

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ХІРУРГІЇ ТА
ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ імені О. О. ШАЛІМОВА»**

СОБКО ВАДИМ СЕРГІЙОВИЧ

УДК: 616.34-002.44:616-005.1/-08

**ЕНДОСКОПІЧНИЙ ГЕМОСТАЗ ПРИ ВИРАЗКОВИХ КРОВОТЕЧАХ У
ХВОРИХ З ГЕМОРАГІЧНИМ ШОКОМ**

14.01.03 «Хірургія»

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис
Роботу виконано в Вінницькому національному медичному університеті імені
М. І. Пирогова МОЗ України

Науковий керівник доктор медичних наук, професор
Петрушенко Вікторія Вікторівна,
Вінницький національний медичний
університет імені М. І. Пирогова МОЗ України,
завідувачка кафедри ендоскопічної
та серцево-судинної хірургії

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор,
Білянський Леонід Семенович,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
завідувач кафедри хірургії №1

доктор медичних наук, професор,
Тамм Тамара Іванівна,
Харківська медична академія
післядипломної освіти МОЗ України,
завідувачка кафедри хірургії та проктології

Захист відбудеться «13» вересня 2019 р. о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 у Державній установі «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України за адресою: 03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України за адресою: 03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30.

Автореферат розісланий «12» серпня 2019 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук



О. С. Тивончук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В структурі шлунково-кишкових кровотеч виразкові гастро-дуоденальні кровотечі займають близько 46–61% і супроводжуються високою смертністю (до 20 %) (Білянський Л. С., 2017; Lanas A., 2017). Крім того, виразкові кровотечі складають 18–23 % серед усієї ургентної патології органів черевної порожнини та ускладнюються розвитком геморагічного шоку приблизно у 26–41 % випадків (Запорожан С. Й., 2013; Кондратенко П. Г., 2014; Велигоцький М. М., 2015; Varacat F., 2016).

У лікуванні виразкових гастро-дуоденальних кровотеч крім консервативної терапії вагоме місце займають малоінвазивні ендоскопічні методи гемостазу та відкриті оперативні втручання. Існує думка, що жоден з ендоскопічних методів не має суттєвих переваг та не дає змоги досягти стійкого гемостазу. Відкриті ж оперативні втручання в більшості випадків забезпечують надійний гемостаз (Тамм Т. Я., 2002; Шепетько Є. М., 2018). Проте оперативна активність при виразкових гастро-дуоденальних кровотечениях в розвинутих країнах складає 1,5–4 % і має тенденцію до зниження. При цьому загальна летальність в даній групі хворих не перевищує 0,5–2 % (Gonzalez-Gonzalez J. A., 2017). В першу чергу це є результатом широкого впровадження в практику нових ендоскопічних технологій гемостазу (Тимен Л. Я., 2013; Budimir I., 2017).

Застосування ендоскопічних методів гемостазу скорочує частоту рецидивів на 40–43 %, потребу в невідкладному хірургічному лікуванні на 34–63 %, що знижує летальність на 40–60 %, а також значно покращує економічну ефективність лікування таких пацієнтів (Laurson S. B., 2017; Cook D., 2018; Шепетько Є. М., 2018).

Важливими проблемами у лікуванні виразкових гастро-дуоденальних кровотечі є профілактика рецидиву кровотечі та досягнення стійкого гемостазу. Так, при рецидиві кровотечі загальна летальність зростає вдвічі, а післяопераційна летальність сягає 40 % (Beales I., 2017; Ebrahim R., 2017; Cook D., 2018; Шепетько Є. М., 2018).

По-новому поглянути на проблему рецидиву виразкової геморагії дозволила концепція щодо головної ролі ішемічного пошкодження в патогенезі рецидиву виразкової кровотечі, що призводить до активації процесів вільно-радикального окислення та вторинного враження тканин. У випадку масивної крововтрати та розвитку геморагічного шоку ішемічні зміни в тканинах значно прогресують і призводять до різкого зниження регенерації та розвитку ішемічних некрозів в дні виразки (Дзюбановський І. Я., 2010). Ці зміни створюють передумови для виникнення рецидиву кровотеч, який може статись в проміжку від 2 год до 12 діб (в середньому 1,5 доби) від моменту досягнення первинного гемостазу (Гостищев В. К., 2005; Індіамінов С. Й., 2010).

За даними вітчизняних науковців, у віці 20–59 років у 47 % летальних випадків причиною смерті є некомпенсований геморагічний шок, в той час як у віці старше 60 років пацієнти помирають від гострої серцево-судинної

недостатності на тлі геморагічного шоку та постінфарктного кардіосклерозу (Запорожан С. Й., 2013).

Отже, розвиток геморагічного шоку у хворих з виразковими гастро-дуоденальними кровоточами призводить до гістологічних змін, які сприяють розвитку рецидиву кровотечі; геморагічний шок є причиною смерті пацієнтів, особливо молодого віку. Постає проблема лікування хворих з геморагічним шоком на тлі виразкових гастро-дуоденальних кровотеч та вдосконалення ендоскопічних методів гемостазу з врахуванням патогістологічних змін. Тому представляється практично важливим виконання дослідження, що має за принципову задачу вирішення сформульованої проблеми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано на кафедрі ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова відповідно до плану наукового дослідження «Розробка та удосконалення нових технологій у лікуванні хірургічних хворих із шлунково-кишковими кровоточами» (номер державної реєстрації 0117U000437).

Мета та завдання дослідження. Мета дисертаційного дослідження – покращення ефективності методів ендоскопічного гемостазу у хворих з геморагічним шоком на тлі виразкових гастро-дуоденальних кровотеч.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Визначити фактори, що негативно впливають на ефективність лікування виразкових гастро-дуоденальних кровотеч в умовах розвитку геморагічного шоку;

2. В експериментальній моделі виразкової гастро-дуоденальної кровотечі, ускладненої геморагічним шоком, визначити метод ендоскопічного гемостазу, який має надійний гемостатичний ефект та найкраще коригує місцеві метаболічні зміни в періульцелярних тканинах.

3. Вдосконалити методи ендоскопічного гемостазу у хворих з геморагічним шоком на тлі виразкових гастро-дуоденальних кровотеч.

4. Розробити модель прогнозування рецидиву виразкової гастро-дуоденальної кровотечі та вибору способу лікування пацієнтів при геморагічному шоці.

Об'єкт дослідження – гастро-дуоденальні кровотечі виразкового генезу, ускладнені геморагічним шоком.

Предмет дослідження – методи ендоскопічного гемостазу та профілактики рецидиву кровотечі, прогнозування рецидиву кровотечі в умовах розвитку геморагічного шоку.

Методи дослідження: клінічні та лабораторні обстеження з метою визначення важкості крововтрати та ступеня геморагічного шоку; експериментальні методи моделювання шлунково-кишкових кровотеч; методи параметричного та непараметричного статистичного аналізу отриманих даних.

Наукова новизна одержаних результатів. Дисертаційна робота містить нове вирішення наукового завдання, що передбачає покращення результатів

ендоскопічного гемостазу у пацієнтів із геморагічним шоком на тлі виразкових гастро-дуоденальних кровотеч. У роботі було визначено та проаналізовано фактори, що несприятливо впливають на прогноз лікування таких хворих. На основі аналізу вищевказаних факторів розроблено прогностичну модель визначення ефективності терапії таких пацієнтів. У практичну діяльність модель втілена у вигляді програми «GI bleeding», що доступна на сайті кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (<http://endocvs.vn.ua/wp-content/uploads/order297>). Програма дозволяє об'єктивізувати процес визначення ризику рецидиву кровотечі та обрати оптимальну лікувальну тактику у кожного конкретного пацієнта.

З метою покращення лікування пацієнтів із геморагічним шоком на тлі виразкових гастро-дуоденальних кровотеч запропоновано метод ендоскопічної репаративно-гемостатичної ін'єкційної терапії із застосуванням плазми, збагаченої тромбоцитами. Для оцінки ефективності вказаної методики розроблено експериментальну модель шлунково-кишкової кровотечі з наступною ендоскопічною репаративно-гемостатичною ін'єкційною терапією (Патент України на корисну модель № 114893) на тлі геморагічного шоку. Вперше вивчено метаболічні порушення періульцелярних тканин в умовах розвитку геморагічного шоку в експерименті, а також методи корекції цих змін.

В клінічній частині роботи вперше вивчено репаративні та гемостатичні властивості плазми, збагаченої тромбоцитами, при періульцелярному введенні у хворих з геморагічним шоком на тлі виразкових гастро-дуоденальних кровотеч. Показано ефективність запропонованої методики при використанні в практичній діяльності.

Практичне значення одержаних результатів. В результаті проведеної роботи створено прогностичну модель визначення ефективності терапії пацієнтів із геморагічним шоком на тлі виразкових гастро-дуоденальних кровотеч та втілено її у вигляді програми «GI bleeding». Цінність програми у практичній діяльності полягає також у підборі відповідної моделі лікування пацієнта на основі аналізу введених даних. Програма може бути використана у роботі практикуючих лікарів, а також у навчально-методичному процесі кафедр хірургічного профілю.

Запропонований метод ендоскопічної репаративно-гемостатичної ін'єкційної терапії дозволяє досягти надійного гемостазу, а також коригувати метаболічні зміни періульцелярних тканин, що призводить до більш швидкого загоєння виразкових дефектів. В практичній діяльності це дозволяє знизити летальність пацієнтів із геморагічним шоком на тлі виразкових гастро-дуоденальних кровотеч, а також скоротити термін їхнього стаціонарного лікування.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчально-методичний процес кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, роботу відділення

абдомінальної хірургії, центру шлунково-кишкових кровотеч Вінницької обласної клінічної лікарні імені М. І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертант разом із науковим керівником визначив напрям, мету та завдання дослідження. Дисертантом проведено розробку основних теоретичних та практичних положень роботи, аналіз літературних джерел і патентно-інформаційний пошук. Здобувач створив експериментальну модель виразкової гастро-дуоденальної кровотечі, ускладненої геморагічним шоком, та показав ефективність запропонованої методики ендоскопічної репаративно-гемостатичної терапії.

Автором було оцінено 317 клінічних випадків виразкової кровотечі. Здобувач також приймав активну участь у клінічному обстеженні та лікуванні переважної більшості пацієнтів, самостійно проводив ендоскопічні дослідження, застосовував методики ендоскопічного гемостазу. Дисертантом самостійно виконано статистичну обробку зібраного матеріалу, проведено аналіз та інтерпретацію результатів дослідження та оформлено розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, підготовані матеріали до друку.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на V щорічній міжнародній науково-практичній конференції “Актуальні питання медицини” (м. Баку, 2016 р.), VIII симпозіумі Асоціації лікарів-ендоскопістів України “Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія” (м. Коблево, 2016 р.), II науково-практичній конференції «Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії» (м. Вінниця, 2017 р.), XIV міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених «Перший крок в науку» (м. Вінниця, 2017 р.), XII щорічному конгресі Європейських гепато-панкреато-біліарних хірургів (м. Майнц, Німеччина, 2017 р.), Світовому конгресі абдомінальних хірургів та гастроентерологів (м. Ліон, Франція, 2017 р.), XV Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018» (м. Вінниця, 2018 р.), XXVI інтернаціональному конгресі Європейської Асоціації ендоскопічної хірургії (м. Лондон, 2018 р.), X симпозіумі «Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія» (м. Коблево, 2018 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових праць, з яких 5 статей у наукових фахових виданнях України, стаття у науковому фаховому виданні України, включеному до міжнародних наукометричних баз даних, стаття у науковому виданні іншої держави, 9 тез наукових доповідей, патент на корисну модель України.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 174 сторінках і складається з анотацій, вступу, семи розділів, висновків, аналізу та узагальнення результатів дослідження, списку використаних джерел та додатків. Основний текст містить 33 таблиці та 33 рисунки. Список цитованої літератури включає 174 джерела (з них 134 латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГЕМОРАГІЧНИМ ШОКОМ НА ТЛІ ВИРАЗКОВИХ ГАСТРО-ДУОДЕНАЛЬНИХ КРОВОТЕЧ (огляд літератури)

Попри сучасні підходи до лікування, втілені у рішеннях Маастрихтської групи, частота ускладнень виразкової хвороби, зокрема кровотечі, має тенденцію до зростання. Діагностика та лікування пацієнтів із шлунково-кишковою кровотечею неможлива без виконання езофагогастродуоденоскопії. Найважливішою метою ендоскопіста є оцінка активності кровотечі та стану локального гемостазу. У 20 % хворих зупинити кровотечу не вдається, а частота рецидиву кровотечі, навіть після успішного ендоскопічного гемостазу, сягає 30–45 %. На думку багатьох дослідників, найбільш несприятливими факторами розвитку рецидиву виразкової кровотечі є ознаки геморагічного шоку на догоспітальному етапі, супутня патологія серцево-судинної системи, печінки, нирок, дисеміновані злякисні захворювання. Аналіз даних літератури показав відсутність єдиної думки щодо переваг і абсолютної надійності способів прогнозу рецидиву кровотечі. Разом з тим відкритим залишається питання вибору способу ендоскопічного гемостазу з метою зупинки виразкової гастродуоденальної кровотечі та профілактики її рецидиву.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для реалізації сформульованої мети і завдань наукового дослідження проведені експериментальні та клінічні дослідження.

Експериментальна частина дослідження. Суть запропонованої авторської методики ендоскопічної репаративно-гемостатичної ін'єкційної терапії (Патент України на корисну модель № 114893) полягає у тому, що з метою гемостазу джерело кровотечі обколюють в кількох точках фізіологічним розчином до настання гемостатичного ефекту із використанням одноразових ендоскопічних ін'єкційних пристроїв. Після цього виконують ендоскопічні ін'єкції плазми, збагаченої тромбоцитами, що готується за стандартною методикою.

Введення плазми збагаченої тромбоцитами, з одного боку, повинно створювати додатковий гідравлічний тиск на судину, що кровить, а з іншого боку, підсилювати репаративні можливості тканин за рахунок поступового локального вивільнення факторів росту та диференціації із гранул тромбоцитів.

В зв'язку із важкістю моделювання виразкової кровотечі у лабораторних тварин, труднощами у контролі об'єму крововтрати та неможливістю цілодобового спостереження за піддослідними тваринами було вирішено розділити експериментальне дослідження на дві серії – вивчення гемостатичного та репаративного ефектів при локальному введенні плазми, збагаченої тромбоцитами.

Перша частина дослідження проведена на 7 кролях. Усім лабораторним тваринам змодельовано профузну кровотечу із судин передньої та задньої

стінок шлунку. Після моделювання кровотечі передньої стінки шлунку виконували стандартну ін'єкційну гемостатичну терапію шляхом обколювання джерела кровотечі фізіологічним розчином у об'ємі, необхідним для зупинки кровотечі. Після моделювання кровотечі задньої стінки шлунку виконували стандартну ін'єкційну гемостатичну терапію шляхом обколювання джерела кровотечі фізіологічним розчином у об'ємі, необхідним для зупинки кровотечі та додатковим обколювання дефекту плазмою, збагаченою тромбоцитами (Патент України на корисну модель № 114893).

Таким чином, у групу дослідження включено 7 випадків кровотечі із судини задньої стінки шлунку, при яких проводився гемостаз із використанням аутоплазми, збагаченої тромбоцитами. У групу порівняння включено 6 випадків кровотечі із судини передньої стінки шлунку, при яких проводилась стандартна ін'єкційна гемостатична терапія.

У другий етап дослідження було включено 77 білих лабораторних щурів. У ході дослідження оцінювався вплив геморагічного шоку на метаболічні процеси періульцелярних тканин у тварин із виразкою шлунку та ефективність проведення локальної стимулюючої терапії.

Усім тваринам було змодельовано ацетатні виразки шлунку. На третю добу експерименту у 49 тварин проводили моделювання геморагічного шоку шляхом забору крові з бокової вени хвоста. Сім інтактних щурів використані для оцінки біохімічних процесів у слизовій оболонці стінки шлунку.

На четверту добу експерименту було відібрано по 7 тварин із геморагічним шоком та без геморагічного шоку. Тваринам виконували лапаротомію, вимірювання площ виразкових дефектів та біохімічні дослідження. Після цього 42 щурі, у яких було модельовано геморагічний шок, були розподілені випадковим чином на 3 дослідні групи по 14 щурів – виразка + шок (дослідна група 1); виразка + шок + локальне введення фізіологічного розчину (дослідна група 2); виразка + шок + локальне введення PRP (дослідна група 3).

У якості контрольних часових точок обрано четверту, одинадцяту та вісімнадцяту добу експерименту. Динаміка загоєння виразок оцінювалась за допомогою вимірювання площі виразкових дефектів. Також оцінювалось протікання біохімічних процесів у періульцелярних тканинах та гістологічні зміни у виразці на сьому, одинадцяту та вісімнадцяту добу експерименту.

Для оцінки стану про- та антиоксидантної системи слизової оболонки шлунку вивчали активність NADPH-оксидази та супероксиддисмутази, відповідно. Процеси вільнорадикального окиснення ліпідів оцінювали за вмістом у слизовій оболонці шлунку малонового діальдегіду, а білків – за вмістом карбонільних груп білків.

Клінічна частина дослідження. Клінічна частина дисертаційної роботи полягала у аналізі результатів лікування пацієнтів з виразковими гастро-дуоденальними кровотечами в клініці ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова на базі відділення абдомінальної хірургії Вінницької обласної

клінічної лікарні імені М. І. Пирогова з 2013 по 2017 роки. Усього проаналізовано 317 випадків.

З 317 пацієнтів 255 (80,4 %) страждали на виразкову хворобу шлунку чи дванадцятипалої кишки, у 51 (16,1 %) виявлено гострі виразки, у 11 (3,5 %) – пептичні виразки анастомозу. Геморагічний шок був відсутній у 155 випадках (48,9 %), геморагічний шок I ступеня зареєстрований у 82 випадках (25,9 %), II ступеня – у 53 пацієнтів (16,7 %), III ступеня – у 21 хворого (6,6 %) і IV ступеня – у 6 (1,9 %). Абсолютна більшість пацієнтів (n=304; 95,9 %) мала клінічно значиму супутню патологію. Найбільш поширеними нозологіями серед супутніх були: ішемічна хвороба серця (n=122; 38,5 %), метаболічна кардіоміопатія (n=59; 18,6 %), гіпертонічна хвороба (n=34; 10,7 %), порушення ритму серця (n=12; 3,8 %). Більше одного супутнього захворювання зареєстровані у 52 пацієнтів (17,2 %). Серед супутньої патології зустрічалися також ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет, цироз печінки, хронічний панкреатит, захворювання нирок. У 13 пацієнтів (4,1 %) не виявлено клінічно значимої супутньої патології. Декомпенсовані супутні захворювання були виявлені у 29 пацієнтів (9,1 %). Переважна кількість пацієнтів мала розмір виразки від 0,5 до 1,0 см (205 чоловік, 64,7 %), найрідше (18 пацієнтів, 5,6 %) зустрічались гігантські виразки розміром більше 3 см.

Усі 317 пацієнтів отримували медикаментозну терапію, яка базувалась на стандартах надання допомоги хворим із виразковими гастро-дуоденальними кровотечами. Терапія обов'язково включала в себе інгібітори протонної помпи. В переважній кількості випадків були призначені препарати пантопрозолу в дозі 40 мг двічі на добу (n=275; 86,8 %). Препарати омепразолу в дозі 40 мг двічі на добу призначались у 41 випадку (12,9 %). Езомепразол був призначений в 1 випадку (0,3 %). В переважній кількості випадків (n=266, 83,9 %) медикаментозна терапія була розпочата до первинної ендоскопії.

Для порівняльного аналізу перебігу захворювання та ефективності лікування пацієнтів із виразковими гастро-дуоденальними кровотечами в залежності від розвитку геморагічного шоку усіх пацієнтів було розділено на 2 групи. У першу групу було включено 155 пацієнтів без ознак геморагічного шоку при госпіталізації. До другої групи включено 162 пацієнта, які мали клінічні ознаки геморагічного шоку при первинному огляді.

Були вивчені показники, які зазнавали найбільших змін при рецидиві кровотечі. Досліджено результати лікування 42 пацієнтів із рецидивними виразковими кровотечами. Середній вік у цій групі склав 66 ± 15 років, що є вищим показником у порівнянні з рештою хворих ($p < 0,01$, t-критерій Стюдента). Чоловіків із рецидивними кровотечами було 34 (81 %), жінок – 8 (19 %). Частота пульсу при госпіталізації у пацієнтів групи рецидивних кровотеч склала 99 ± 11 ударів/хв (від 76 до 120 ударів/хв). Систолічний артеріальний тиск складав 97 ± 24 мм.рт.ст. (від 60 до 180 мм.рт.ст.). Діастолічний артеріальний тиск – 54 ± 14 мм.рт.ст. (від 30 до

100 мм.рт.ст.). Частота дихання пацієнтів із рецидивними кровотечами варіювала від 15 до 24 вдихів за хвилину із середнім значенням 19 ± 2 вдихи за хвилину. Усі 42 пацієнта із рецидивними кровотечами мали супутню патологію. Декомпенсованою вона була у 19 хворих (45,2 %).

Для участі у другому етапі клінічного дослідження відібрано 156 пацієнтів із геморагічним шоком на тлі виразкових гастро-дуоденальних кровотеч. Пацієнти відповідали всім критеріям включення в дослідження та не відповідали жодному з критеріїв виключення:

Критерії включення:

1. Пацієнти обох статей старше 18 років (вік 18 і більше років).
2. Підписана інформована згода для участі у дослідженні.
3. Пацієнти з клінічною картиною шлунково-кишкової кровотечі, ускладненої розвитком геморагічного шоку: індекс Альговера (шоковий індекс, відношення частоти серцевих скорочень до величини систолічного артеріального тиску) вище 1,0. У разі наявності у хворого супутньої патології, яка супроводжується брадикардією або зляканою гіпертензією, критерієм розвитку шоку є зниження систолічного артеріального тиску нижче 75 % від належного.

4. Ендоскопічно підтверджений виразковий генез кровотечі: джерелом кровотечі є гостра або хронічна виразка шлунку чи дванадцятипалої кишки, або пептична виразка гастро-ентероанастомозу.

Критерії виключення:

1. Відмова хворого від проведення ендоскопічного дослідження.
2. Гострий коронарний синдром за клінічними даними та підтверджений електрокардіографією при госпіталізації.
3. Відсутність адекватної відповіді на застосування вазоконстрикторів: систолічний артеріальний тиск нижче 70 мм.рт.ст. на тлі застосування симпатоміметиків та проведення інфузійної терапії впродовж першої години госпіталізації.

В залежності від проведеного лікування усіх пацієнтів було розподілено на групи:

- першу групу склали 32 пацієнта, яким з метою гемостазу виконували ендоскопічну аргоноплазмову коагуляцію виразки;
- до другої групи увійшли 18 пацієнтів, яким з гемостатичною метою виконали ендоскопічну ін'єкційну терапію;
- третю групу сформували 12 пацієнтів, у яких стандартна ендоскопічна ін'єкційна терапія була доповнена періульцелярним ендоскопічним введенням плазми, збагаченої тромбоцитами;
- групу порівняння склали 94 пацієнта, які отримували консервативну фармакологічну терапію згідно клінічних протоколів надання допомоги хворим із шлунково-кишковими кровотечами.

Розподіл пацієнтів у групах був рівномірним за гендерним складом, віком, ступенем крововтрати, вираженістю геморагічного шоку, характером супутньої патології, локалізацією та розмірами виразкового дефекту.

Усі 156 пацієнтів, які приймали участь у клінічному дослідженні, отримували медикаментозну терапію, що базувалась на стандартах надання допомоги хворим із виразковими гастро-дуоденальними кровотечами. Терапія обов'язково включала в себе інгібітори протонної помпи. В переважній кількості випадків (n=149; 95,5 %) медикаментозна терапія була розпочата до первинної ендоскопії.

Порівняння ефективності лікування у кожній з груп проводили на основі аналізу частоти рецидиву кровотечі, летальності, швидкості загоєння виразкового дефекту, а також тривалості перебування хворого в стаціонарі.

Усі маніпуляції в рамках клінічного дослідження виконувались після підписання письмової інформованої згоди пацієнта. З метою фіксування та подальшої обробки даних, зібраних в ході дослідження, була розроблена карта реєстрації клінічних даних пацієнта.

Ендоскопічне обстеження проводилось за допомогою апаратів Olympus та Pentax. Вимірювання розмірів та розрахунок площі виразкового дефекту проводили на першу, сьому та чотирнадцяту добу експерименту.

З метою гістологічної оцінки періульцелярних тканин з краю виразки за допомогою ендоскопічних біопсійних щипців на першу, сьому та чотирнадцяту добу було взято зразок тканини. Біоптати фіксувались у 10 % розчину формаліну впродовж щонайменше 24 годин. Окрім загальної оцінки гістологічної картини в отриманих зразках визначали кількість паличкоядерних нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів та фібробластів на одиницю площі тканини.

З метою ендоскопічного гемостазу виконували ендоскопічну ін'єкційну терапію, аргоноплазмову коагуляцію, а також гемостатично-репаративну ін'єкційну терапію за авторською методикою.

Ін'єкційний ендоскопічний гемостаз із використанням фізіологічного розчину проводили за стандартною методикою. Введення препарату виконували за допомогою одноразових ін'єкційних пристроїв виробництва Olympus. Аргоноплазмова коагуляція джерела кровотечі проводилися за стандартною методикою на аргоноплазмовому коагуляторі Söring Argo 3000.

Для приготування плазми, збагаченої тромбоцитами, у кожного пацієнта виконували забір крові із кубітальної вени в об'ємі 8 мл. Плазма, збагачена тромбоцитами, готувалася у стерильних гепаринізованих скляних пробірках, Центрифугування крові здійснювали зі швидкістю 1500 об./хв (приблизно 700g) протягом 8 хв.

Із кожного шприца забирали 0,1 мл плазми, збагаченої тромбоцитами, та проводили підрахунок кількості тромбоцитів.

З метою гемостазу джерело кровотечі обколювали в кількох точках фізіологічним розчином до настання гемостатичного ефекту із використанням одноразових ін'єкційних пристроїв виробництва Olympus. Після цього виконували ендоскопічні ін'єкції плазми, збагаченої тромбоцитами. Весь її об'єм вводився в підслизовий шар стінки шлунку в періульцелярній зоні в 5 рівновіддалених точках і розподілявся порівну між ними.

Аналіз даних статистичних карт хворих проводився за допомогою програми IBM SPSS Statistics. Достовірність відмінностей параметричних величин із нормальним розподілом оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Достовірність відмінностей непараметричних величин у великих групах оцінювали за допомогою критерію χ^2 . У невеликих групах або у випадку, коли окремі частоти були в проміжку від 6 до 20 включно, для оцінки достовірності використовували критерій χ^2 з поправкою Єйтса на безперервність.

У випадку порівняння груп із кількістю спостережень меншою ніж 20, або у випадку, коли окремі частоти були меншими або дорівнювали 5, для оцінки достовірності використовували точний двосторонній критерій Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

В ході першого етапу дослідження виявлено, що рівень гемоглобіну у першу добу експерименту достовірно знизився в середньому на 14 г/л (12 %) від вихідного рівня ($p < 0,01$, критерій χ^2 з поправкою Єйтса). У подальшому спостерігалась стійка позитивна динаміка відновлення рівня гемоглобіну. Рівень гемоглобіну на 7-му добу підвищився на 3 % відносно показника на першу добу ($p < 0,05$, критерій χ^2 з поправкою Єйтса), а на 14-у добу – на 7 % ($p < 0,01$, критерій χ^2 з поправкою Єйтса). Рівень еритроцитів також знизився у першу добу на 8 % ($p < 0,01$, критерій χ^2 з поправкою Єйтса) відносно нормальних значень, що пов'язано із моделюванням кровотечі. На 14 добу рівень еритроцитів склав 96 % від вихідного і підвищився на 5 % від показника першого дня експерименту ($p < 0,01$, критерій χ^2 з поправкою Єйтса).

Показники сатурації крові киснем не зазнавали пікових знижень впродовж усього терміну спостереження. Спостерігалось достовірне зниження сатурації крові з 98,9 до 97,7 % ($p < 0,01$, критерій χ^2 з поправкою Єйтса) на першу та другу добу експерименту. Ми пов'язали це із крововтратою при моделюванні шлунково-кишкової кровотечі.

Отримані результати свідчать про відсутність крововтрати і про надійність гемостазу.

Макроскопічно на 4 добу в усіх щурів виявлено сформовані виразкові дефекти передньої стінки шлунку овальної форми із заглибленим дном, вкритим фібринозним нальотом та характерним запальним валом (рис. 1, 2).

При мікроскопічному дослідженні на четверту добу експерименту у гістологічному матеріалі, отриманому від щурів групи порівняння була виявлена картина, що відповідає хронічній виразці шлунку.

У цій же часовій точці, у гістологічному матеріалі, отриманому від щурів із моделлю ацетатної виразки та геморагічного шоку була виявлена картина, в цілому аналогічна до такої у щурів із лише ацетатною виразкою. Проте, гістологічна картина мала ряд особливостей, характерних для тканин після розвитку геморагічного шоку: феномен запусів судин – в деяких судинах як формені елементи, так і плазма були повністю відсутні; в стінках як



Рис. 1. Фото ацетатної виразки шлунку, 4-а доба експерименту.

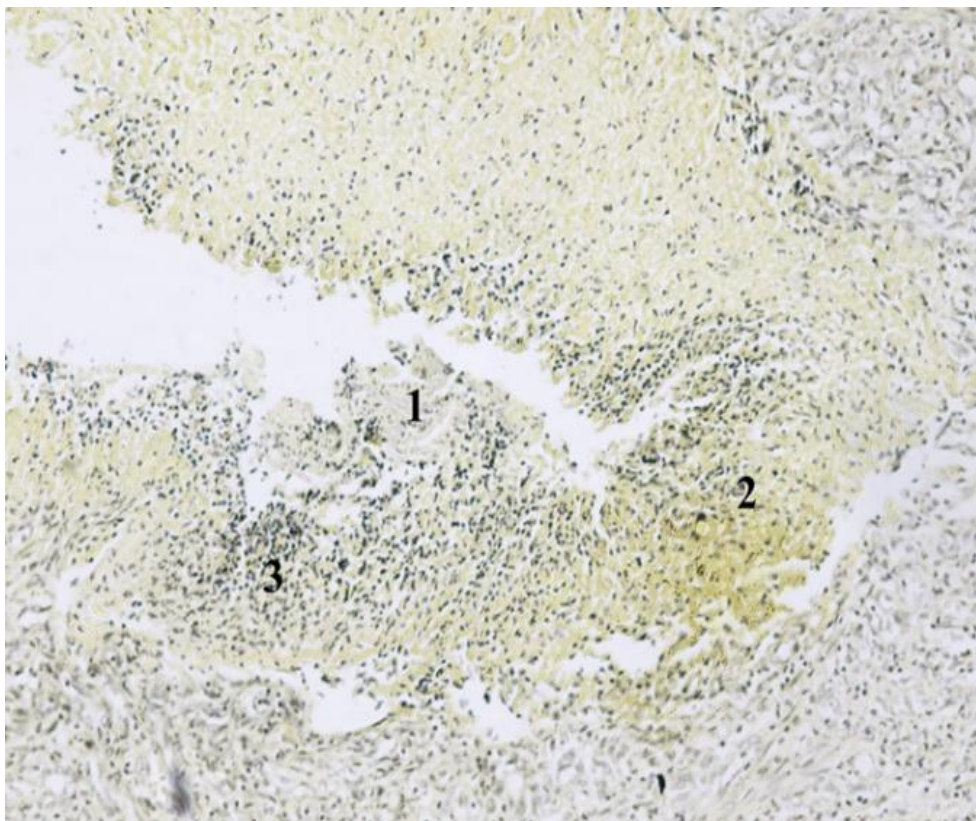


Рис. 2. Мікрофото. Ацетатна виразка шлунку, 3-я доба експерименту. В дні виразки візуалізуються злуцені епітеліоцити без структурного впорядкування (1). Серед грануляційної тканини під некротизованими ділянками візуалізуються дрібні зони фібриноїдного некрозу (2) та щільно розташовані запальні елементи (3). Фарбування за ван-Гізон, збільшення $\times 400$.

венозних, так і артеріальних судин власної пластинки слизової оболонки розвинувся набряк, ендотелій місцями був вакуолізований та десквамований.

При мікроскопії виразки на одинадцятую добу експерименту не було виявлено суттєвих структурних відмінностей між групою порівняння та дослідними групами I та II.

В гістологічних зразках цих груп було виявлено наявність некрозу та десквамації епітелію слизової оболонки в зоні виразкового дефекту, в прилеглих до виразки субепітеліальних шарах слизової оболонки виявлено інфільтрацію сегментоядерними лейкоцитами та лімфоцитами. Встановлено фовеолярну гіперплазію слизової оболонки, набряк власної пластинки та дисциркуляторні зміни в просвіті судин. На даному терміні спостереження для виразкових дефектів характерна поверхневість: зовнішній шар у дні та краях виразки представлений фібринозно-гнійним або гнійним ексудатом. Під ним розташовувалась зона фібринодного некрозу, глибше якої наявний шар грануляційної тканини, а ще глибше – фібробласти.

Мікроскопічна картина препаратів, отриманих від щурів третьої дослідної групи, подібна до ацетатної виразки, проте ступінь запальної інфільтрації відносно групи порівняння та дослідними групами I та II був достовірно меншим ($p < 0,001$, критерій χ^2 з поправкою Сйтса).

На вісімнадцятую добу експерименту у щурів групи порівняння, а також дослідних груп I та II гістологічні зміни суттєво не відрізнялися від патоморфологічної картини одинадцяті доби. На користь гальмування репаративних процесів у виразці та її прогресування свідчать перевага деструктивних змін, зруйнований шар грануляційної тканини та поширення некрозу на рубцеву тканину.

При гістологічному аналізі виразкових дефектів дослідної групи 3 на вісімнадцятую добу цитоплазма епітелію навколо виразки була базофільна, помірно виповнена секретом та містила велику кількість рибонуклеїдів. Внаслідок проліферації клітини набули звивистого та спіралеподібного вигляду. Спостерігалось відновлення секреторного складу шлункових епітеліоцитів з незначною атрофією слизової оболонки шлунку. При застосуванні плазми, збагаченої тромбоцитами, грануляційна тканина в даній часовій точці містила менше грубих сполучнотканинних волокон. При цьому молода сполучна тканина не мала великої кількості грануляцій через зменшену кількість судин та фібробластів. Також у зв'язку із проліферацією міофібробластів відмічалось відновлення м'язового шару, при цьому гладком'язова тканина значно переважала над фіброзною.

Слизова оболонка містила зони атрофії, для яких був характерний набряк, помірний склероз судин, лімфо-плазмоцитарна інфільтрація та наявність незначної кількості нейтрофілів. Також було виявлено ділянки вогнищового потовщення власної м'язової пластинки за рахунок гіпертрофії міоцитів.

На четверту добу дослідження жодних статистично достовірних відмінностей між показниками площ виразок у групах не було. Натомість, вже на одинадцятую добу продемонстровано достовірно менші показники площі

виразкових дефектів ($p < 0,05$, критерій χ^2 з поправкою Єйтса) у дослідній групі 3, відносно інших груп ($23,3 \pm 3,0 \text{ мм}^2$ у третій дослідній групі проти $31,8 \pm 3,0 \text{ мм}^2$ у групі порівняння, $32,8 \pm 3,6 \text{ мм}^2$ у першій дослідній групі та $33,1 \pm 3,1 \text{ мм}^2$ у другій дослідній групі). Ще більш достовірні відмінності ($p < 0,01$, критерій χ^2 з поправкою Єйтса) мають місце на вісімнадцяту добу ($4,4 \pm 2,4 \text{ мм}^2$ у третій дослідній групі проти $31,4 \pm 0,9 \text{ мм}^2$ у групі порівняння, $31,9 \pm 1,9 \text{ мм}^2$ у першій дослідній групі та $32,6 \pm 1,4 \text{ мм}^2$ у другій дослідній групі).

При аналізі зміни кількості поліморфноядерних лейкоцитів у власній пластинці слизової оболонки періульцелярної зони виявлено тенденцію до зменшення кількості цих клітин (рис. 3). Найбільш швидко кількість поліморфноядерних лейкоцитів зменшувалась у третій дослідній групі – достовірність різниці наведена як на одинадцяту добу ($p < 0,05$, критерій χ^2 з поправкою Єйтса), так і на вісімнадцяту ($p < 0,01$, критерій χ^2 з поправкою Єйтса).

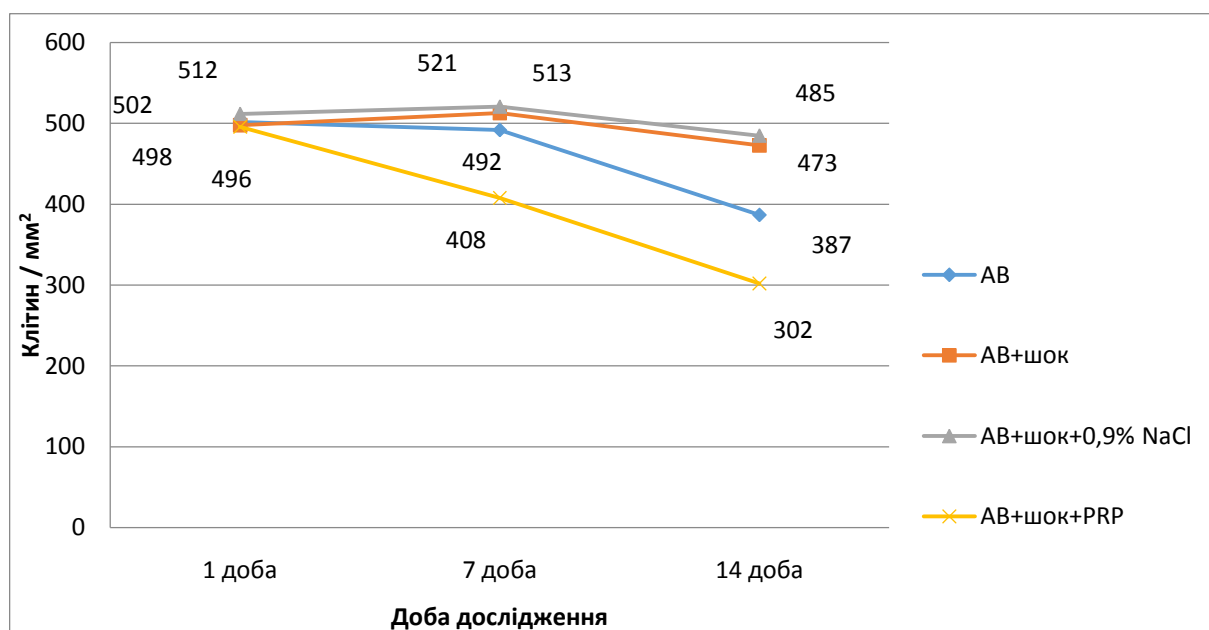


Рис. 3. Динаміка зміни кількості поліморфноядерних лейкоцитів у зразках слизової оболонки періульцелярної зони.

При аналізі кількості фібробластів в усіх чотирьох групах спостерігалось прогресивне збільшення їхньої кількості. Як на одинадцяту, так і на вісімнадцяту добу даний показник у третій дослідній групі достовірно ($p < 0,05$, критерій χ^2 з поправкою Єйтса) відрізнявся від аналогічного показника в інших групах (рис. 4).

У третій основній групі аналогічно до інших дослідних груп динаміка активності NADPH-оксидази характеризувалась високими значеннями показника на 1 добу ($1,55 \pm 0,05$ нмоль/мл на 1 мг протеїну) з прогресивним і достовірним ($p < 0,01$, критерій χ^2 з поправкою Єйтса) зниженням у наступні 14 діб (до $1,15 \pm 0,03$ нмоль/мл на 1 мг протеїну). Проте, слід зауважити, що зменшення активності ферменту відбувалося достовірно ($p < 0,01$, критерій χ^2 з поправкою Єйтса) швидше ніж у інших основних групах.

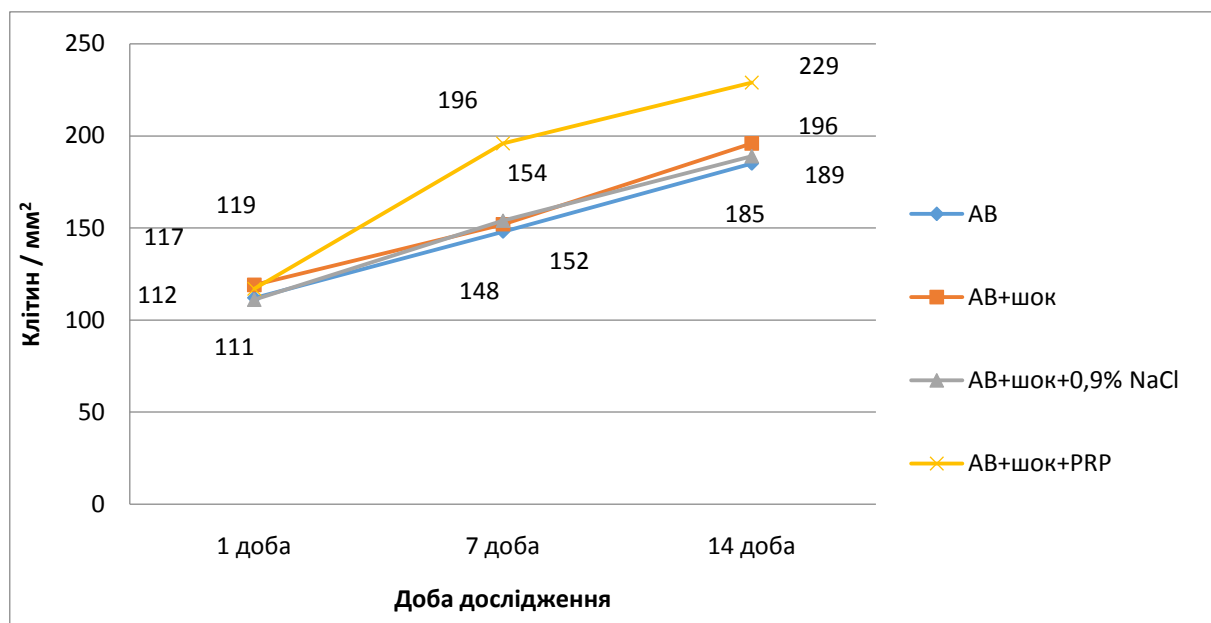


Рис. 4. Динаміка зміни кількості фіброblastів у зразках слизової оболонки періульцелярної зони.

На 14 добу дослідження, за рахунок збільшення значень активності супероксидисмутази у всіх групах, не було знайдено статистично достовірних відмінностей між групою порівняння і основними групами 1 та 2 ($p > 0,05$, критерій χ^2 з поправкою Єйтса). При цьому значення активності ферменту у основній групі 3 ($1,75 \pm 0,08$ у.о./мг протеїну) були достовірно вищими за значення у всіх інших групах ($p < 0,01$, критерій χ^2 з поправкою Єйтса) і наближалися до показників контрольної групи ($1,82 \pm 0,05$ у.о./мг протеїну).

На 14 добу дослідження, за рахунок зменшення значень вмісту малонового діальдегіду у всіх групах, не було знайдено статистично достовірних відмінностей між групою порівняння та основними групами 1 та 2 ($p > 0,05$, χ^2 з поправкою Єйтса). При цьому показники основної групи 3 ($6,81 \pm 0,14$ нмоль/мг протеїну) були достовірно менші за показники у всіх інших групах ($p < 0,01$, χ^2 з поправкою Єйтса) і наближалися до показників контрольної групи. Аналогічна тенденція була виявлена і для карбонільних груп білків.

Отримані дані свідчать про те, що стимулююча терапія у вигляді локального періульцерозного введення плазми, збагаченої тромбоцитами, дозволяє прискорити процеси репарації у періульцелярній зоні, зменшити активність місцевої запальної реакції та краще коригувати місцеві метаболічні порушення. Морфологічно це супроводжується зменшенням кількості поліморфноядерних лейкоцитів та активацією елементів фіброblastичного ряду, що, в свою чергу проявляється прогресивним зменшенням площі виразкових дефектів.

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Частота серцевих скорочень у пацієнтів групи геморагічного шоку (98 ± 13 ударів/хв) була достовірно вищою, ніж пацієнтів першої групи

(84 ± 8 ударів/хв), ($p < 0,01$, t-критерій Стьюдента). Систолічний артеріальний тиску пацієнтів другої групи був, навпаки, достовірно нижчим (97 ± 20 мм.рт.ст. проти 124 ± 14 мм.рт.ст.) ($p < 0,01$, t-критерій Стьюдента). Вказані відмінності є наслідком розвитку геморагічного шоку у пацієнтів другої групи.

За аналізу лабораторних показників встановлено, що рівень гемоглобінемії пацієнтів другої групи ($76,3 \pm 22,2$ г/л) був достовірно нижчим відповідного показника пацієнтів першої групи ($100,5 \pm 24,9$ г/л) ($p < 0,01$, t-критерій Стьюдента). Аналогічні відмінності виявлені також для показників кількості еритроцитів ($(2,66 \pm 0,3) \times 10^{12}/\text{л}$ проти $(3,27 \pm 0,71) \times 10^{12}/\text{л}$), ($p < 0,01$, t-критерій Стьюдента). Таким чином, пацієнти другої групи мали більш важку крововтрату, внаслідок чого розвивався геморагічний шок. У пацієнтів другої групи рівень сечовини плазми крові ($11,5 \pm 7,2$ ммоль/л) був достовірно вищим ніж у пацієнтів першої групи ($10,0 \pm 3,8$ ммоль/л), ($p < 0,05$, t-критерій Стьюдента).

Достовірно гірші ініціальні клініко-лабораторні показники у хворих із геморагічним шоком в подальшому негативно впливали на результати лікування. Це проявлялося підвищенням частоти рецидиву виразкової кровотечі (26 випадків (16 %) у другій групі проти 16 випадків (11,1 %) у першій, $p = 0,1$, критерій χ^2), збільшенням тривалості перебування в стаціонарі ($8,1 \pm 4,3$ діб у другій групі проти $7,8 \pm 4,8$ у першій, $p > 0,1$, t-критерій Стьюдента), підвищенням летальності (20 випадків (12,3 %) у другій групі проти 8 випадків (5,1 %) у першій, $p < 0,05$, критерій χ^2).

Частота серцевих скорочень у пацієнтів групи рецидивних кровотеч була достовірно вищою, ніж у решти хворих ($p < 0,05$, t-критерій Стьюдента). Така ж різниця встановлена і для показника систолічного артеріального тиску: серед пацієнтів групи рецидивних кровотеч цей показник був достовірно вищим ($p < 0,01$, t-критерій Стьюдента).

Рівень гемоглобіну пацієнтів групи рецидивних кровотеч склав $71,5 \pm 27,8$ г/л (від 34 до 146 г/л). Кількість еритроцитів варіювала від $1,12 \times 10^{12}/\text{л}$ до $4,6 \times 10^{12}/\text{л}$ із середнім значенням $(2,81 \pm 0,8) \times 10^{12}/\text{л}$. Кольоровий показник мав середнє значення $0,86 \pm 0,08$ (від 0,6 до 1,0). Протромбіновий індекс змінювався в діапазоні від 78 до 98 % (87 ± 5 %). Рівень фібриногену склав $3,25 \pm 0,52$ г/л (від 2,1 г/л до 4,0 г/л). Рівень сечовини плазми крові варіював від 9,3 до 18,2 ммоль/л із середнім значенням $12,51 \pm 3,7$ ммоль/л. Середня тривалість перебування в стаціонарі пацієнтів групи рецидивних кровотеч склала $10,05 \pm 4,1$ доби (від 2 до 22 діб).

При порівняльному аналізі встановлено, що середній рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів у пацієнтів із рецидивними кровотечами були достовірно нижчими, ніж у решти хворих ($p < 0,01$, t-критерій Стьюдента). Аналогічну закономірність виявлено і для показника рівня сечовини плазми крові. Інші лабораторні показники не мали статистично достовірної різниці ($p > 0,05$, t-критерій Стьюдента). Середня тривалість стаціонарного лікування пацієнтів із

рецидивними кровотечами також не відрізнялась від аналогічного показника у решти хворих ($p > 0,05$, t-критерій Стьюдента).

Найбільша кількість пацієнтів ($n=28$; 66,7 %) мали активну кровотечу при госпіталізації. Також зареєстровано 11 випадків (26,1 %) кровотечі Forrest II-а. Кровотеча Forrest III у групі пацієнтів із рецидивними кровотечами не зустрічалась. Отже, частота виявлення виразкових гастро-дуоденальних кровотеч в стадії Forrest I та II-а серед пацієнтів групи рецидивних кровотеч була достовірно вищою ($p < 0,01$, критерій χ^2) ніж у решти пацієнтів.

Усі 42 пацієнта із рецидивними кровотечами мали супутню патологію. Декомпенсованою вона була достовірно частіше, ніж у решти пацієнтів ($p < 0,01$, критерій χ^2).

На основі аналізу вищевказаних факторів, з врахуванням шкали Rockall 1996 було розроблено алгоритм визначення ризику рецидиву кровотечі та прогнозу успішності консервативного лікування у пацієнтів із шлунково-кишковими кровотечами. На основі алгоритму створено програму «GI bleeding» (рис. 5).

Лікувальна програма:

1. Догляд за хворим:

- Інкубація і деконтамінація шлунка.
- Дуоденальна катетеризація для виведення жовчі, одна з яких обов'язково центральна.
- Підготовка операційного поля.

2. Поповнення гострої крововтрати вкрай важкого ступеня покращення внутрішньовенного введення розчину електролітів (як старим, так і новим) до 25 мл/кг, після стабілізації гемодинаміки показники гематокритів зменшуються до 30 мл/кг

Перший венозний доступ:

- Розчин електролітів (з розрахунку 7 мл/кг маси тіла хворого):
 - натрію хлориду розчин 0,9% об'єм 500 мл,
 - або Рінгера розчин об'єм 500 мл (з розрахунку на 70 кг).
- Білкові фракції крові:
 - Плазма свіжозаморожена (з розрахунку 10–15 мл/кг) об'єм до 1000 мл;
 - Альбумін людини розчин 10% об'єм 200 мл.

Другий венозний доступ:

- Колоїдні плазмозамінники (з розрахунку 7 мл/кг маси тіла хворого):
 - Прегаратин амлетинну об'єм 500 мл.

Рис. 5. Інтерфейс програми «GI bleeding».

При порівнянні ефективності різних методів ендоскопічного гемостазу було виявлено, що рецидив кровотечі розвивався достовірно частіше у групі порівняння ($n=20$; 21,2 %), ніж у першій ($n=3$; 9,3 %) та третій ($n=1$; 8,3 %) групах ($p < 0,05$, критерій Фішера). В той же час статистичної відмінності у частоті виникнення рецидиву кровотечі серед пацієнтів другої групи ($n=3$; 16,7 %) та групи порівняння виявлено не було ($p > 0,05$, критерій Фішера).

Порівняльний аналіз летальності показав вищий рівень цього показника в групі порівняння відносно будь-якої з основних груп. Проте, статистична достовірність цих відмінностей доведена не була ($p > 0,05$, критерій χ^2 з поправкою Єйтса на безперервність, критерій Фішера).

За порівнянням тривалості лікування статистично достовірних відмінностей також виявлено не було ($p > 0,05$, критерій Стюдента).

Показники площ виразкових дефектів на всіх етапах клінічного дослідження наведені в таблиці 1. Площа виразкового дефекту у будь-якій з груп має тенденцію до зниження. Проте, в першій основній групі не виявлено статистично достовірної різниці площі виразки на першу та чотирнадцяту добу експерименту ($p > 0,05$, t-критерій Стюдента). Достовірна різниця площ виразкових дефектів на першу і чотирнадцяту добу була досягнута в другій основній ($p < 0,05$, t-критерій Стюдента), третій основній групі ($p < 0,05$, t-критерій Стюдента) та в групі порівняння ($p < 0,01$, t-критерій Стюдента). При цьому в другій основній групі площа виразкового дефекту достовірно зменшилась у порівнянні з ініціальною уже на сьому добу експерименту ($p < 0,05$, t-критерій Стюдента).

Таблиця 1

**Показники площ виразкових дефектів
на різних етапах дослідження**

Термін	Перша основна група		Друга основна група		Третя основна група		Група порівняння	
	Площа см ²	Різн. площ, см ²	Площа см ²	Різн. площ, см ²	Площа см ²	Різн. площ, см ²	Площа см ²	Різн. площ, см ²
1 доба	1,15± 0,35	–	1,39± 0,28	–	1,12± 0,41	–	1,13± 0,15	–
7 доба	0,80± 0,27	0,34± 0,3	1,00± 0,22	0,39± 0,24	0,33± 0,27	0,59± 0,31	0,90± 0,21	0,24± 0,17
14 доба	0,49± 0,16	0,65± 0,27	0,62± 0,2	0,71± 0,19	0,2± 0,09	0,89± 0,39	0,42± 0,13	0,72± 0,21

При патоморфологічному дослідженні на першу добу (при первинній ендоскопії) зміни були характерні для хронічної виразки. Виявлено зміни, які викликані розвитком геморагічного шоку: розширення судин мікроциркуляторного русла власної пластинки слизової оболонки, їх зірчатість, відсутність клітинних елементів і плазми в судинах. Стінки як венозних, так і артеріальних судин власної пластинки слизової оболонки з ознаками набряку, їх ендотелій місцями вакуолізований та десквамований. Загалом морфологічні зміни під час загоєння виразкових дефектів на всіх термінах були типовими.

При аналізі клітинного складу власної пластинки слизової оболонки в ділянці краю виразки статистично достовірних відмінностей між групами виявлено не було ($p > 0,05$, t-критерій Стюдента).

На 7 добу клінічного дослідження у кожній з груп було досягнуто елімінації запалення, що відображалось у достовірному зниженні кількості паличкоядерних лейкоцитів у біоптатах. Спостерігалось значне зменшення кількості нейтрофілів у біоптатах за використання плазми, збагаченої тромбоцитами, у той час, як після аргоноплазмової коагуляції та при ізольованому консервативному лікуванні така тенденція не спостерігалась. У нашому дослідженні визначено, що у пацієнтів третьої групи на сьому добу спостерігалось збільшення кількості фібробластів, що підтверджує високу репаративну активність.

На 14-у добу дослідження слід відмітити подальше прогресивне зменшення запальної інфільтрації як в другій, так і в третій групі. Також на 14-у добу зберігається збільшення кількості фібробластів в тканинах біоптату як в другій групі, так і в третій. Проте, щільність фібробластів власної пластинки слизової оболонки третьої групи достовірно вища ($p < 0,05$, t-критерій Стьюдента).

В ході проведеного дослідження продемонстровано вищу ефективність комбінованого ендоскопічного гемостазу із застосуванням плазми, збагаченої тромбоцитами, а також коагуляційного гемостазу у порівнянні із ендоскопічною ін'єкційною терапією та суто консервативним лікуванням. Результати морфологічного дослідження переконливо свідчать про те, що використання плазми, збагаченої тромбоцитами, при лікуванні виразок шлунку та дванадцятипалої кишки в умовах геморагічного шоку, призводить до більш швидшого пригнічення запалення та прискорює загоєння виразкових дефектів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення наукового завдання – покращення ефективності методів ендоскопічного гемостазу у хворих з геморагічним шоком на тлі виразкових гастро-дуоденальних кровотеч. Запропоновано нові практичні підходи для вирішення даної проблеми.

1. Основними чинниками, що достовірно підвищують ризик рецидиву виразкової гастро-дуоденальної кровотечі на тлі розвитку геморагічного шоку є показник систолічного артеріального тиску, який у групі рецидивних кровотеч становив 97 ± 24 мм.рт.ст., що достовірно менше, ніж у решти хворих ($p < 0,01$, t-критерій Стьюдента); рівень гемоглобіну, який у крові пацієнтів із рецидивом кровотечі складав $71,5 \pm 27,8$ г/л, що достовірно нижче, ніж у решти пацієнтів ($p < 0,01$, t-критерій Стьюдента); активність кровотечі при госпіталізації (частота кровотеч в стадії Forrest I та II-а серед пацієнтів групи рецидивних кровотеч ($n=39$; 98 %) була достовірно вищою ($p < 0,01$, критерій χ^2) ніж у решти пацієнтів); наявність декомпенсованих супутніх захворювань, частота яких у групі рецидивних кровотеч (45,2 %) достовірно ($p < 0,01$, критерій χ^2) вища, ніж у решти пацієнтів.

2. За результатами експериментального дослідження, використання ендоскопічної ін'єкційної терапії, доповненої періульцелярним введенням

плазми, збагаченої тромбоцитами, є надійним методом гемостазу, який супроводжується достовірним зниженням рівня паличкоядерних нейтрофілів в тканинах дна виразки (302 ± 24 клітин/мм², $p < 0,01$, критерій χ^2 з поправкою Єйтса) і сприяє активному утворенню сполучної тканини з достовірним збільшенням кількості фібробластів у біоптатах (229 ± 19 клітин/мм², $p < 0,05$, критерій χ^2 з поправкою Єйтса).

3. Використання ендоскопічної ін'єкційної терапії, доповненої періульцелярним введенням плазми, збагаченої тромбоцитами, в експерименті забезпечує кращу корекцію локальних метаболічних змін, що виявляється у достовірному зниженні показників NADPH-оксидази (до $1,15 \pm 0,03$ нмоль/мл на 1 мг протеїну), малонового диальдегіду ($6,81 \pm 0,14$ нмоль/мг протеїну), карбонільних груп білків ($2,56 \pm 0,09$ нмоль/мг протеїну) та достовірному підвищенні рівня супероксиддисмутази ($1,75 \pm 0,08$ у.о./мг протеїну) ($p < 0,01$, критерій χ^2 з поправкою Єйтса).

4. Застосування плазми, збагаченої тромбоцитами, при виконанні ендоскопічного гемостазу у пацієнтів з геморагічним шоком дозволяє досягти надійного гемостазу (частота рецидиву кровотечі 8,3 % є достовірно нижчою, ніж при використанні суто консервативної терапії 21,2% ($p < 0,05$, критерій Фішера) та швидкого зменшення площі виразки (при використанні плазми, збагаченої тромбоцитами, площа виразки достовірно зменшилась з $1,12 \pm 0,41$ см² до $0,2 \pm 0,09$ см² уже на сьому добу дослідження ($p < 0,05$, t-критерій Стьюдента).

5. Розроблена комп'ютерна модель дозволяє об'єктивізувати процес визначення ризику рецидиву кровотечі та обрати оптимальну лікувальну тактику у кожного конкретного пацієнта з врахуванням сукупності чинників, що достовірно підвищують ризик рецидиву виразкової гастро-дуоденальної кровотечі на тлі розвитку геморагічного шоку.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для швидкої оцінки ризику рецидиву виразкової гастро-дуоденальної кровотечі та з метою підбору моделі лікування пацієнта практикуючими лікарями рекомендовано використання програми «GI bleeding». Програму також рекомендовано використовувати у навчально-методичному процесі на кафедрах хірургічного профілю вищих медичних навчальних закладів.

2. Ізольоване застосування консервативної противиразкової терапії при високому ризику рецидиву виразкової гастро-дуоденальної кровотечі є найменш ефективним, тому з превентивною метою необхідно застосовувати ендоскопічні методи гемостазу.

3. Ендоскопічні методи гемостазу рекомендовано доповнювати періульцелярним введенням плазми, збагаченої тромбоцитами. З метою прискорення процесів репарації. Це дає можливість знизити ризик рецидиву кровотечі та досягти загоєння виразки вже на чотирнадцяту добу

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. Усенко Ю. О., Петрушенко В. В., **Собко В. С.**, Радьога Я. В., Гребенюк Д. І. Загоєння хронічних виразок шлунку, що погано регенерують, в умовах локальної аутотрансплантації плазми збагаченої тромбоцитами. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2016. Т. 20. № 1. Ч. 2. С. 188–192. *(Здобувач приймав участь у проведенні експерименту).*

2. Петрушенко В. В., Гребенюк Д. І., **Собко В. С.** Оцінка гемостатичного ефекту розробленого способу ендоскопічної реparatorно-гемостатичної ін'єкційної терапії шлунково-кишкових кровотеч. Biomedical and biosocial anthropology. 2016. №27. С. 88–91. *(Здобувач проводив експеримент та подальшу статистичну обробку отриманих результатів).*

3. Петрушенко В. В., Білощицький В. Ф., Коваль В. М., **Собко В. С.**, Гребенюк Д. І., Радьога Я. В. Оцінка ефективності ендоскопічного гемостазу у пацієнтів із геморагічним шоком на тлі виразкових гостро-дуоденальних кровотеч. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017. № 1, Ч. 1. (Т. 21). С. 152–155. *(Здобувач проводив підбір пацієнтів та подальшу статистичну обробку отриманих результатів).*

4. Петрушенко В. В., Білощицький В. Ф., Коваль В. М., **Собко В. С.**, Гребенюк Д. І., Радьога Я. В. Порівняння ефективності різних тактик лікування пацієнтів із високим ризиком рецидиву гастро-дуоденальних кровотеч виразкового генезу. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017. № 2. (Т. 21). С. 448–450. *(Здобувач проводив підбір пацієнтів, приймав участь у лікуванні пацієнтів та проводив подальшу статистичну обробку отриманих результатів).*

5. Петрушенко В. В., Гребенюк Д. І., Радьога Я. В., **Собко В. С.**, Таран І. В. Експериментальна оцінка ефективності локальної клітинної аутотрансплантації у лікуванні хронічних виразок шлунку в умовах геморагічного шоку. Сучасні медичні технології. 2017. №4 (35). С. 70–73. *(Здобувач проводив експеримент та подальшу статистичну обробку отриманих результатів).*

Стаття у науковому фаховому виданні України, включеному до міжнародних наукометричних баз даних:

6. Петрушенко В. В., **Собко В. С.**, Гребенюк Д. І., Радьога Я. В., Хитрук С. В. Ефективність ендоскопічного гемостазу у пацієнтів із високим ризиком рецидиву гастро-дуоденальних кровотеч виразкового генезу. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017. Т. 16. №3 (61). С. 150–153. *(Здобувач проводив підбір пацієнтів, приймав участь у лікуванні пацієнтів та проводив подальшу статистичну обробку отриманих результатів).*

Стаття у науковому виданні іншої держави

7. Usenko O., Petrushenko V., Radoha Y., Grebeniuk D., Taran I., **Sobko V.** Healing of Chronic Gastric Ulcers That Have a Poor Regeneration in Case of Local

Injection of Platelet-Rich Plasma. Digestive Surgery. 2016. Vol. 33. Suppl. 1. P. 19. (Здобувач проводив підбір пацієнтів та подальшу статистичну обробку отриманих результатів).

Тези наукових доповідей:

8. Собко В. С. Эффективность эндоскопического гемостаза при гастродуоденальных кровотечениях язвенного генеза. Актуальные вопросы медицины: V ежегодная международная научно-практическая конференция, г. Баку, Азербайджан, 29–30 апреля 2016 года: тезисы доклада. Баку, 2016. С. 71–72.

9. Собко В. С. Ефективність ендоскопічної аутотрансплантації плазми, збагаченої тромбоцитами, в лікуванні хронічних виразок шлунку, що погано регенерують. Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія: VIII симпозиум ВГО «Асоціація лікарів-ендоскопістів України», м. Коблево, 8–9 вересня 2016 року: тези доповіді. Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. Т. 20. №3. С. 46.

10. Собко В. С. Поєднання клітинних технологій та мініінвазивної хірургії в лікуванні хронічної виразки шлунку великих розмірів. Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії: II науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Вінниця, 2–3 березня 2017 року: тези доповіді. Вінниця, 2017. С. 57–60.

11. Собко В. С. Фактори ризику розвитку рецидиву виразкових кровотеч. Перший крок в науку: XIV міжнародна науково-практична конференція молодих вчених, м. Вінниця, 26–28 квітня 2017 року: тези доповіді. Вінниця, 2017. С. 422–423.

12. Sobko V. Indices of lipid peroxidation and antioxidant protection after using argon plasma coagulation and monopolar cautery in patients with liver hemangiomas. 12-th Biennial E-AHPBA Congress, Mainz, Germany, 23–26 May 2017: abstracts book. Mainz, 2017. P. 49.06.

13. Sobko V. Healing of large chronic gastric ulcers that have a poor regeneration in case of local injection of platelet-rich plasma. IASGO World Congress, Lyon, France, 15–17 November 2017: abstracts book. Lyon, 2017. P. 166.

14. Собко В. С. Мініінвазивна хірургія і лікування гемангіом печінки. Перший крок в науку – 2018: XV Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених, м. Вінниця, 18–20 квітня 2018 року: тези доповіді. Вінниця, 2018. С. 372.

15. Sobko V. Experimental evaluation of Effectiveness of endoscopic reparatory-hemostasis therapy of peptic ulcer complicated with bleeding and hemorrhagic shock. 26-th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES), United Kingdom, London, 30 May – 1 June 2018: abstracts book. London, 2018. P. 041.

16. Собко В. С. Ефективність ендоскопічного гемостазу при гастродуоденальних кровотечениях виразкового генезу, що супроводжуються геморагічним шоком. Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія:

X симпозиуму, м. Коблево, 13–14 вересня 2018 року: тези доповіді. Коблево, 2018. С. 42–43.

Патент:

17. Петрушенко В. В., Гребенюк Д. І., Собко В. С., Радьога Я. В., Таран І. В. Патент на корисну модель № 114893 Україна, МПК G01N 33/50, A61B 17/00. Спосіб ендоскопічної реparatorно-гемостатичної ін'єкційної терапії шлунково-кишкових кровотеч; власник Петрушенко В. В., Гребенюк Д. І., Собко В. С., Радьога Я. В., Таран І. В. № u 2016 09959; заявлено 29.09.2016; опубліковано 27.03.2017; Бюл. № 6. *(Здобувачем запропоновано спосіб реparatorно-гемостатичного ендоскопічного лікування виразок шлунку, ускладнених кровотечею та розвитком геморагічного шоку*

АНОТАЦІЯ

Собко В. С. Ендоскопічний гемостаз при виразкових кровотечах у хворих з геморагічним шоком. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.03 «Хірургія». – Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, Київ, 2019.

З метою покращення лікування пацієнтів із геморагічним шоком на тлі виразкових гастро-дуоденальних кровотеч запропоновано метод ендоскопічної реparatorивно-гемостатичної ін'єкційної терапії із застосуванням плазми, збагаченої тромбоцитами. Для оцінки ефективності вказаної методики розроблено експериментальну модель шлунково-кишкової кровотечі з наступною ендоскопічною реparatorивно-гемостатичною ін'єкційною терапією (Патент України на корисну модель № 114893) на тлі геморагічного шоку. Вперше вивчено метаболічні порушення періульцелярних тканин в умовах розвитку геморагічного шоку в експерименті, а також методи корекції цих змін.

Встановлено, що стимулююча терапія у вигляді локального періульцелярного введення плазми збагаченої тромбоцитами дозволяє загальмувати процеси вільнорадикального окиснення ліпідів, активувати захисні функції слизової оболонки та прискорити процеси репарації у періульцелярній зоні. Морфологічно це супроводжується зменшенням клітинних елементів запальної реакції та активацією елементів фібробластичного ряду, що, в свою чергу проявляється прогресивним зменшенням площі виразкових дефектів.

В клінічній частині роботи вперше вивчено реparatorивні та гемостатичні властивості плазми, збагаченої тромбоцитами, при періульцелярному введенні у хворих з геморагічним шоком на тлі виразкових гастро-дуоденальних кровотеч. Показано ефективність запропонованої методики при використанні в практичній діяльності.

Клінічна частина дисертаційної роботи полягала у проспективному дослідженні пацієнтів, які лікувались з приводу виразкових гастро-

дуоденальних кровотеч в клініці ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова на базі відділення абдомінальної хірургії Вінницької обласної клінічної лікарні імені М. І. Пирогова з 2013 по 2017 роки.

Результати морфологічного дослідження переконливо свідчать про те, що використання плазми збагаченої тромбоцитами при лікуванні виразок шлунку в умовах геморагічного шоку, призводить до більш швидшого пригнічення запалення та прискорює загоєння виразкових дефектів.

Ключові слова: геморагічний шок, виразкова кровотеча, репаративно-гемостатична терапія, прогнозування ефективності лікування.

АННОТАЦІЯ

Собко В. С. Эндоскопический гемостаз при язвенных кровотечениях у пациентов с геморрагическим шоком. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 «Хирургия». – Государственное учреждение «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, Киев, 2019.

С целью улучшения лечения пациентов с геморрагическим шоком на фоне язвенных гастро-дуоденальных кровотечений предложен метод эндоскопической репаративно-гемостатической инъекционной терапии с применением плазмы, обогащенной тромбоцитами. Для оценки эффективности указанной методики разработана экспериментальная модель желудочно-кишечного кровотечения с последующей эндоскопической репаративно-гемостатической инъекционной терапией (Патент Украины на полезную модель № 114893) на фоне геморрагического шока. Впервые изучено метаболические нарушения периульцелярных тканей в условиях развития геморрагического шока в эксперименте, а также методы коррекции этих изменений.

В ходе экспериментального исследования оценивалось влияние геморрагического шока на метаболические процессы периульцелярных тканей у животных с язвой желудка, а также эффективность проведения локальной стимулирующей терапии путем периульцелярного введения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами.

Динамика заживления язв оценивалась с помощью измерения площади язвенных дефектов и оценки динамики протекания биохимических процессов в периульцелярных тканях во всех контрольных временных точках. Также оценивались гистологические изменения в язве на седьмые, одиннадцатые и восемнадцатые сутки эксперимента.

Для оценки состояния про- и антиоксидантной системы слизистой оболочки желудка изучали активность NADPH-оксидазы и супероксиддисмутазы, соответственно. Процессы свободнорадикального окисления липидов оценивали по содержанию в слизистой оболочке желудка малонового диальдегида, а белков – по содержанию карбонильных групп белков.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в слизистой оболочке периульцелярной зоны по сравнению с интактной слизистой оболочкой происходит модуляция системы про-антиоксидантной защиты в сторону деструктивных изменений, характеризующееся активированием прооксидантных и угнетением антиоксидантных ферментов. Этим объясняется хронизация язвенного процесса в стенке желудка и длительное незаживление язвенных дефектов.

Кроме того, моделирование геморрагического шока у крыс с язвенными дефектами увеличивало масштабность пертурбаций в системе про-антиоксидантных ферментов. Морфологически это проявлялось усилением воспалительного процесса и угнетением репаративных возможностей тканей периульцелярной зоны.

Стимулирующая терапия в виде локального периульцелярного введения плазмы, обогащенной тромбоцитами позволяет уменьшить оксидативный стресс, активировать систему антиоксидантных ферментов и ускорить процессы репарации в периульцелярной зоне. Морфологически это сопровождается уменьшением количества клеточных элементов воспалительной реакции и активацией элементов фибробластического ряда, что, в свою очередь проявляется прогрессивным уменьшением площади язвенных дефектов.

В клинической части работы впервые изучено репаративные и гемостатические свойства плазмы, обогащенной тромбоцитами, при ее периульцелярном введении у больных с геморрагическим шоком на фоне язвенных гастро-дуоденальных кровотечений. Показана эффективность предложенной методики при использовании в практической деятельности.

Клиническая часть диссертационной работы заключалась в проспективном исследовании пациентов, лечившихся по поводу язвенных гастро-дуоденальных кровотечений в клинике эндоскопической и сердечно-сосудистой хирургии Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова на базе отделения абдоминальной хирургии Винницкой областной клинической больницы имени Н. И. Пирогова с 2013 по 2017 годы.

Установлено совокупность факторов, которые достоверно увеличивают вероятность развития рецидива язвенного гастро-дуоденального кровотечения на фоне развития геморрагического шока: шоковый индекс ($p < 0,01$, t-критерий Стьюдента) степень кровопотери ($p < 0,01$, t-критерий Стьюдента) активность кровотечения при госпитализации ($p < 0,01$, критерий χ^2) наличие декомпенсированных сопутствующих заболеваний ($p < 0,05$, критерий χ^2). Разработанная на основе совокупности вышеуказанных факторов компьютерная модель решает проблему определения тяжести желудочно-кишечного кровотечения, прогноза его рецидива и модели лечения.

В ходе проведенного исследования было продемонстрировано высокую эффективность эндоскопического коагуляционного гемостаза, комбинированного с периульцелярным введением плазмы, обогащенной тромбоцитами, по сравнению с другими методами эндоскопического гемостаза.

Результаты морфологического исследования убедительно свидетельствуют о том, что использование плазмы, обогащенной тромбоцитами, при лечении гастро-дуоденальных язв в условиях геморрагического шока, приводит к более быстрому подавлению воспаления и ускоряет заживление язвенных дефектов.

Ключевые слова: геморрагический шок, язвенное кровотечение, эндоскопическая репаративно-гемостатическая терапия, прогнозирование эффективности лечения

SUMMARY

Sobko V. Endoscopic hemostasis in ulcerous bleeding in patients with hemorrhagic shock. – As a manuscript.

Dissertation for a candidate degree in medical sciences in specialty 14.01.03 «Surgery». – State Institution «O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology» National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2019.

In order to improve the treatment of patients with hemorrhagic shock because of ulcerative gastro-duodenal bleeding, the method of endoscopic reparative-hemostatic injection therapy with the use of platelet-riched plasma is proposed. To evaluate the effectiveness of this methodology, an experimental model of gastrointestinal bleeding with the following endoscopic reparative-hemostatic injection therapy (Patent of Ukraine for Utility Model No. 114893) was developed on the background of hemorrhagic shock. Metabolic violations of periulcetal tissues were studied under the conditions of development of hemorrhagic shock in the experiment, as well as methods of correction of these changes.

The proposed method of endoscopic reparative-hemostatic injection therapy allows achieving a reliable hemostasis, as well as adjusting metabolic changes in periulcetal tissues, which leads to more rapid healing of ulcer defects. In practice, this can reduce the mortality of patients with hemorrhagic shock because of ulcerative bleeding, as well as reduce the length of their inpatient treatment.

It has been established that stimulating therapy in the form of local periulcetric introduction of plasma enriched with platelets allows to slow down the processes of VOL, activate protective functions of the mucous membrane and accelerate the processes of reparation in the periulcele zone. Morphologically, this is accompanied by a decrease in cellular elements of inflammatory reaction and activation of elements of the fibroblastic series, which, in turn, is manifested by a progressive decrease in the area of ulcer defects.

In the clinical part of the work, the reparative and hemostatic properties of PRP have been studied for periulcetar injection in patients with hemorrhagic shock because of ulcerative gastro-duodenal bleeding. The efficiency of the proposed method is shown in practical use.

The clinical part of the dissertation was a prospective study of patients treated for ulcerative gastro-duodenal bleeding in the clinic of endoscopic and cardiovascular surgery at Vinnitsa National Medical University M. I. Pirogov on the basis of the

department of abdominal surgery of the Vinnytsia Regional Clinical Hospital M. I. Pirogov from 2013 to 2017 years.

Thus, the results of the morphological study convincingly suggest that the use of plasma enriched platelets in the treatment of stomach ulcers in conditions of hemorrhagic shock, leads to more rapid inhibition of inflammation and accelerates the healing of ulcer defects.

Key words: hemorrhagic shock, ulcerative bleeding, reparative-hemostatic therapy, prognosis of treatment efficacy.