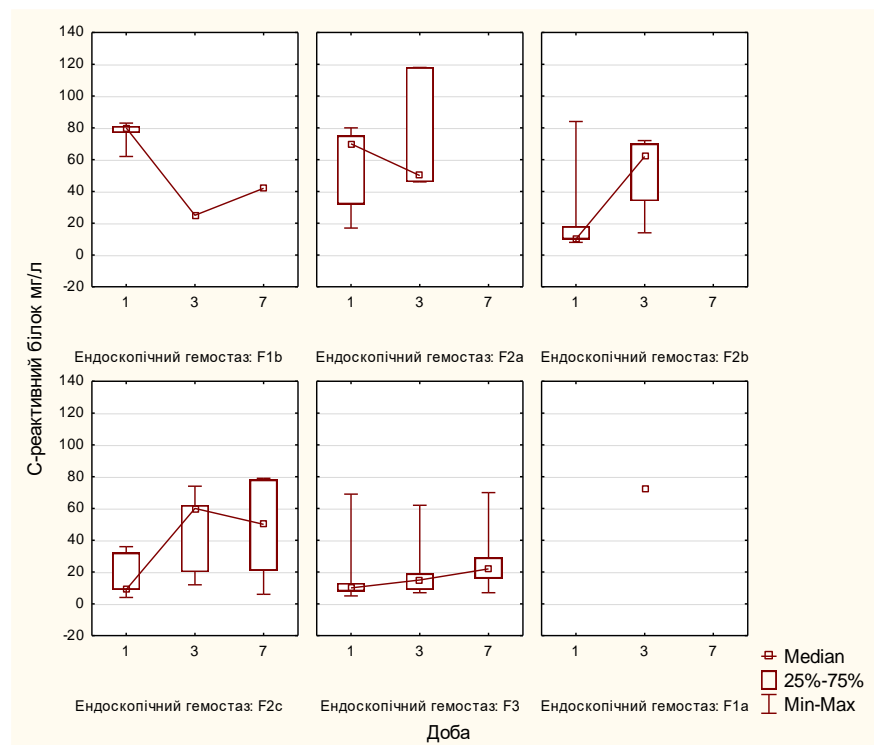


Рис. 5.2. Середній рівень high sensitive СРБ у групах у хворих із шлунково-кишковими кровотечами виразкового генезу на фоні гострого

коронарного синдрому за станом місцевого ендоскопічного гемостазу на 1, 3 та 7 добу лікування (медіана, інтерквартильний розмах, мінімальне та максимальне значення)

За клінічними даними, за які ми обрали стан місцевого ендоскопічного гемостазу спостерігалось наступне (рис. 5.3): на першу добу у досліджуваної групи пацієнтів ($n = 35$) спостерігалось – F I у 4 хворих (11,43 %), F II – у 17 хворих (48,57 %), F III – 14 пацієнтів (40 %). На третю добу спостерігалось - F I у 7 хворих (20,0 %), F II – у 21 хворих (60,0 %), F III – 7 пацієнтів (20,0 %). На сьому добу – F I у 1 хворого (2,86 %), F II – у 7 хворих (20,0 %), F III – 27 пацієнтів (77,14 %). Зміни у розподілі місцевого ендоскопічного гемостазу у різні терміни обстеження набули статистично значущого рівня ($p < 0,001$).

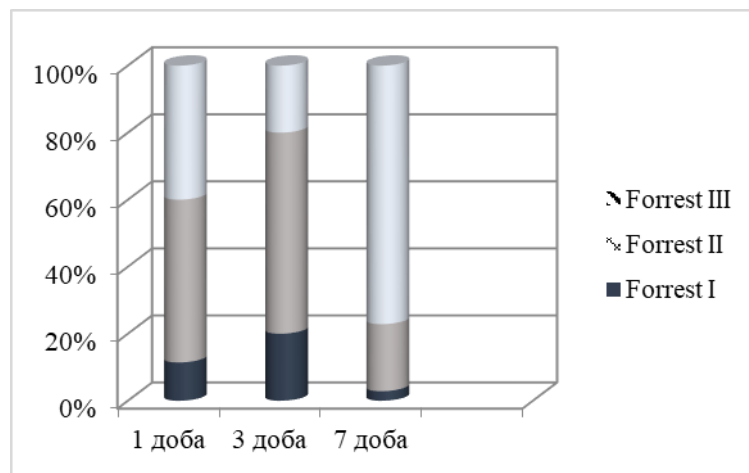


Рис. 5.3. Розподіл місцевого ендоскопічного гемостазу за Forrest на першу, третю та сьому добу у хворих основної групи (у %)

За результатами проведеного кореляційного аналізу для прогнозування розвитку рецидиву шлунково-кишкової кровотечі у пацієнтів на фоні ГКС було розглянуто hs СРБ, тропонін Т та стан місцевого ендоскопічного гемостазу, оскільки було визначено наявність статистично значущих зв'язків даних показників із виникнення рецидиву кровотечі.

На виникнення рецидиву у обстежених хворих основної групи проспективної вибірки впливають: стан ендоскопічного гемостазу за Forrest

($r_s = 0,58$; $p < 0,001$), рівень hs СРБ ($r_s = 0,34$; $p = 0,048$) та тропонін Т ($r_s = 0,67$; $p = 0,002$). Результати були отримані для даних у першу добу обстеження, тому подальше прогнозування виконувалася на підставі результатів початкового обстеження пацієнтів.

Визначення значущості усіх досліджених у роботі біохімічних показників щодо здатності прогнозування розвитку рецидиву шлунково-кишкової кровотечі у пацієнтів на фоні ГКС проводилося за допомогою ROC-аналізу (ROC - Receiver Operating Characteristic curve) з визначенням операційних характеристик: чутливості (sensitivity), специфічності (specificity), площі під ROC-кривою (area under ROC curve - AUC) та оптимальної точки відсікання (optimal cut-off value) для досягнення найкращих результатів щодо (чутливості + специфічності) для кожного параметру. Отримані статистично значущі рівні прогностичної здатності для ендоскопічного гемостазу за Forrest, hs СРБ ($r_s = 0,34$; $p = 0,048$) та тропоніну Т ($r_s = 0,67$; $p = 0,002$) на першу добу обстеження, що є підтвердженнями доцільності розробки прогностичної моделі саме з цими параметрами (табл. 5.1; рис. 5.4). Розбіжностей між даними показниками щодо прогностичної здатності рецидиву кровотеч не було виявлено ($p > 0,05$).

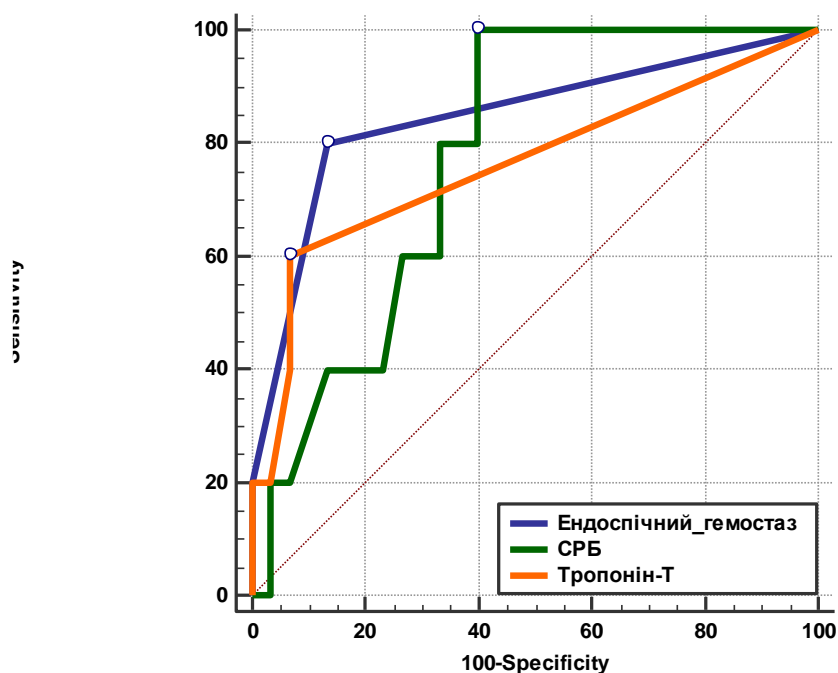


Рис. 5.4. ROC-криві прогностичної здатності щодо рецидиву кровотечі ендоскопічного гемостазу за Forrest, hs С-реактивного білка та тропоніну Т у хворих основної групи

Таблиця 5.1

Результати ROC-аналізу здатності до прогнозу рецидиву кровотечі ендоскопічного гемостазу за Forrest, high sensitive С-реактивного білка та тропоніну Т у хворих основної групи

Показники	AUC	95 % ДІ AUC	<i>p</i>	Se, %	Sp, %	OPCOV
Forrest	0,847	0,685 – 0,946	0,001	80,0	86,67	≤II
hs СРБ	0,777	0,604 – 0,899	0,002	80,32	87,17	≥63 мг/л
Тропонін Т	0,763	0,590 – 0,890	0,034	60,0	93,33	>0 нг/л

Примітки, AUC –показник площі під ROC-кривою;

Se – показник чутливості;

Sp – показник специфічності;

OPCOV – optimal cut-off value (оптимальна точка відсікання)

Отримані граничні значення показників (optimal cut-off value) можна використовувати у якості класифікаційного значення для визначення групи хворих з ризиком рецидиву кровотечі.

При показниках ендоскопічного гемостазу за F I та II шанси розвитку повторної кровотечі збільшуються у 26 разів – відношення шансів ВШ=26,0 (95 % ДІ 2,29 – 295,65; $p = 0,009$). При рівні тропоніну Т більше нуля – в 2,27 рази: ВШ = 2,27 (95 % ДІ 1,37 – 49,51; $p = 0,047$); при рівні hs СРБ більше 63 мг/л – в 6,9 рази: ВШ = 6,90 (95 % ДІ 1,68 – 69,87; $p = 0,016$).

Для прогнозування розвитку рецидиву шлунково-кишкової кровотечі у пацієнтів на фоні ГКС за визначеними показниками було проведено логістичний регресійний аналіз (табл. 5.2).

При розробленні прогностичної моделі за основу використане логістичне рівняння, яке передбачає, що рецидив пов'язаний з предикторами відповідно до формули 5.1:

$$y = \exp(b_0 + b_1 * x_1 + \dots + b_n * x_n) / [1 + \exp(b_0 + b_1 * x_1 + \dots + b_n * x_n)] \quad (5.1),$$

де – y – результат; b_0 – вільний член рівняння регресії; $b_1 - b_n$ – регресійні коефіцієнти; $x_1 - x_n$ – предикторні змінні.

Незалежно від регресійних коефіцієнтів чи величин x , передбачені значення (y) в цій моделі завжди будуть лежати в діапазоні від 0 до 1 (1 – рецидив, 0 – рецидив відсутній). Якщо розрахована ймовірність матиме значення менше 0,5, то можна припустити, що подія не настане (у пацієнта не буде рецидиву); в іншому випадку (ймовірність більше 0,5) передбачається настання рецидиву кровотечі.

Таблиця 5.2

Прогноз рецидиву у хворих зі шлунково-кишковими кровотечами виразкового генезу на фоні гострого коронарного синдрому за підставі логістичного регресійного аналізу

Прогностичні змінні	Коефіцієнт регресії β	Стандартна похибка коефіцієнту β	χ^2 Вальда	p-value χ^2 Вальда
Вільний член рівняння	-2,62			

Forrest (x_1)	-2,58	0,42	3,30	0,039
hs СРБ (x_2)	0,027	0,03	5,58	0,046
тропонін Т (x_3)	3,14	0,29	9,98	0,048
Показник конкордації	88,57 %			
ROC аналіз	AUC=0,937, 95 % ДІ 0,800 – 0,991 ($p < 0,001$)			

Враховуючі наведені у табл. 5.2 дані, рівняння прогнозу летальності хворих зі шлунково-кишковими кровотечами на фоні ГКС матиме вигляд:

$$y = \exp(-2,62 - 2,58 * x_1 + 0,027 * x_2 + 3,14 * x_3) / [1 + \exp(-2,62 - 2,58 * x_1 + 0,027 * x_2 + 3,14 * x_3)] \quad (5.2),$$

де y – результат, що змінюється у діапазоні від 1 (є рецидив) до 0 (не має рецидиву); $b_0 = - 2,62$ – вільний член регресійного рівняння; x_1 – ендоскопічний гемостаз за Forrest (у рангах), x_2 – рівень hs СРБ; x_3 – показник тропонін Т.

Оцінку прогностичної точності рівняння логістичної регресії проводили за значенням Хі-квадрат (χ^2); відсотком конкордації (concordant) – часткою правильно перекласифікованих за допомогою рівняння спостережень (чим ближче цей показник до 100 %, тим вище якість моделі); тесту згоди Хосмера-Лемешова та ROC-аналізу.

Оцінка рівняння логістичної регресії за значенням Хі-квадрат (χ^2) показала його адекватність: $\chi^2 = 13,44$ ($p = 0,004$). Частка вірного передбачення фактичної приналежності пацієнта до тієї чи іншої групи (є рецидив або не має) склала 88,57 %, що вказує на високу узгодженість реального розподілу спостережень за смертельними випадками та розподілу на підставі рівняння логістичної регресії. Загальна оцінка згоди реальних та розрахункових даних на підставі тесту Хосмера-Лемешова показала суттєвий їх збіг, оскільки $p = 0,819$ що дозволяє прийняти нульову гіпотезу щодо узгодженості теоретичних та реальних результатів.

Прогностична модель у вигляді рівняння логістичної регресії має відмінні операційні характеристики за ROC аналізом – чутливість 100,0 %, специфічність 86,67 %, площу під ROC кривою - 0,937 (табл. 5.2).

За даними ROC аналізу, враховуючи критичне значення точки відсікання (optimal cut-off value) для розрахованого за логістичним рівнянням результату, можна стверджувати, що прогнозувати підвищений ризик рецидиву у хворого з ГКС ми можемо при отриманні значення $> 0,1$.

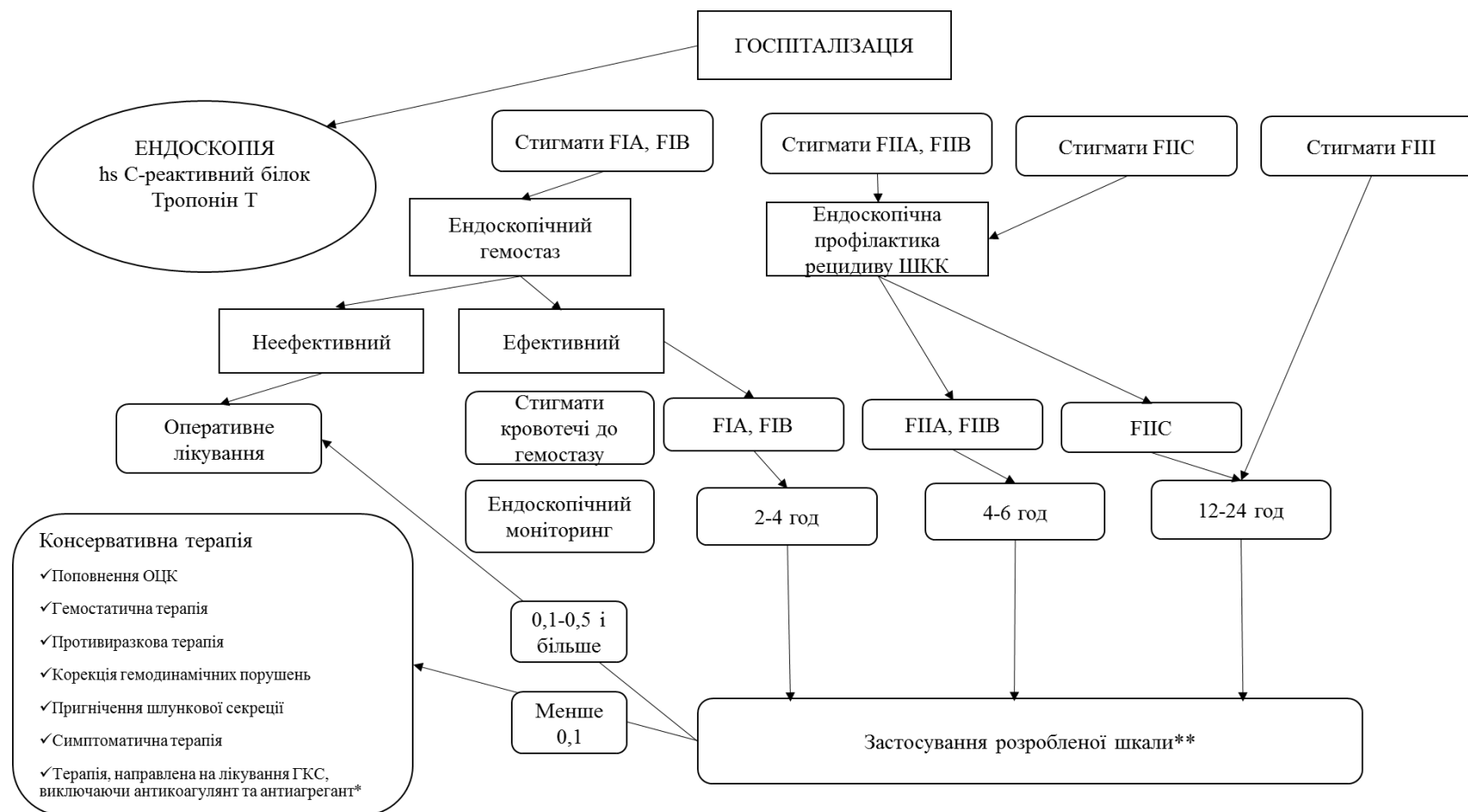
Отже для розробленої логістичної моделі можна запропонувати таку шкалу прогнозування ризику розвитку шлунково-кишкової кровотечі виразкового генезу на фоні ГКС за результатами рівняння:

до 0,1 – невисокий ризик розвитку кровотечі;

0,1 – 0,5 – високий ризик розвитку кровотечі;

вище 0,5 – дуже високий ризик розвитку кровотечі.

З усього вищевказаного, можна запропонувати алгоритм проведення діагностики та вибору методу лікування у літніх хворих з виразковими шлунково-кишковими кровотечами на фоні ГКС (рис. 5.5).



Примітка: * - при МАТ та ПАТ – доцільно відновлювати терапію під контролем ЕГДС клопідгрелем 75 мг/добу з паралельним призначенням пантопризола 40-80 мг двічі на добу.

** - при високому рівні тропоніну Т, hs С-реактивного білка та стигматах FIA-FІВ – оперативне втручання за життєвими показаннями; при високому рівні тропоніну Т, hs С-реактивного білка та стигматах FІС-FІІІ – консервативне лікування; при низькому рівні тропоніну Т, високому hs С-реактивного білка та стигматах FIA-FІВ – оперативне втручання.

Рис. 5.5. Алгоритм проведення діагностики та вибору методу лікування у літніх хворих з виразковими шлунково-кишковими кровотечами на фоні гострого коронарного синдрому

5.3. Консервативне лікування пацієнтів з виразковими шлунково-кишковими кровотечами на фоні гострого коронарного синдрому

При госпіталізації пацієнтів з виразковими шлунково-кишковими кровотечами, на фоні ГКС проводилося езофагогастродуоденоскопія та визначалася ступінь місцевого ендоскопічного гемостазу. При тривалій кровотечі (Forrest IA та Forrest IB) виконувався ендоскопічний гемостаз. Звичайно, якщо ендоскопічний гемостаз був неефективним – виконувалося оперативне втручання. Якщо останній був ефективним – хворих госпіталізували до відділення анестезіології та інтенсивної терапії. Даним пацієнтам ендоскопічний моніторинг проводився через 2 – 4 години. Якщо при первинному ендоскопічному дослідженні виявлено високий ризик рецидиву кровотечі (Forrest IIA, Forrest IIB) – виконували ендоскопічний гемостаз рецидиву шлунково-кишкової кровотечі. Даній групі хворих ендоскопічний моніторинг проводився через 4 – 6 години. Якщо при первинному ендоскопічному дослідженні виявлено ознаки гематину на дні виразки чи стабільного гемостазу (Forrest IIC, Forrest III) – даній групі пацієнтів моніторинг проводили через 12 – 24 години. При цьому було призначено консервативне лікування та моніторинг вітальних показників пацієнтів. Хворим призначався ліжковий режим, на ділянку епігастрію місцево – холод (міхур з льодом), противиразкова, гемостатична, інфузійна терапія з урахуванням тяжкості супутньої кардіоваскулярної патології. У відділеннях проводився постійний моніторинг серцево-судинної патології шляхом фіксації артеріального тиску, пульсу, частоти серцевих скорочень.

Згідно розробленої шкали прогнозування ризику розвитку шлунково-кишкової кровотечі виразкового генезу на фоні ГКС можна визначити наступний алгоритм: при високому рівні тропоніну T, hs CRP та стигматах F IA – F IIB – оперативне втручання за життєвими показаннями (при значенні ризику виникнення рецидиву ШКК – 0,1 – 0,5 і більше); при високому рівні тропоніну T, hs C-реактивного білка та стигматах F IIC-FIII – консервативне

лікування з подальшою корекцією терапії, направленої на лікування ГКС (при значенні ризику виникнення рецидиву ШКК – менше 0,1); при низькому рівні тропоніну Т, високому hs СРБ та стигматах F IA – F IIВ – оперативне втручання (у випадку значення ризику виникнення рецидиву ШКК – 0,1 – 0,5 і більше).

Більша частина хворих на шлунково-кишкові кровотечі виразкового генезу на фоні ГКС отримувала консервативну терапію, яка складалася з інфузійної терапії в основній групі (n = 35) у 32 (91,2 %) пацієнтів. Гемотрансфузію проводили в (n = 25) випадків. В основу останньої покладено основні патогенетичні принципи лікування хворих з гострою шлунково-кишковою кровотечею:

1) Місцева гемостатична терапія – використовували ендоскопічний гемостаз або ендоскопічну профілактику виникнення рецидиву кровотечі шляхом теплової, аргано-плазмової, ін'єкційної та комбінованої терапії.

2) Поповнення дефіциту ОЦК шляхом восповнення рідкої частини крові для покращення мікроциркуляції та перфузії тканин і органів.

3) Корекція гемодинамічних порушень – препарати «першого ряду» дофамін (400 мг у 250 мл ізотонічного розчину). Застосовували «ниркову» дозу – розширення мезентерійних і ниркових судин без збільшення ЧСС та артеріального тиску – 2 – 5 мкг/кг/хв; отримували інотропний ефект, м'яку вазодилатацію внаслідок стимуляції β_2 -адренорецепторів при швидкості інфузії 5 – 10 мкг/кг/хв; сприяли подальшому посиленню інотропного ефекту при швидкості інфузії дофаміна у 10 – 20 мкг/кг/хв.

4) Для профілактики ниркової недостатності перевагу віддавали петльовому діуретику фуросеміду, початкова доза якого була 40 мг в/в, при необхідності збільшували до 160 – 240 мг.

5) Для відновлення компенсаторних механізмів, які усувають ацидоз було застосовано інгаляцію O_2 , проведення ШВЛ.

6) Для стабілізації обмінних процесів у клітинах – препарати ангіопротекторної дії – пентоксифілін 5 – 10 мл на 200 мл р-ну Рінгера

лактатного внутрішньовенно 1 раз на добу або комбінований препарат латрен; препарати гепатопротекторної дії – Реамберін – 400 мл в/в 1 раз на добу; біогенні стимулятори – Актовегін (10 % 250 мл в/в 1 раз на добу).

7) Пригнічення шлункової секреції досягається за допомогою інгібіторів протонної помпи (Пантопразол 80 мг в/в болюсно, з переходом до 40 мг в/в); H₂ блокатори гістамінових рецепторів (фамотидин)

8) Лікування супутньої патології з корекцією встановлених доз антикоагулянтів.

Всім хворим було призначено інфузійно-трансфузійну терапію при надходженні до стаціонару, остання починалася з відновлення об'єму циркулюючої крові. Використовували колоїдні кровозамінники гемодинамічної дії для профілактики гіповолемії, також препарати середньомолекулярного декстрану, в основі яких лежить поліемічна дія (вони здатні збільшувати і утримувати ОЦК за рахунок вилучення води з інтерстиціального простору до 6 годин. За рахунок цього проходить стабілізація показників центральної гемодинаміки. Для відновлення рідини в інтерстиціальному просторі призначали введення колоїдних кровозамінників паралельно з інфузією кристалоїдних розчинів (розчин Рінгера, розчин Трисолі, лактосол, 0,9 % розчин NaCl). Задля покращення реологічних властивостей крові проводили інфузію низькомолекулярного декстрану. При крововтраті I ступені колоїдні кровозамінники призначаються в об'ємі 600 – 800 мл., II ступеня – 1200 – 1400 мл., III ступеня – 1600 – 1800 мл., IV та V ступенів – 2000 – 2500. Співвідношення колоїдів та кристалоїдів при I ступеня – 1:1, при II, III, IV та V ступеня – 1:2. Після стабілізації гемодинаміки здійснюється корекція порушень мікроциркуляції (трентал, контрикал, трасилол). В комплекс гемостатичної терапії входять препарати дицинон, вікасол. Для пригнічення фібринолізу застосовується транексамову кислоту (спочатку у дозі 1,0 грам за 10 хвилин в/в, наступна інфузія – 1,0 грам за 6 годин) або апротинін (500 тисяч КІЄ в\в крапельно у фізіологічному розчині).

При виникненні рецидиву шлунково-кишкової кровотечі застосовували повторне ендоскопічне дослідження з місцевим гемостазом (аргоноплазмена коагуляція, теплові та ін'єкційні методи або їх комбінації). При вдалій зупинці виразкової кровотечі поверталися до консервативної терапії згідно діючих протоколів надання ургентної допомоги хворим з виразковими шлунково-кишковими кровотечами на фоні ГКС.

При неефективності консервативної терапії та заходів місцевого ендоскопічного гемостазу консилиум у складі хірурга, анестезіолога та лікаря-ендоскопіста вирішував проблему можливості продовження консервативного лікування або обґрунтовував показання до оперативного втручання, використовуючи результати шкали прогнозування. До хворих з малою та середньою крововтратою підгрупи А застосовано консервативне лікування з ендоскопічною зупинкою кровотечі ($n = 20$). Проте спостерігалось 2 рецидиви виразкової кровотечі на третю та сьому добу, 1 із яких було зупинено шляхом ендоскопічного гемостазу та виконане 1 оперативне втручання.

Стосовно підгрупи Б – пацієнти, котрі приймали ПАТ – спостерігалось 3 випадки рецидиву кровотечі. Спостерігалось зменшення кількості випадків зупинки кровотечі виключно консервативним шляхом при великій та масивній крововтраті. Після моніторингу та результату розробленої шкали прийнято рішення до виконання оперативного втручання. У даній групі було виконано 2 оперативних втручання на першу і третю добу за вдосконаленою методикою.

В наступному підрозділі описано хірургічне лікування даної категорії пацієнтів.

5.4. Хірургічне лікування шлунково-кишкових кровотеч на фоні ГКС

У разі неефективності консервативної терапії та методів ендоскопічного гемостазу, при виникненні рецидивів кровотечі виникає

необхідність у проведенні хворим даної групи оперативного втручання. Загальнопринятими показаннями до проведення ургентної інтервенції є:

1. Активна кровотеча (Forrest IA) з виразкового дефекту при неможливості її зупинки ендоскопічними методами.
2. Неефективність консервативної гемостатичної терапії.
3. Стан нестабільного гемостазу (Forrest IIА) у ділянці виразкового дефекту на тлі важкого ступеня крововтрати.

4. За результатами розробленої шкали:

1) при високому рівні тропоніну Т, hs СРБ та стигматах F IA – F IIB – оперативне втручання за життєвими показаннями (при значенні ризику виникнення рецидиву ШКК – 0,1 – 0,5 і більше);

2) при низькому рівні тропоніну Т, високому hs СРБ та стигматах F IA – F IIB – оперативне втручання (у випадку значення ризику виникнення рецидиву ШКК – 0,1 – 0,5 і більше).

У даних ситуаціях тільки своєчасна операція залишається єдиним надійним лікувальним заходом досягнення стійкого гемостазу та профілактики рецидиву кровотечі при показнику за розробленою шкалою 0,1 – 0,5 і більше.

Всіх хворих для ургентної операції після констатації неефективності методів ендоскопічного гемостазу та виразної картини інтенсивної шлунково-кишкової кровотечі негайно було доставлено в операційну. Метод хірургічного втручання залежав від локалізації, величини виразкового дефекту, характеру кровотечі та виду патології серцево-судинної системи.

На меті стояло досягнення стійкого гемостазу при всіх можливих локалізаціях виразкових дефектів, навіть якщо на момент проведення езофагогастродуоденоскопії не було виявлено активної кровотечі.

Для цього розроблено спосіб хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу шлунка та отримано Патент на корисну модель № 139011 від 10.12.2019 р. Даний хірургічний спосіб із застосуванням тканинних клаптів задля закриття рани, може бути

використаний у невідкладній хірургії при лікуванні категорії пацієнтів з кардіоваскулярною патологією. Задачею розробки даного способу було вдосконалення способу хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу шлунка для поліпшення ефективності та оперативності при обтяженні стану супутньою серцево-судинною патологією за рахунок оцінки ригідності слизової, мобільності клаптя, стану кратера виразки та варіативності тампонади під час гастротомії «з одного боку» (рис.5.6) чи «з обох боків» (рис.5.7) залежно від розміру виразки.

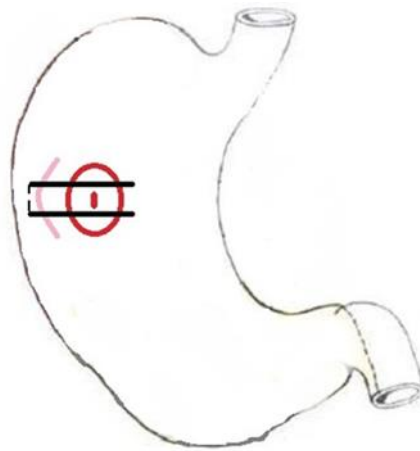


Рис 5.6. Методика закриття виразкового дефекту «з одного боку».

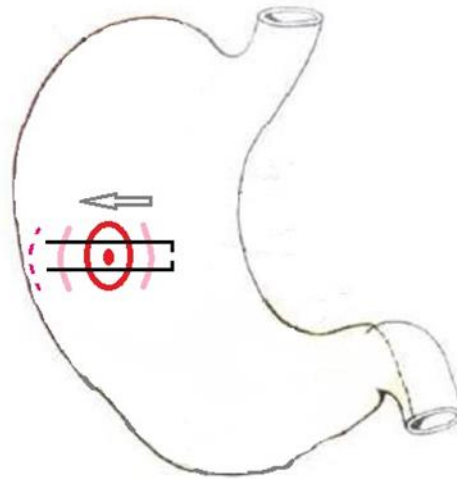


Рис. 5.7. Методика закриття виразкового дефекту «з обох боків».

Для ілюстрації удосконаленої методики хірургічного лікування виразки пілоробульбарного відділу шлунка наводимо наступні кейси.

Виписка зі медичної карти стаціонарного хворого № 1183. Хворий В., 79 років надійшов до приймального відділення КНП «КЛШМД» ДМР» зі скаргами на блювоту «кавовою гушавиною», кров'ю, дьогтьоподібний стілець, мерехтіння мурашок перед очима, загальну слабкість. Вищевказані скарги відмічає 3 доби. Із анамнезу життя: було діагностовано гострий коронарний синдром без елевації сегменту ST. Приймає ПАТ для лікування ГКС.

Об'єктивно: загальний стан тяжкий. АТ 90/70 мм.рт.ст, пульс 108'. Язик обкладений білим нальотом. Живіт симетричний, бере участь у акті дихання, м'який, інтактний у всіх відділах. Перкуторно – притуплення перкуторного звуку в пологих місцях не визначається. Аускультативно – перистальтика вислуховується. Перитонеальні симптоми не визначаються.

Клінічні аналізи при надходженні до стаціонару.

Загальний аналіз крові: Нв 78 Г/л, ер 2,5 Т/л, ЦП 0,8, Нт 32 %.

Коагулограма: Т згортання 16,8 хв, ПІ 90 %, АВР 62 с.

Нс С – реактивний білок: 60 мг/л.

Тропонін Т: 0,68 нг/мл.

Під час проведення езофагогастродуоденоскопії було виявлено виразковий дефект Ø 1,5 см в пілоробульбарному відділі шлунка, Forrest Іа. Проведено ендоскопічну профілактику рецидиву шлунково-кишкової кровотечі комбінованим методом.

Згідно розробленого алгоритму даному пацієнту проведено ендоскопічний моніторинг через 6 годин та прийняте рішення лікувати консервативним методом.

На третю добу перебування визначалася клініка рецидиву шлунково-кишкової кровотечі.

Клінічні аналізи на третю добу перебування в стаціонарі.

Загальний аналіз крові: Нв 80 Г/л, ер 3,1Т/л, ЦП 0,8, Нт 36 %.

Коагулограма: Т згортання 19 хв, ПІ 96 %, АВР 67 с.

Нс С – реактивний білок: 46 мг/л.

Тропонін Т: 0,44 нг/мл;

Під час проведення езофагогастроуденоскопії – виразковий дефект Ø 1,5 см в пілоробульбарному відділі шлунка, Forrest Ib. Проведено ендоскопічний гемостаз комбінованим методом, який був ефективний, але згідно алгоритму, провівши ендоскопічний моніторинг через 2 год маємо прийняти рішення на користь оперативного лікування за вдосконаленою методикою так, як за даними прогностичної шкали ризик розвитку рецидиву кровотечі є високою ($y = 0,27$).

Надавали ургентну медичну допомогу за умов запропонованого способу.

Здійснювали верхньо-серединну лапаротомію. Розкривали сумку сальника шляхом розсічення. Мобілізували задню стінку шлунка. Виконували гастротомію, з визначенням локалізації кратера виразки, стану виразки, ригідності слизової та мобільності клаптя. При ревізії в шлунка спостерігали наявність ~ 1 л крові зі згортками. При подальшій ревізії на задній стінці шлунка виявили дефект слизової, у вигляді неправильної округлої форми Ø 1,5 см, з кровоточивою судиною на дні. Діаметр виразкового дефекту невеликий, тому тампонаду здійснювали шляхом *однобічного* відсепарування слизової. Через кратер виразки з кровоточивою судиною накладали підслизово-м'язові горизонтальні матрачні шви. Клапоть прикріплювали до периферії. Контроль гемостазу – сухо. Гастротомну рану ушивали в поперечному напрямі дворядними швами. Шви на рану. Асептична пов'язка.

Клінічні аналізи на сьому добу перебування в стаціонарі.

Загальний аналіз крові: Нв 109 Г/л, ер 3,8 Т/л, ЦП 0,82, Нт 40 %.

Коагулограма: Т згортання 15,8 хв, ПІ 100 %, АВР 66 с.

Нс С – реактивний білок: 21 мг/л.

Тропонін Т: 0 нг/мл.

На 7-му добу пацієнту було призначено клопідогрель 75 мг/добу та пантопразол 80 мг/добу. Перебіг післяопераційного періоду відбувався без ускладнень.

Хворого В. виписали зі стаціонару в задовільному стані та перевели на амбулаторне лікування.

Виписка зі медичної карти стаціонарного хворої № 3349. Хвора З., 85 років надійшла до приймального відділення КНП «КЛШМД» ДМР» зі скаргами на стілець дьогтьоподібним калом, загальну слабкість. Вищевказані скарги відмічає 1,5 доби. Із анамнезу життя: було діагностовано гострий коронарний синдром без елевації сегменту ST. Приймає ПАТ для лікування ГКС.

Об'єктивно: загальний стан тяжкий. АТ 80/60 мм.рт.ст, пульс 122'. Язик обкладений білим нальотом. Живіт симетричний, бере участь у акті дихання, м'який, інтактний у всіх відділах. Перкуторно – притуплення перкуторного звуку в пологих місцях не визначається. Аускультативно – перистальтика вислуховується. Перитонеальні симптоми не визначаються.

Клінічні аналізи при надходженні.

Загальний аналіз крові: Нв 59 Г/л, ер 2,3 Т/л, ЦП 0,7, Нт 24 %.

Коагулограма: Т згортання 21,9 хв, ПІ 90 %, АВР 57 с.

Нс С – реактивний білок: 80 мг/л.

Тропонін Т: 0.

Під час проведення езофагогастродуоденоскопії було виявлено виразковий дефект діаметром 2,9 см, локалізований на задній стінці шлунка, Forrest Ib. Проведено ендоскопічний гемостаз комбінованим методом, який був ефективний, але згідно алгоритму, провівши ендоскопічний моніторинг через 2 год маємо прийняти рішення на користь оперативного лікування за вдосконаленою методикою так, як за даними прогностичної шкали ризик розвитку рецидиву кровотечі є високою ($y = 0,39$).

Надане оперативне лікування в ургентному порядку за умов запропонованого способу.

Здійснювали верхньо-серединну лапаротомію. Розкривали сумку сальника шляхом розсічення. Мобілізували задню стінку шлунка. Виконували гастротомію, з визначенням локалізації кратера виразки, стану виразки, ригідності слизової та мобільності клаптя. При ревізії в шлунка виявляли ~ 700 г крові зі згортками й дефект слизової оболонки, що мав вигляд округлої форми Ø 2,9 см із кровоточивою судиною на дні. Слизову препарували поряд з кратером виразки.

Оскільки діаметр виразки достатньо великий, то тампонаду здійснювали шляхом *двобічного* відсепарування слизової з кратером виразки, для надійнішого гемостазу і захисту виразкової ділянки від згубного впливу шлункового вмісту формували перший і другий шари тампонади, на кожному з боків, а клаптики слизової оболонки прикріплювали з кожного із боків по периферії. Перші матрацні шви для фіксації клаптя бути виконані безпосередньо через кратер з кровоточивою судиною, що збільшило надійність зупинки кровотечі. Клапоть прикріплювали по периферії. За контролем гемостазу – сухо. Гастротомну рану ушивали в поперечному напрямі дворядними швами. На рану накладали шви, асептичну пов'язку.

Клінічні аналізи на третю добу перебування в стаціонарі.

Загальний аналіз: Нв 84 Г/л, ер 2,9 Т/л, ЦП 0,8, Нт 32 %.

Коагулограма: Т згортання 20,5 хв, ПІ 87 %, АВР 57 с.

Нс С – реактивний білок: 46 мг/л.

Тропонін Т: 0.

Клінічні аналізи на сьому добу перебування в стаціонарі.

Загальний аналіз крові: Нв 91 Г/л, ер 3,4 Т/л, ЦП 0,83, Нт 35 %.

Коагулограма: Т згортання 18,4 хв, ПІ 98 %, АВР 66 с.

Нс С – реактивний білок: 38 мг/л.

Тропонін Т: 0,25 нг/мл.

На 7-му добу пацієнту було відновлено прийом клопідогрелю 75 мг/добу та пантопразолу 80 мг/добу. Перебіг післяопераційного періоду проходив без ускладнень.

Хвору З. виписали зі стаціонару в задовільному стані та перевели на амбулаторне лікування.

Отже, даний спосіб дозволяє виключити необхідність формування гастропілородуоденального співустя, ти самим підвищити ефективність надання медичної допомоги за рахунок покращення кровопостачання (мікроциркуляції), зниження ризику розвитку ішемії, некрозу, особливо в даній категорії пацієнтів літнього віку. Переваги даного способу пов'язані з можливістю прошивання кровоточивої судини на дні виразки з одночасною тампонадою слизової оболонки.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі проведено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення наукового завдання – підвищення ефективності лікування шлунково-кишкових кровотеч виразкового генезу у літніх хворих шляхом дослідження показників імунної системи та їх зв'язку з основними клінічними показниками за рахунок розроблення шкали прогнозування виникнення рецидиву кровотечі.

1. Ретроспективно, визначили, що у динаміці спостерігається зростання числа пацієнтів з виразковими кровотечами зі шлунка та дванадцятипалої кишки на фоні ГКС, ХІХС ($n = 609$). У групі ГКС спостерігалися статистично суттєві розбіжності ($p = 0,007$) за видом лікування фонового захворювання в залежності від ступеню крововтрати з переважанням використання МАТ при крововтратах малого об'єму (36,1 %) і ПАТ при масивних кровотечах (51,4 %). Подібні закономірності спостерігаються й у групі порівняння з ХІХС. Між групами порівняння спостерігаються суттєві розбіжності ($p = 0,004$) у розподілі за місцевим ендоскопічним гемостазом за рахунок більшої частки хворих з ознаками Forrest I у групі ГКС (15,1 %) порівняно з групою ХІХС (5,0 %). Відносний ризик виникнення та наявності рецидиву у групі ГКС за ознаками Forrest суттєво вищий порівняно з хворими, що мають ХІХС – Relative risk (RR) 2,18 (95 % ДІ 1,03 – 4,61; $p = 0,042$).

2. Оцінивши застосовані методи лікування даної шлунково-кишкових кровотеч на фоні ГКС, ХІХС визначили, що структуру оперативних втручань складають саме умовно-радикальні та паліативні методики у співвідношенні 3:1. Дослідивши ефективність останніх, визначили, що післяопераційна летальність становила 30,0 % (95 % ДІ 1,60 – 58,40), а загальна летальність обстежених хворих склала 9,03 % (95 % ДІ 6,75 – 11,31).

3. Рівень ФНП- α був різко знижений при госпіталізації, нормалізацій на 3-тю та 7-му добу не спостерігалось та коливався від $2,87 \pm 0,08$ пг/мл до $4,16 \pm 1,17$ пг/мл. В групі Б рівень фактор некрозу пухлини коливався $5,95 \pm 0,78$ пг/мл до $4,28 \pm 0,43$ пг/мл ($p > 0,05$). Щодо динаміки інтерлейкіну-4 в сироватці крові хворих підгрупи А та підгрупи Б – показник був різко знижений та коливався від $1,36 \pm 0,07 - 3,04 \pm 1,08$ пг/мл до $1,42 \pm 0,10 - 2,71 \pm 1,48$ пг/мл в першу та сьому добу відповідно ($p > 0,05$). Інша картина спостерігалася при дослідженні інтерлейкіну-6. В підгрупі А $4,87 \pm 0,24$ пг/мл до $10,87 \pm 2,57$ пг/мл на першу та сьому добу ($p > 0,05$), а у підгрупі Б показник коливався від $35,79 \pm 2,08$ пг/мл до $20,30 \pm 2,82$ пг/мл ($p < 0,01$).

4. Рівень hs С-реактивного білка у всіх хворих з виразковими шлунково-кишковими кровотечами на фоні ГКС коливався від 4 мг/л до 84 мг/л та складав у середньому за медіанним значенням 36,0 (10,0; 77,0) мг/л, на третю добу рівень С-реактивного білка коливався між 7 мг/л та 118 мг/л та складав у середньому 25,0 (14,0; 62,0) мг/л, на сьому – 24,0 (18,0; 38,0) мг/л. Були визначені статистично значущі розбіжності за рівнем С-реактивного білку за видом терапії при усіх трьох обстеженнях. Стосовно тропоніну Т – підвищення його в 32,5 рази на першу добу та в 23,5 рази на сьому добу ($p < 0,010$).

5. Для оцінки ризику виникнення рецидивної шлунково-кишкової кровотечі розроблено прогностичну модель у вигляді рівняння логіт-регресії з урахуванням головних предикторів (вік 61 – 89 років, гострий коронарний синдром з або без елевації сегменту ST), яка має відмінні операційні характеристики за ROC аналізом – чутливість 100,0 %, специфічність 86,67 %, площу під ROC кривою - 0,937.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В комплекс діагностичних методів у літніх пацієнтів, зокрема з гострим коронарним синдромом з елевацією або без елевації сегменту ST зі шлунково-кишковими кровотечами виразкового генезу необхідно використовувати визначення hs С-реактивного білку, тропоніну Т/І та проводити ЕГДС для визначення стану місцевого ендоскопічного гемостазу.

2. При прогнозуванні рецидиву шлунково-кишкової кровотечі у літніх хворих рекомендуємо користуватися шкалою прогнозування ризику розвитку шлунково-кишкових кровотеч. А саме до 0,1 – ризик розвитку кровотечі є невисоким; 0,1 – 0,5 – високий ризик розвитку кровотечі; вище 0,5 – дуже високий ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі.

3. При неефективності консервативних заходів, методів місцевого ендоскопічного гемостазу, «високому» та «дуже високому» ризиках розвитку рецидиву шлунково-кишкової кровотечі рекомендуємо виконувати оперативне втручання, віддаючи перевагу удосконаленому хірургічному способу із застосуванням тканинних клаптів задля закриття виразкового дефекту з одночасною тампонадою та прошиванням кровоточивої судини на дні виразки.

4. У пацієнтів з гострим коронарним синдромом, які приймали МАТ або ПАТ, доцільно відновлювати за даними ендоскопічного дослідження клопідогрелем 75 мг/добу з паралельним призначенням пантопразола 40-80 мг двічі на добу, незалежно від терапії фонового захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Тутченко МІ, Слонецький БІ, Березенко ІМ, Рошин ГГ. Досвід лікування при гострій кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту доброякісного генезу. Укр. мед. часопис. 2016;5(115, 9/10):1-2.
2. Петрушенко ВВ, Гребенюк ДІ. Гендерно-вікові та клініко-морфологічні залежності в контингенту хворих із гастродуоденальними кровотечами виразкового генезу. Укр. журн. хірургії. 2014;2:42-8.
3. Король ЯА, Бохонко РЛ, Бубняк МР, Цимбала ОП. Гострі кровотечі з верхніх відділів травного тракту неварикозної етіології: особливості танатогенезу. Клініч. хірургія. 2018;85(11):22-4.
4. Бубняк МР. Ендоваскулярна діагностика, лікування і профілактика гострих гастродуоденальних кровотеч [автореферат]. Львів: Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького; 2019. 20 с.
5. Лавро ЗЯ, Лебедь ГБ, Ястремська ОО, Максимюк ГВ, Дем'янчук НР, Порохнавець ЛЄ. Оцінка стану системи гемостазу у пацієнтів із шлунково-кишковою кровотечею. Вісн. пробл. біології та медицини. 2019;3(152):138-43.
6. Khamrabaeva FI. The diseases of the upper part of gastrointestinal tract: risk factors. Сучас. гастроентерологія. 2018;3:75-7. DOI: 10.30978/MG-2018-3-75
7. Трофімов МВ, Кришень ВП. Хірургічне лікування виразки дванадцятипалої кишки, ускладненої кровотечею. Клініч. хірургія. 2016;10:12-4.
8. Колеснікова ОВ, Радченко АО. Особливості проявів гастроентерологічних захворювань у людей старшого віку. Здоров'я України. Темат. номер: Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. 2020;1(55):26-7.

9. Slee A, Saad M, Saksena S. Heart failure progression and mortality in atrial fibrillation patients with preserved or reduced left ventricular ejection fraction. *J Interv Card Electrophysiol.* 2019 Sep;55(3):325-31. DOI: 10.1007/s10840-019-00534-x
10. Срібна ОВ, Сичов ОС, Кваша ОО, Смирнова ІІ. Артеріальна гіпертензія та фібриляція/тріпотіння передсердь: асоціативність зв'язку за даними епідеміологічного дослідження. *Артеріальна гіпертензія.* 2017;5(55):3-7. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-1485.5.55.2017.115336>
11. Bang CS, Joo MK, Kim BW, Kim JS, Park CH, Ahn JY, et al. The Role of Acid Suppressants in the Prevention of Anticoagulant-Related Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver.* 2020 Jan 15;14(1):57-66. DOI: 10.5009/gnl19009
12. Petersen J, Møller Hansen J, de Muckadell OBS, Dall M, Hallas J. A model to predict the risk of aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drugs-related upper gastrointestinal bleeding for the individual patient. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020 May;126(5):437-43. DOI: 10.1111/bcpt.13370
13. Швед МІ, Сидоренко ОЛ, Ковбаса НМ, Бенів МЯ, Цуглевич ЛВ. Антитромботична терапія та ризик геморагічних ускладнень у хворих із неклапанною формою фібриляції передсердь на фоні коморбідної патології. *Вісн. наук. досліджень.* 2016;4:13-6. DOI: 10.11603/2415-8798.2016.4.7134
14. Матвійчук БО, Рачкевич СЛ, Тумак ІМ, Король ЯА, Патер ЯЗ, Кушнірук ОА, та ін. Прогнозування рецидиву виразкових кровотеч після ендоскопічного гемостазу. *Acta medica Leopoliensia.* 2015;21(3):53-8.
15. Cheng HC, Wu CT, Chen WY, Yang EH, Chen PJ, Sheu BS. 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 Mar;4(3):E255-62. DOI: 10.1055/s-0041-111499

16. Trawick EP, Yachimski PS. Management of non-variceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: Controversies and areas of uncertainty. *World J of gastroenterology*. 2012;11:1159-65.

17. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, Bianco MA, Grossi E, Rotondano G, et al. Predicting mortality in patients with in-hospital nonvariceal upper GI bleeding: a prospective, multicenter database study. *Gastrointest Endosc*. 2014 May;79(5):741-9.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2013.10.009

18. Lenti MV, Pasina L, Cococcia S, Cortesi L, Miceli E, Caccia Dominioni C, et al. REPOSI Investigators. Mortality rate and risk factors for gastrointestinal bleeding in elderly patients. *Eur J Intern Med*. 2019;61:54-61. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.11.003

19. Березницький ЯС, Ярошенко КО. Сучасні алгоритми діагностики та лікування гострих шлунково-кишкових кровотеч. Харк. хірург. школа. 2016;2(77):152-5.

20. Степанов ЮМ, Крилова ОО, Фещенко СІ. Методи ендоскопічного гемостазу при кровотечах із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. *Гастроентерологія*. 2014;1(51): 84-93.

21. Sood R, Mancinetti M, Betticher D, Cantin B, Ebnetter A. Management of bleeding in palliative care patients in the general internal medicine ward: a systematic review. *Annals of medicine and surgery*. 2020;50:14-23. DOI: 10.1016/j.amsu.2019.12.002

22. Трофімов МВ, Кришень ВП, Баранник СІ, Чухрієнко АВ, Чабаненко ГМ, Гайтеров АМ. Клініко-статистичні аспекти перебігу шлунково-кишкових кровотеч у хворих з патологією серцево-судинної системи. *Мед. перспективи*. 2019;1:35-9.

23. Князькова ІІ. Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки: аспекти діагностики. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2020;19(488):62-4.

24. Избицкий ВВ, Гулевский СН. Комплексное эндоскопическое лечение острых желудочно-кишечных кровотечений язвенной этиологии. Запорож. мед. журнал. 2013;3(78):25-7.

25. Фомін ПД, Березницький ЯС, Бойко ВВ, Велигорський ММ, Гапонов ВВ, Запорожченко БС, та ін. Удосконалені алгоритми діагностики та лікування гострої шлунково-кишкової кровотечі : метод. рек. Київ; 2012. 108 с.

26. Seyyed Abbas Hashemi, Seyed Mohammad Valizadeh, Sanaz Gonoodi, Iradj Maleki. Endoscopic findings and outcomes of upper gastrointestinal bleeding patients in northern Iran population referred to the emergency department. Pathologia. 2019;16(1,45):16-20. DOI: 10.14739/2310-1237.2019.1.166175

27. Березницький ЯС, Мішалов ВГ, Захараш МП. Хірургія : підруч. для студ. вищ. навч. закл. Вінниця: Нова книга; 2016. 712 с.

28. Kohler B, Maier M, Benz C, Riemann JF. Acute ulcer bleeding. A prospective randomized trial to compare Doppler and Forrest classifications in endoscopic diagnosis and therapy. Dig Dis Sci. 1997 Jul;42(7):1370-4. DOI: 10.1023/a:1018877602113

29. Хіміч СД, Желіба МД, редактори. Загальна хірургія : підруч. 3-є вид, випр. і доп. Київ: ВСВ "Медицина"; 2018. 608 с.

30. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. Lancet. 1974 Aug 17;2(7877):394-7. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)91770-x

31. Фелештинський ЯП, Гречана УІ. Роль капсульної ендоскопії у визначенні лікувальної тактики при тонкокишкових кровотечах. Хірургія України. 2018;1:21-5.

32. Березницький ЯС, Сулима ВП, Ярошенко КО. Вибір методу ендоскопічного гемостазу при гострих шлунково-кишкових кровотечах. Шпит. хірургія. 2016;2:108-11.
33. Кушнір РЯ, Коршовський ІЛ. Ендоскопічний гемостаз у комплексному лікуванні гострих шлунково-кишкових кровотеч. Шпит. хірургія. 2016;3:94-6. DOI: 10.11603/2414-4533.2016.3.6803
34. Матвійчук БО, Бубняк МР, Король ЯА, Тумак ІМ. Алгоритм застосування ендоваскулярних методик у діагностиці, лікуванні і профілактиці неварикозних гастродуоденальних кровотеч. Art of medicine. 2018;4(8):118-20.
35. Fujishiro M, Iguchi M, Kakushima N, Kato M, Sakata Y, Hoteya S, et al. Guidelines for endoscopic management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Dig Endosc. 2016 May;28(4):363-78. DOI: 10.1111/den.12639
36. Опарін СО, Дядик ОО, Фелештинський ЯП, Сорокін БВ, Козлова КС, Луценко ДВ, та ін. Експериментальне обґрунтування лікування шлунково-кишкових кровотеч за допомогою ендоскопічної високочастотної зварювальної біполярної електрокоагуляції. Morphologia. 2018;12(3):105-10. DOI: 10.26641/1997-9665.2018.3.105-110
37. Choudari CP, Rajgopal C, Elton RA, Palmer KR Failures of endoscopic therapy for bleeding peptic ulcer: an analysis of risk factors. Am J Gastroenterol 1994 Nov;89(11):1968-72.
38. Akin M, Alkan E, Tuna Y, Yalcinkaya T, Yildirim B. Comparison of heater probe coagulation and argonplasma coagulation in the management of Mallory-Weiss tears and high-risk ulcer bleeding. Arab J Gastroenterol. 2017 Mar;18(1):35-8. DOI: 10.1016/j.ajg.2017.01.006

39. Nanavati SM. What if endoscopic hemostasis fails? Alternative treatment strategies: interventional radiology. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(4):739-52. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.08.013

40. Дутка ІІ, Гринчук ФВ. Аналіз факторів ризику розвитку рецидиву гастродуоденальної кровотечі виразкового генезу. *Вісн. Вінниць. нац. мед. ун-ту.* 2017;21(1, Ч. I):31-4.

41. Parker LA, Weaver M, Murgas Torrazza RJ, Shuster J, Li N, Krueger C, et al. Effect of Aspiration and Evaluation of Gastric Residuals on Intestinal Inflammation, Bleeding, and Gastrointestinal Peptide Level. *J Pediatr.* 2020 Feb;217:165-71.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.10.036

42. Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. *Heart Fail Clin.* 2017 Jul;13(3):417-26. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.02.001

43. Chongxi Yu, Lina Xu, inventor; Techfields Biochem Co Ltd, assignee. Positively charged water-soluble prodrugs of aspirin. European patent application EP 2610242A1. 2013 Jul 03.

44. Barbieri L, Verdoia M, Schaffer A, Suryapranata H, De Luca G. Risk and Benefits of Triple Therapy in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation Requiring Oral Anticoagulation: A Meta-Analysis of 16 Studies. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016 Dec;30(6):611-22. DOI: 10.1007/s10557-016-6692-z

45. Верещнікова ГП, Куць ВО, Жарінов ОЙ. Електрокардіографічна діагностика інфаркту міокарда. *Мистецтво лікування.* 2016;3-4:226-38.

46. Пархоменко ОМ, Кравченко АМ, Сімака ІМ, Міхальова КО, Сопка ОО, редактори. Медикаментозна кардіопротекція у пацієнтів з гострим коронарним синдромом на догоспітальному етапі : метод. рек. Київ; 2016. С. 21.

47. Uemura N, Sugano K, Hiraishi H, Shimada K, Goto S, Uchiyama S, et al. Risk factor profiles, drug usage, and prevalence of aspirin-associated gastroduodenal injuries among high-risk cardiovascular Japanese patients: The results from the MAGIC study. *J Gastroenterol.* 2014;49:14-24.

48. Фадєєнко ГД, Гальчїнська ВЮ, Кушнір ІЕ, Чернова ВМ, Соломенцева ТА, Шапкін АС. Порушення функціонального стану ендотелію та його роль у патогенезі гастроезофагеальної рефлюксної хвороби в поєднанні з ішемічною хворобою серця. *Сучас. гастроентерологія.* 2016;5(91):9-14.

49. Кушнір ІЕ, Фадєєнко ГД, Гальчїнська ВЮ, Єфімова НВ, Чернова ВМ. Патогенетичні аспекти розвитку гастроезофагеальної рефлюксної хвороби в поєднанні з ішемічною хворобою серця. *Сучас. гастроентерологія.* 2015;6(86):20-6.

50. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology.* 2017 Apr;152(5):1014-22.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.018

51. Abraham NS, Noseworthy PA, Inselman J, Herrin J, Yao X, Sangaralingham LR, et al. Risk of Gastrointestinal Bleeding Increases With Combinations of Antithrombotic Agents and Patient Age. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Feb;18(2):337-46.e19. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.05.017

52. Плачетка ДР, винахідник; 1414 Raleigh Road, Suite 400, Chapel Hill, NC 27517, United States of America (US), патентовласник. Спосіб лікування із контрольованим дозуванням клопідогрелю і інгібуванням шлункової кислоти. Патент України № 115315. 2017 Жовт 25.

53. Plachetka JR, inventor; Pozen Inc., Chapel Hill, NC (US), assignee. Compositions and methods for delivery of omeprazole plus ace-tylsalicylic acid. United States Patent US 9,539,214 B2. 2017 Jan 10.

54. Plachetka JR, inventor; Genus lifesciences inc., Allentown, PA (US), assignee. Controlled dosing of clopidogrel with gastric acid inhibition therapies. United States Patent US 2019 / 0030008 A1. 2019 Jan 31.

55. Палій ІГ, Заїка СВ, Янковецька АГ. Ураження шлунково-кишкового тракту у хворих із патологією серцево-судинної системи, які приймають ацетилсаліцилову кислоту: синдромальна діагностика та можливі шляхи корекції. Сучасна гастроентерологія. 2018;1(99):29-38.

56. Gilchrist IC. Gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention: Not just a short-term complication but a long-term marker of mortality risk. Catheter Cardiovasc Interv. 2020 Apr 1;95(5):E146-E147. DOI: 10.1002/ccd.28680

57. Kwok CS, Sirker A, Farmer AD, Kontopantelis E, Potts J, Ayyaz Ul Haq M, et al. In-hospital gastrointestinal bleeding following percutaneous coronary intervention. Catheter Cardiovasc Interv. 2020 Jan;95(1):109-17. DOI: 10.1002/ccd.28222

58. Шаповаленко ІС. Особливості перебігу ішемічної хвороби серця у осіб похилого та старечого віку в залежності від наявності факторів кардіоваскулярного ризику [автореферат]. Київ; 2019. 26 с.

59. Berezin AE, Berezin AA. Adverse Cardiac Remodelling after Acute Myocardial Infarction: Old and New Biomarkers. Dis Markers. 2020 Jun 12;2020:1215802. DOI: 10.1155/2020/1215802

60. Каплан ПО, Ханюков ОА, Останіна ТГ. Ведення хворого з гострим коронарним синдромом : навч.-метод. посіб. Дніпропетровськ; 2015. 120 с.

61. Ситар ЛЛ, Ніжна ЯВ, винахідники; Держ. установа «Нац. ін-т серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова Нац. акад. мед. наук України», патентовласник. Спосіб лікування шлунково-кишкових кровотеч у хворих

після операцій з приводу аневризми аорти. Патент України № 111449. 2016 Квіт 25.

62. Ніжна ЯВ, Мазуренко ОП, винахідники; Держ. установа «Нац. ін-т серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова Нац. акад. мед. наук України», патентовласник. Спосіб профілактики виникнення шлунково-кишкових кровотеч під час операцій у хворих з приводу аневризми аорти. Патент України № 111450. 2016 Квіт 25.

63. Cavallo MG, Rozzilli P, Thorpe R. Cytokines and autoimmunity. *Clin Exp Immunol.* 1994;96(1):1-7. DOI: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb06220.x

64. Howlett M, Judd LM, Jenkins B, La Gruta NL, Grail D, Ernst M, et al. Differential regulation of gastric tumor growth by cytokines that signal exclusively through the coreceptor gp130. *Gastroenterology.* 2005;129(3):1005-18. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.06.068

65. Нікітін ЄВ, Чабан ТВ, Сервецький СК. Сучасні уявлення про систему цитокінів. *Інфекц. хвороби.* 2007;2:108-11.

66. Кузнецова ЛВ, Бабаджан ВД, Харченко НВ, Прилуцький ОС, Гарник ТП, Пілецький АМ, та ін. Імунологія : підруч. Вінниця: ТОВ «Меркьюрі Поділля»; 2013. 565 с.

67. Howlett M, Giraud AS, Lescesen H, Jackson CB, Kalantzis A, Van Driel IR, et al. The interleukin-6 family cytokine interleukin-11 regulates homeostatic epithelial cell turnover and promotes gastric tumor development. *Gastroenterology.* 2009 Mar;136(3):967-77. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.003

68. Біловол ОМ, Кравчун ПГ, Бабаджан ВД, Кузнецова ЛВ, Циганенко АЯ, Савченко ВМ, та ін. Клінічна імунологія та алергологія : навч. посіб. Харків: Гриф; 2011. 550 с.

69. Дзяк ГВ, Перцева ТО, Кузьміна АП, Потабашній ВА, Десятерик ВІ. Методологічні підходи до оцінки імунного статусу : навч. посіб. для

позааудитор. роботи лікаря-інтерна, I-II ч. Кривий Ріг : ФО-П Чернявський Д.О.; 2014. 208 с.

70. Циммерман ЯС. Эволюция стратегии и тактики лечения *Helicobacter pylori*-зависимых заболеваний (по материалам консенсусов «Маастрихт-1-3»; 1996-2005). *Клин. медицина*. 2009;8:9-14.

71. Sasidharan S, Uyub AM. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among asymptomatic healthy blood donors in Northern Peninsular Malaysia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009 Apr;103(4):395-8. DOI: 10.1016/j.trstmh.2008.11.021

72. Cao Y, Li R, Zhang F, Guo Z, Tuo S, Li Y. Correlation between angiopoietin-like proteins in inflammatory mediators in peripheral blood and severity of coronary arterial lesion in patients with acute myocardial infarction. *Exp Ther Med*. 2019 May;17(5):3495-500. DOI: 10.3892/etm.2019.7386

73. Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Gal TB, Lund LH, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019 May;21(5):553-76. DOI: 10.1002/ejhf.1461

74. Thondapu V, Bourantas CV, Foin N, Jang IK, Serruys PW, Barlis P. Biomechanical stress in coronary atherosclerosis: Emerging insights from computational modelling. *Eur Heart J*. 2017;38:81-92.

75. Cohen N, Brzezinski RY, Ehrenwald M, Shapira I, Zeltser D, Berliner S, et al. Familial history of heart disease and increased risk for elevated troponin in apparently healthy individuals. *Clin Cardiol*. 2019 Aug;42(8):760-7. DOI: 10.1002/clc.23214

76. Дерев'янюк ВО, Сидорова НМ, Куц ТВ, Третяк ДД, Хоменко ІВ. Якість ведення пацієнтів в перший рік після гострого коронарного синдрому без елевації сегменту ST на електрокардіограмі та причини шлунково-

кишкових кровотеч у цей період. Сучасні аспекти військової медицини. 2021;28(1):112-123.

77. Веремчук СФ, Маруняк СР, Дзюба ДО, Лоскутов ОА. Рівні сироваткового С-реактивного білка та інтерлейкіну-6, як предикторов тяжкості перебігу гострого коронарного синдрому. Акт. пробл. сучас. медицини. 2018;18(Вип. 3(63):39-43.

78. Berezin AE. Circulating Biomarkers in Heart Failure. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1067:89-108. DOI: 10.1007/5584_2017_140

79. Cheng M, An S, Li J. Identifying key genes associated with acute myocardial infarction. *Medicine (Baltimore).* 2017 Oct;96(42):e7741. DOI: 10.1097/MD.00000000000007741

80. Лоскутов ОА, Веремчук СФ, Дзюба ДО, Дружина ОМ, Хохлов АВ, Маруняк СР, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (UA), патентовласник. Спосіб прогностичного визначення тяжкості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому. Патент України № UA 121355. 2020 Трав 12.

81. Berezin AE. Circulating biomarkers in heart failure: diagnostic and prognostic importance. *J Lab Precis Med* 2018;3:36. DOI: 10.21037/jlpm.2018.03.13

82. Welsh P, Preiss D, Hayward C, Shah AS, McAllister D, Briggs A, et al. Cardiac troponin T and troponin I in the general Population. *Circulation.* 2019 Jun 11;139(24):2754-64. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038529

83. Kaplan H, Thompson RC, Trumble BC, Wann LS, Allam AH, Beheim B, et al. Coronary atherosclerosis in indigenous South American Tsimane: A cross-sectional cohort study. *Lancet.* 2017;389:1730-9.

84. Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *Lancet.* 2017;389:197-210.

85. Baines CP. How and when do myocytes die during ischemia and reperfusion: the late phase. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2011 Sep-Dec;16(3-4):239-43. DOI: 10.1177/1074248411407769

86. Sinning C, Kempf T, Schwarzl M, Lanfermann S, Ojeda F, Schnabel RB, et al. Biomarkers for characterization of heart failure – Distinction of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2017 Jan 15;227:272-7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.110

87. Thanapirom K, Ridditid W, Rerknimitr R, Thungsuk R, Noophun P, Wongjitrat C, et al. Outcome of acute upper gastrointestinal bleeding in patients with coronary artery disease: a matched case-control study. *Saudi J Gastroenterol.* 2016 May-Jun;22(3):203-7. DOI: 10.4103/1319-3767.182452

88. Стадник СМ. Серцеві тропоніни в клінічній практиці. *Медицина невідкладних станів.* 2020;16(1):45-51.

89. Велигоцький ММ, Комарчук ВВ, Трушин ОС, Комарчук ЄВ, Горбуліч ОВ, Арутюнов СЕ, та ін. Хірургічне лікування ускладненої виразкової хвороби у поєднанні з гастроезофагеальним і дуоденогастральним рефлюксами. *Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту.* 2017;1(Ч. 1, 21):15-20.

90. Трофімов МВ, Кришень ВП, Мунтян СО. Лікувальна тактика при шлунково-кишковій кровотечі виразкового генезу. *Клініч. хірургія.* 2016;9:11-3.

91. Sood R, Mancinetti M, Betticher D, Cantin B, Ebnetter A. Management of bleeding in palliative care patients in the general internal medicine ward: a systematic review. *Ann Med Surg (Lond).* 2019 Dec 18;50:14-23. DOI: 10.1016/j.amsu.2019.12.002

92. Oakland K, Chadwick G, East JE, Guy R, Humphries A, Jairath V, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines

from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2019;68(5):776-89. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317807

93. Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ*. 2019;25(364):1536. DOI: 10.1136/bmj.1536

94. Петрушенко ВВ, Гребенюк ДІ. Лікувальна тактика при гастродуоденальних кровотечах виразкового генезу. *Шпит. хірургія*. 2014;1:55-7.

95. Rácz I, Szalai M, Dancs N, Kárász T, Szabó A, Csöndes M, et al. Pantoprazole before endoscopy in patients with gastroduodenal ulcer bleeding: Does the duration of infusion and ulcer location influence the effects? *Gastroenterol Res Pract*. 2012;561207. DOI: 10.1155/2012/561207

96. Laine L. Blood transfusion for gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368(1):75-6. DOI: 10.1056/NEJMe1212009

97. Одарченко СП. Сучасні діагностичні та лікувально-тактичні підходи при шлункових кровотечах. *Хірургія України*. 2015;3:56-63.

98. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2017 Jan;66(1):6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288

99. Ковальчук ЛЯ, Шепетько ЄМ, Шапринський ВО, Іващук ОІ, Нікішаєв ВІ. Інноваційні технології хірургічного лікування гострих шлунково-кишкових кровотеч. Київ: Фенікс; 2014. 424 с.

100. Шепетько ЄМ. Інноваційні технології хірургічного лікування гострих шлунково-кишкових кровотеч. *Здоров'я України*. 2018;2(32):16-7.

101. Дзюбановський ІЯ, Луговий ОБ, Гнатюк МС. Вибір терміну операції при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки, ускладненій кровотечею. *Хірургія України*. 2002;5:12-4.

102. Петрушенко ВВ, Гребенюк ДІ. Лікувальна тактика при гастродуоденальних кровотечах виразкового генезу. Шпит. хірургія. 2014;1:55-7.

103. Фадеевко ГД, Соломенцева ТА. Выбор тактики лечения пациентов с риском кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Сучас. гастроентерологія. 2016;4(90):43-8.

104. Іващук ОІ, Малишевський Ю. Алгоритм хірургічної тактики при гострокровоточивій дуоденальній виразці у пацієнтів літнього та старечого віку залежно від наявності гелікобактерної інвазії. Шпит. хірургія. 2011;4:60-5.

105. Запорожан СЙ. Резекційні методи хворих з гастродуоденальними виразками, ускладненими кровотечею. Шпит. хірургія. 2013;4:10-4.

106. Дзюбановський ІЯ. Органозберігаючі та органощадні превентивні операційні втручання у хворих із виразковими гастродуоденальними кровотечами. Вісн. наук. досліджень. 2014;3:51-3.

107. Мунтян СО, Сахно АМ, Шадрін ІС, винахідники; Клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги, вул. Свердлова, 65, м. Дніпропетровськ, 49008, (UA), патентовласник. Спосіб пілородуоденопластики з тампонуванням при кровотечі із виразки задньої стінки пілородуоденальної зони. Патент України № 98208. 2012 Квіт 25.

108. Budimir I, Stojšavljević S, Baršić N, Bišćanin A, Mirošević G, Bohnec S, et al. Scoring systems for peptic ulcer bleeding: Which one to use? World J Gastroenterol. 2017;23(41):7450-8. DOI: 10.3748/wjg.v23.i41.7450

109. Rockall TA, Logan FA, Devlin HB. Risk assessment after acute upper gastrointestinal bleeding. Northfield and the steering committee and members the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. 1996;(38):316-321.

110. Saeed ZA, Ramirez FC, Hepps KS. Prospective validation of the Baylor bleeding score for predicting the likelihood of rebleeding after endoscopic hemostasis of peptic ulcers. *Gastrointestinal endoscopy*. 1995;41(6):561-565.

111. Lehr R. Sixteen S-squared over D-squared: a relation for crude sample size estimates. *Stat Med*. 1992;11(8):1099-1102. doi:10.1002/sim.478011081

112. Šimundić AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC*. 2009 Jan 20;19(4):203-11. eCollection 2009 Jan.

113. Ланг ТА, Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. 2-е издание; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2016. 480 с.

114. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа-Сфера, 2006. 312 с.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Трофимов НВ, Крышень ВП, Баранник СИ, Чухриенко АВ, Чабаненко ГН, Гайтеров АН. Клинико-статистические аспекты течения желудочно-кишечных кровотечений у больных с патологией сердечно-сосудистой системы. Медичні перспективи. 2019;1:35-39. doi.org/10.26641/2307-0404.2019.1.162176 (дисертантом особисто здійснено аналіз науково-медичної інформації, проаналізовано та систематизовано клінічні дані, сформульовано висновки)
2. Трофимов НВ, Крышень ВП, Чухриенко АВ, Лященко ПВ. Хирургическая тактика при лечении желудочно-кишечных кровотечений язвенной этиологии у больных патологией сердечно-сосудистой системы. Харківська хірургічна школа. 2019;5-6:16-20. doi.org/10.37699/2308-7005.5-6.2019.0 (дисертантом запропонована ідея, розроблено методологічні основи, зібрано, проаналізовано дані)
3. Trofimov M, Kryshen V, Kudryavtseva V, Chukhriienko A, Lyaschenko P, Gaponov I. Clinical features of gastrointestinal ulcerative bleeding in elderly patients complicated by cardio-vascular pathology. Wiadomości Lekarskie. 2021;2:202-206. DOI: 10.36740/WLek202102105 (дисертантом зібрано дані, розроблено методологічні основи, написано висновки)
4. Трофімов МВ, Кришень ВП, Чухрієнко АВ. Особливості динаміки рівня гострофазного С-реактивного білка і його зв'язок з імунною системою організму у пацієнтів з виразковою шлунково-кишковою кровотечею з супутньою серцево-судинною патологією. Клінічна хірургія. 2021;88(3/4):35-39. DOI: 10.26779/2522-1396.2021.3-4.35 (дисертанту належить ідея, опрацьована література з даної тематики, зібрано та проаналізовано дані, написано результати та висновки).

5. Чухрієнко АВ, Трофімов МВ. Особливості динаміки гострофазного С-реактивного білка і показників імунної системи організму та їх зв'язок з клінічною картиною у пацієнтів похилого віку з виразковими шлунково-кишковими кровотечами. Харківська хірургічна школа. 2021;5-6:41-47. doi.org/10.37699/2308-7005.5-6.2021.09 (дисертант зібрав та проаналізував клінічні дані, написав результати дослідження та висновки)
6. Trofimov NV, Chukhriienko AV, Barannyk SI, Kudryavtseva VY. Features of the body's immune system markers dynamics in elderly patients with ulcerative gastrointestinal bleeding complicated by cardiovascular system pathology. *Azerbaijan Tibb Jurnalinda*. 2021;4:109-116. DOI: 10.34921/amj.2021.4.016 (дисертант запропонував ідею публікації, брав участь у проведенні дослідження, написав результати та висновки, процював з перекладом)
7. Trofimov M, Kryshen V, Dytyatkovska Ye, Barannik S, Kravets O, Chukhriienko A, Kosynskyi O. Indicators of the cell-mediated immunity in surgical patients with gastroduodenal ulcers complicated by bleeding. *Wiadomości Lekarskie*. 2022;LXXV(1/1):107-111. DOI: 10.36740/WLek202201120 (дисертантом зібрано та проаналізовано дані, написано висновки)

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертаційної роботи

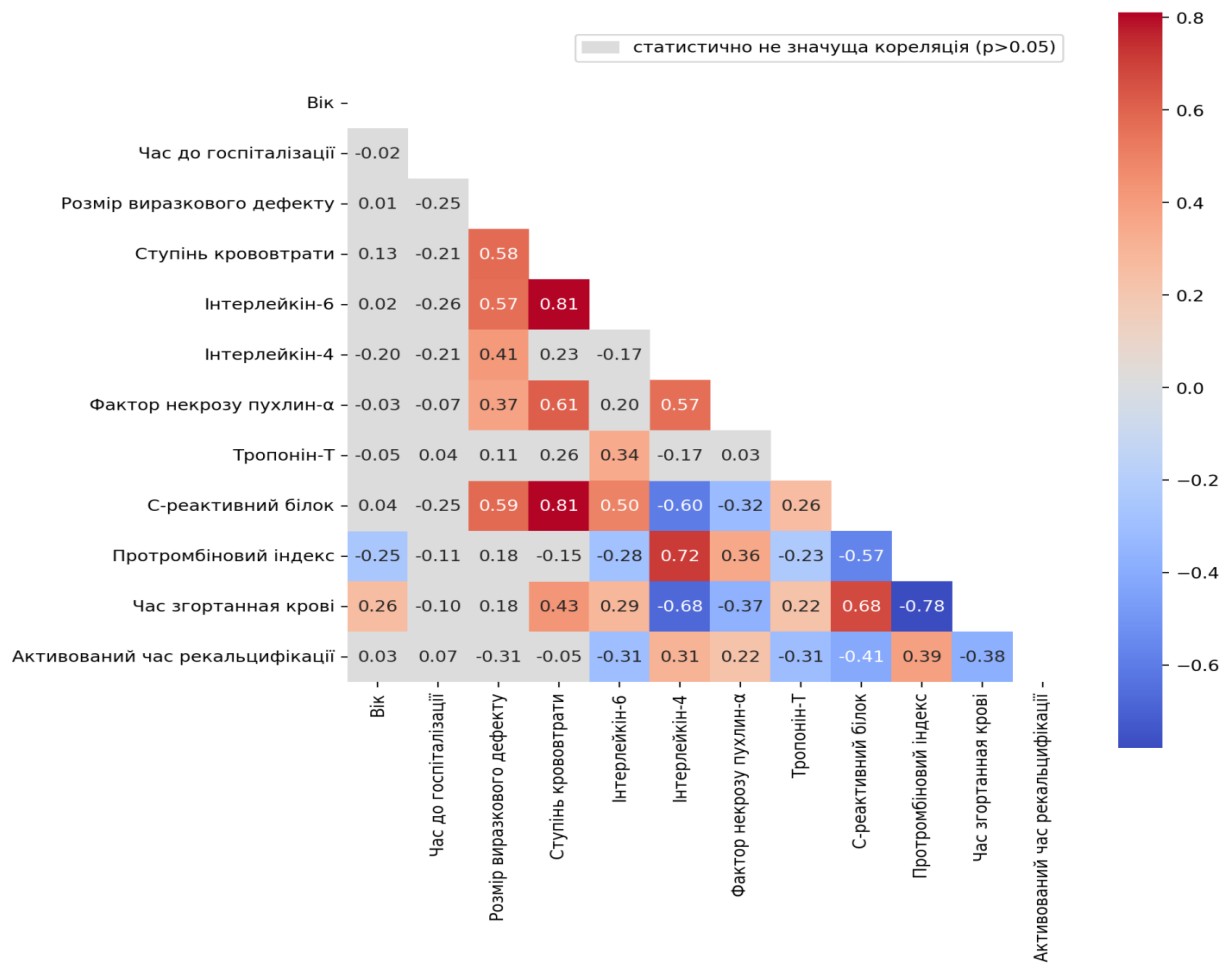
1. Трофимов НВ, Крышень ВП, Задорожный ВВ, Кузнецов ГЭ, Тарабаров СА, Чухриенко АВ. Клинический случай язвенной болезни луковицы двенадцатиперстной кишки, осложнившейся кровотечением. XI симпозиум «Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія». Курорт Коблево, 19–20 вересня 2019:60-61.
2. Trofimov N, Chukhriienko A. Cytokines sanguines-marqueurs non invasifs de la gravité des saignements gastro-intestinaux de la gendes saignements gastro-intestinaux de la genése de l'ulcère. The XXXI International Science Conference «Trends in the development of modern scientific», Vancouver, Canada, June 22 – 25, 2021:247-253.
3. Трофімов МВ, Чухрієнко АВ. Взаємозв'язок показників імунної системи організму у пацієнтів літнього віку з виразковими шлунково-кишковими кровотечами. IV International Scientific and Practical Conference Recent Scientific Investigation. Oslo, Norway, December 11-12, 2021:341-347.
4. Trofimov M, Kryshen V, Chukrienko A. Clinical statistical aspects and surgical tactics of patients with gastroduodenal ulcer bleeding (усна онлайн-доповідь). XXIV Annual Meeting. Genoa, Italy, June, 28–29, 2022.
5. Трофімов МВ, Кришень ВП, Чухрієнко АВ, винахідники. Спосіб хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу шлунка. Патент на корисну модель № 139011 Україна, 2019. (Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, вона є співвласницею ідеї способу, формулювання формули винаходу та впровадження в практичну роботу).

ДОДАТОК В

Дослідження наявності рангового кореляційного зв'язку між:

- ❖ Віком і часом згортання крові ($r_s=0,26$, $p=0,017$);
- ❖ Віком і протромбіновим індексом ($r_s=-0,25$, $p=0,022$);
- ❖ Рівнем ІЛ-6 і часом згортання крові ($r_s=0,29$, $p=0,008$);
- ❖ Рівнем ІЛ-6 і протромбіновим індексом ($r_s=-0,28$, $p=0,008$);
- ❖ Рівнем ІЛ-6 і активованим часом рекальцифікації ($r_s=-0,31$, $p=0,004$);
- ❖ Рівнем ІЛ-6 і рівнем тропоніну-Т ($r_s=0,34$, $p=0,001$);
- ❖ Рівнем ІЛ-6 і рівнем СРБ ($r_s=0,50$, $p<0,001$);
- ❖ Рівнем ФНП- α і рівнем ІЛ-4 ($r_s=0,57$, $p<0,001$);
- ❖ Рівнем ФНП- α і часом згортання крові ($r_s=-0,37$, $p<0,001$);
- ❖ Рівнем ФНП- α і протромбіновим індексом ($r_s=0,36$, $p<0,001$);
- ❖ Рівнем ФНП- α і активованим часом рекальцифікації ($r_s=0,22$, $p=0,042$);
- ❖ Рівнем ФНП- α і рівнем СРБ ($r_s=-0,32$, $p=0,003$);
- ❖ Рівнем ІЛ-4 і часом згортання крові ($r_s=-0,68$, $p<0,001$);
- ❖ Рівнем ІЛ-4 і протромбіновим індексом ($r_s=0,72$, $p<0,001$);
- ❖ Рівнем ІЛ-4 і активованим часом рекальцифікації ($r_s=0,31$, $p=0,004$);
- ❖ Рівнем ІЛ-4 і рівнем СРБ ($r_s=-0,60$, $p<0,001$);
- ❖ Часом згортання крові і протромбіновим індексом ($r_s=-0,78$, $p<0,001$);
- ❖ Часом згортання крові і активованим часом рекальцифікації ($r_s=-0,38$, $p<0,001$);
- ❖ Часом згортання крові і рівнем тропоніну-Т ($r_s=0,22$, $p=0,042$);
- ❖ Часом згортання крові і рівнем СРБ ($r_s=0,68$, $p<0,001$);
- ❖ Протромбіновим індексом і активованим часом рекальцифікації ($r_s=0,39$, $p<0,001$);
- ❖ Протромбіновим індексом і рівнем тропоніну-Т ($r_s=-0,23$, $p=0,034$);
- ❖ Протромбіновим індексом і рівнем СРБ ($r_s=-0,57$, $p<0,001$);
- ❖ Активованим часом рекальцифікації і рівнем тропоніну-Т ($r_s=-0,31$, $p=0,004$);

- ❖ Активованим часом рекальцифікації і рівнем СРБ ($r_s=-0,41$, $p<0,001$);
- ❖ Рівнем тропоніну-Т і рівнем СРБ ($r_s=0,26$, $p=0,016$).



Матриця рангової кореляції показників у пацієнтів.

Примітка: сірим кольором позначено статистично не значущі кореляційні зв'язки ($p>0,05$)

ДОДАТОК Г

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КНЦ «КЛІМД» ДМР
В.Г. Корпусенко
«12» _____ 2021 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження** – розробка та впровадження способу хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу шлунка у пацієнтів похилого віку.
2. **Ким і коли запропонований** – Міністерство охорони здоров'я України, автори: Трофімов М.В., Кришень В.П., Чухрієнко А.В.
3. **Джерело інформації** - Трофімов М.В., Кришень В.П., Чухрієнко А.В. Спосіб хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу шлунка (Патент на корисну модель №139011)
4. **Де та коли впроваджено** – Комунальне некомерційне підприємство «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради, хірургічне відділення №2.
5. **Результати застосування методу** за період з 20.01.2021-10.11.2021 рр.:
 - позитивні (кількість спостережень) – 7
 - невизначені (кількість спостережень) - 1
 - негативні (кількість спостережень) – 0.
6. **Ефективність впровадження** – поліпшення ефективності та оперативності при обтяженні стану супутньою патологією серцево-судинної системи без порушення кровотоку магістральних судин та їхніх гілок, зниження рівня післяопераційних ускладнень.
7. **Зауваження та пропозиції:** ефективний спосіб, який забезпечує обачливе обирання методики і тактики хірургічного втручання, не потребує складної апаратури та матеріалів, спеціальної підготовки медичного персоналу і може бути використаний в умовах хірургічного відділення загального профілю.

Завідувач хірургічного

відділення №2

«12» _____ 2021 р.

 Галина ЧАБАНЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
Дніпровської клінічної лікарні
на залізничному транспорті
філії «Центр охорони здоров'я»
ПАТ «Укрзалізниця»
С.М. Поголов
« 11 » 2021 р.

№ 01-17 / 1318
15.11.2021 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження** – розробка та впровадження способу хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу шлунка у пацієнтів похилого віку.
2. **Ким і коли запропонований** – автори: Трофімов М.В., Кришень В.П., Чухрієнко А.В., дата подання заявки: 18.06.2019 р., дата набуття чинності права на корисну модель: 10.12.2019 р.
3. **Джерело інформації** - Трофімов М.В., Кришень В.П., Чухрієнко А.В. Спосіб хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу шлунка (Патент на корисну модель №139011)
4. **Де та коли впроваджено** – Дніпровська клінічна лікарня на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця», відділення хірургічного профілю.
5. **Результати застосування** методу за період з 20.01.2021-10.11.2021 рр.:
 - позитивні (кількість спостережень) – 5
 - невизначені (кількість спостережень) - 1
 - негативні (кількість спостережень) – 0.
6. **Ефективність впровадження** – поліпшення ефективності та оперативності при обтяженні стану супутньою патологією серцево-судинної системи без порушення кровотоку магістральних судин та їхніх гілок, зниження рівня післяопераційних ускладнень.
7. **Зауваження та пропозиції:** ефективний спосіб, який забезпечує обчислюване обирання методики і тактики хірургічного втручання, не потребує складної апаратури та матеріалів, і може бути використаний в умовах хірургічного відділення загального профілю.

Завідувач хірургічного
відділення

« 11 » 11 2021 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

Комунального некомерційного

підприємства «Міська клінічна

лікарня №6» Дніпровської міської ради

В.І. Чорний

№ 15» 11 2021 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження** – розробка та впровадження способу хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу шлунка у пацієнтів похилого віку.
2. **Ким і коли запропонований** – автори: Трофімов М.В., Кришень В.П., Чухрієнко А.В., дата подання заявки: 18.06.2019р., дата набуття чинності права на корисну модель: 10.12.2019 р.
3. **Джерело інформації** - Трофімов М.В., Кришень В.П., Чухрієнко А.В. Спосіб хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу шлунка (Патент на корисну модель №139011)
4. **Де та коли впроваджено** – Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня №6» Дніпровської міської ради, відділення хірургічного профілю.
5. **Результати застосування** методу за період з 20.01.2021-10.11.2021 рр.:
 - позитивні (кількість спостережень) – 4
 - невизначені (кількість спостережень) - 1
 - негативні (кількість спостережень) – 0.
6. **Ефективність впровадження** – поліпшення ефективності та оперативності при обтяженні стану супутньою патологією серцево-судинної системи без порушення кровотоку магістральних судин та їхніх гілок, зниження рівня післяопераційних ускладнень.
7. **Зауваження та пропозиції:** ефективний спосіб, який забезпечує обачтливє обирання методики і тактики хірургічного втручання, не потребує складної апаратури та матеріалів, спеціальної підготовки медичного персоналу і може бути використаний в умовах хірургічного відділення загального профілю.

Завідувач хірургічного

відділення

« 15 » 11 2021 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
 ДЗ «Спеціалізована багатопрофільна
 лікарня №1 МОЗ України»
 В. І. Яковенко
 81 2021 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження** – розробка та впровадження способу хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу шлунка у пацієнтів похилого віку.
2. **Ким і коли запропонований** – автори: Трофімов М.В., Кришень В.П., Чухрієнко А.В., дата подання заявки: 18.06.2019 р., дата набуття чинності права на корисну модель: 10.12.2019 р.
3. **Джерело інформації** - Трофімов М.В., Кришень В.П., Чухрієнко А.В. Спосіб хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу шлунка (Патент на корисну модель №139011)
4. **Де та коли впроваджено** – ДЗ «Спеціалізована багатопрофільна лікарня №1 МОЗ України», відділення хірургічного профілю.
5. **Результати застосування** методу за період з 20.01.2021-10.11.2021 рр.:
 - позитивні (кількість спостережень) – 6
 - невизначені (кількість спостережень) - 1
 - негативні (кількість спостережень) – 0.

6. Ефективність впровадження – поліпшення ефективності та оперативності при обтяженні стану супутньою патологією серцево-судинної системи без порушення кровотоку магістральних судин та їхніх гілок, зниження рівня післяопераційних ускладнень.

7. Зауваження та пропозиції: ефективний спосіб, який забезпечує обачливе обирання методики і тактики хірургічного втручання, не потребує складної апаратури та матеріалів, спеціальної підготовки медичного персоналу і може бути використаний в умовах хірургічного відділення загального профілю.

Завідувач хірургічного

відділення

«15» 81 2021 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о головного лікаря

Комунальне підприємство

«Криворізька міська клінічна лікарня №2»

Криворізької міської ради

О.В. Климович

2021 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження** – розробка та впровадження способу хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу шлунка у пацієнтів похилого віку.
2. **Ким і коли запропонований** – автори: Трофімов М.В., Кришень В.П., Чухрієнко А.В., дата подання заявки: 18.06.2019 р., дата набуття чинності права на корисну модель: 10.12.2019 р.
3. **Джерело інформації** - Трофімов М.В., Кришень В.П., Чухрієнко А.В. Спосіб хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу шлунка (Патент на корисну модель №139011)
4. **Де та коли впроваджено** – Комунальне підприємство «Криворізька міська клінічна лікарня №2» Криворізької міської ради», відділення хірургічного профілю.
5. **Результати застосування** методу за період з 20.01.2021-10.11.2021 рр.:
 - позитивні (кількість спостережень) – 9
 - невизначені (кількість спостережень) - 1
 - негативні (кількість спостережень) – 0.

6. Ефективність впровадження – поліпшення ефективності та оперативності при обтяженні стану супутньою патологією серцево-судинної системи без порушення кровотоку магістральних судин та їхніх гілок, зниження рівня післяопераційних ускладнень.

7. Зауваження та пропозиції: ефективний спосіб, який забезпечує обчашливе обирання методики і тактики хірургічного втручання, не потребує складної апаратури та матеріалів, і може бути використаний в умовах хірургічного відділення загального профілю.

Завідувач хірургічного

відділення

« 15 » 11 20 21 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КП «ДОКЛ ім. Мечникова» ДОР»

С. А. Риженко

« 15 » 11 2021 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження** – розробка та впровадження способу хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу шлунка у пацієнтів похилого віку.
2. **Ким і коли запропонований** – автори: Трофімов М.В., Кришень В.П., Чухрієнко А.В., дата подання заявки: 18.06.2019.р., дата набуття чинності права на корисну модель: 10.12.2019 р.
3. **Джерело інформації** - Трофімов М.В., Кришень В.П., Чухрієнко А.В. Спосіб хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу шлунка (Патент на корисну модель №139011)
4. **Де та коли впроваджено** – КП «ДОКЛ ім. Мечникова» ДОР», відділення хірургічного профілю.
5. **Результати застосування методу** за період з 20.01.2021-10.11.2021 рр.:
 - позитивні (кількість спостережень) – 8
 - невизначені (кількість спостережень) - 1
 - негативні (кількість спостережень) – 0.

6. Ефективність впровадження – поліпшення ефективності та оперативності при обтяженні стану супутньою патологією серцево-судинної системи без порушення кровотоку магістральних судин та їхніх гілок, зниження рівня післяопераційних ускладнень.

7. Зауваження та пропозиції: ефективний спосіб, який забезпечує об'єктивне обирання методики і тактики хірургічного втручання, не потребує складної апаратури та матеріалів, спеціальної підготовки медичного персоналу і може бути використаний в умовах хірургічного відділення загального профілю.

Завідувач хірургічного

відділення

« 15 » 11 2021 р.



(11) **139011**(19) **UA**(51) МПК (2019.01)
A61B 17/88 (2006.01)
A61B 17/03 (2006.01)
A61B 17/00

(21) Номер заявки: **u 2019 06812**

(22) Дата подання заявки: **18.06.2019**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.12.2019**

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **10.12.2019, Бюл. № 23**

(72) Винахідники:
Трофімов Микола Володимирович, UA,
Кришень Валерій Павлович, UA,
Чухрієнко Алла Вікторівна, UA

(73) Власники:
Трофімов Микола Володимирович,
просп. Гагаріна, 99, кв. 112, м. Дніпро, 49010, UA,
Кришень Валерій Павлович,
вул. Володимира Мономаха, 29, кв. 69, м. Дніпро, 49000, UA,
Чухрієнко Алла Вікторівна,
вул. Гідропаркова, 17, кв. 34, м. Дніпро, 49018, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ КРОВОТОЧИВОЇ ВИРАЗКИ ПІЛОРОБУЛЬБАРНОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКА

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу шлунка, що включає лапаротомію, мобілізацію органа, доступ до виразки, її розкриття, визначення локалізації кровотечі, тампонаду, з використанням вільного клаптя, та ушивання дефекту, який відрізняється тим, що додатково, після лапаротомії, розкривають сумку сальника, мобілізують задню стінку шлунка, здійснюють гастротомію, визначають локалізацію кратера виразки з кровоточивою судиною, препарують слизову оболонку поряд з кратером виразки, тампонаду надають шляхом однобічного відсепарування слизової з кратером виразки, з наступним накладанням підслизово-м'язових горизонтальних матрацних швів, через кратер виразки з кровоточивою судиною, або шляхом двобічного відсепарування, відповідно до стану кратера виразки, ригідності слизової та мобільності клаптя, з можливістю формування першого і другого шарів тампонади по обидва боки, а слизову оболонку прикріплюють по периферії, у кожному з випадків, відповідно.