

**МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД “ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ”**

На правах рукопису

Трофімов Микола Володимирович

УДК 616.33-005.1-036-089-092.9

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ
МЕТОДА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ВИРАЗКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ З
ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ**

14.01.03 – хірургія

**Дисертація
на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук**

**Науковий консультант
Кришень Валерій Павлович,
доктор медичних наук
професор**

Дніпропетровськ - 2015

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	6
ВСТУП	8
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ ВИРАЗКОВОЇ КРОВОТЕЧІ ТА МЕТОДИ ЇЇ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ (огляд літератури)	18
1.1 Актуальність проблеми виразкових кровотеч.....	18
1.2 Клініко–ендоскопічна характеристика перебігу виразкових кровотеч	20
1.3 Морфологічний профіль та мікробний пейзаж слизової оболонки верхніх відділів шлунково–кишкового тракту при виразкових гастродуоденальних кровотечах.....	30
1.4 Сучасні дані щодо впливу NO та активності NO–синтази на перебіг виразкових процесів у верхніх відділах шлунково–кишкового тракту.....	35
1.5 Роль серотоніну, катехоламінів та їх метаболічних попередників у розвитку виразкової шлунково–кишкової кровотечі	38
1.6 Характеристика імунологічного статусу хворих із гастродуоденальними кровотечами виразкового генезу	41
1.7 Основні принципи формування експериментальної кровоточивої виразки з верхніх відділів шлунково–кишкового тракту	45
1.8 Сучасні підходи до лікування хворих із виразковими шлунково–кишковими кровотечами	48
РОЗДІЛ 2 ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	58
2.1 Загальна характеристика хворих групи порівняння.....	58

2.2	Загальна характеристика хворих основної групи.....	84
2.3	Методи дослідження.....	92
РОЗДІЛ 3	ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНОЇ КАРТИНИ І МІКРОБНОГО ПЕЙЗАЖУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО–КИШКОВОГО ТРАКТУ У ХВОРИХ ІЗ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИМИ КРОВОТЕЧАМИ ВИРАЗКОВОГО ГЕНЕЗУ.....	100
3.1	Особливості морфологічної картини слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки при виразкових шлунково–кишкових кровотечах.....	102
3.2	Особливості мікробного пейзажу слизової оболонки періульцерозної зони шлунка та дванадцятипалої кишки при виразкових шлунково–кишкових кровотечах.....	120
РОЗДІЛ 4	ДІАГНОСТИЧНІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ ЗНАЧЕННЯ АКТИВНОСТІ ІНДУЦИБЕЛЬНОЇ NO–СИНТАЗИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ НАВКОЛО ДЖЕРЕЛА КРОВОТЕЧІ ТА РІВНЯ СЕРОТОНІНУ КРОВІ У ХВОРИХ ІЗ ВИРАЗКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ З ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО–КИШКОВОГО ТРАКТУ З ПОГЛЯДУ НА ВИНИКНЕННЯ РЕЦИДИВНОЇ КРОВОТЕЧІ	132
4.1	Стан активності індукцибельної NO–синтази слизової оболонки періульцерозної зони та її зв’язок з основними клінічними показниками	132
4.2	Стан активності ендокринної системи слизової оболонки шлунка та ДПК та її зв’язок з основними клінічними показниками	144

РОЗДІЛ 5	ДИНАМІКА СТАБІЛЬНИХ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ ІЗ ВИРАЗКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ З ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО–КИШКОВОГО ТРАКТУ ТА ЇЇ ЗВ’ЯЗОК З АКТИВНІСТЮ КАТЕХОЛАМІНІВ СИРОВАТКИ КРОВІ ТА ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ	153
5.1	Динаміка стабільних метаболітів оксиду азоту сироватки крові та її зв’язок з основними клінічними показниками	153
5.2	Динаміка рівня катехоламінів та їх попередників сироватки крові та її зв’язок з основними клінічними показниками	168
РОЗДІЛ 6	СТАН ОСНОВНИХ ПОКАЗНИКІВ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ ІЗ ВИРАЗКОВОЮ ШЛУНКОВО–КИШКОВОЮ КРОВОТЕЧЕЮ ТА ВЗАЄМОЗВ’ЯЗОК З ОСНОВНИМИ КЛІНІЧНИМИ, ЕНДОСКОПІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ І ДАНИМИ СПЕЦІАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	181
6.1	Особливості гуморальної ланки імунної системи хворих із виразковими ШКК та її зв’язок з основними клінічними показниками	181
6.2	Особливості клітинної ланки імунної системи хворих із виразковими ШКК та її зв’язок із основними клінічними показниками	191
6.3	Динаміка основних показників імунної системи хворих із виразковими ШКК залежно від виду лікування	200

РОЗДІЛ 7	ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ	
	ПАТОЛОГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ РОЗВИТКУ КРОВОТЕЧІ	
	В УМОВАХ ЗМОДУЛЬОВАНОЇ КРОВОТОЧИВОЇ	
	ВИРАЗКИ У ТВАРИН	204
7.1	Методика експериментального відтворення	
	кровоточивої гострої та хронічної стресової та	
	медикаментозної виразки у тварин	204
7.2	Результати дослідження морфологічного субстрату та	
	стану стабільних метаболітів NO сироватки крові при	
	експериментальному формуванні гострої стресової та	
	медикаментозної виразок	208
7.3	Результати дослідження морфологічного субстрату та	
	стану стабільних метаболітів NO сироватки крові при	
	експериментальному формуванні хронічної стресової	
	та медикаментозної виразок	213
РОЗДІЛ 8	АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИЧНО–ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ	
	ПРИ ВИРАЗКОВИХ ШЛУНКОВО–КИШКОВИХ	
	КРОВОТЕЧАХ ІЗ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО–	
	КИШКОВОГО ТРАКТУ ТА СПОСОБИ ОПЕРАТИВНИХ	
	ВТРУЧАНЬ	220
8.1	Принципи загальної хірургічної тактики у хворих із	
	кровоточивою виразкою шлунка та ДПК	220
8.2	Характеристика видів оперативних втручань групи	
	порівняння	224
8.3	Обґрунтування та досвід впровадження сучасних	
	методів хірургічного лікування хворих із	
	кровоточивою виразкою шлунка та ДПК	251

РОЗДІЛ 9	МЕТОДИ МІСЦЕВОГО ЕНДОСКОПІЧНОГО	
	ГЕМОСТАЗУ, ПРОФІЛАКТИКИ ВИНИКНЕННЯ ТА	
	ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЦИДИВНИХ КРОВОТЕЧ У	
	ХВОРИХ НА КРОВОТОЧИВУ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНУ	
	ВИРАЗКУ	277
9.1	Застосування методів місцевого ендоскопічного	
	гемостазу та профілактики виникнення рецидивної	
	кровотечі в хворих основної групи	277
9.2	Застосування та результати впровадження методів	
	прогнозування виникнення рецидивної кровотечі у	
	хворих основної групи	291
	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	306
	ВИСНОВКИ	327
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	333
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	334

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКРОЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск

АПК – аргоноплазмена коагуляція

ВІ – виразковий індекс

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини

ВІП – вазоактивний інтестинальний поліпептид

ВП – венозне поповнення

ВХ – виразкова хвороба

ДПК – дванадцятипала кишка

ВХШ – виразкова хвороба шлунка

ГДА – гастродуоденоанастомоз

ГЕА – гастроентероанастомоз

ГДК – гастродуоденальна кровотеча

ГІМ – гострий інфаркт міокарда

ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу

ДЦК – дефіцит циркулюючої крові

ЕГДС – езофагогастродуоденоскопія

ЕКГ – електрокардіограма

ІПП – інгібітори протонної помпи

ІС – імунодефіцитний стан

КУО – колонієутворююча одиниця

ЛТ – лікувальна тактика

МО – мікроорганізми

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ОЦК – об'єм циркулюючої крові

ПД – періульцерозна ділянка

РХК – радіохвильова коагуляція

СГК – стовбурові гемопоетичні клітини

СВС – середній виразковий ступінь

УОС – ударний об'єм серця
ФА – фагоцитарна активність
ХОЗЛ – хронічні обструктивні захворювання легенів
ХОК – хвилинний об'єм кровообігу
ЦК – циркулюючі імунні комплекси
ШКК – шлунково–кишкова кровотеча
ШКТ – шлунково–кишковий тракт
H. pylori – Helicobacter pylori
D–клітини – соматостатин-продукуючі клітини
G–клітини – гастринпродукуючі клітини
i-NOS – індукцибельна NO-синтаза
IgA – імуноглобулін А
IgG – імуноглобулін G
IgM – імуноглобулін M
IR–ген – ген імунорезистентності
lig. – зв'язка
NK – нативні кілери
NO – монооксид азоту
OLGA – Operative Link for Gastritis Assessment
Th – T–хелпери
Ts – T–супресори

ВСТУП

Актуальність теми. Проблема виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки є актуальною в системі охорони здоров'я вже понад 150 років (П. Д. Фомін та співавт., 2014; М. М. Милиця та співавт., 2014; В. П. Кришень та співавт., 2014; М. В. Трофімов та співавт., 2015; А. N. Barkun та співавт., 2015).

У вчених немає спільної позиції щодо характеру морфологічних змін слизової оболонки періульцерозної зони, особливо при виникненні рецидивної кровотечі. Локальний кровообіг в ділянці джерела кровотечі досліджували численні автори (Л. Я. Ковальчук та співавт., 2009; П. Г. Кондратенко та співавт., 2009; І. Я. Дзюбановський та співавт., 2010), проте, спільної думки щодо його зв'язку з морфологічними та клініко–ендоскопічними змінами при виникненні рецидивної кровотечі немає. Автори лише констатували збільшення локального кровонаповнення, проте, його причини і патогенез не з'ясовані. За даними вітчизняних і зарубіжних вчених, провідну роль у процесі регуляції тонуусу судин відіграє молекула оксиду азоту, що продукується за участю ферменту NO–синтази (i–NOS) (Г. В. Дзяк та співавт., 2011; М. Westphal та співавт., 2008; М. Lange та співавт., 2011; G. Farrugia та співавт., 2014). Проте, даних про метаболізм в організмі хворих при виразковій шлунково–кишковій кровотечі, а особливо його вплив на частоту виникнення рецидивної кровотечі, в доступній літературі не знайдено.

Особливу увагу вчені (О. В. Косинський та співавт., 2011; Ю. А. Діброва та співавт., 2011; N. M. Gordon та співавт., 2007; I. V. Kvetnoy та співавт., 2008) приділяють стану серотонінпродукуючих (ентерохромафінних) клітин. Проте, дослідження функціонального стану цих клітин у хворих при виразковій кровотечі, особливо з огляду на перебіг захворювання, в опрацьованій нами літературі не знайдені.

Останнім часом у світі дослідники інтенсивно вивчають зміни імунної системи організму при різних захворюваннях, в тому числі при виразковій

шлунково–кишковій кровотечі. В наукових працях не досліджений функціональний стан імунної системи у таких хворих, зокрема, місцевого імунітету в періульцерозній зоні та його зв'язок з основними клінічними та ендоскопічними показниками. Взагалі, вчені не дійшли єдиної думки щодо значення порушень імунітету в патогенезі виразкової кровотечі. У 28,9% хворих за значного пригнічення секреторного імунітету (Ю. А. Діброва та співавт., 2012; Є. М. Шепетько та співавт., 2014) виникає рецидив кровотечі, значно зменшуються репаративні властивості тканин виразкового дефекту, і збільшується частота післяопераційних ускладнень. В літературі відсутні дані про динаміку імунних змін та їх зв'язок з метаболізмом оксиду азоту, функціональним станом ендокринної системи та тяжкістю перебігу захворювання.

Останнім часом у світі дослідники інтенсивно вивчають зміни імунної системи організму при різних захворюваннях, в тому числі при виразковій шлунково–кишковій кровотечі. В наукових працях не досліджений функціональний стан імунної системи у таких хворих, зокрема, місцевого імунітету в періульцерозній зоні та його зв'язок з основними клінічними та ендоскопічними показниками. Взагалі, вчені не дійшли єдиної думки щодо значення порушень імунітету в патогенезі виразкової кровотечі. У 28,9% хворих за значного пригнічення секреторного імунітету (Ю. А. Діброва та співавт., 2012; Є. М. Шепетько та співавт., 2014) виникає рецидив кровотечі, значно зменшуються репаративні властивості тканин виразкового дефекту, збільшується частота післяопераційних ускладнень. В літературі відсутні дані про динаміку імунних змін та їх зв'язок з метаболізмом оксиду азоту, функціональним станом ендокринної системи та тяжкістю перебігу захворювання.

У доступній літературі представлені численні дослідження, присвячені застосуванню патогенетично обґрунтованої лікувальної тактики у хворих за виразкової кровотечі (Б. О. Матвійчук та співавт., 2012; М. І. Тутченко та співавт., 2012; В. В. Бойко та співавт., 2012; В. І. Десятерик та співавт., 2012; В. П. Андрющенко та співавт., 2014; L. Cipolletta та співавт., 2013; J. Beyer–Westendorf та співавт., 2013), проте, єдиного алгоритму лікування цього грізного ускладнення

немає. Автори пропонують різні комплекси консервативних заходів, методи ендоскопічного припинення кровотечі, послідовність їх застосування, обґрунтування показань до виконання оперативного втручання та його обсягу з приводу виразкової кровотечі. Більшість авторів наголошують на досягненні стійкого гемостазу, створенні умов для недопущення рецидиву кровотечі, проте, єдиного універсального ефективного й безпечного методу здійснення ендоскопічного гемостазу та попередження виникнення рецидиву кровотечі немає. Обґрунтування показань щодо виду і методу оперативного втручання різні хірурги трактують неоднаково, особливо у пацієнтів похилого і старечого віку за обтяження перебігу захворювання тяжкими супутніми захворюваннями. Провідну роль у хірургічному лікуванні виразкової кровотечі відіграють органощадні та органозберігальні операції, оскільки резекційні втручання характеризуються травматичністю та значною частотою ускладнень (В. А. Шуляренко та співавт., 2011; Я. С. Березницький та співавт., 2012). Проте, деякі автори наголошують на доцільності виконання як орган ощадних, так і резекційних операцій (В. В. Бойко та співавт., 2010; Є. М. Шепетько та співавт., 2014; S. A. Hearnshaw та співавт., 2011; С. М. Girelli та співавт., 2012). Щодо вибору виду органощадної операції єдиної думки серед вітчизняних та зарубіжних авторів немає. П. Д. Фомін та співавтори (2013) доводять переваги пілорозберігальної резекції шлунка з приводу виразки, ускладненої гострою кровотечею. М. М. Велигоцький та співавтори (2009); С. О. Мунтян та співавтори (2012); В. П. Кришень та співавтори (2014) вважають екстеріоризацію ефективним методом радикального лікування виразкової хвороби як у плановій, так і в ургентній хірургії при виникненні кровотечі.

Все зазначене свідчить про актуальність проблеми, що є предметом нашого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково–дослідницької роботи кафедри загальної хірургії ДЗ “Дніпропетровська медична академія МОЗ України” за темами: “Організаційні і клінічні аспекти покращення якості надання медичної

допомоги хворим із гострими хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини” (номер державної реєстрації 0199U002122), “Сучасний стан і перспективи покращення надання медичної допомоги хворим на гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини” (номер державної реєстрації 0112U001786), “Удосконалення діагностично–лікувальних методів у лікуванні хворих на гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини” (номер державної реєстрації 0115U0011922).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є обґрунтування і розробка оптимальної лікувальної тактики у хворих за виразкової шлунково–кишкової кровотечі з верхніх відділів травного каналу шляхом застосування диференційованого підходу до патогенетичних механізмів її виникнення, методів діагностики, лікування та прогнозування рецидивів, широкого впровадження ефективних методик місцевого ендоскопічного гемостазу.

Відповідно до поставленої мети сформульовані такі завдання дослідження.

1. Визначити частоту, структуру виразкової шлунково–кишкової кровотечі у хворих, госпіталізованих до спеціалізованого стаціонара, причини незадовільних результатів їх лікування.

2. Визначити вплив активності індукцибельної NO–синтази у слизовій оболонці періульцерозної зони на інтенсивність кровотечі і стан місцевого ендоскопічного гемостазу.

3. Встановити взаємозв'язок між клінічними, ендоскопічними, морфологічними, імунними, мікробіологічними показниками та активністю індукцибельної NO–синтази у слизовій оболонці періульцерозної зони.

4. Вивчити прогностичне значення динаміки стабільних метаболітів оксиду азоту у сироватці крові, вмісту серотоніну та катехоламінів в крові хворих при виразковій шлунково–кишковій кровотечі у виникненні рецидивної кровотечі.

5. В умовах експерименту створити модель гострої та хронічної, стресової та медикаментозної виразки шлунка, ускладненої кровотечею.

6. Визначити в експерименті вираженість морфологічних змін джерела кровотечі і активність індукцибельної NO–синтази у слизовій оболонці

періульцерозної зони при кровотечі, що триває, динаміку стабільних метаболітів оксиду азоту у сироватці крові.

7. На основі аналізу проведених досліджень розробити інтегральну багатофакторну прогностичну шкалу перебігу кровотечі і особливо ризику виникнення її рецидиву.

8. Розробити і впровадити в практику нові ендоскопічні методи припинення кровотечі та попередження виникнення її рецидиву.

9. Розробити й обґрунтувати показання до застосування хірургічного методу лікування виразкової шлунково–кишкової кровотечі, на підставі запропонованих сучасних методів дослідження.

10. Довести ефективність розробленої тактики шляхом порівняльного аналізу результатів лікування хворих основної групи та групи порівняння.

Об'єкт дослідження – виразка шлунка та дванадцятипалої кишки ускладнена кровотечею, модель гострої та хронічної, стресової та медикаментозної виразки, ускладненої кровотечею.

Предмет дослідження – особливості перебігу шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу, прогнозування виникнення рецидивної кровотечі, патогенетично обґрунтовані методи місцевого ендоскопічного гемостазу та попередження виникнення рецидиву кровотечі, показання до виконання оперативного втручання.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні (загальноклінічні, біохімічні, імунологічні, хроматомаспектроскопічні, спектрофлуориметричні), морфологічні, імуногістохімічні, мікробіологічні, інструментальні (езофагогастродуоденоскопія з біопсією, інтраопераційна біопсія), математичні та статистичні (параметричний метод для кількісних ознак та методи непараметричної статистики).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведене комплексне обстеження хворих при шлунково–кишковій кровотечі виразкового генезу з використанням клінічних, ендоскопічних, морфологічних, мікробіологічних та імунологічних методів; з застосуванням сучасних методів проведене

імуногістохімічне дослідження активності індукцйбельної NO–синтази у періульцерозній зоні слизової оболонки, динаміки рівня стабільних метаболітів оксиду азоту у сироватці крові, хроматомаспектроскопічне та спектрофлуориметричне дослідження динаміки рівня серотоніну, катехоламінів та їх метаболічних попередників у сироватці крові за різних варіантів перебігу захворювання.

Вперше встановлено, що виражену активність індукцйбельної NO–синтази у періульцерозній зоні у 54,6% хворих за наявності виразки, ускладненої кровотечею, а за тяжкої крововтрати, при виникненні рецидивної кровотечі, наявності гігантських дефектів, забрудненні мікроорганізмами *Streptococcus β-haemoliticus* та *Klebsiella pneumoniae* – у 88,9% випадків.

Вперше встановлена лінійна залежність між динамікою збільшення на 3–тю добу лікування рівня стабільних метаболітів оксиду азоту у сироватці крові та активністю індукцйбельної NO–синтази у періульцерозній зоні слизової оболонки, що за вираженої активності зазначеного ферменту та тяжкого перебігу захворювання перевищувався з $(4,74 \pm 1,5)$ до $(10,3 \pm 3,8)$ нмоль/мл ($p < 0,01$), що є прогностичною ознакою виникнення рецидиву кровотечі.

Вперше доведено, що у 72,6% хворих при гастродуоденальній виразці, ускладненій кровотечею, рівень серотоніну підвищується до $(7,87 \pm 1,23)$ мкмоль/мл ($p < 0,01$), адреналіну – до $(0,7 \pm 0,1)$ нмоль/л ($p < 0,01$), а за тяжкої ступенях крововтрати, активної цівкової кровотечі, виникнення рецидиву кровотечі, вираженої активності індукцйбельної NO–синтази у періульцерозній зоні вміст серотоніну збільшувався втричі – до $(22,67 \pm 5,12)$ мкмоль/мл ($p < 0,01$), адреналіну – в 10 разів – до $(48,8 \pm 15,3)$ нмоль/л ($p < 0,05$).

Вперше досліджений кількісний та якісний склад мікрофлори періульцерозної ділянки слизової зони, його зв'язок з виникненням рецидиву кровотечі і перебігом захворювання, чутливість збудників до різних антибіотиків. Досліджені основні показники імунної системи (рівень IgA, IgM, IgG, кількість субпопуляцій Т–хелперів, Т–супресорів, В–лімфоцитів, НК–клітин) у хворих у поєднанні з аналізом клінічних, ендоскопічних, морфологічних, мікробіологічних

змін слизової оболонки верхніх відділів травного каналу, активністю індукбельної NO–синтази у періульцерозній зоні, вмістом стабільних метаболітів оксиду азоту у сироватці крові.

Вперше в експерименті створено модель гострої виразки шлунка, ускладненої кровотечею, проведене гістологічне та імуногістохімічне дослідження морфологічного субстрату джерела кровотечі оцінено динаміку рівня стабільних метаболітів оксиду азоту у сироватці крові, виявлене збільшення активності індукбельної NO–синтази не тільки в періульцерозній зоні, а й в гладеньких м'язах стінок судин підслизового сплетіння.

Вперше на основі аналізу результатів проведеного дослідження розроблена інтегральна шкала ризику виникнення рецидиву кровотечі, обґрунтовані показання до виконання оперативного втручання. Розроблені способи: гастродуоденопластики при виразці дванадцятипалої кишки, ускладненій кровотечею (пат. України 107252 від 10.12.14), визначення ризику виникнення рецидиву шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу (пат. України 59730 від 25.05.11); ендоскопічної діагностики загрози рецидиву виникнення шлунково–кишкової кровотечі (пат. України 59731 від 25.05.11); лікування кровотечі з гастродуоденальних виразок (пат. України 66577 від 10.01.12, 59404 від 10.05.11, 66577 від 10.01.12); визначення рецидиву шлунково–кишкової кровотечі (пат. України № 59395 від 10.05.11), попередження рецидиву шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу (пат. України 61097 від 11.07.11, 66575 від 10.01.12); лікування шлунково–кишкової кровотечі невиразкового генезу у вагітних (пат. України 7310 від 10.09.12), включені в перелік наукової (науково–технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.

Практичне значення отриманих результатів. За даними дослідження встановлені найбільш клінічно значущі ендоскопічні, морфологічні, мікробіологічні, імуногістохімічні, серологічні, імунологічні критерії перебігу захворювання. Визначені найбільш вагомі ознаки виникнення рецидивної кровотечі, розроблена інтегральна шкала прогнозування рецидивної кровотечі.

Розроблені патогенетично обґрунтовані методи місцевого ендоскопічного гемостазу та попередження виникнення рецидивної кровотечі.

Удосконалена діагностично–лікувальна тактика залежно від результатів клініко–ендоскопічних досліджень, динаміки рівня стабільних метаболітів оксиду азоту, серотоніну, катехоламінів та їх метаболічних попередників у сироватці крові. Чітко визначені показання до проведення хірургічного лікування хворих, обґрунтований вибір оптимального методу оперативного втручання. За результатами дисертаційної роботи опубліковані та впроваджені в практику методичні розробки “Лікування хворих і вагітних з виразковою шлунково–кишковою кровотечею з переважним застосуванням методів місцевого ендоскопічного гемостазу”, рекомендовані МОЗ України.

Впровадження результатів дисертаційної роботи в практику дозволило достовірно зменшити частоту виникнення рецидивної кровотечі з 10,5 до 4,2%, післяопераційних ускладнень – з 27,4 до 7,7%, післяопераційну летальність – з 7,5 до 4,1% за стабільної загальної летальності, загальної тривалості лікування хворих у стаціонарі з $(16,9 \pm 7,1)$ до $(10,3 \pm 4,2)$ дня.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням автора.

Здобувач самостійно проаналізував сучасну літературу з проблеми, що вивчається, провів інформаційний та патентний пошук. Дисертант особисто зібрав та проаналізував клінічний матеріал (2755 хворих з шлунково–кишковою кровотечею виразкового генезу), за участю співробітників мікробіологічної, гістологічної та імунологічної лабораторій здійснив спеціальні дослідження. В усіх 572 хворих, включених у дослідження, дисертант самостійно здійснював обстеження й лікування. Здобувач проаналізував дані клінічних та спеціальних досліджень, сформулював висновки й практичні рекомендації. Разом з науковим консультантом розробив інтегральну шкалу ризику виникнення рецидивної кровотечі, вибору методу і обсягу оперативного втручання.

Статистична обробка одержаних результатів, їх науковий аналіз, здійснені здобувачем самостійно. У наукових статтях, опублікованих дисертантом у

співавторстві, здобувачеві належить фактичний матеріал, його участь у цих публікаціях є визначальною.

Здобувач самостійно написав усі розділи дисертаційної роботи, самостійно оформив дисертацію і всю супровідну документацію.

Апробація та впровадження результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені й обговорені на: XIV конгресі Європейського товариства хірургів (Турін, Італія, 2010); Всеукраїнській науково–практичній конференції “VI Скліфосовські читання “Хірургія ХХІ сторіччя” (Полтава, 2011); IV українській науково–практичній конференції “Актуальні проблеми хірургічної гастроентерології” (Донецьк–Святогорськ, 2011); IV симпозиумі “Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія” (Полтава–Миргород, 2011); XV конгресі Європейського товариства хірургів (Краків, Польща, 2011); Всеукраїнській науково–практичній конференції “Впровадження сучасних інноваційних медичних технологій в практику лікувально–профілактичних закладів Укрзалізниці” (Дніпропетровськ, 2012); Всеукраїнській науково–практичній конференції “Актуальні питання клінічної хірургії” (Дніпропетровськ, 2012); V українському тижні гастроентерологів (Дніпропетровськ, 2012); науково–практичній конференції “Сучасні аспекти абдомінальної хірургії” (Київ, 2012); XVI конгресі Європейського товариства хірургів (Стамбул, Туреччина, 2012); VI симпозиумі “Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія” (Мукачеве 2013); XVII конгресі Європейського товариства хірургів (Мелієха, Мальта, 2013); V з’їзді лікарів–ендоскопістів України (Одеса, 2014); Всеукраїнській науково–практичній конференції “Актуальні питання в хірургії” (Вінниця, 2014); засіданні Асоціації гінекологів Дніпропетровської області (2014); VIII конгресі медичних коледжів Китаю та XIX конгресі Європейського товариства хірургів (Пекін, Китай, 2015), XXIII з’їзді хірургів України (Київ, 2015).

Публікації за темою дисертації. За темою дисертації опубліковані 49 наукових праць, з них 1 монографія, у виданнях, рекомендованих МОН України – 22, самостійних – 11, у зарубіжних виданнях – 3, в наукометричних виданнях України – 4, у вигляді тез у матеріалах міжнародних конгресів – 13. За темою

дисертації отримані 8 деклараційних патентів України на корисну модель та 1 патент України на винахід. Видані 1 методичні рекомендації, затверджені МОЗ України.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 378 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, загальної клінічної характеристики хворих, матеріалів і методів дослідження, 6 розділів власних спостережень, обговорення результатів дослідження, висновків і практичних рекомендацій. Робота містить 129 таблиць, 98 рисунків. Список використаних джерел літератури містить 408 посилань, в тому числі 255 – кирилицею, 153 – латиною.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ ВИРАЗКОВОЇ КРОВОТЕЧІ ТА МЕТОДИ ЇЇ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ

1.1 Актуальність проблеми виразкових кровотеч

Проблема виразкової хвороби (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) продовжує залишатися актуальною проблемою охорони здоров'я вже понад 150 років. При тому, що проведення специфічної ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) за рішенням Маастрихтської групи широко впроваджене в повсякденну лікарську практику, кількість ускладнень виразкової хвороби у вигляді кровотечі має стійку тенденцію до зростання. Так, за даними МОЗ України, найбільше зростання випадків виразкової кровотечі в нашій країні відбувається за останні 5 років: 2009 р. – 21672 пацієнтів, 2010 р. – 21261, 2012 р. – 2191 [1–7]. Дійсно, спостерігається зниження загальної кількості оперативних втручань при виразковій хворобі, але це насамперед стосується планових оперативних втручань для лікування виразкової хвороби, а частка операцій для зупинки виразкової кровотечі, незважаючи на значний прогрес в розвитку ендоскопічних та фармакологічних технологій, залишається сталою навіть у розвинутих країнах світу. За даними цілого ряду зарубіжних і вітчизняних авторів, спостерігається зміна нозологічних форм при кровотечах із верхніх відділів шлунково–кишкового тракту – витіснення інших захворювань за рахунок зростання виразкових кровотеч з $(50,5 \pm 7,2)$ до $(63,7 \pm 8,4)\%$ випадків [8–15]. В останні 10 років завдяки бурхливому розвитку ендоскопічних технологій у нашій країні та країнах СНД виявлені значні відмінності в клініко–ендоскопічних характеристиках перебігу виразкової кровотечі порівняно з країнами Західної Європи та Північної Америки, Близького та Далекого Сходу [16–27]. Так, за даними американських вчених, спостерігається зростання числа випадків з ускладненим перебігом виразкової хвороби на 20% за останнє десятиліття. У США на виразкову хворобу страждає 20 млн. чоловік, а близько 100 000 щорічно

оперуються і 6000 вмирають від різноманітних ускладнень цього грізного системного захворювання [22, 26, 27].

Серед громадян країн пострадянського простору найбільша захворюваність на виразкову кровотечу виявлена в Азербайджані, Росії та Україні – 172, 146 та 138 випадків на 100 000 населення [28–32]. В Україні, за даними П. Д. Фоміна, за останні 5 років кількість виразкових кровотеч збільшилась на 14%: щорічно перебуває на стаціонарному лікуванні більше 5000 пацієнтів. Загальновідомо, що в часи соціальних потрясінь, війн, різкого погіршення соціально–економічних умов життя перебіг захворювання стає більш несприятливим, обтяжується наявністю супутньої патології. Різке зростання числа хворих із шлунково–кишковою кровотечею виразкового генезу спостерігається здебільшого в промислово–розвинених регіонах: у Дніпропетровській області цей показник складає 6,1 випадків на 10 000 населення, у Донецькій області – 7,3; водночас в Івано–Франківській – 1,9 на 10 000 населення. Загалом по Україні цей показник становить 4,7 на 10 000 населення [33, 34]. Несприятливим фактором в перебігу гастродуоденальної кровотечі є старіння населення і збільшення його середнього віку на $(7,2 \pm 1,8)$ років в останнє десятиліття [35–37]. У нашій країні проблема виразкових ШКК вийшла за рамки суто медичної та прийняла соціальний характер. Тому питання діагностики та лікування цієї патології привертають увагу хірургів, ендоскопістів та гастроентерологів.

У наш час консервативне лікування виразкової хвороби привело до значного витіснення хірургічних методів її лікування, особливо в країнах Європейського Союзу, але повністю вирішити цю проблему лише консервативними методами не вдається: спостерігається стала кількість пацієнтів, лікування яких консервативними методами не дає очікуваного результату. Оперативна активність при виразковій кровотечі в Великій Британії складає 4,2%, в Німеччині – 5,1% [12, 13, 38, 39].

В нашій країні в зв'язку з погіршенням диспансерного нагляду, відсутністю активної співпраці між терапевтами та хірургами, наявністю інституту сімейних лікарів лише на етапі становлення, значним відсотком хворих, що займаються

самолікуванню, пізнім зверненням хворих за спеціалізованою медичною допомогою спостерігається значне зростання занедбаних форм виразкової хвороби, з явищами стенозування ДПК та пілоруса до 12,5%, на тлі тяжкої крововтрати [2, 3, 6, 7]. Все вищезгадане значно ускладнює процес надання хворому адекватної хірургічної допомоги, значно зростає кількість ургентних втручань по типу екстреної операції на 5,3% за останні 5 років при загальному зниженні планових оперативних втручань на 72%. Виконані операції в 86,4% спостережень проводяться в перші години на тлі профузної кровотечі, що супроводжується високою післяопераційною летальністю, яка, за даними багатьох авторів (П. Д. Фомін, Є. М. Шепетько, В. В. Бойко) сягає при масивній крововтраті 15 – 50%, а при виникненні рецидивної кровотечі доходить до 80% випадків [40, 41]. Післяопераційна летальність коливається від 8 до 47,6%, за даними провідних клінік України та світу [4, 6, 8, 42–44].

На сучасному етапі розвитку медичної науки лікування виразкової кровотечі неможливе без застосування езофагогастроуденоскопічного обстеження (ЕГДС) пацієнта. Клініко–ендоскопічним характеристикам перебігу шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу присвячений наступний підрозділ літературного огляду.

1.2 Клініко–ендоскопічна характеристика перебігу виразкових кровотеч

Аналізуючи літературу, можна зробити висновок, що за останні 10 років збільшується не тільки кількість випадків захворювання на ГДК виразкового генезу, а і зростає питома вага тяжких ступенів крововтрати III–IV (за класифікацією Американської колегії хірургів (P. L. Marino, 1998 р.)). Вони складають, за даними вітчизняних та російських вчених шлунково–кишкових кровотеч, 27,7–39,2% [45–47]. Зарубіжні автори дають більш високий відсоток тяжких ступенів крововтрати – до 45% [48–50]. За даними вітчизняних учених, серед хворих чоловіки складали до 55,4%, [51–53]. У США співвідношення чоловіків та жінок складає 2:1 [54–56].

При аналізі ступеня кровотечі встановлено, що помірний ступінь мали 31,4%, середній та важкий – 27,5% та 39,1% пацієнтів відповідно, а в стані геморагічного шоку перебували 2,6% хворих. За даними Є. М. Шепетька, за останні 5 років спостерігається зростання кількості хворих із важким ступенем крововтрати на 18,4%, а кількість кровотеч помірною ступеня зменшилась на 10,6%, і це все на фоні зростання загальної кількості хворих протягом періоду спостереження 3 роки [57, 58]. Серед хворих переважали особи працездатного (20–50 років) віку – 75,4%. Але слід зазначити, що кількість жінок у середній віковій групі (30–60 років) зменшилась в 1,55 рази, а кількість жінок віком старше 60 років збільшилась з 34,8 до 57,1%. У чоловіків, за даними різних авторів, навпаки, спостерігається “помолодження” середнього віку хворих: більше половини пацієнтів з виразковими ШКК перебувають у віковій категорії 30–60 років, а кількість осіб, молодших 30 років, зросла на 16% [59, 62]. За даними В. В. Ганжия, ризик розвитку гострої виразкової кровотечі в віковій категорії до 50 років складає 11–13%, у віковій групі старших за 60 років він зростає до 24% спостережень [63, 64].

На підставі проведеного аналізу всіх клінічних проявів захворювання були виділені клініко–анамнестичні ознаки, що з високою вірогідністю дозволяють установити діагноз ще до проведення ендоскопічного дослідження. Клінічна картина захворювання складається з симптомокомплекса ШКК (блювота з наявністю в блювотних масах крові яскраво–червоного кольору або “кавової гущини”, мелена, слабкість, запаморочення, серцебиття, блідий відтінок шкіри та слизових оболонок, падіння артеріального тиску) та скарг, характерних для супутнього захворювання. Більшість авторів на перше місце серед клінічних симптомів ставлять блювоту кавовою гущиною, але, за даними останніх років (Я. С. Березницький, М. М. Велигоцький, К. О. Ярошенко), спостерігається зростання числа випадків із маніфестною клінікою у вигляді блювоти кров’ю яскраво–червоного кольору в 16,7 – 21,5% спостережень [65–68]. Характерною для виразкових ГДК ознакою, за даними авторів Харківського НДІ загальної та невідкладної хірургії АМН України, є наявність мелени (у 87,5% хворих) [69–71].

Київські та Бакинські клініцисти свідчать про відсутність у хворих, які поступили до стаціонару до 12 год після початку захворювання, мелени [72–74]. В. В. Бойко та співавтори, доводять, що у 91,5% хворих із проксимальною кровоточивою виразкою шлунка першою ознакою кровотечі була блювота кров'ю, а низка московських учених наводять дані, що мелена спостерігалась лише у 19,6% пацієнтів. Госпіталізовано в зв'язку з наявністю запаморочення, колапсу, серцебиття навіть без будь-яких зовнішніх ознак кровотечі 0,8% хворих [75, 76].

В останні 5 років, за даними В. О. Шапринського, спостерігається збільшення числа пацієнтів із вперше виявленою виразковою кровотечею без чітко вираженого виразкового анамнезу, а виразковий анамнез виявлений в 42% пацієнтів [77, 78]. Найбільш незначна частка хворих із наявністю виразкового анамнезу, за даними М. М. Велигоцького, спостерігається в разі проксимальної локалізації виразки шлунка і складає 15,5% спостережень від загальної кількості [79].

Значного поштовху в дослідженні перебігу виразкової ГДК надало обов'язкове проведення у хворих із ШКК езофагогастроуденоскопії (ЕГДС), яка почала активно запроваджуватись із 70-х років минулого століття. За даними М. Д. Василюка, проведення ЕГДС дозволяє в 89,7% спостережень установити джерело кровотечі. З'явилась можливість спостерігати та аналізувати ендоскопічні параметри патології: кількість, локалізацію, величину, глибину джерела кровотечі, наявність супутнього ураження верхніх відділів ШКТ, які можуть бути додатковим джерелом ШКК [79].

Головною метою ендоскопічного дослідження є оцінка місцевого ендоскопічного гемостазу, яка проводиться за класифікацією Forrest (1976 р.) [80–82]. Суть цієї класифікації полягає в оптимізації ендоскопічної картини ШКК – встановлення ступеня надійності локального гемостазу для подальшої розробки алгоритму дій для припинення кровотечі. Але в цю класифікацію не включена ситуація, коли має місце кровотеча з-під фіксованого згустку крові, який закриває кровоточивий субстрат і не видаляється ніяким способом. У даній ситуації неможливо дати характеристику джерела кровотечі і відповідно обрати правильне

рішення у виборі лікувальної тактики. Така ситуація, за даними В. І. Нікішаєва, спостерігається в 1,1% пацієнтів. Це дозволило модифікувати існуючу класифікацію ендоскопічних ознак кровотечі, яка була прийнята Асоціацією лікарів–ендоскопістів України на I з'їзді лікарів–ендоскопістів України (Київ, 2000) та затверджена методичними рекомендаціями МОЗ України за редакцією П. Д. Фоміна (2012) [83, 84].

I група – триваюча кровотеча:

Forrest IA – цівкова;

Forrest IB – просочування;

Forrest IX – з-під щільного фіксованого згустку, коли неможливо верифікувати джерело кровотечі.

II група – зупинена кровотеча:

Forrest IIА – крупна тромбована судина в діаметрі менше 2 мм;

Forrest IIВ – фіксований згусток діаметром більше 2 мм;

Forrest IIС – дрібні тромбовані судини;

Forrest III – відсутність ознак кровотечі – дефект вкритий фібрином.

За даними провідних вітчизняних клінік, картина стійкого ендоскопічного гемостазу виявлена у 5,8% хворих, нестійкого – у 62,5% (тромбовані судини – 43,8%, фіксований згортток крові – 16,9%, дрібні тромбовані судини – 4,5%), кровотеча, що триває – у 34,8% [73, 74, 84]. Стан місцевого ендоскопічного гемостазу залежав від терміну госпіталізації після перших клінічних проявів виразкової ГДК. За даними різних клінік, у хворих на ГДК виразкового генезу, які поступили до стаціонару в термін до 6 год після початку захворювання, ендоскопічна картина активної кровотечі встановлена у 43,9% та тромбована судина – у 14,5% випадків. У термін 6–12 год спостерігалась картина нестабільного гемостазу у 36,6% випадків та активна кровотеча у 24,4% випадків. У термін 13–24 год нестабільний гемостаз спостерігався у 34% випадків та активна кровотеча – у 6,1% випадків. У термін більше доби від початку захворювання нестабільний гемостаз спостерігався у 24% випадків та активна

кровотеча – у 5% випадків. Все це свідчить про достатньо великий відсоток хворих із нестабільним гемостазом та активною кровотечею навіть у пізні строки надходження в стаціонар [85–87].

Середній розмір виразкового дефекту складає, за даними різних авторів, від 0,6 до 5 см більше, а найпоширенішим розміром виразки є діаметр 0,8 см, що зустрічається у 80,2% спостережень [57, 58, 83, 86]. За даними В. А. Шуляренка, гігантські виразки шлунка, що ускладнені ШКК, виявлені у 44,1% випадків, а Л. І. Аруін відзначав гігантські виразки тільки в 7,7% пацієнтів, що були прооперовані з приводу гострої виразкової ШКК [87–89]. Наведені дані свідчать про високу небезпеку навіть дефектів невеликих розмірів, коли в зону виразкового процесу попадає крупна артеріальна судина. Пенетрація гігантських виразок шлунка, ускладнених кровотечею, за даними В. П. Клименка, виявлена в 44,14% випадків. Пенетрація найчастіше відбувається в *lig. Gastropancreaticum*, малий сальник, ліву ніжку діафрагми, тіло підшлункової залози. Також автор описує 7 випадків пенетрації кровоточивої виразки одночасно до малого сальника та мезоколона [71]. Стеноз вихідного відділу шлунка при гігантських кровоточивих виразках, за даними М. П. Захараша, спостерігається у 22,6% пацієнтів. Це зумовлено гігантськими розмірами виразкового дефекту, наявністю значного виразкового інфільтрату, що спричиняє деформацію вихідного відділу шлунка [89, 90].

Гігантські дуоденальні виразки, ускладнені кровотечею, за даними Є. М. Шепетька, зустрічаються у 21,4% пацієнтів. Крім того, дуоденальні кровоточиві виразки великих розмірів в 45,3% випадків мають постбульбарну та юктапапілярну локалізацію. Із них у 51,2% пацієнтів діаметр дефекту складав 1,5 см, у 25,5% хворих – 2 см, 14,2% – 3 см і більше. Найчастіше гостро кровоточиві дуоденальні виразки розміром 5 см і більше виявлені у пацієнтів похилого (66,3%) та старечого (70,8%) віку, що значно ускладнює або навіть робить неможливим проведення цій категорії пацієнтів радикальної операції в разі неможливості зупинки кровотечі методами місцевого ендоскопічного гемостазу. За даними Київського міського центру шлунково–кишкових кровотеч, кровоточиві виразки ДПК великих розмірів ускладнюються пенетрацією в

головку підшлункової залози (12,7%), малий сальник (9,3%), lig. Hepatoduodenalae (2,8%), печінку (4,9%). Пенетрація циркулярної дуоденальної кровоточивої виразки одразу в декілька вищеназваних органів виявлена у 6,4% випадках. У 65,7% пацієнтів гостро кровоточива виразка ДПК ускладнювалася стенозом воротаря [57, 58].

Щодо місця розташування кровоточивих виразок у авторів немає одноголосних даних. Ряд авторів вказують на переважну локалізацію розриву у препілоричній ділянці антрального відділу шлунка (87,9%). За даними Я. С. Березницького у 44,9% випадків кровоточива виразка розташовувалась по задній стінці шлунка, по малій кривизні – у 34,6% спостереженнях, по передній стінці шлунка – у 4,7% [6, 7, 65]. За даними харківських учених, виразковий процес в ДПК переважно локалізується по задній та нижній стінці ампули ДПК (62,5%) [69–71].

Увага дослідників приділяється не тільки ендоскопічній оцінці розриву слизової оболонки, а й характеристикам стану гемостазу в супутньому джерелі кровотечі. Найскладнішими для діагностики та лікування виразкової ГДК є випадки поєднання його з іншими захворюваннями верхніх відділів ШКТ, що спостерігається у 24,3% хворих [62, 67, 72, 74]. Наявність супутнього джерела геморагії призводить, як правило, до поглиблення тяжкості кровотечі та збільшує ризик її рецидиву. Найбільш часто виразкова кровотеча, за даними В. В. Грубника, Н. Д. Томнюка, поєднується з такими супутніми джерелами ШКК: варикозне розширення вен стравоходу – 40% пацієнтів, геморагічний гастрит – 52,2%, різноманітні форми ерозивної гастропатії – 36,6% [91, 92]. К. Jahn вперше ввів у клінічну практику поняття “гепатогенна виразка” [93–95]. Інтенсивну кровотечу з виразки спричиняє застій крові у венозному руслі внаслідок перебудови судин підслизової основи. В. В. Грубник визнає провідну роль патології печінки та "прихованої" портальної гіпертензії, що виникає на її тлі, у формуванні пептичної виразки верхніх відділів ШКТ [91]. Провідними вітчизняними авторами (В. О. Шапринський, П. Г. Кондратенко) встановлено, що у хворих із ГДК виразкового генезу, в більшості випадків, спостерігали збережену

або підвищену кислотність. При реєстрації показників моторної функції шлунка встановлене достовірне підвищення величин тонуусу та перистальтичної активності. При наростанні крововтрати, за даними Л. Я. Ковальчука, ці явища прогресують і у хворих із важкою геморагією відповідають спастичному стану шлункової стінки [77, 78, 85].

За даними багатьох публікацій, пацієнти похилого та старечого віку страждають на тяжку загальну соматичну патологію у 82% спостережень – так звана фонові захворюваність, яка найбільш поширена у пацієнтів похилого і старечого віку. Особливості патогенезу гострих виразкових ГДК у хворих старшої вікової групи детально описано В. Г. Мішаловим, який назвав їх “синдромом взаємного обтяження”. Тяжке фонове захворювання, яке супроводжується розвитком серцево–судинної, дихальної недостатності, що призводить до гіпоксії слизової оболонки верхніх відділів шлунково–кишкового тракту та різко знижує її резистентність [96–99]. З даними І. М. Іоффе, у хворих із гострою патологією серцево–судинної системи (гострий інфаркт міокарда, фібриляція передсердь) гостра гіпоксія слизової оболонки шлунка та ДПК веде до швидкого утворення глибокого виразкового дефекту – “гіпоксична виразка” з подальшою деструкцією крупної судини підслизового артеріального сплетіння і розвитку тяжкої крововтрати. У свою чергу, тяжка та швидкоплинна крововтрата веде до поглиблення гіпоксичних явищ у міокарді. Таким чином розвивається стійке “порочне коло” [100].

Найпоширенішим захворюванням у структурі фонові захворюваності є патологія серцево–судинної системи, яка, за даними багатьох вчених, складає до 90% випадків. Артеріальна гіпертензія виявлена у переважній більшості пацієнтів, ішемічна хвороба серця – у 76% випадків. Цукровий діабет виявлений у 21% спостережень. Загальна летальність у цій групі хворих складає до 37%, а післяопераційна доходить до 43%. Цей факт можна пояснити тим, що артеріальна гіпертензія значно обтяжує перебіг виразкової кровотечі, так як призводить до значного збільшення ступеня крововтрати завдяки постійному високому артеріальному тиску. При коморбідному стані цукрового діабету розвиток ШКК в

87% випадків обтяжується розвитком кетоацидозу, що призводить до порушень коагуляційних властивостей крові, пригнічення репаративних процесів у зоні виразки, а при виникненні рецидивної кровотечі завжди відбувається декомпенсація діабету [66, 70, 71, 78].

Одним із найскладніших завдань у діагностиці та лікуванні виразкової ГДК є прогнозування вірогідності виникнення рецидивів кровотечі. У даному напрямку існує багато публікацій, в яких підкреслюється, що частота виникнення рецидивів становить, за даними провідних вітчизняних та закордонних вчених, 15–20% в зв'язку з чим виникає необхідність застосовувати оперативні засоби її зупинки [58, 61, 66, 78, 80–85]. За даними Є. М. Шепетька, основна частка випадків виникнення рецидивної кровотечі (62,6%) припадає на першу добу лікування, “друга” хвиля рецидивів проходить в термін 3–4 доби і навіть на 6–7 добу рецидив кровотечі виникає в 8,6% спостережень. В. І. Нікішаєв описує виникнення рецидивної кровотечі на 10–11 добу в 1,8% хворих, в першу добу лікування рецидив був спостережений в 50% пацієнтів зі зростанням до 71% хворих на 3–5 добу лікування [2, 28, 44, 45, 47, 58, 83].

Пізні рецидиви кровотечі, за даними М. М. Велигоцького, спостерігаються у 9,5% хворих. За даними клініки В. В. Грубника, переважна більшість осіб із рецидивами кровотечі мали “алкогольний анамнез”, що, на їх думку, пояснюється наявністю у цих хворих патології печінки та формуванням “прихованої” портальної гіпертензії, яка виникає на її тлі [91]. Ризик виникнення рецидиву кровотечі був достатньо високий (30%) у хворих з порушенням гемокоагуляції, в тому числі медикаментозним. За даними авторів клініки П. Д. Фоміна, відсоток рецидивних кровотеч значно вищий – він складає до 35% випадків. Ця група пацієнтів обтяжена важкою супутньою патологією, передусім гострою та хронічною серцево–легеневою, печінковою та нирковою недостатністю, цукровим діабетом [2, 3, 40, 58, 72–74].

За даними В. І. Нікішаєва, найчастіше рецидив кровотечі виникає при розташуванні виразки в зоні крупних артеріальних судин шлунка та ДПК – по малій кривизні та задніх стінках шлунка та ДПК у 85% хворих [73, 83].

При проведенні клінічних паралелей між станом місцевого ендоскопічного гемостазу та виникненням рецидивної кровотечі думки авторів багатьох крупних науково–клінічних центрів співпадають. При активній кровотечі рецидив виникає в 48,36% хворих, при тромбованій судині в зоні дефекту – у 39,7% спостережень, при прикритті джерела кровотечі згустком – у 21,8%, і навіть при ендоскопічній відсутності ознак кровотечі її рецидив спостерігається в 6,6% пацієнтів [34, 41, 42, 44, 83, 85].

У зв'язку з цим нагальним чином постає питання прогнозування рецидивної кровотечі для обрання оптимальної лікувальної тактики. На думку Л. Я. Ковальчука, В. І. Нікішаєва, лише проведення ендоскопічного моніторингу дозволяє прогнозувати виникнення рецидиву кровотечі у 25,9% хворих. Згідно з даними авторів, достовірним візуальним стигматом високого ризику рецидиву кровотечі є “перлинний поясок” – смужка перламутрового кольору товщиною до 1–2 мм навколо тромбованої судини, яка виділяється на фоні сірого кольору виразкового кратера. Достатньо цікавим є “еволюція згустку”, що прикриває виразковий дефект. Згусток змінює свій колір протягом доби від темно–вишневого до чорного з подальшим перетворенням на білий у зв'язку з проростанням його нитями фібрину. При високому ризику виникнення рецидивної кровотечі спостерігається вишневе забарвлення згустку в 12–24 годинний термін після проведення попереднього ендоскопічного дослідження [79, 83]. Але візуальні критерії прогнозування рецидиву є дуже суб'єктивними, залежать від стану фіброволоконної оптики ендоскопу, генерації апарату і досить вірогідно визначаються лише при застосуванні відеоендоскопії, що є утрудненим у більшості лікувальних закладів країни.

Зусиллями видатних учених (П. Д. Фомін, Є. М. Шепетько Л. Я. Ковальчук, В. О. Шапринський, В. О. Шуляренко, Г. Л. Ратнер, S. Glann, O. Blatchford, T. A. Rosall) розроблені інтегральні шкали прогнозування розвитку рецидивних кровотеч із гастродуоденальних виразок [80, 84, 94–99]. Ці шкали є інтегральною оцінкою більше ніж 50 різних показників: клінічних, ендоскопічних, ретроспективних, анамнестичних і т. д., провідними з яких є:

- стан місцевого ендоскопічного гемостазу;
- ступінь крововтрати;
- розташування джерела кровотечі;
- термін госпіталізації;
- вік хворого.

Використання цих шкал дозволяє з високою вірогідністю прогнозувати виникнення рецидиву кровотечі, його строки, ризик оперативного втручання. Достовірність шкал є високою: за даними авторів, прогнозування рецидивної кровотечі відбувається в 85–90% хворих, а помилка прогнозування складає близько 10%. Але використання цих шкал у практичній охороні здоров'я дуже ускладнене необхідністю проведення складних і тривалих математичних розрахунків і потребує відповідного комп'ютерного і програмного забезпечення, відповідної підготовки медичного персоналу. При проведенні оцінювання в шкалу вноситься ряд ознак із значною суб'єктивною оцінкою (розмір виразкового дефекту, діаметр кровоточивої судини тощо). Значним недоліком всіх вищеназваних шкал є їх громіздкість та вимога наявності значного досвіду для роботи з ними.

Останніми роками популярності набув спосіб прогнозування виникнення рецидивної кровотечі шляхом спостереження за динамікою рН шлункового соку. За даними вітчизняних авторів (В. В. Бойко, Я. С. Березницький, В. О. Шапринський), при зниженні рН шлункового соку згусток перестає стабілізуватися і відбувається його руйнація [16, 65, 76–78, 81]. Але при проведенні дослідження треба враховувати загальне залуження шлункового вмісту кров'ю, що вилилася в просвіт травного каналу; хворі відразу після надходження до стаціонару отримують інгібітори протонної помпи, які значно знижують кислотність шлункового соку, тому отримані дані не завжди є достовірними. Застосування способу потребує складної настройки апаратури, а для використання на практиці необхідна спеціальна підготовка медичного персоналу.

Аналізуючи літературу, можна зробити висновок, що неоднорідність, а інколи суперечливість статистичних даних щодо цієї патології вимагає поглибленого вивчення причин та механізмів розвитку рецидиву кровотечі при виразкових ГДК. Як свідчить цілий ряд учених, розробка адекватної, патогенетично обґрунтованої, індивідуалізованої лікувальної тактики неможлива без чіткого розуміння характеру морфологічних змін у слизовій оболонці верхніх відділів шлунково–кишкового тракту.

1.3 Морфологічний профіль та мікробний пейзаж слизової оболонки верхніх відділів шлунково–кишкового тракту при виразкових гастродуоденальних кровотечах

При патоморфологічному дослідженні слизової оболонки верхніх відділів шлунково–кишкового тракту при виразкових ШКК багатьма вченими виявлені запальні та атрофічні зміни слизової оболонки різної інтенсивності. Характер змін слизової оболонки різними авторами трактується неоднаково. Серед учених немає спільної позиції щодо характеру морфологічних змін слизової оболонки при виразковій кровотечі. Багато авторів свідчать про наявність у слизовій оболонці шлунка та ДПК атрофічних змін, викликаних хронічним запальним процесом різної інтенсивності [101–105]. Причиною цього запалення низка авторів вважає вплив на слизову оболонку інфекції *H. pylori*. При цьому відбувається інфільтрація власної пластинки слизової оболонки нейтрофільними гранулоцитами, лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами; формування лімфоїдних фолікулів і ушкодження епітелію різного ступеня вираженості – сплющення та пікноз ядер, хаотичне їх розташування, фрагментація, вакуолізація цитоплазми, в окремих місцях в ямковому епітелії мукоїди займають майже всю цитоплазму та відтісняють ядра до базальної мембрани; субепітеліальний набряк; лейкодіapedез [106–109]. Інші патоморфологи наголошують на тому, що при кровоточивій виразці найбільше виражені атрофічні зміни слизової оболонки, що проявляється у відсутності протидії агресивному шлунковому вмісту при нормальній або навіть зниженій

кислотності шлункового соку – зменшення об'єму залозистого епітелію та заміщення його фіброзною тканиною. У той же час атрофію можна розглядати як втрату функціонально–активних спеціалізованих клітин, тобто втрату парієтальних та головних клітин без деструкції залоз. При цьому спеціалізовані клітинні елементи фундальних залоз заміщуються тубулярними залозистими структурами із шийкових мукоцитів [110–116]. Подібна атрофія, або “передатрофія”, описана японськими авторами у пацієнтів із аутоімунним гастритом при інфікуванні бактеріями роду *H. pylori*. В останніх випадках спеціалізовані кислотопродукуючі клітини заміщаються клітинами слизу. При чому спостерігається міграція проліферуючих шийкових мукоцитів в напрямку до основи залози, що є початковим етапом пілоризації залоз тіла шлунка [117–120]. Ряд вітчизняних учених свідчать про наявність змін у слизовій оболонці, характерних для атрофічного гастриту. За їх даними, розподіл форм гастриту складав: нормацидний – 31%, гіперацидний – 29%, максимально–гіперацидний – 7%, гіпоацидний – 23%, антацидний – 10% [121–123].

Багатьма вченими виявлено, що поряд із атрофічними змінами слизової оболонки має місце структурна перебудова гематомікроциркуляторного русла у вигляді підслизового варикозу, яка розвивається внаслідок “прихованої” портальної гіпертензії у поєднанні із конституційно зумовленою недостатністю сполучної тканини. Морфологічним субстратом печінкової недостатності у хворих із виразковою ГДК, на думку В. В. Бойко, були явища жирової дистрофії з ділянками некробіозу печінкової паренхіми [91, 124, 125].

Цікавими є наукові досягнення щодо патоморфологічних змін періульцерозної ділянки при ускладненні гастродуоденальної виразки кровотечею. В. О. Шапринський, Л. Я. Ковальчук розділяли періульцерозну ділянку на зони. Найвіддаленіша (1,5–2 см) від кратера – зона ексудації. В цій зоні поверхневий та ямковий епітелій представлений гомогенною безструктурною масою з домішками поліморфноядерних лейкоцитів та невеликою кількістю лімфоїдних елементів. Наступна зона – зона фібриноїдного некрозу – охоплює більшу частину слизової оболонки. На її периферії відзначається значна

поліморфноклітинна інфільтрація з перевагою лейкоцитарних елементів при виразці шлунка та лімфоїдних фолікулів при виразці ДПК [126–129]. Дана морфологічна структура, за даними І. Я. Дзюбановського та низки російських вчених, виникала завдяки значним змінам ангіоархітекτονіки періульцерозної зони: артерії м'язово–еластичного та м'язового типу втрачали округлість просвіту, еластичні мембрани утворювали глибокі вигини, м'язово–еластичні елементи піддавались переорієнтації та мали тенденцію до хаотичного розташування. Це супроводжувалося застійним повнокров'ям, стазами, периваскулярним набряком, розпорошенням та гомогенним набряканням судинної стінки, паретичним розширенням просвітів артерій [130–133].

Цікавими є дані авторів щодо характеру морфологічних змін у періульцерозній ділянці при виникненні рецидивної кровотечі. На думку Л. Я. Ковальчука, характерними були порушення судинної проникності у вигляді багаточисленних крововиливів у слизовому та підслизовому шарах та зоні фібриноїдного некрозу. Гіперплазія інтими артерій, фіброз м'язового шару судин із облітерацією просвіту, паретичне розширення судин із формуванням еритроцитарно–фібринових тромбів. Ураження нервової тканини проявлялося у вигляді невроматозних розростань із дегенеративними змінами та периневритом, які у випадках виразкової хвороби шлунка були інтенсивнішими та мали генералізований характер. Головними ознаками розвитку рецидивної кровотечі для кровоточивих виразок ДПК була виражена лімфоїдна інфільтрація періульцерозної ділянки з розвитком атрофічного дуоденіту та гіперплазією бруннеровських залоз у 86% пацієнтів [134–137].

Низка авторів наголошує на прогнозуванні рецидиву кровотечі, виходячи з гістологічного дослідження морфологічного субстрату джерела кровотечі. Зокрема, П. Г. Кондратенко з метою прогнозування перебігу захворювання не тільки рекомендує, а й наполягає на відборі біоптату з джерела кровотечі навіть при первинному ендоскопічному дослідженні [138]. Але відбір проб біоптатів при первинному ендоскопічному дослідженні не завжди є ефективним. Хворі не підготовлені до дослідження, шлунок заповнений не тільки шлунковим вмістом, а

й їжею, згустками крові, що значно ускладнює задачу або робить її взагалі неможливою. Більш того, у випадках активної кровотечі відбір проб із джерела кровотечі часто є неможливим, а після проведення місцевого ендоскопічного гемостазу аналіз проб є недостовірним, так як тканини слизової оболонки в місці виразкового дефекту були уражені фізичними, хімічними та іншими видами впливу. Згідно з даними багатьох авторів, при проведенні комбінованого ендоскопічного гемостазу відбувається значне розповсюдження некротичних змін у товщі слизової оболонки навіть за межами дії уражаючого фактора.

За даними Х. Х. Карбонова та А. J. Stanly, прогнозування перебігу захворювання можливе лише при множинному ендоскопічному дослідженні з використанням поліпозиційного обстеження хворих за допомогою різноманітних методик фрагментації згустків крові і підключенням системи високопроточного промивання шлунка та ДПК [139, 140]. Але за даними Д. Ю. Петрова, такі маніпуляції можуть обтяжити перебіг захворювання, і рекомендується проводити дослідження лише на 2, 4, та 7 добу перебування хворого в стаціонарі, що значно ускладнює прогнозування виникнення рецидиву [141].

Враховуючи вищезазначене, можна зробити висновок про недоцільність рутинного гістологічного дослідження морфологічного субстрату джерела кровотечі для прогнозування виникнення рецидиву.

На сучасному етапі важливе місце в патогенезі виразкових ШКК відводиться змінам ендокринних клітин слизової оболонки шлунка. Особливу увагу приділяють гастрин–продукуючим клітинам (G–клітини), серотонін–продукуючим (ECL–клітини), соматостатин–продукуючим (D–клітини) та ECL–клітинам, які продукують гістамін. Клітинами, характерними для важкого перебігу ШКК, є гастрин–продукуючі (G–клітини) та гістамін–продукуючі (ECL–клітини), збільшення кількості та підвищення функціональної активності яких виявлено у хворих з важким перебігом ШКК. Ряд учених виявляють підвищення рівня та функціональної активності G– та ECL–клітин (у 4 рази) і зниження соматостатин–продукуючих D–клітин (у 2,5 рази) у хворих із ШКК [92, 101–103, 142–145].

Особливу увагу в розвитку ШКК автори приділяють функціонуванню на слизовій оболонці шлунка мікроорганізмів (МО). Із відкриттям у 1983 р. *H. pylori* та виявленням його у слизовій оболонці хворих із хронічним гастритом, пептичною виразкою шлунка уявлення клініцистів та морфологів про патогенез ШКК змінилися кардинальним чином. Так, за даними вітчизняних учених (Ю. М. Степанов, О. І. Іващук), серед дорослого населення гелікобактерна інфекція виявлена у 96,8% хворих на ШКК [146–148]. За даними світової статистики, інфекція *H. pylori* підтверджена у 100% хворих із ШКК. У матеріалах Маастрихтської конференції Європейської групи по дослідженню *H. pylori* ерадикація гелікобактерної інфекції є основним етіотропним чинником у лікуванні виразкової хвороби шлунка (ВХШ), дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК) [149–160]. Ю. А. Гайдар, М. Ю. Зак, Л. М. Мосійчук наголошують на тому, що найважливішим чинником вірулентності *H. pylori* є бактерійна уреаза. Уреаза хелікобактерій, на відміну від інших бактеріальних уреаз, знаходиться не лише в цитоплазмі, але і ферментативно активна на поверхні мікроорганізмів. Сечовина шлункового вмісту розщеплюється уреазою *H. pylori* до аміаку та вугільної кислоти з подальшим утворенням гідроксиду амонію і HCO_3^- -аніону. Гідроліз сечовини призводить до локального підвищення рН і формування захисної “аміачної хмари” навколо мікроорганізму, що нейтралізує дію соляної кислоти шлункового соку. Таким чином забезпечується процес виживання та розмноження мікроорганізму. *H. pylori* індукує активну запальну реакцію в слизовій оболонці шлунка, яка характеризується інфільтрацією власної пластинки слизової оболонки нейтрофільними лейкоцитами, лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами, формуванням лімфатичних фолікулів та ушкодженням епітелію різної форми важкості [107, 110, 122, 123].

Є дані щодо прогнозування виникнення рецидиву кровотечі при синдромі Меллорі – Вейсса (В. П. Кришень, М. В. Трофімов). Авторами встановлена залежність між характером мікробного пейзажу в ділянці розриву слизової оболонки стравоходу і шлунка та перебігом захворювання. При обсіменінні ділянки розриву мікроорганізмами типу *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus* β -

haemoliticus установлюють високий ризик виникнення рецидивної кровотечі. Складність отримання цих даних полягає в тому, що необхідно проводити відбір проб біоптатів з виключенням потрапляння в зразок сторонньої мікрофлори. Це досягається застосуванням методики відбору проб біоптатів для мікробіологічного дослідження, запропонованого В. І. Нікішаєвим [161–163]. Наявність та функціонування інших видів МО на слизовій оболонці шлунка при ГДК виразкового генезу та їх ролі у розвитку рецидиву кровотечі в літературі, що була проаналізована, знайдено не було.

1.4 Сучасні дані щодо впливу NO та активності NO–синтази на перебіг виразкових процесів у верхніх відділах шлунково–кишкового тракту

Як відзначалося в попередньому підрозділі, важливе значення для розуміння патогенетичного механізму утворення виразкової кровотечі має стан кровонаповнення періульцерозної ділянки (ПД). У своїх наукових працях Л. Я. Ковальчук, І. Я. Дзюбановський детально проаналізували особливості локального кровотоку методом водневого кліренсу при різній анатомо–топографічній локалізації кровоточивої виразки. Залежно від характеру локального кровотоку автори виділили дно виразки, маргінальну зону, зону запальної інфільтрації та “нормальну” слизову оболонку. Найменші показники локального кровотоку зафіксовані в дні виразки та маргінальній зоні, а найвищі – в зоні запальної інфільтрації (1–1,5 см від краю виразкового дефекту). Виникнення рецидиву кровотечі, за даними Л. Я. Ковальчука, відбувається за рахунок посилення кровотоку саме в судинах періульцерозної ділянки зони запальної інфільтрації [164–171]. Авторами розроблений ендоскопічний пристрій вимірювання швидкості кровотоку в судинах періульцерозної ділянки. Принцип роботи пристрою заснований на вимірюванні різниці потенціалів між джерелом кровотечі та неураженою ділянкою слизової верхніх відділів травного тракту [164, 165]. Але для свого застосування спосіб потребує платинового електроду та є не зовсім точним тому, що на показник різниці потенціалів впливає дуже багато чинників: наявність шлункового вмісту, запальні захворювання шлунка, ендоскопічна

складність підведення електроду до джерела кровотечі. Є дані про можливість вимірювання швидкості кровотоку в підслизових сплетіннях навколо джерела кровотечі. Японськими авторами розроблений пристрій для ендоскопічної доплерометрії, який здатний достовірно встановлювати швидкість кровотоку в судинах періульцерозної ділянки та проводити його моніторинг, але цей пристрій є надто дорогим і потребує особливих умов зберігання та експлуатації, спеціальної підготовки медичного персоналу [172–177].

Як було наведено в попередньому підрозділі, в зоні запальної інфільтрації спостерігається виражена паретична дилатація судин, що призводить до збільшення кровонаповнення періульцерозної ділянки та розвитку виразкової кровотечі. Враховуючи значні запальні зміни в цій ділянці: лімфоїдну інфільтрацію, багаточисленні крововиливи, паретичне розширення судин із формуванням еритроцитарно-фібринових тромбів, можна зробити висновок про глибоке порушення регуляції судинного тонуусу в цій ділянці. За сучасними даними, провідну роль в регуляції судинного тонуусу відіграє ендотелій судин. За даними закордонних і вітчизняних учених, ендотелій – це не просто напівпроникна мембрана, яка забезпечує незмочуваність судини та відсутність адгезії плазми та формених елементів до стінки судини, а й активний ендокринний орган, який синтезує субстанції для контролю згортальної функції крові, регуляції артеріального тиску, фільтраційної функції нирок та багато іншого. До найпотужніших факторів вазодилатації на сучасному етапі розвитку медицини відносять монооксид азоту (NO). NO синтезується з амінокислоти L-аргініну за допомогою фермента NO-синтази, яка існує у вигляді трьох своїх ізоформ: нейрональної, ендотеліальної та макрофагальної, або, як її називають американські вчені, індукцибельної (i-NOS). Цей фермент продукується макрофагами, нейтрофільними гранулоцитами і не залежить від внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію. В активації i-NOS беруть активну участь прозапальні цитокіни, екзо- та ендотоксини мікроорганізмів. NO є основним стимулятором утворення циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ), що значно зменшує вміст іонів кальцію в тромбоцитах та гладенькій мускулатурі.

Іони кальцію – обов'язкові учасники всіх фаз гемостазу та скорочення м'язів, тому кінцевий ефект дії NO – антиагрегуючий, антигортальний та вазодилатуючий [178–196].

Глибоко досліджений вплив симпатичної нервової системи за посередництвом інсуліну на активацію індукцибельної NO-синтази при ускладненому перебігу інсулінорезистентного цукрового діабету, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу (Г. В. Дзяк та ін.) [197–203]. Про роль індукцибельної NO-синтази в патогенезі виразкової кровотечі в доступній нам літературі повідомлень не знайдено.

Останніми роками у вітчизняній та світовій медичній періодиці спостерігається підвищена зацікавленість до досліджень оксиду азоту та його ролі в патогенезі різних захворювань. Оксид азоту є дуже лабільною молекулою, час життя якої не перевищує декількох секунд. У фізіологічних умовах оксид азоту постійно підтримує периферійну вазодилатацію, попереджає адгезію та агрегацію тромбоцитів, формування тромботичного згустку. Існують різноманітні експериментальні і клінічні дані щодо метаболізму оксиду азоту. Молекула оксиду азоту є надто нестабільною і через декілька секунд розкладається до стабільних метаболітів оксиду азоту – нітритів та нітратів, які елімінуються з організму нирками [215–222].

Встановлено, що при гострій хірургічній травмі рівень оксиду азоту сироватки крові підвищується протягом 24–72 год, а за деякими даними, за 6–12 год після травми з подальшим зниженням до фізіологічних значень до 10 доби. Використання властивостей оксиду азоту знайшло своє застосування в кардіології, реаніматології, гінекології, гастроентерології та інших галузях медицини [223–227].

Існує багато даних щодо ролі оксиду азоту в патогенезі виразкової хвороби. Згідно з даними провідних учених, одним із факторів виразкоутворення є підвищена активність і-NOS в слизовій шлунка. При цьому відбувається гіперемія слизової оболонки, стимуляція секреції обкладними клітинами соляної кислоти і, як наслідок, утворення виразки. Про виражену активність

індуцибельної NO-синтази при активній фазі хронічного гастриту та зниженні її активності при ремісії захворювання свідчать багаточисленні публікації як вітчизняних, так і зарубіжних авторів (Ю. А. Гайдар, Л. І. Аруін, Л. Л. Капуллер, R. Jump, K. J. Lee, M. Ruge). Основним фактором, що впливає на активність індуцибельної NO-синтази, є *H. pylori*-інфекція [101, 115, 228–231]. Але в доступній нам літературі повідомлень щодо характеру метаболізму оксиду азоту розвитку виразкової кровотечі, а особливо при прогнозуванні виникнення її рецидиву знайдено не було.

1.5 Роль серотоніну, катехоламінів та їх метаболічних попередників у розвитку виразкової шлунково-кишкової кровотечі

Патогенезу виразкової хвороби, особливо хронічної виразки, приділено багато уваги, але стосовно механізмів розвитку виразкової кровотечі кількість робіт є замалою. Існує багато даних щодо прогнозування перебігу виразкової хвороби шлунка залежно від динаміки рівня гормонів шлунково-кишкового тракту в сироватці крові. Гастродуоденальна ділянка травної системи, за даними вітчизняних та закордонних авторів, є потужним ендокринним органом, що впливає на діяльність усього шлунково-кишкового тракту – це своєрідний “мотор травної системи”. У гастродуоденальній ділянці продукується ціла низка гормонів: гастрин, гістамін, вазоактивний інтестинальний поліпептид (ВІП), мотилін, холецистокінін, субстанція Р, соматостатин та багато інших. Серотонін – гормон, який продукується ендокринними клітинами гастродуоденальної зони та кишечника безпосередньо, шляхом впливу на серотонінові рецептори клітин, та опосередковано, стимулюванням синтезу інших гормонів шлунково-кишкового тракту [122, 123, 232–234]. За цими даними, при агресивному перебігу виразкової хвороби спостерігається значне підвищення рівня серотоніну та гістаміну сироватки крові (в 2–3 рази вище за фізіологічні значення). Відомо, що активність індуцибельної NO-синтази також підтримується низкою гормонів, в тому числі і гормонами гастродуоденальної ділянки: ацетилхоліном, брадикініном, серотоніном, глутаматом. Під їх впливом відбувається збільшення продукції

оксиду азоту до пікомоль (пкмоль) і, навіть, до наномоль (нмоль) за дуже короткий час (декілька хвилин) [214, 215, 218, 219].

Цікавими є дані низки вітчизняних та закордонних фахівців (Ю. М. Степанов, Ю. А. Діброва, Б. Ф. Шевченко, О. В. Косинський, П. Г. Кондратенко) щодо динаміки серотоніну при ускладнених формах виразкової хвороби шлунка та ДПК. Так, при формуванні виразкового стенозу вороталя виявлене зростання серотоніну в біоптатах слизової оболонки антрального відділу шлунка до $(6,8 \pm 0,7)$ мг/г в 89,7% досліджуваних пацієнтів. Ці зміни корелювали зі зростанням таких специфічних активаторів і-NOS як інтерлейкін-4, фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-1, що, за даними авторів, свідчить про активний розвиток запально-деструктивних процесів у зоні виразки [214, 216, 235–239]. В ДПК при впливі на її слизову пептичних факторів (соляна кислота, жовч, пепсин) низка провідних закордонних учених (S. Rapoport, L. A. Blaskhaw, N. M. Gordon, M. D. Gershon, I. Kvetnoy, N. M. Kushnir-Sukhov та співавт.) відзначає збільшення продукції серотоніну, що забезпечує гострий секретогенний ефект та посилення моторики ШКТ. Серотонін відіграє важливу роль у регуляції моторики ШКТ, секреції соляної кислоти, транспортуванні іонів хлору в епітелії ДПК, секреції бікарбонатів у ній. Серотонін є значним вазоактивним агентом та імуномодулятором. Він бере участь у регулюванні таких складних імунних процесів як міграція лейкоцитів, фагоцитоз, секреція цитокінів [240, 251].

Разом із тим, роль серотоніну в патогенезі ульцерогенезу досліджена недостатньо, а при ускладненні виразкової хвороби кровотечею нами були виявлені лише поодинокі публікації. Цей факт можна пояснити тим, що аналіз механізмів дії даного гормону дуже ускладнений багатofакторністю регуляції синтезу та секреції серотоніну, широким спектром клітин-мішеней та численними рецепторами, тісним зв'язком із системою згортання крові та реалізацією гострої запальної відповіді організму на ушкодження.

Для загального розуміння патогенезу виразкової кровотечі необхідно усвідомлювати роль стресових гормонів – катехоламінів – та їх вплив на перебіг захворювання. Катехоламіни – це катаболічні гормони, що впливають на всі види

метаболізму. Під їх впливом відбувається підвищення вмісту глюкози в крові, посилюється тканинний метаболізм – активується глюконеогенез, гліколіз, ліполіз, пригнічується утворення глікогену. Адреналін збуджує ділянку гіпоталамуса, що відповідає за синтез кортикотропін–релізінг гормону, активуючи гіпоталамо–гіпофізарно–наднирникову систему та синтез адренкортикотропного гормону. Катехоламіни, насамперед адреналін, викликають виражену протиалергійну та протизапальну дію, гальмують вивільнення гістаміну, серотоніну, кінінів, простагландинів, лейкотрієнів та інших медіаторів алергії з тучних клітин (D. Nikolls, A. Martin, P. Fuks та співавт.) [252, 253].

У разі гострої крововтрати, за даними багатьох провідних учених (З. С. Баркаган, Л. В. Новицька–Усенко, Є. М. Шифман, Ф. С. Глумчер, О. М. Клігуненко та співавт., S. Magder, E. E. Moore, D. Stainsby), викид катехоламінів призводить до спазму артеріол та венул і викиду крові з депо (скорочення селезінки, судин шлунка та кишечника, підшкірної клітковини, нирок). Зумовлена крововтратою раптова гіповолемія сприяє переходу інтерстиціальної рідини в судинне русло за рахунок первинного зниження гідростатичного тиску в капілярах. При продовженні кровотечі подальший викид катехоламінів призводить до компенсаторної централізації кровообігу та ішемізації різних органів та тканин [254–262].

Є поодинокі дані щодо динаміки катехоламінів сироватки крові саме при гострих гастродуоденальних кровотечах виразкового генезу (В. В. Бойко, С. Г. Решетников). Авторами установлений кореляційний зв'язок між динамікою рівня катехоламінів та перебігом виразкової кровотечі: зі збільшенням ступеня крововтрати спостерігається зростання рівня катехоламінів як реакції організму на крововтрату, і при зростанні рівня адреналіну при середній та великій крововтраті з $(8 \pm 1,3)$ до $(39,2 \pm 12,3)$ нмоль/л ($p < 0,05$) можна прогнозувати виникнення рецидиву кровотечі у 85,7% випадках [263, 264]. Але в доступній нам літературі даних щодо кореляції між динамікою катехоламінів та рівнем

активності індуцибельної NO-синтази періульцерозної ділянки слизової оболонки, динамікою серотоніну, оксиду азоту сироватки крові знайдено не було.

1.6 Характеристика імунологічного статусу хворих із гастродуоденальними кровотечами виразкового генезу

Останнім часом у світі проявляється зацікавленість до дослідження стану імунної системи організму при різних захворюваннях, в тому числі і при ШКК виразкової етіології. Дані вчених про імунологічний стан хворих із ШКК взагалі однакові. Більшість авторів наголошують на формуванні у хворих вторинного імунодефіцитного стану (ІС). Лабораторними ознаками імунодефіцитного стану були: зниження кількості лейкоцитів зі зниженням їх фагоцитарної активності, зниження активних Т-лімфоцитів, зниження титру природних антитіл при збільшенні В-лімфоцитів та різкому зниженні ІgМ (на 44,3%), а особливо ІgА (у два з половиною рази) [265–275]. За даними українських учених (В. Ф. Саєнко, С. О. Мунтян, Ю. А. Діброва), імунодефіцитний стан хворих із ШКК характеризується функціональною неповноцінністю та порушенням процесів диференціації В-лімфоцитів у плазмацити. Збільшення кількості В-лімфоцитів вважається компенсаторною реакцією, яка направлена на поновлення рівня імуноглобулінів [236, 271, 276, 278–283]. М. М. Велигоцький та інші автори наголошують на факті різкого зниження фагоцитарної активності (ФА) нейтрофілів на 46,8% і депресією ІgА до 80% [284, 285]. Ряд клініцистів (І. В. Іоффе; Є. М. Шепетько і співавт.) виявили порушення диференціації Т-лімфоцитів – різке зниження Т-хелперної ланки та збільшення кількості Т-супресорів. За їх даними, кількість В-лімфоцитів була в межах територіальної норми. Показники гуморального імунітету мало відрізнялись від нормальних, причому тяжкість перебігу ШКК безпосередньо залежить від стану імунодефіциту [286–291].

На сучасному етапі цікавим є дослідження щодо формування у хворих із ШКК автоімунних реакцій на фоні вторинного імунодефіциту, що підтверджується наявністю в крові підвищеної кількості циркулюючих імунних

комплексів (ЦК). Спостерігається підвищення концентрації найбільш патогенних фракцій ЦК – середньо–та дрібномолекулярних. Аутоантигеном у даному випадку є слизова оболонка шлунка та стравоходу, артеріоли підслизового шару. В основі патогенезу вказаних змін лежить формування антитіл до парієтальних клітин слизової оболонки шлунка, в результаті чого відбувається зниження продукції соляної кислоти і пепсину, атрофія слизової оболонки шлунка, переважно в ділянці його тіла, зниження продукції внутрішнього фактору Касла і розвиток В₁₂–дефіцитної анемії, збільшення продукції гастрину G–клітинами антрального відділу шлунка [292–294].

Дані закордонних учених свідчать про те, що розвиток імунодефіцитного стану з явищами аутоімунізації у хворих із виразковими ШКК дозволяє *H. pylori* проявляти свої патогенні властивості. За їх даними, у 93,4% випадків ШКК виразкового генезу була асоційована з гелікобактерною інфекцією. Втрата залоз при аутоімунному гастриті, опосередкована антитілами до *H. pylori*. Дослідження 100 *H. pylori* – серопозитивних пацієнтів виявило у переважної більшості з них аутоантитіла, що перехресно реагували зі шлунковими антигенами. Активність антитіл визначалась насамперед в області епітеліоцитів шлункових залоз, переважно уздовж апікального краю головних і парієтальних клітин, знижуючись у напрямку від шийкових відділів до основи залоз. Таким чином, аутоагресія проти шлункового епітелію певним чином може сприяти уповільненню репаративних властивостей слизової оболонки та збільшенню кровонаповнення періульцерозної ділянки і сприяти розвитку рецидивної кровотечі [295–300].

Цікавими є дослідження вітчизняних авторів (Є. М. Шепетько, І. Я. Дзюбановський) про зміни в імунному стані хворих із виразковими ШКК при розвитку рецидивної кровотечі. Автори виявили закономірне зниження рівня IgA при несприятливому перебігу захворювання. Так, рівень IgA при надходженні пацієнтів до стаціонару становив $(0,68 \pm 0,02)$ г/л з поступовим відновленням до $(0,78 \pm 0,025)$ г/л через 48 год. При виникненні рецидивної кровотечі спостерігається зниження досліджуваного показника до $(0,4 \pm 0,015)$ г/л. Описані

зміни лягли в основу розробленого авторами ендоскопічно–імуноморфологічного моніторингу. Автори наголошують на кореляції між станом місцевого ендоскопічного гемостазу, рівнем IgA та морфологічними змінами в періульцерозній ділянці в динаміці через 3–6, 6–12, 12–24 та 24–48 год [46, 130, 131, 133]. Але цей спосіб прогнозування рецидивної кровотечі є надто складним у виконанні, потребує складного оснащення (наявності експрес–гістологічної та імунологічної лабораторій цілодобового чергування) і спеціальної підготовки персоналу, що неможливо створити навіть у спеціалізованих центрах, не кажучи про решту лікувальних закладів.

При цьому звертає на себе увагу стан місцевого імунітету у хворих із ШКК: спостерігається різке зниження лізоциму у шлунковому соку в п'ять разів, що створює умови для безперешкодного функціонування мікрофлори та посилення аутоімунних процесів [286, 287]. Так, за даними В. О. Шапринського, перебіг виразкової ШКК значно обтяжує ендогенна інтоксикація продуктами розпаду крові, що вилілася в травний канал. Це призводить до вираженої імунодепресії, обтяженні перебігу захворювання розвитком рецидивної кровотечі в 48,6% випадків. Для профілактики виникнення цих ускладнень автори пропонують застосовувати для зменшення ендогенної інтоксикації пероральні ентеросорбенти [301, 302].

Сучасними розробками в кореляції імунного статусу хворих є дослідження французьких учених (J. L. Touraine, R. P. Gale) щодо трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин (СГК) пуповинної крові. Результат трансплантації – прогресивне відновлення числа та функцій Т– та В–лімфоцитів, але відновлення Т–імунітету спостерігалось значно частіше, ніж гуморального. Трансплантація ембріональних гемопоетичних клітин відновлює баланс цитокінів, пригнічує аутоімунну агресію та нормалізує синтез усіх трьох класів імуноглобулінів [303–308]. В останні роки з'явилися дані щодо застосування для відновлення імунного статусу стовбурових клітин ембріональної печінки (А. Vacigalupo, E. Meijer, D. C. Peritz, M. Tanaka). Результати цих досліджень свідчать про позитивний ефект у вигляді поліпшення клінічних показників, зменшення проявів геморагічного

синдрому, швидкого відновлення рівня гемоглобіну [309–313]. Згідно з даними Є. М. Шепетька щодо корекції постгеморагічної анемії гемопоетичними стовбуровими клітинами, що ним вперше була проведена в нашій країні, відновлення збільшення кількості еритроцитів відбувається вже на третю добу, а дослідження показників клітинного та гуморального імунітетів не виявило статистичної різниці в основній групі та групі спостереження [314].

У більшості авторів немає єдиної думки щодо застосування імуномодельючої терапії в комплексі консервативного лікування виразкової ШКК. Але за даними різних авторів, позитивний ефект від застосування більшості цих препаратів відбувається лише на 3–5 добу лікування. До того ж ці препарати не систематизовані, дія більшості з них часом досліджена не в повному обсязі і ефективність їх застосування саме при ураженнях травної системи є суперечною [274, 281, 284, 291].

Крім того, є дані про наявність імуногенетичної схильності організму до формування умов розвитку ШКК. На думку різних авторів, хворі з ШКК мають порушення генетичного контролю імунної відповіді. Так, у хворих із ШКК виявлений великий відсоток випадків наявності галотипу антигенів HLA–A1 та A10–B27 – у 2,49 разів вищий ніж у здорового населення. Асоціації HLA–антигенів із різноманітними патологічними станами є наслідком аномального функціонування IR–генів (генів імунорезистентності). Останні, зчеплені з HLA–локусами, зумовлюють виникнення різноманітних дефектів імунітету, які призводять до порушення як загального, так і місцевого імунітету в ділянці шлунка та ДПК, чим створюють передумови для розвитку патологічного процесу [315–318].

Підсумовуючи різні точки зору, можна зробити висновок про важливу роль порушень імунологічного статусу організму в етіопатогенезі виразкової ШКК, але глибокого клінічного аналізу імунологічних показників у зв'язку з мікробіологічним пейзажем слизової оболонки шлунка та ДПК, станом активності місцевих прозапальних факторів, активністю ендокринної системи в доступній літературі знайдено не було.

Виходячи з вищенаведеного, розробка патогенетично–обґрунтованої лікувальної тактики для хворих із виразковими ШКК неможлива без з'ясування патологічних процесів, що відбуваються в виразковому субстраті саме при активній кровотечі. Для цього необхідно проведення спеціальних досліджень в умовах експериментального формування кровоточивої виразки, що буде представлено в наступному підрозділі.

1.7 Основні принципи формування експериментальної кровоточивої виразки з верхніх відділів шлунково–кишкового тракту

Серед механізмів, що беруть участь у формуванні виразкового дефекту верхніх відділів ШКТ важливу роль відіграє зниження резистентності слизової оболонки, що зумовлено порушенням її трофіки та ослабленням захисного муцинового бар'єру. Класичним моделюванням гострої виразки ШКТ є методика іммобілізаційного стресу за Сельє. Тварин (щурів), що перебували у голодуванні протягом доби, фіксують на спинці в розпластаному стані за допомогою мотузок або гумових шворок за передні та задні лапки протягом 24 год. Частота розвитку деструктивних пошкоджень стінки шлунка відбувається у 80% тварин [319]. Для прискорення отримання результату О. В. Стефановим зі співавторами запропонована додаткова електростимуляція тварин через голчасті електроди, що приєднані до передніх лапок протягом 3 год з частотою 50 Гц, тривалістю імпульсу 50 мс, напругою 5–6 вольт. Сумісний вплив іммобілізації та електростимуляції викликає в дослідних тварин стан сильної агресії і злостивості. Відтворення виразки шлунка при застосуванні цієї моделі відбувається в 98,4% спостережень [320–322].

Можливим для відтворення є моделювання стресової виразки за методикою хронічного утоплення тварини. Тварину занурюють в ємність із водою, рівень якої на 2–3 см вищій зросту тварини, щоб вона могла торкатися дна хвостом, але не досягала його лапками. Вилізи з ємності тварина не може і починає втомлюватись і захлинатися. Через 3 год перебування формуються гострі виразки шлунка, але відтворення даної моделі ускладнюється тим, що температура води

повинна бути 37° С, щоб виключити холодний вплив, який нівелює ульцерогенний ефект [321]. Але застосування лише стресових методів не є адекватним способом для повного переносу моделі ульцерогенезу на патогенез виразки у людини.

Враховуючи дані провідних вітчизняних та закордонних учених про ульцерогенні властивості нестероїдних протизапальних препаратів, розроблена низка моделей формування виразки шлунка при застосуванні даної групи медичних засобів. До найвідтворюваніших моделей відноситься “преднізолонова виразка” за І. О. Зупанцем. Тварин протягом 12 год утримують у голоді з вільним доступом до води. Після закінчення зазначеного часу щурам внутрішньошлунково вводять преднізолон з розрахунку 20 мг/кг і етиловий спирт 80% у дозі 0,6 мл на 100 г маси тіла тварини. Використання суміші преднізолону і спирту обґрунтоване механізмом дії компонентів. Кортикостероїди інгібують біосинтез простагландинів, що призводить до посилення ульцерогенного ефекту алкоголю. Відтворюваність моделі 100%, але ураження поверхневі та обширні – слизова має вигляд “заплаканого шлунка” за рахунок загальної кровоточивості верхівок шлункових складок. Для формування гострокровоточивої виразки також існує експериментальна серотонінова модель за І. О. Зупанцем. Серотонін вводять підготовленим щурам внутрішньоочеревинно (в/о) в дозі 30 мг/кг. Виразки розвиваються протягом 24 год, слизова оболонки шлунка має яскраво-червоний колір, кровоточить по всій поверхні [320–323]. Але описані моделі є короткочасними, ураження поверхневим і застосовуються вони переважно для дослідження профілактичної дії гастропротекторних препаратів.

Гістамін поряд із серотоніном є важливим регулятором функціональної активності шлунка. Для одержання гістамінових виразок шлунка та ДПК гістамін вводять під шкіру щурам в дозі 5 – 10 мг/кг, у яких попередньо накладений затискач або лігатура на пілородуоденальну ділянку. Після 1 год експозиції тварин виводять із експерименту та оцінюють результат (P. D. Soman та співавт.) [320–324]. Недоліком цієї моделі є той факт, що патогенетичним механізмом її

утворення є вплив гістаміну на H_2 -рецептори, роль яких у формуванні виразки в людини не така значна, як рецепторів протонного насосу.

Для моделювання глибоких уражень застосовується “аспіринова модель” за G. E. Dagle та співавторів в модифікації О. В. Стефанова. Авторами розроблена схема внутрішньошлункового 5-разового введення ацетилсаліцилової кислоти протягом 3 діб в дозі 150 мг/кг. При цьому формуються чіткі глибокі виразки до $(3,2 \pm 0,3)$ мм², але відтворюваність моделі становить 30% [320–325]. Недоліком цієї експериментальної моделі є високий токсичний вплив ацетилсаліцилової кислоти, де крім ульцерогенних ушкоджень значну роль відіграють токсичні ушкодження нирок та печінки, що не відбувається в організмі хворого з виразковою ШКК.

Цікавим є експериментальне моделювання хронічної виразки шлунка за K. Takaya та співавторами. Щурам масою 180–230 г після попередньої лапаротомії в підсерозний шар шлунка вводять 0,05 мл 5% розчину оцтової кислоти. Виразки, які виникають внаслідок агресивної дії кислоти, мають округлу форму та розміри $(4,2 \pm 1,6)$ мм [326–329]. Відтворюваність моделі висока, але для статистичного аналізу потрібна значна кількість тварин, і застосовується вона переважно для дослідження дії лікарських речовин протягом тривалого часу з урахуванням швидкості загоєння виразкового дефекту.

Найбільш фундаментальною, з урахуванням основного етіологічного чинника виразкової хвороби – інфікування слизової шлунка мікроорганізмами *H. pylori*, є експериментальне дослідження T. Nishizawa та співавторів (2009). У даному дослідженні проводилося моделювання виразки на монгольських гризунах (*Meriones unguicalus*), що є найбільш прийнятною моделлю для дослідження захворювань ШКТ у людини. П’ятимісячні тварини заражалися бульйонною культурою *H. pylori*. У дослідженні використовувався штам TN2GF4, виділений від пацієнта з виразкою шлунка, що мав рухливу здатність та уреазну, каталазну та оксидазну активність. Після 26 тиж експерименту в усіх досліджуваних тваринах на межі між тілом і антрумом розвивалися виразки, що проникали до м’язового шару стінки шлунка. До кінця експерименту (62 тиж) в

37% інфікованих тварин, що залишилися, розвинулась аденокарцинома шлунка. Наведене дослідження є першим прямим експериментальним доказом взаємозв'язку тривалого інфікування *H. pylori* і шлункового канцерогенезу, але неприйнятне для дослідження виразкової кровотечі [330].

О. І. Іващук та співавтори (2006) проводили моделювання пептичної виразки ДПК шляхом дуоденального дренажу за допомогою трьох анастомозів: формування кукси ДПК і накладання анастомозів між верхньою її частиною та аборальним кінцем порожньої кишки, між оральною та аборальною частинами голодної кишки та між нижньою частиною ДПК та пілоричним відділом шлунка. Подібним є спосіб “двох анастомозів” тих же авторів, що включає накладання анастомозів між “верхньою” частиною ДПК та петлею порожньої кишки і між “нижньою” її частиною та пілоричним відділом шлунка. Експеримент проводиться на непородистих собаках, і, починаючи з 45-ї доби та впродовж трьох місяців, відмічається утворення виразки розмірами $(0,42 \pm 0,03)$ см овальної форми, яка в 86,2% випадків розташована по задній стінці за $(1,74 \pm 0,08)$ см від лінії анастомозу [331–333]. Також авторами запропонований метод відтворення виразки за допомогою відведення сечі з правого сечоводу в дванадцятипалу кишку. Даний метод дозволяє отримати виразковий дефект слизової оболонки по задній стінці ДПК в 94,1% спостережень [334]. Головним недоліком вказаних методів є потреба в проведенні складного оперативного втручання з залученням великої кількості крупних тварин (собак) та значна тривалість утворення виразки, а головне, неможливість чіткого визначення саме моменту активної кровотечі.

З метою дослідження впливу раннього рецидиву кровотечі на зміну біохімічних показників дуоденального вмісту, а також введення різних речовин безпосередньо в шлунок та ДПК, були запропоновані власні моделі шлункової та кишкової фістул і способи їх накладання [335, 336].

Корисною є методика дослідження токсичного впливу перебування крові в просвіті кишкової трубки. Для цього проводилося накладання дуоденостоми безпородній собаці з подальшим введенням у просвіт ШКТ крові з його стегнової артерії. Автори доводять значне зростання рівня *E. coli* в голодній кишці протягом

5 діб після початку експерименту, що є основним проявом ендогенної інтоксикації продуктами розпаду крові [337].

Підсумовуючи все вищенаведене, можна зробити висновок про відсутність на сучасному етапі експериментальної моделі гострокровоточивої виразки верхніх відділів ШКТ, яка могла повною мірою відповідати задачі дослідження виразкового субстрату, саме в момент активної кровотечі для усвідомлення патогенетичних механізмів і розробки адекватної індивідуалізованої лікувальної тактики.

1.8 Сучасні підходи до лікування хворих із виразковими шлунково–кишковими кровотечами

З 30–х років минулого століття серед хірургів сформувались три основних тактичних принципи лікування виразкових шлунково–кишкових кровотеч. До першого принципу відноситься так звана активна тактика – це раннє оперативне втручання в перші години надходження хворого до стаціонару після короткотривалої передопераційної підготовки (С. С. Юдін, Н. Finsterer) [1–5, 338–340]. На противагу цій активній тактиці сформувалась вичікувальна тактика – зупинка кровотечі консервативними методами і проведення радикального оперативного втручання лише після остаточної зупинки кровотечі і повноцінної підготовки пацієнта [341–343]. Найбільше число прихильників здобула активно–вичікувальна тактика – зупинка виразкової кровотечі консервативними методами і проведення оперативного втручання лише при розвитку рецидиву кровотечі (Ю. Ю. Джанелідзе, В. І. Стручков) [344–346]. Навіть багато років потому в хірургічному середовищі відсутній єдиний підхід до формування лікувальної тактики при виразкових кровотечах. Провідне місце в становленні вітчизняної школи хірургів, що займалися лікуванням хворих із шлунково–кишковими кровотечами, посідає В. Д. Братусь. Учні цього талановитого вченого, хірурга, організатора охорони здоров'я в наш час продовжують його справу і є розробниками та втілювачами в життя сучасних методів лікування цього загрозливого ускладнення виразкової хвороби [347–349].

В наш час з'явилися різновиди проведення лікувальних заходів: індивідуально–активна (М. М. Велігоцький, П. Г. Кондратенко) та раціонально–активна (П. Д. Фомін, В. В. Бойко, М. І. Тутченко) тактики. Вибір лікувальної тактики при виразкових кровотечах досі залишається предметом дискусій [16, 84, 85, 350, 351].

Проведення хворим ЕГДС стало в теперішній час “золотим стандартом” в лікуванні кровоточивої гастродуоденальної виразки. Усі методи місцевого ендоскопічного гемостазу можна поділити на методи зупинки кровотечі та профілактики її рецидиву. Але навіть у сучасних умовах відсутній єдиний підхід до застосування різних методів ендоскопічного гемостазу, який задовольнив би всі вимоги клініцистів.

Найбільш поширеним методом місцевого ендоскопічного гемостазу залишається ін'єкційний. При застосуванні ін'єкційного методу гемостаз відбувається за рахунок механічного стискання кровоточивої судини, судинозвужуючого ефекту та посилення місцевого тромбоутворення. Цей метод є короткотерміновим: при розсмоктуванні інфільтрату (30–40 хв) відбувається рецидив кровотечі. Застосування цього методу обмежене при хронічних кальозних виразках із розвитком рубцевих змін у періульцерозній області. При проведенні ін'єкційного гемостазу спостерігається значна кількість тяжких ускладнень, таких як некроз слизової оболонки в місці введення розчину з розвитком тяжкого рецидиву кровотечі. Є дані про випадки відшарування слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, формування підслизових гематом та флегмон шлунка. Всі вищенаведені факти зумовлюють обмеження використання цього способу в клінічній практиці [352–358].

Більш надійним методом ендоскопічного гемостазу є механічний гемостаз. Перспективним та ефективним варіантом цього методу є кліпування – накладання металевих скобок на видиму кровоточиву судину або джерело кровотечі за допомогою спеціального пристрою–аплікатора, який проводиться через інструментальний канал ендоскопа, але застосування цього методу обмежене через складність проведення аплікатора до джерела кровотечі при вираженій

рубцевій деформації органу та низьку ефективність при застосуванні у випадках хронічних кальозних виразок [359–363].

Серед методів фізичного гемостазу найбільшого поширення здобув метод електрокоагуляції джерела кровотечі. При застосуванні цього методу створюється зона коагуляційного некрозу діаметром до 3 мм навкруги термічного зонда. Гемостаз відбувається за рахунок висушування тканин, стискання ними кровоточивої судини. Рецидив кровотечі при проведенні коагуляції спостерігається, за даними вітчизняних і зарубіжних авторів, у середньому в третині випадків [364–368]. До недоліків цього методу можна віднести великий відсоток тяжких ускладнень: у 10% випадків спостерігається перфорація органу, особливо при розташуванні кровоточивої судини в дні виразкового кратеру, при хронічних кальозних виразках, у пацієнтів похилого і старечого віку, коли відбувається витончення стінки шлунка та дванадцятипалої кишки. Також серед недоліків методу – “приварювання” посткоагуляційного струпу до коагуляційного зонда, що призводить до відривання тромбу та поновлення кровотечі. При прицільній коагуляції тромбованої судини у 70% випадків відбувається “зривання” тромбу та поновлення кровотечі. Спостерігається низька ефективність методу при активній кровотечі в умовах заповнення ділянки джерела кровотечі більш електропровідними середовищами (свіжа кров, згустки, шлунковий вміст). При застосуванні електрокоагуляції та нагнітанні в просвіт органу повітря спостерігається активна карбонізація (горіння) тканин, що коагулюються, та швидке “задимлення” просвіту органа і ускладнення візуалізації робочої ділянки. При рубцевій деформації органу виникають технічні труднощі підведення коагуляційного зонда до джерела кровотечі.

Термокоагуляція є більш ефективним методом місцевого гемостазу. Принцип методу полягає у швидкому нагріванні кінцевого елемента зонда з виділенням теплової енергії еквівалентної 30–120 Дж. Разом із нагріванням відбувається охолодження зонда гемостатичними розчинами, які підводяться на його кінцевий елемент і виконують також лікувальну дію [369–371]. При застосуванні цього методу не відбувається зниження ефективності при роботі в умовах наявності в

робочій ділянці більш електропровідних середовищ (свіжа кров) порівняно з електрокоагуляцією. До недоліків цього методу відносяться його висока вартість, технічні труднощі під час підведення зонда до джерела кровотечі при деформації органу і необхідність наявності операційного гастроскопа з інструментальним каналом не менш ніж 3,6 мм в діаметрі.

На початку 90-х років минулого століття в арсеналі ендоскопістів з'явився принципово новий метод монополярної високочастотної електрокоагуляції – аргоноплазмена коагуляція (АПК). При застосуванні аргонової плазми в робочій ділянці виникають три зони, що розташовані послідовно вглиб тканин, – зона висушування (дисекції), зона коагуляції, зона девіталізації. Глибина впливу є рівномірно поверхневою і складає 1–3 мм залежно від потужності плазменого факела та тривалості впливу, що виключає виникнення перфорації органу. Коагуляція відбувається без контакту активного електроду з тканинами, тому ефекти “приварювання та відривання” електроду відсутні. Струмінь аргону витісняє з робочої зони кисень, тим самим різко знижуючи карбонізацію (горіння) тканин і “задимлення” просвіту органу. Також може бути виконана коагуляція “з–за рогу”, оскільки плазмений факел відхиляється в бік більш електропровідного середовища (свіжа кров), що спрощує підведення зонда до джерела кровотечі в умовах деформації органу. Ефективність АПК при активній кровотечі складає 85–90%. Недоліками аргоноплазменого методу є розтягнення стінок органу при подачі аргону, виникнення емфізем у ділянці контакту зонда з тканинами, можливість появи “завад” на екрані монітора при відеоендоскопії. Абсолютним протипоказанням до застосування АПК є наявність у пацієнта імплантованого водія ритму та захворювань із порушенням серцевого ритму [372–379].

Із 2010 р. все більш широке поширення для проведення ендоскопічного гемостазу набуває радіохвильова коагуляція (РХК). Максимальна потужність хвилі сконцентрована на кінці електрода, що її випромінює. З віддаленням електрода потужність хвилі знижується в кубічній прогресії, але від довжини електрода потужність не залежить. Високочастотна енергія концентрується на кінці електрода, але сам електрод не нагрівається, що виключає опік пацієнта та

виникнення перфорації стінки органу. Сконцентрована енергія перевищує молекулярну енергію в середині кожної клітини і руйнує її, викликаючи нагрівання тканин і фактично “випаровуючи” клітину. Радіохвильова коагуляція супроводжується ефектом кипіння при повній відсутності іскріння. Ефективність методу складає 96,7% при активній кровотечі. До недоліків методу відносяться неможливість застосування його при проведенні обстеження відеоендоскопом і абсолютне протипоказання у пацієнтів із порушенням серцевого ритму і наявності імплантованого водія ритму. Стримує застосування методу його висока вартість [380, 381].

Лазерний гемостаз є найбільш сучасним, ефективним, але й найдорожчим методом лікування. Для його виконання необхідні імпульсний хірургічний лазер потужністю не менш ніж 2 Вт, спеціальні ендоскопи для проведення лазерної коагуляції, спеціальні сапфірові наконечники для контактного гемостазу. Застосовувати лазерну коагуляцію можна при будь-яких джерелах кровотечі за виключенням глибоких виразок через небезпеку виникнення перфорації органу. Перед проведенням лазерної коагуляції необхідно промити шлунок “крижаною” водою, так як кров і згустки в просвіті органу поглинають енергію лазера, в результаті чого різко знижується ефективність коагуляції. Необхідно прицільно точно навести лазерний промінь на джерело кровотечі та провести коагуляцію в радіусі 5 мм від кровоточивої судини. Ефективність гемостазу коливається від 70 до 94%. До недоліків методу відноситься той факт, що лазерне випромінювання небезпечне не тільки для хворого, але й для оточуючого медичного персоналу. [382–387].

При неможливості зупинки кровотечі засобами місцевого ендоскопічного гемостазу або при виникненні рецидиву кровотечі єдиним методом її зупинки є проведення ургентного оперативного втручання. Незважаючи на зближення поглядів хірургів різних шкіл, вибір виду та методу оперативного втручання при виразковій кровотечі залишається дискутабельним. Згідно з усталеними поглядами, оперативне втручання при виразковій кровотечі повинне бути нетривалим і радикальним. Сучасний арсенал методів оперативного втручання

для остаточної зупинки виразкової кровотечі включає в себе: резекції шлунка в різних модифікаціях, ваготомію з антрумектомією або з дреною шлунок операцією, пілоро– або дуоденопластику, екстериторизацію виразки. Окремим рядком стоять паліативні операції – прошивання кровоточивої судини в виразковому кратері або прошивання самої виразки. На сучасному етапі проведення великих за об'ємом резекційних операцій при виразковій кровотечі є необґрунтованим через велику травматичність операції та значну кількість ускладнень: нездатність швів кукси дванадцятипалої кишки, поранення елементів lig. Hepatoduodenalae, післяопераційний панкреонекроз, ранній синдром привідної петлі, рання спайкова кишкова непрохідність, розвиток анастомозиту. До того ж, проведення радикального оперативного втручання є довготривалим і небезпечним при активній кровотечі на тлі тяжкої крововтрати, особливо у хворих похилого та старечого віку з тяжкою супутньою кардіологічною патологією (П. Д. Фомін, І. Я. Дзюбановський, Б. О. Матвійчук, С. Л. Рачкевич) [1, 16, 33, 104, 170, 171, 388–393].

В роботах Ю. В. Грубника представляються результати лікування хворих із виразковими ГДК шляхом виконання ендолапараскопічних втручань, які автор застосовував у хворих похилого і старечого віку. Методика полягає в одночасному проведенні хворому з виразковою кровотечею ЕГДС та лапароскопії. Під візуальним контролем монітора із зображенням виразкового інфільтрату і судини, що кровоточить в глибині виразки, проводили лапароскопічне обшивання виразкового інфільтрату. Більш надійним, на думку автора, методом є проведення спеціальної голки через біопсійний канал ендоскопу: стінка шлунка прошивається в зоні виразкового дефекту, а голка підхоплюється лапароскопічним інструментом, що введений в черевну порожнину. Але вказані методики доступні для застосування лише при виразці шлунка та її локалізації в області передньої стінки. При локалізації джерела кровотечі в ДПК їх застосування зовсім обмежене через деформацію та стеноз цього органу [394–398].

При локалізації виразки в ділянці задньої стінки шлунка автор рекомендує проводити пункцію просвіту шлунка спеціальними троакарами, через які в просвіт шлунка під контролем ендоскопу вводяться спеціальні маніпулятори, за допомогою яких проводилося клішування або прошивання джерела кровотечі. Застосування цієї методики дуже ускладнене обмеженістю дій хірурга в порожнині шлунка, а в просвіті ДПК і поготів. До того ж застосування цієї методики завдає значно більшої операційної травми порівняно з простим виконанням ендоскопічного гемостазу, за своєю суттю є паліативним, що значно знижує її цінність. Крім того, подібні втручання виконуються в умовах штучного карбоперитонеума, що провокує виникнення синдрому “малої черевної порожнини”, що робить неможливим її застосування хворим похилого і старечого віку з явищами серцево–судинної та дихальної недостатності. При виконанні методики штучного карбоперитонеума відбувається різке підвищення внутрішньочерепного тиску з високим ризиком розвитку тяжких ускладнень. Проведення лапароскопії також обмежене при наявності спайкової хвороби черевної порожнини, що за даними багатьох авторів відбувається при хронічних виразкових процесах шлунка та ДПК.

Враховуючи вищезазначене, провідна роль у хірургічному лікуванні виразкових кровотеч належить органозаощадним та органозберігаючим операціям. Щодо вибору типу операції серед багатьох вітчизняних та закордонних авторів немає єдиної думки.

При виразковому ураженні шлунка органозаощадна операція складається з висічення виразки в межах здорових тканин та виконанні одного з видів пілоропластики. Ваготомія цієї категорії пацієнтів не виконується тому, що мобілізація малої кривизни шлунка є прототипом селективної проксимальної ваготомії (О. В. Косинський) [238].

П. Д. Фомін, Є. М. Шепетько, В. О. Шапринський та низка інших клініцистів у своїх дослідженнях доводять перевагу пілорозберігаючих резекцій шлунка при гострокровоточивих виразках, що, на думку авторів, є ключовим моментом у профілактиці “хвороб оперованого шлунка” і дозволило знизити

частоту демпінг–синдрому з 32,1 до 4,5% [1, 16, 33, 61, 77, 78, 126, 345, 347, 399, 400]. Л. Я. Ковальчук наводить дані щодо зниження числа тяжких форм демпінг–синдрому при виконанні операцій зі збереженням пілоричного сфінктера при кровоточивій гастродуоденальній виразці з 8,3 до 3,3% випадків [77, 79, 129, 134]. Існують численні повідомлення про виникнення рецидивних гострокровоточивих виразок після виконання селективної проксимальної ваготомії. У цих випадках П. Д. Фомін, Є. М. Шепетько рекомендують проводити сегментарну резекцію шлунка з субсерозною скелетизацією надпілоричного відділу шлунка по малій кривизні, не доходячи 2–2,5 см до іннервованого воротаря [401–403].

У разі кровоточивої дуоденальної виразки більшість авторів рекомендує виконувати висічення або екстериторизацію виразки з подальшою дуоденопластиком. М. М. Велігоцький та С. О. Мунтян вважають екстериторизацію ефективним методом радикального лікування виразкової хвороби як у плановій хірургії, так і в ургентній при розвитку кровотечі. На думку авторів, рубцеві тканини, що формують стінки та дно виразки, ніякої загрози стосовно рецидиву кровотечі не несуть [69, 79, 404]. Але проведення екстериторизації неможливе у випадках папілярних та юкстапапілярних виразок із втягуванням у процес великого дуоденального сосочка. Є. М. Шепетько та низка різних клініцистів розробили спосіб хірургічного лікування таких складних у технічному плані випадків. Автори виділяють супрапапілярну, парапапілярну, папілярну, гігантську папілярну, інфрапапілярну та контрапапілярні види виразок. Автори вважають за доцільне виконання як органозаощадної так і резекційної операції – проведення антроектомії або резекції шлунка за Більрот–II з трансдуоденальним транспапілярним зовнішнім керованим дренажуванням d. choledochus або реімплантації великого дуоденального сосочка в дванадцятипалу чи навіть голодну кишку, що привело до зниження післяопераційної летальності в 2,3 рази [404–407].

Таким чином, аналіз даних літератури вказує, що, незважаючи на постійне удосконалення та розробку нових стандартів лікування хворих на кровоточиву гастродуоденальну виразку, залишається достатньо високий рівень

післяопераційної летальності, зростає частота післяопераційних ускладнень, виникнення рецидивів кровотечі, які потребують складних повторних втручань. У той же час не існує єдиного підходу до застосування виду і методу оперативного втручання при кровоточивій виразці, досвід застосування органозаощадних та органозберігаючих операцій не систематизований, існує багато протиріч між авторами, що не дозволяє пропонувати їх до широкого застосування.

Виходячи з вищезазначеного, можна говорити, що склалися об'єктивні передумови для проведення комплексного експериментально–клінічного дослідження, яке направлене на покращення результатів лікування хворих на кровоточиві виразки з верхніх відділів шлунково–кишкового тракту. Таким чином, дослідження літературних джерел свідчать про постійну увагу хірургів до проблеми діагностики та лікування виразкових ГДК, прогнозування перебігу захворювання, профілактики рецидивів кровотечі. Розвиток і широке застосування в практиці ендоскопічних та мініінвазивних методів діагностики, поява нових способів діагностики і лікування цієї патології вимагає нових поглядів на причину виникнення та розвиток виразкової кровотечі. Існуючі наукові роботи не повною мірою вирішують питання удосконалення лікувально–діагностичної тактики та передбачення ускладнень у хворих на ГДК виразкового генезу. Загальна кількість робіт стосовно механізмів виникнення і динаміки морфологічних, мікробіологічних та імунологічних змін в організмі означених хворих лишається замалою. Все вищезазначене зумовило цілі та задачі нашого дослідження та методичний підхід до його виконання.

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика хворих групи порівняння

Базуючись на даних ретроспективного аналізу історій хвороб за 2007 – 2011 рр., на базі клінічного об'єднання швидкої медичної допомоги м. Дніпропетровська проаналізовано 2183 випадки захворювання на кровоточиву виразку шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), які склали групу порівняння. Серед них виразка шлунка склала 734 (33,6%) випадки, виразка ДПК – 1425 (65,3%), сполучена виразка шлунка та ДПК – 24 (1,1%).

У процесі дослідження було проведено аналіз кількості випадків захворювання по роках за звітній період. Виявлено стає число хворих на кровоточиву гастродуоденальну виразку зі зміною числа хворих на сполучену виразку шлунка та ДПК з максимального їх числа 10 (41,7%) випадків у 2009 р. та мінімальною їх кількістю 1 (4,2%) спостереження у 2011 р. Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих групи порівняння за період 2007–2011 років

Нозологічна одиниця	2007		2008		2009		2010		2011	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Виразка шлунка	143	19,3	141	19,2	158	21,5	122	16,6	170	23,2
Виразка ДПК	310	21,8	293	20,6	272	19,1	262	18,4	288	20,2
Виразка шлу- нка та ДПК	8	33,3	2	8,3	10	41,7	3	12,5	1	4,2

Чоловіки склали 1458 (66,8%) випадків захворювання, жінки – 725 (33,2%). У групі хворих на кровоточиву виразку шлунка переважали чоловіки – 462 (62,9%) хворих. Подібна тенденція зберігається і у хворих на кровоточиву

виразку ДПК та сполучену виразку: чоловіків 981 (68,8%) та 15 (62,5%) випадків відповідно. Середній вік хворих складав ($56,8 \pm 1,33$) років: найстаршому було 97 років, наймолодшому – 18. При аналізі вікових показників ми використовували класифікацію, що ухвалена на спеціальному симпозиумі з геронтології (Київ, 1962) та семінарі регіонального бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я (Київ, 1963): 20–44 роки – молоді, 45–59 років – зрілі, 60–74 років – похилий вік, 75–90 років – старечий вік, більше 90 років – довгожителі.

Проведений аналіз динаміки кількості хворих різних вікових груп хворих за вказаний період. У хворих чоловічої статі із кровоточивою виразкою ДПК спостерігається поступове зростання частки пацієнтів похилого і старечого віку з 46 (22,8%) випадків у 2007 році до 63 (32,6%) випадків у 2011 році ($p < 0,05$). При цьому спостерігається незначне коливання частки хворих похилого і старечого віку з 39 (43,3%) до 46 (45,8%) випадків у хворих на кровоточиву виразку шлунка ($p > 0,05$). Стабільно високою залишається частка хворих похилого і старечого віку з сполученою виразкою шлунка та ДПК. Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Динаміка частки хворих чоловічої статі похилого і старечого віку групи порівняння за період 2007–2011 років

Нозологічна одиниця	2007		2008		2009		2010		2011	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Виразка шлунка	39	43,3	33	39,8	41	41,4	40	48,8	49	45,8
Виразка ДПК	46	22,8	61	28,4	56	29,2	55	30,7	63	32,6
Виразка шлу- нка та ДПК	4	80	1	50	3	50,0	–	–	1	50

При аналізі розподілу хворих за віком у пацієнтів жіночої статі встановлене стале число випадків похилого і старечого віку при кровоточивій виразці шлунка – 39 (73,6%) у 2007 р. та 47 (79,7%) спостережень у 2009 р. з стабілізацією на рівні 46 (74,2%) випадків у 2011 р. ($p > 0,05$). Частка пацієнок старечого і похилого віку

при кровоточивій виразці ДПК коливається в межах $46 \pm 7,8$ ($51,7 \pm 2,7\%$) випадків за весь період спостережень (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Динаміка частки хворих жіночої статі похилого і старечого віку групи порівняння за період 2007–2011 років

Нозологічна одиниця	2007		2008		2009		2010		2011	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Виразка шлунка	39	73,6	33	56,9	47	79,7	30	75,0	46	74,2
Виразка ДПК	61	56,5	39	50	40	50	44	53,0	49	51,6
Виразка шлунка та ДПК	1	33,3	–	–	1	25	2	50,0	–	–

Було проведено аналіз кількості випадків захворювання по місяцях року. Цікавим є факт відсутності чіткої сезонності захворювання у хворих на кровоточиву виразку шлунка. Замість очікуваного збільшення кількості випадків у весняно–осінній період спостерігалось їх підвищення ($p < 0,01$) взимку: в січні 2007 – 22 (15,4%); січні 2008 – 17 (12,1%); 2011 – 20 (11,8%) спостережень та влітку: липні 2007 – 18 (26,5%); травні 2009 – 18 (11,4%); серпні 2011 – 20 (11,8%) випадків відповідно. Наведені дані а представлені у вигляді рисунка 2.1.

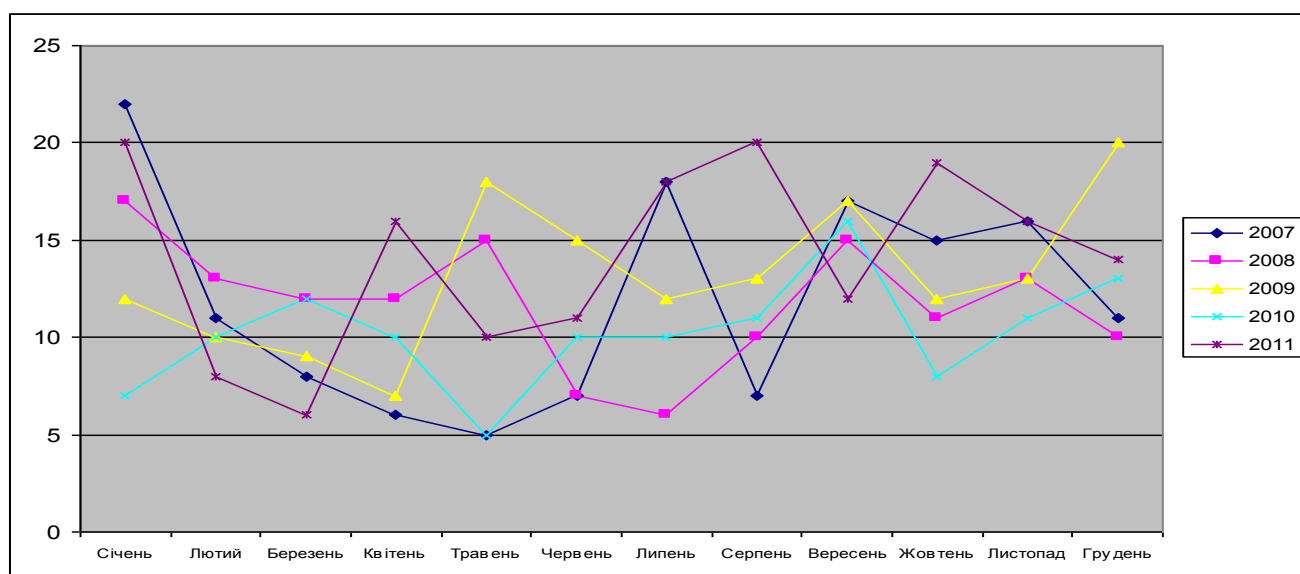


Рис. 2.1. Сезонна динаміка кількості пацієнтів на кровоточиву виразку шлунка за період 2007–2011 рр. (%).

Під час аналізу кількості пацієнтів на кровоточиву виразку ДПК встановлено певну сезонну залежність збільшення числа випадків кровотечі з певним зміщенням: у січні 2007 – 33 (10,6%); серпні 2007 – 37 (11,9%); березні 2009 – 35 (11,3%) випадків відповідно ($p < 0,01$). Також спостерігалось підвищення кількості хворих у вересні 2009 та 2011 рр. до 35 (12,9%) та 43 (14,9%) випадків відповідно ($p < 0,01$). Зниження числа пацієнтів на кровоточиву виразку ДПК відбувалося, як не дивно, в квітні 2007 – 12 (3,9%); березні 2009 – 14 (5,1%); жовтні 2010 – 13 (5%) випадків відповідно ($p < 0,01$). Наведені дані представлені на рис. 2.2.

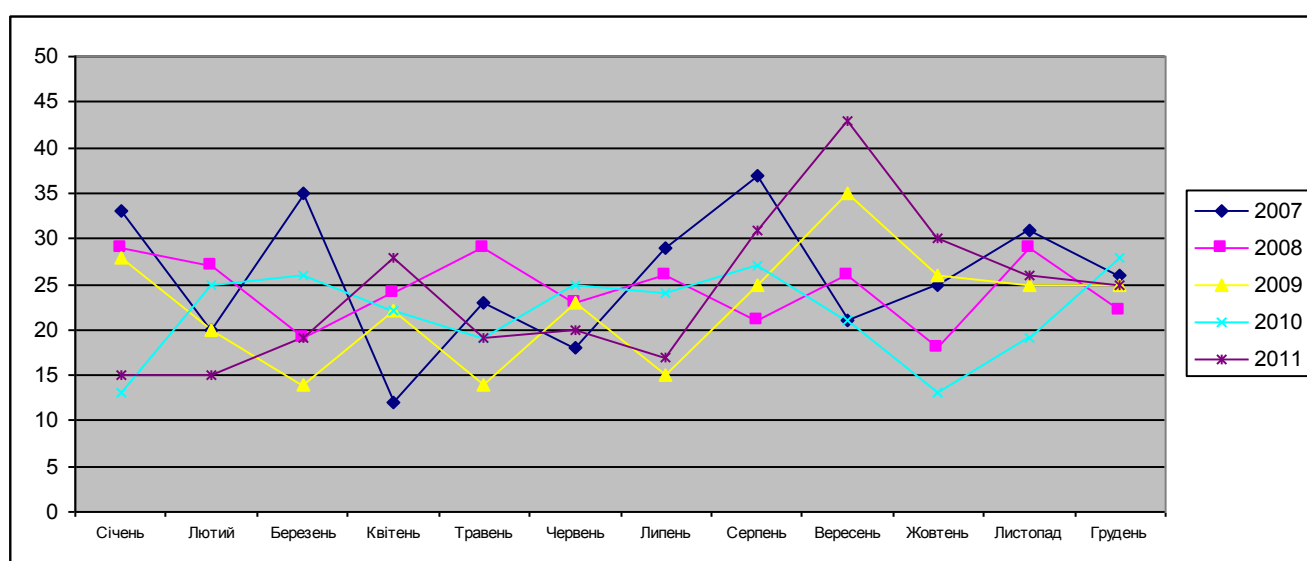


Рис. 2.2. Сезонна динаміка числа пацієнтів на кровоточиву виразку ДПК за період 2007–2011 рр. (%).

Певної сезонної залежності в кількості пацієнтів на кровоточиву сполучену виразку шлунка та ДПК нами виявлено не було.

При аналізі анамнестичних даних встановлено, що вперше виявлена виразкова хвороба спостерігалась загалом у 1299 (59,5%) пацієнтів. Неускладнений виразковий анамнез мали 687 (31,5%) хворих, виразковий анамнез, ускладнений кровотечею, спостерігався у 126 (5,8%) випадках та перфорація виразки в анамнезі виявлена у 71 (3,3%) пацієнта. Також був проведений аналіз анамнестичних даних по роках. Встановлено зниження числа випадків ускладнення виразкової хвороби кровотечею та перфорацією в анамнезі

з 42 (9,1%) і 16 (3,5%) випадків в 2007 р. до 1 (0,2%) випадку кровотечі в анамнезі в 2011 р. і відсутність випадків ускладнення виразкової хвороби перфорацією ($p < 0,01$). Цей факт можна пояснити більш ретельним ставленням до профілактичного лікування виразкової хвороби пацієнтів, які перенесли такі тяжкі ускладнення, що потребували оперативного втручання і тривалого і дорогого лікування. Натомість спостерігалось постійне зростання числа випадків із вперше встановленою виразковою кровотечею – 247 (53,6%) хворих у 2007 р. і 325 (71%) випадків у 2011 ($p < 0,05$). Це свідчить про більш агресивний перебіг виразкової хвороби з роками. Наведені дані представлені у вигляді таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

**Розподіл анамнестичних даних хворих групи порівняння за період 2007–
2011 років**

Виразковий анамнез	2007		2008		2009		2010		2011	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Неускладнена виразка	156	33,8	139	31,7	113	25,7	147	37,9	132	28,8
Кровотеча	42	9,1	42	9,6	37	8,4	4	1,0	1	0,2
Перфорація	16	3,5	11	2,5	19	4,3	25	6,4	–	–
Відсутній	247	53,6	244	55,6	271	61,6	212	54,6	325	71

Нами встановлено, що найбільше число пацієнтів із вперше встановленою виразковою кровотечею спостерігалось при виразковій хворобі шлунка – 522 (71,1%) хворих, при виразковій хворобі ДПК цей показник складав 760 (53,3%) випадків, а при сполученій виразці встановлене найбільше значення цього показника – 17 (70,8%) спостережень.

Згідно з нашими даними 604 (27,7%) хворих вживали перед виникненням кровотечі нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Проведений аналіз виникнення кровотечі при вживанні НПЗП у хворих різних нозологічних груп виявив, що найвищим цей показник є у хворих на сполучену кровоточиву виразку шлунка та ДПК – 11 (45,8%) спостережень, при кровоточивій виразці шлунка – у 299 (40,7%) і найнижча величина цього показника виявлена при кровоточивій виразці ДПК – 294 (20,6%) спостереження.

В результаті аналізу розподілу загального числа хворих залежно від строків догоспітального етапу було встановлено, що 633 (29%) хворих надійшли до стаціонару в термін 12 год – 1 доба після початку захворювання. Кількість хворих, що надійшли до стаціонару в перші 6 год та в період 6–12 год є приблизно однаковою – 318 (14,8%) та 334 (15,3%) випадків. Залишається високою кількість хворих, догоспітальний період яких складав 1–2 доби та більше – 894 (41%) хворих (рис. 2.3).

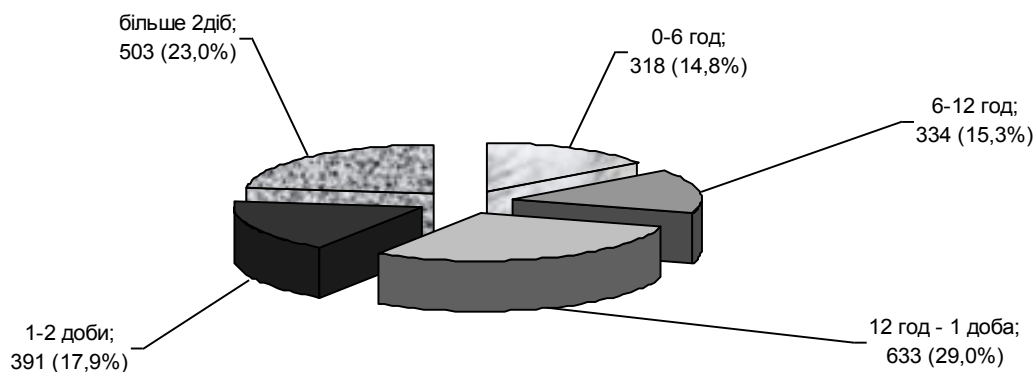


Рис. 2.3. Розподіл числа хворих по тривалості догоспітального періоду (%).

При аналізі динаміки тривалості догоспітального періоду за період 2007–2011 років встановлено позитивну динаміку зниження числа випадків із тривалістю догоспітального періоду більше двох діб з 119 (25,8%) у 2007 р. до 77 (16,8%) хворих у 2011 р. ($p < 0,05$) (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Розподіл хворих групи порівняння по тривалості догоспітального періоду за період 2007–2011 років (%)

Тривалість догоспітального періоду	2007		2008		2009		2010		2011	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0–6 год	73	15,8	69	15,8	61	13,9	46	11,9	73	15,9
6–12 год	59	12,8	77	17,7	65	14,8	65	16,8	68	14,8
12 год – 1 доба	123	26,7	127	29,1	139	31,6	95	24,5	149	32,5
1–2 доби	87	18,9	75	17,2	75	17	63	16,2	91	19,9
більше 2 діб	119	25,8	88	20,2	100	22,7	119	30,7	77	16,8

Клінічна картина захворювання складається з симптомокомплекса шлунково–кишкової кровотечі (блювота з наявністю в блювотних масах крові яскраво–червоного кольору або "кавової гущини", мелена, слабкість, запаморочення, серцебиття, блідий відтінок шкіри та слизових оболонок, падіння артеріального тиску). Нами проведений аналіз основних скарг. Мелена спостерігалась у переважного числа хворих – 1316 (60,3%) випадків, блювота “кавовою гущиною” виявлена у 477 (21,9%) осіб, блювота кров’ю яскраво–червоного кольору спостерігалась у 390 (17,9%) хворих. При аналізі динаміки клінічної картини по роках виявлено зростання числа випадків клінічного прояву кровотечі у вигляді мелени з 259 (56,2%) хворих у 2007 р. до 309 (67,5%) у 2011 ($p < 0,05$). При цьому спостерігається зменшення числа випадків клінічного прояву у вигляді блювоти “кавовою гущиною” з 137 (29,7%) до 79 (17,2%) за звітний період ($p < 0,05$). Кількість хворих з клінічною картиною у вигляді блювоти кров’ю яскраво–червоного кольору характеризується підйомом у 2009 році до 99 (22,5%) випадків (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Розподіл хворих групи порівняння залежно від клінічної картини за період 2007–2011 років (%)

Клінічна картина	2007		2008		2009		2010		2011	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Блювота кров’ю	65	14,1	84	19,3	99	22,5	72	18,6	70	15,3
Блювота "кавовою гущиною"	137	29,7	101	23,2	98	22,3	62	16	79	17,2
Maelena	259	56,2	251	57,6	243	55,2	254	65,5	309	67,5

При аналізі клінічних ознак захворювання залежно від нозологічної форми виявлено, що найбільша кількість хворих із маніфестною клінікою у вигляді блювоти кров’ю спостерігається при кровоточивій виразці шлунка – в 182 (24,8%) випадках, а найменшою – при сполученій виразці шлунка та ДПК – в 3 (12,5%) хворих. При кровоточивій виразці шлунка мелена спостерігалась у 390 (53,1%) хворих, а у пацієнтів із сполученою виразкою шлунка та ДПК у 16 (66,7%) випадках (рис. 2.4).

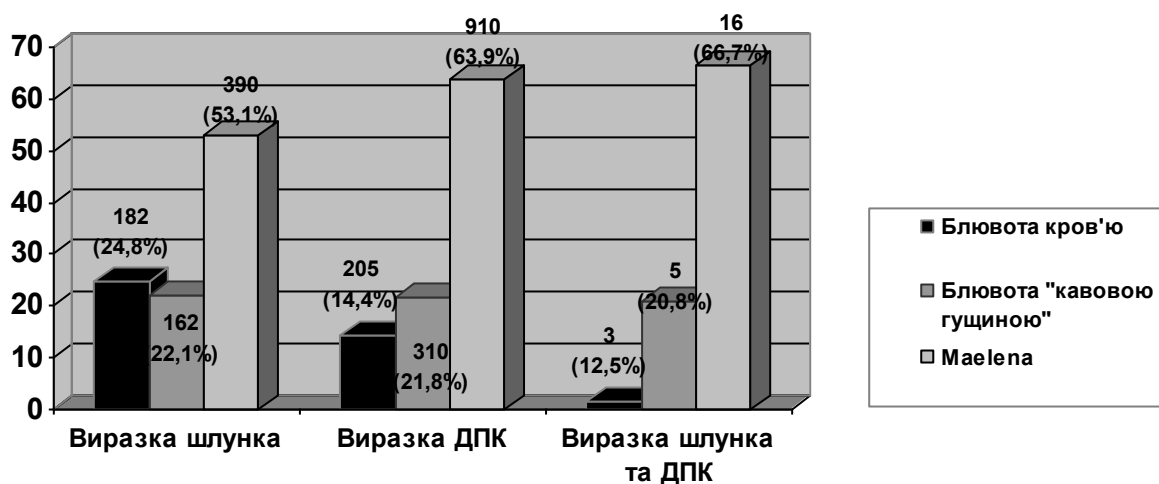


Рис. 2.4. Розподіл клінічних ознак за нозологічними формами (%).

Усі хворі були розподілені залежно від ступеня крововтрати, згідно з класифікацією Американської колегії хірургів (P. L. Marino, 1998), яка використовується у Клінічному об'єднанні швидкої медичної допомоги м. Дніпропетровська. Перевага була віддана саме цій класифікації як більш детальній та клінічно значимій порівняно з іншими. Хворих розподілили наступним чином:

- Мала крововтрата – дефіцит циркулюючої крові складає 0,5–10% – 1036 (47,5%) хворих.
- Середня крововтрата – дефіцит циркулюючої крові складає 10–20% – 404 (18,5%) хворих.
- Велика крововтрата – дефіцит циркулюючої крові складає 21–40% – 377 (17,3%) хворих.
- Масивна крововтрата – дефіцит циркулюючої крові складає 41–70% – 366 (16,8%) хворих.

Наведені дані свідчать про великий відсоток випадків захворювання, які характеризуються важким ступенем крововтрати. Нами проаналізована динаміка перебігу захворювання залежно від ступеня крововтрати за кожен рік, протягом якого велися спостереження. Звертає увагу поступове зменшення числа випадків із малою крововтратою з 256 (55,5%) до 147 (37,9%) хворих у 2010 р. ($p < 0,05$) з незначним підвищенням до 207 (45,2%) випадків у 2011 р. При цьому

спостерігається підвищення числа випадків із тяжкими формами крововтрати (великою, масивною) зі 140 (30,4%) випадків у 2007 р. до 182 (39,7%) випадків у 2011 ($p < 0,05$). Ці дані свідчать про тенденцію до більш тяжкого перебігу захворювання з роками (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Розподіл хворих групи порівняння залежно від ступеня крововтрати за період 2007–2011 років

Ступінь крововтрати	2007		2008		2009		2010		2011	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мала	256	55,5	235	53,9	191	43,4	147	37,9	207	45,2
Середня	65	14,1	78	17,9	98	22,3	94	24,2	69	15,1
Велика	70	15,2	77	17,7	69	15,7	81	20,9	80	17,5
Масивна	70	15,2	46	10,6	82	18,6	66	17	102	22,3

Нами був проведений аналіз розподілу ступенів крововтрати залежно від віку хворих, який виявив кореляційний зв'язок між кількістю тяжких ступенів крововтрати (велика та масивна) при збільшенні віку хворих; так, у хворих молодого віку кількість тяжких ступенів крововтрати складає 86 (26,8%) випадків, а у хворих похилого віку тяжкі ступені крововтрати виявлені у 189 (31,9%) випадках ($r=0,99$), у хворих старечого віку цей показник складає вже 119 (35,9%) випадків ($r=0,99$).

У ході дослідження був проведений аналіз розподілу хворих за ступенями крововтрати залежно від тривалості догоспітального періоду. Спостерігається збільшення числа випадків із тяжкими ступенями крововтрати (велика та масивна) при збільшенні тривалості догоспітального періоду з 83 (25,8%) випадків у термін надходження хворого до стаціонару до 6 год до 137 (35%) випадків в період 1–2 доби ($p < 0,01$). При тривалості догоспітального періоду більше 2 діб кількість хворих із тяжкими ступенями крововтрати зростає до 193 (38,4%) спостережень ($p < 0,01$).

Проведений аналіз розподілу ступенів крововтрати в досліджуваних захворюваннях засвідчив, що найбільш благоприємний перебіг виявлений у хворих на кровоточиву виразку ДПК: кількість хворих із тяжкими ступенями

кровотрати (велика та масивна) складає 409 (28,7%) спостережень. У хворих на кровоточиву виразку шлунка кількість випадків із великою та масивною кровотратами складає 273 (37,2%) спостереження. При сполученій кровоточивій виразці шлунка та ДПК частка хворих із великим і масивним ступенями кровотрати складає 8 (33,3%) випадків (табл. 2.8).

Таблиця 2.8

Розподіл хворих групи порівняння залежно від ступеня кровотрати при різних нозологічних одиницях

Ступінь кровотрати	Нозологічна одиниця					
	виразка шлунка		виразка ДПК		виразка шлунка та ДПК	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мала	278	37,9	745	52,3	13	54,2
Середня	156	21,3	246	17,3	2	8,3
Велика	137	18,7	237	16,6	3	12,5
Масивна	163	22,2	197	13,8	6	25

Проведений аналіз величини виразкового дефекту при досліджуваних захворюваннях установив, що у хворих на кровоточиву виразку шлунка спостерігається значно менша кількість хворих з дефектами величиною 0,5–0,8 см та 0,8–1 см: відповідно 69 (9,4%) та 149 (20,3%) спостережень. Натомість хворі з дефектами величиною 3–5 см та більше складають 155 (21,2%) випадків. У хворих на кровоточиву виразку ДПК переважно зустрічаються дефекти малих розмірів, що зафіксовано у 559 (60,3%) хворих, а великі та велетенські дефекти виявлені у 99 (6,9%) випадках. Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 2.9.

Таблиця 2.9

Розподіл хворих групи порівняння залежно від величини дефекту при різних ступенях кровотрати

Величина кровоточивої виразки, см	Виразка					
	шлунка		ДПК		шлунка та ДПК	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0,5–0,8	69	9,4	336	23,6	5	20,8
0,8–1	149	20,3	523	36,7	5	20,8
1–1,5	132	18	277	19,4	4	16,7
1,5–2	126	17,2	18	8,3	3	12,5
2–3	103	14	72	5,1	3	12,5
3–5	105	14,3	86	6	4	16,7
Більше 5	50	6,8	13	0,9	–	–

Аналізуючи динаміку розмірів виразкових дефектів по роках ми встановили, що у хворих на кровоточиву виразку ДПК спостерігається зростання кількості хворих із величною дефекту 0,8–1 см зі 103 (33,2%) випадків у 2007 р. до 114 (39,6%) випадків у 2011 році ($p < 0,05$). Встановлене різке зниження числа хворих із дрібними дефектами розміром 0,5–0,8 см зі 93 (30%) випадків у 2007 році до 57 (19,8%) випадків в 2011 ($p < 0,05$). При аналізі динаміки по роках дефектів великих розмірів від 3 до 5 см було виявлене зменшення числа цих хворих з 19 (6,1%) у 2007 р. до 7 (2,4%) у 2011 ($p > 0,05$) (табл. 2.10).

Таблиця 2.10

Динаміка розподілу хворих на кровоточиву виразку ДПК групи порівняння залежно від розміру кровоточивого дефекту

Розмір кровоточивої виразки, см	2007		2008		2009		2010		2011	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0,5–0,8	93	30	65	22,2	74	27,2	47	17,9	57	19,8
0,8–1	103	33,2	103	35,2	97	35,7	106	40,5	114	39,6
1–1,5	48	15,5	56	19,1	50	18,4	56	21,4	67	23,3
1,5–2	29	9,4	29	9,9	16	5,9	24	9,2	20	6,9
2–3	16	5,2	9	3,1	11	4	14	5,3	22	7,6
3–5	19	6,1	29	9,9	16	5,9	15	5,7	7	2,4
Більше 5	2	0,6	2	0,7	8	2,9	0	–	1	0,3

При аналізі розподілу величини дефекту виявлено, що у хворих на кровоточиву виразку ДПК зі збільшенням віку зменшується кількість випадків із дефектами малої та середньої величини при зростанні числа випадків з великими та велетенськими дефектами (табл. 2.11).

Таблиця 2.11

Розподіл хворих на кровоточиву виразку ДПК групи порівняння різних вікових категорій залежно від величини дефекту

Величина кровоточивої виразки, см	Вікова категорія									
	молодий		зрілий		похилий		старечий		довгожителі	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0,5–0,8	98	32,2	140	22,6	61	19,5	39	21,1	1	33,3
0,8–1	110	41,2	227	36,4	124	37,7	52	26,1	1	33,3
1–1,5	55	10	123	19,9	66	19,1	35	18,9	1	33,3
1,5–2	6	2,1	10	7,9	37	11,2	37	14,6	1	33,3
2–3	6	2,1	29	4,7	25	7,6	12	6,5	0	–
3–5	7	2,4	45	7,3	13	4	20	10,8	1	33,3
Більше 5	3	1	7	1,1	3	0,9	0	–	0	–

При аналізі даних щодо зв'язку величини дефекту та ступеня крововтрати встановлений кореляційний зв'язок. Зі збільшенням ступеня крововтрати збільшується кількість хворих із дефектами великих розмірів, особливо у хворих на кровоточиву виразку ДПК: при малій крововтраті дефект розміром 3–5 см виявлений у 39 (5,2%) випадках, тоді як у випадках масивної крововтрати кількість хворих із такою величиною виразкового дефекту становить 21 (10,7%) спостережень ($r=0,84$). Але звертає на себе увагу той факт, що різкого зниження числа малих дефектів зі збільшенням ступеня крововтрати не відбувається (табл. 2.12).

Встановлено, що у хворих на кровоточиву виразку шлунка найбільш поширеною локалізацією дефекту є мала кривизна в тілі шлунка – 197 (26,8%) випадків. В ділянці задньої стінки тіла шлунка виразка розташовувалася у 104 (14,2%) випадках, в ділянці кута шлунка у 95 (12,9%) спостереженнях. антральному відділі шлунка виразковий дефект розташовувався у 279 (38%) випадках, а в препілоричній ділянці у 59 (8%) пацієнтів.

Таблиця 2.12

Розподіл хворих на кровоточиву виразку ДПК групи порівняння залежно від величини дефекту при різних ступенях крововтрати

Величина кровоточивої виразки, см	Ступінь крововтрати							
	мала		середня		велика		масивна	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0,5–0,8	199	26,7	54	22	51	21,5	32	16,2
0,8–1	291	39,1	100	40,7	78	32,9	54	27,4
1–1,5	132	17,7	53	21,5	49	20,7	43	21,8
1,5–2	51	6,8	19	7,7	27	11,4	21	10,7
2–3	30	4	6	2,4	15	6,3	21	10,7
3–5	39	5,2	11	4,5	15	6,3	21	10,7
Більше 5	3	0,4	3	1,2	2	0,8	5	2,5

При аналізі розподілу локалізації виразкового дефекту у хворих на кровоточиву виразку ДПК встановлено, що найпоширенішою локалізацією дефекту є задня стінка ампули ДПК, що спостерігається у 559 (39,2%) випадках, по верхній стінці ДПК дефект розташований у 324 (22,7%), по передній стінці – у

212 (14,9%), нижній стінці – у 190 (13,3%). Циркулярний дефект ДПК встановлений у 91 (6,4%) хворого, напівциркулярний – у 24 (1,7%). “Дзеркальні” виразки ДПК виявлені у 25 (1,8%) хворих.

Цікавими є дані щодо розподілу локалізації виразкових дефектів у хворих на кровоточиву сполучену виразку шлунка та ДПК. Найпоширенішою локалізацією є розташування виразки по малій кривизні в антральному відділі шлунка та задній стінці ДПК, така комбінація виявлена у 7 (29,2%) випадках.

При аналізі динаміки локалізації виразкового дефекту залежно від віку хворого встановлено, що зі збільшенням віку, у хворих на кровоточиву виразку шлунка спостерігається збільшення числа випадків локалізації виразкового дефекту в антральному відділі з 11 (33,3%) випадків у хворих молодого віку до 160 (62,5%) випадків у хворих похилого віку ($r=0,93$).

Нами проведений аналіз залежності ступеня крововтрати від локалізації виразкового дефекту. У хворих на кровоточиву виразку шлунка спостерігається тенденція до збільшення числа випадків із локалізацією виразкового дефекту в ділянці тіла шлунка по малій кривизні при збільшенні ступеня крововтрати. При тяжких ступенях крововтрати (велика і масивна) величина цього показника складає відповідно 51 (37,5%) хворих ($p<0,05$). Значно вираженішою є динаміка зростання числа хворих із локалізацією виразкового дефекту в ділянці задньої стінки ампули ДПК при кровоточивій виразці ДПК. Так, при малій крововтраті кількість цих хворих складає 261 (35%) спостереження, при середній крововтраті – 103 (41,9%) випадки ($p<0,02$). При великому і масивному ступенях крововтрати кількість хворих із локалізацією виразкового дефекту по задній стінці ампули ДПК складає відповідно 104 (43,9%) та 91 (52,9%) випадків. Закономірним є зростання числа випадків циркулярного виразкового дефекту з 44 (5,9%) випадків при малій крововтраті до 21 (8,8%) спостереження при великому та 20 (11,6%) при масивному ступенях крововтрати ($p<0,01$).

Нами проведений аналіз розподілу хворих залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу за класифікацією J. A. H. Forrest.

Дана класифікація дозволяє визначити та обґрунтувати лікувальну тактику при ГДК не варикозного генезу:

Тип I – активна кровотеча:

Ia – струменева (цівкова);

Ib – підтікання;

Ix – з-під згустка.

Тип II – ознаки кровотечі, що відбулась:

IIa – тромбована судина;

IIb – фіксований згусток;

IIc – дрібні тромбовані судини.

Тип III – дефект під фібрином;

Тип IV – джерело кровотечі не встановлене.

При аналізі розподілу даних ендоскопічної картини залежно від нозологічної одиниці встановлено, що активна кровотеча у хворих на виразку шлунка складає 78 (10,6%) хворих, а нестійкий гемостаз із високим рівнем виникнення рецидивної кровотечі (FIIa та FIIb) спостерігається у 494 (67,3%) спостереженнях. У хворих на кровоточиву виразку ДПК загальна картина перебігу захворювання більш благополучна: активна струменева кровотеча (FIA) виявлена у 121 (8,5%) випадку, а нестійкий гемостаз – у 968 (67,9%). Виразка без ознак кровотечі у хворих на виразку шлунка спостерігається у 63 (8,6%) випадках, а у хворих на виразку ДПК – у 159 (11,2%). У хворих на кровоточиву сполучену виразку шлунка та ДПК активна кровотеча взагалі виявлена не була, а у 12 (50%) хворих спостерігався дефект, прикритий згустком (табл. 2.13).

Таблиця 2.13

Розподіл хворих групи порівняння при різних станах місцевого ендоскопічного гемостазу залежно від нозологічної одиниці

Місцевий гемостаз	Виразка					
	шлунка		ДПК		шлунка та ДПК	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
F IA	78	10,6	121	8,5	–	–
F IB	23	3,1	64	4,5	–	–
F IIa	287	39,1	498	34,9	7	29,2
F IIb	201	28,2	470	33	12	50
F IIc	76	10,4	113	7,9	3	12,5
F III	63	8,6	159	11,2	2	8,3

Дані свідчать про значне зростання кількості випадків активної струменевої кровотечі, особливо у хворих на кровоточиву виразку шлунка з 2 (1,4%) пацієнтів в 2007 р. до 62 (36,7%) випадків в 2011 (p<0,01) (рис. 2.5).

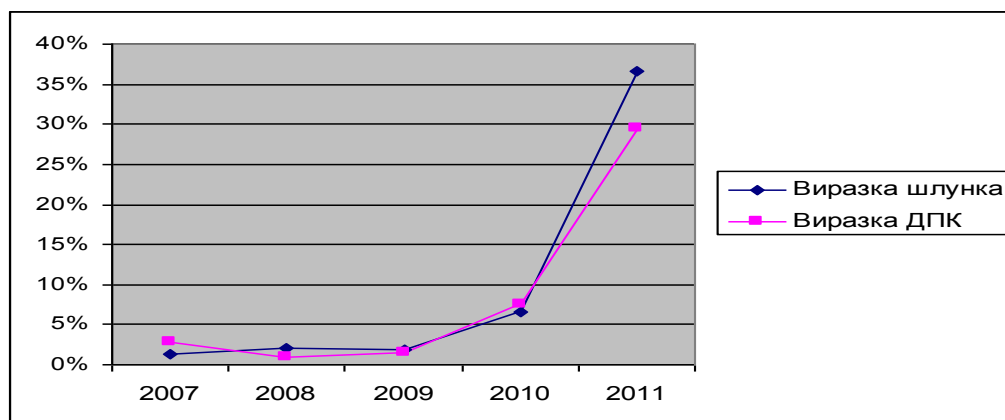


Рис. 2.5. Динаміка зростання числа випадків активної кровотечі (FІа) по роках в групі порівняння при кровоточивій виразці шлунка та ДПК (%).

Аналізуючи залежність між станом місцевого ендоскопічного гемостазу та величиною дефекту, значних відмінностей у розмірі виразок при різних видах ендоскопічної картини не виявлено, але звертає увагу на себе той факт, що у випадку активної кровотечі в хворих на кровоточиву виразку ДПК найпоширенішою є виразки величиною від 0,8 до 1 см – у 44 (36,4%) випадках, дефекти величиною від 1 до 1,5 см зустрічались у 38 (31,4%). Великі та велетенські виразки (3–5 см та більше) виявлені у хворих даної категорії лише у 6 (4,9%) випадках. Ці дані підтверджують той факт, що навіть при невеликих виразках спостерігається тяжка крововтрата. У хворих на кровоточиву виразку шлунка активна кровотеча навпаки зустрічалась найчастіше у випадках величини дефекту 3 – 5 см – 16 (20,5%) випадків (рис. 2.6).

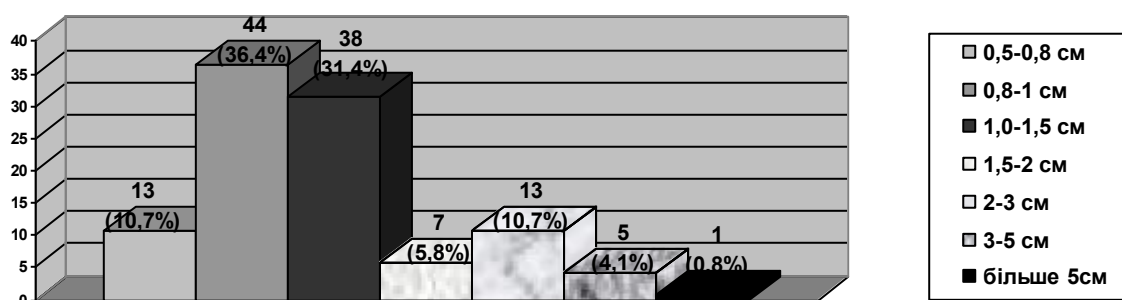


Рис. 2.6. Розподіл величин виразкових дефектів у хворих групи порівняння з кровоточивою виразкою ДПК при ендоскопічній картині активної кровотечі (FІа) (%).

Також було проведено аналіз розподілу різних видів місцевого ендоскопічного гемостазу залежно від тривалості догоспітального періоду. Найбільша кількість випадків активної кровотечі спостерігається у хворих на кровоточиву виразку ДПК з тривалістю догоспітального періоду до 6 год – 20 (10,5%) випадків. У термін надходження хворого 1–2 доби спостерігається повторний сплеск кількості випадків з активною кровотечею до 26 (9,7%) спостережень і при тривалості догоспітального періоду більше 2 діб зберігається достатньо висока кількість хворих із ендоскопічною картиною активної струменевої кровотечі – 40 (8%) випадків. Виходячи з наведених даних, можна зробити висновок що хворі, які надійшли до стаціонару в термін до 6 год та 1–2 доби, знаходяться під найнебезпечнішою загрозою виникнення активної кровотечі, але навіть при досить великій тривалості догоспітального періоду спостерігається значний відсоток хворих із ендоскопічною картиною активної кровотечі (табл. 2.14).

Таблиця 2.14

Розподіл хворих на кровоточиву виразку ДПК групи порівняння при різних станах місцевого ендоскопічного гемостазу залежно від тривалості догоспітального періоду

Місцевий гемостаз	Тривалість до госпітального періоду									
	0–6 год		6–12 год		12 год – 1 доба		1–2 доби		більше 2 діб	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
F IA	20	10,5	20	8,8	28	6,8	26	9,7	27	8,3
F IB	9	4,7	9	3,9	14	3,4	15	5,6	17	5,2
F IIA	58	30,5	95	41,7	161	39,2	81	30,1	103	31,5
F IIB	84	44,2	79	34,6	142	34,5	87	32,3	78	23,9
F IIC	12	6,3	11	4,8	32	7,8	17	6,3	41	12,5
F III	7	3,7	14	6,1	34	8,3	43	16	61	18,7

Проведений аналіз розподілу видів ендоскопічної картини при різній локалізації виразкового дефекту виявив, що у хворих на кровоточиву виразку шлунка ендоскопічна картина активної струменевої кровотечі спостерігалась

найчастіше при локалізації виразкового дефекту в ділянці тіла шлунка по малій кривизні, що складало 26 (33,3%) випадків.

При аналізі станів ендоскопічного гемостазу при різних локалізаціях виразки ДПК ендоскопічна картина активної кровотечі виявилася найбільш поширеною у випадках локалізації виразкового дефекту в ділянці задньої стінки ДПК – 61 (50,4%) хворий (рис. 2.7).

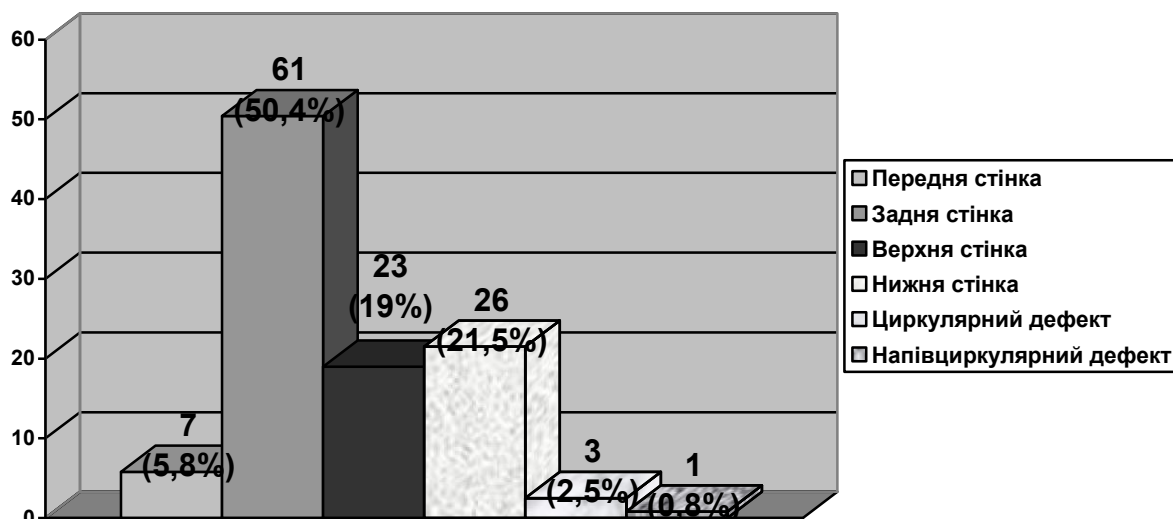


Рис. 2.7. Розподіл локалізації виразкового дефекту при кровоточивій виразці ДПК (F1a) (%) у хворих групи порівняння.

Аналіз залежності між станом місцевого ендоскопічного гемостазу та ступенем крововтрати засвідчив, що у випадках активної струменевої кровотечі частка хворих із тяжкими ступенями крововтрати (велика і масивна) найбільша у хворих на кровоточиву виразку ДПК і складає 48 (21,2%) випадків, при підтіканні крові (F1b) – 19 (9%) спостережень ($r=0,69$). У випадках нестійкого місцевого гемостазу з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі (FIIa та FIIb) величина даного показника склала відповідно 169 (71,4%) та 122 (61,9%) випадків (табл. 2.15).

Перебіг основного захворювання у 1361 (62,3%) випадку був обтяжений супутньою патологією, серед якої можна виділити 35 нозологічних форм.

Таблиця 2.15

Розподіл хворих на кровоточиву виразку ДПК групи порівняння за різними станами місцевого ендоскопічного гемостазу залежно від ступеня крововтрати

Місцевий гемостаз	Ступінь крововтрати							
	мала		середня		велика		масивна	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
F IA	52	7	21	8,5	25	10,5	23	11,7
F IB	32	4,3	13	5,3	8	3,4	11	5,6
F IIA	270	36,2	85	34,6	89	37,6	54	27,4
F IIB	249	33,4	73	29,7	80	33,8	68	34,5
F IIC	56	7,5	25	10,2	17	7,2	15	7,6
F III	86	11,5	29	11,8	18	7,6	26	13,2

Серед супутньої патології провідне місце посідає патологія серцево-судинної системи – 971 (71,3%) випадок.

Серед супутньої патології не судинного генезу найчастішими були: цукровий діабет – 119 (30,5%), хронічна наркоманія – 42 (10,8%), позагоспітальна пневмонія – 32 (8,2%), туберкульоз легень – 27 (6,9%), хронічний алкоголізм – 21 (5,4%), цироз печінки – 19 (4,9%), ХОЗЛ – 19 (4,9%), вірусний гепатит С – 16 (6,9%), випадків відповідно. Розподіл супутньої патології судинного генезу представлений у таблиці 2.16.

Таблиця 2.16

Розподіл хворих групи порівняння за супутньою патологією судинного генезу

Нозологічна одиниця	Виразка шлунка		Виразка ДПК	
	абс.	%	абс.	%
ХІБС, кардіосклероз	154	21	245	17,2
Гіпертонічна хвороба	76	10,4	131	9,2
ХІБС, стабільна стенокардія	21	2,9	24	1,7
Фібриляція передсердь	50	6,8	37	2,6
Гострий інфаркт міокарда	16	2,6	23	1,6
Післяінфарктний кардіосклероз	40	5,4	32	2,2
ХІБС, стан після стентування	2	0,3	6	0,4
ХІБС, стан після шунтування	2	0,3	1	0,1
ГПМК	3	0,4	51	3,6
Ревматизм	5	0,7	13	0,9

Грізним ускладненням перебігу ШКК виразкового генезу є виникнення рецидивної кровотечі. Нами проведений аналіз цього ускладнення у хворих групи порівняння. Загалом за досліджуваний період виявлено 230 (10,5%) випадків рецидивної кровотечі. У хворих на кровоточиву виразку шлунка рецидив кровотечі виникав частіше, ніж у групі хворих на кровоточиву виразку ДПК: відповідно у 88 (12%) та 140 (9,8%) хворих. У хворих на кровоточиву сполучену виразку шлунка та ДПК рецидив кровотечі спостерігався у 2 (8,3%) випадках. Проведений аналіз динаміки виникнення рецидиву по роках, засвідчив, що зниження числа рецидивних кровотеч із 60 (13%) випадків у 2007 р. до 31 (7,1%) в 2008 ($p < 0,05$) з подальшим поступовим зростанням в 2010 до 40 (10,3%) спостережень і до 66 (14,4%) пацієнтів у 2011 ($p < 0,05$). Перебіг виразкової хвороби шлунка ускладнювався розвитком рецидивної кровотечі частіше, ніж виразкової хвороби ДПК (рис. 2.8).

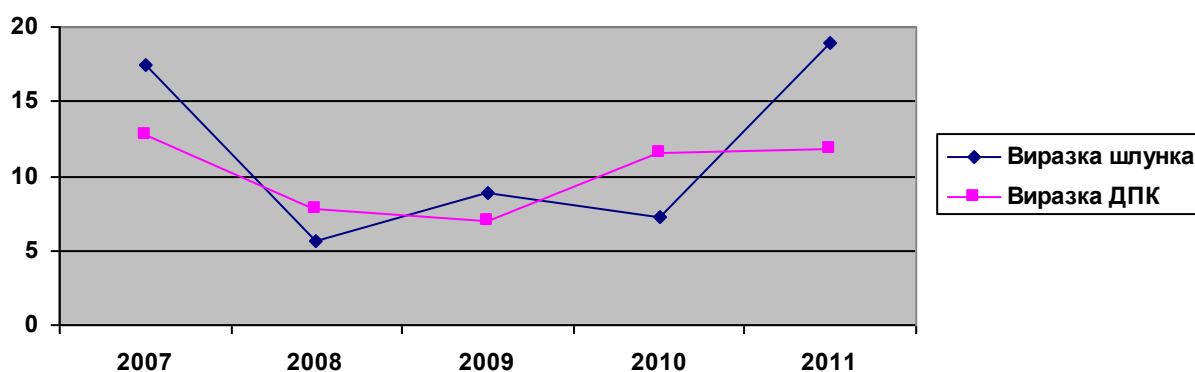


Рис. 2.8. Динаміка виникнення рецидивних кровотеч у хворих групи порівняння за період 2007–2011 років (%).

Аналізуючи помісячну динаміку, встановлено, що простежується певна сезонність у виникненні рецидивних кровотеч у групі хворих на кровоточиву виразку ДПК. Сплеск виникнення рецидивних кровотеч у цій групі хворих припадає на липень–жовтень, коли спостерігається підвищення їх числа до 5 (14,7%) спостережень у липні 2007 р. та до 7 (20,6%) випадків у жовтні 2011 р. ($p < 0,05$) (рис. 2.9).

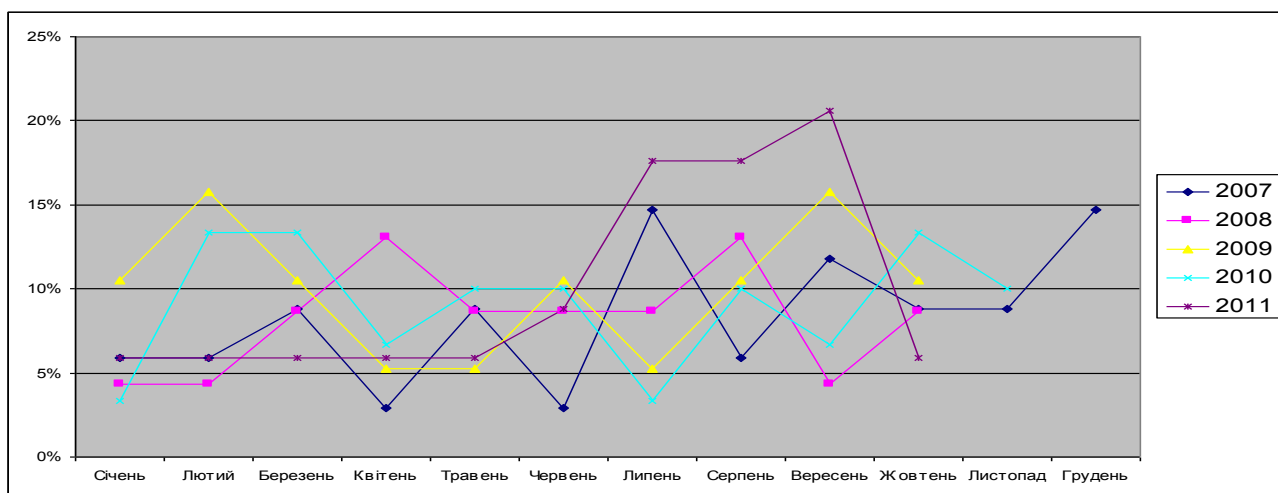


Рис. 2.9. Помісячна динаміка виникнення рецидивних кровотеч при кровоточивій виразці ДПК групи порівняння (%).

У хворих на кровоточиву виразку шлунка певної сезонності не спостерігається (рис. 2.10).

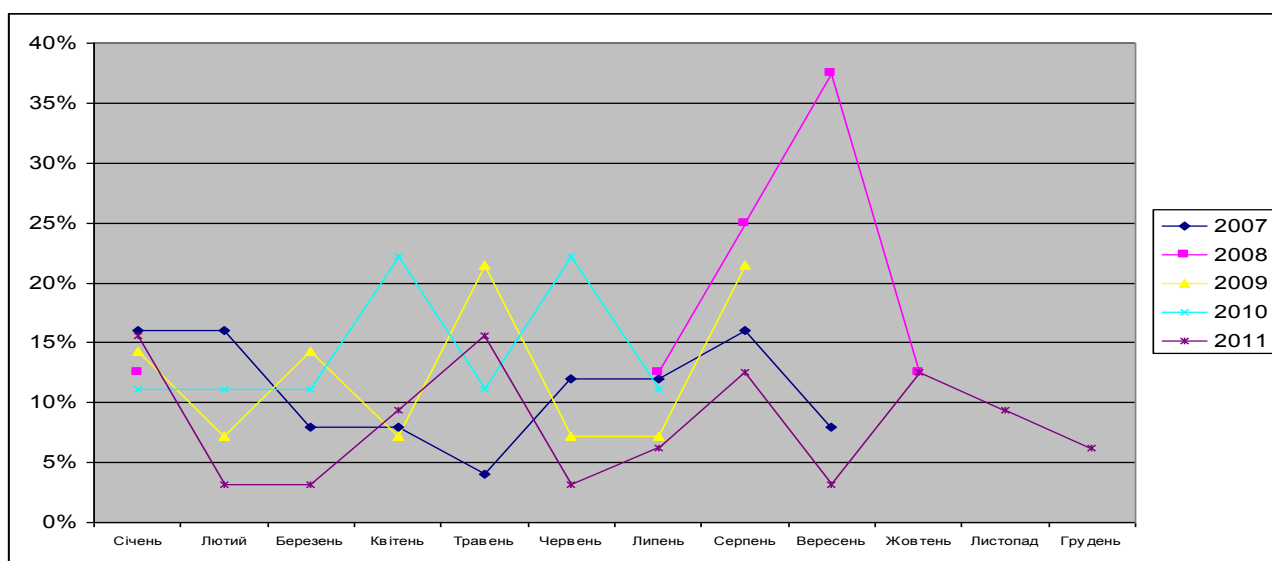


Рис. 2.10. Помісячна динаміка виникнення рецидивних кровотеч при кровоточивій виразці шлунка групи порівняння (%).

Встановлено, що більш тяжкий перебіг захворювання відбувається у пацієнтів чоловічої статі. Так, у групі пацієнтів чоловічої статі з кровоточивою виразкою шлунка рецидив кровотечі виявлений у 64 (13,9%) хворих, у пацієнтів жіночої статі цієї категорії – у 24 (8,8%) випадках. Подібна ситуація виявлена в

групі хворих на кровоточиву виразку ДПК: у жінок рецидив кровотечі виявлений у 30 (6,8%) випадках, а у чоловіків – в 110 (11,2%).

Важливим для нашого дослідження був аналіз розподілу рецидивних кровотеч залежно від тривалості догоспітального періоду. Встановлено, що найбільша кількість рецидивних кровотеч виникає у хворих, які перебували без надання спеціалізованої медичної допомоги в термін 12 год – 1 доба від початку захворювання – 22 (25%) при кровоточивій виразці шлунка та 35 (25%) в разі кровоточивої виразки ДПК. При короткому догоспітальному періоді (до 6 год від початку захворювання) спостерігається стала кількість хворих, перебіг захворювання яких ускладнився розвитком рецидивної кровотечі – 21 (23,9%) та 18 (12,9%) випадків відповідно. Якщо хворий перебував на догоспітальному етапі більше 2 діб, кількість випадків виникнення рецидивної кровотечі зменшується до 12 (13,6%) хворих при кровоточивій виразці ДПК. Цей факт можна пояснити певною стабілізацією загального стану хворого, адаптацією до умов гіповолемії та стабілізацією згустка в дні виразкового дефекта (рис. 2.11).

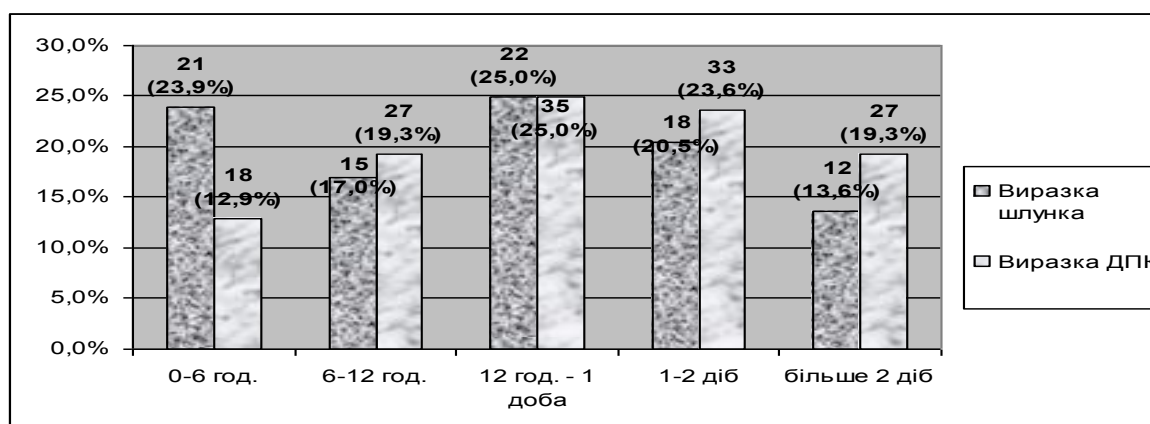


Рис. 2.11. Розподіл рецидивних кровотеч хворих групи порівняння при різній тривалості догоспітального періоду (%).

У перші 3 год після госпіталізації хворого рецидив кровотечі виникає лише у 14 (6,5%) випадках. Надалі відбувається зростання числа ускладнених випадків до 25 (11,3%) в термін 4–6 год, 35 (15,2%) – в термін 6–12 год, 47 (20,4%) випадків – в термін 12 год–1 доба. В термін 1–2 доби рецидивна кровотеча виникає у 19 (8,3%) хворих із різким зростанням до 77 (33,5%) випадків на 2–5 добу ($r=0,83$). У

термін більше 5 діб рецидивів кровотечі виникав у 11 (4,8%) хворих, що свідчить про ймовірність виникнення рецидиву кровотечі навіть у такі пізні строки (рис. 2.12).

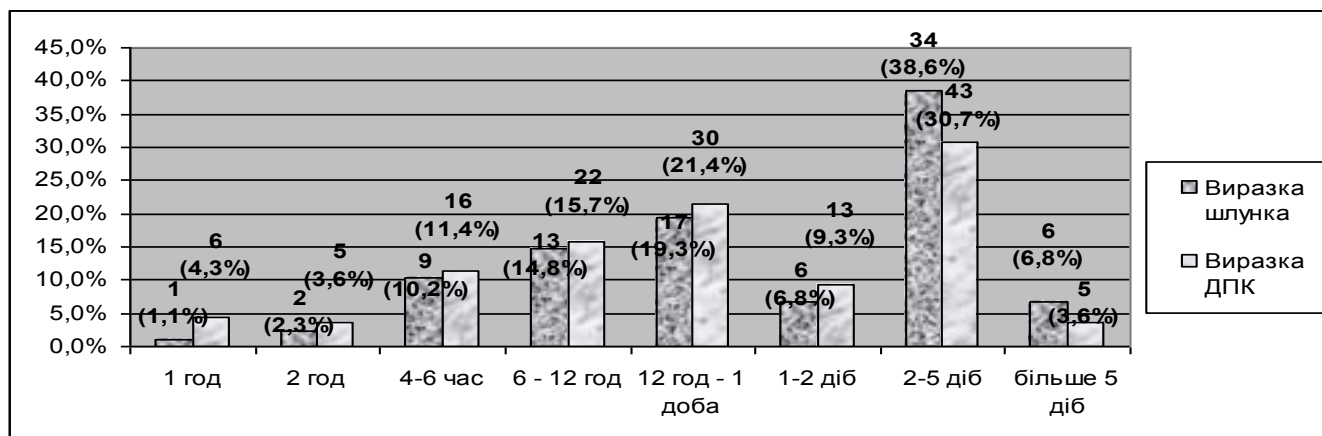


Рис. 2.12. Розподіл рецидивних кровотеч групи порівняння по строках їх виникнення (%).

При аналізі виникнення рецидивних кровотеч по строках їх виникнення встановлена зворотна лінійна кореляційна залежність. На початку спостережень (2008 р.) переважна більшість рецидивних кровотеч виникала в ранні строки від 4 до 6 год – 7 (22,6%) випадків, а в пізні строки (2–5 діб і більше) спостерігалась в 5 (16,1%) випадках. У подальшому спостерігається більш пізнє виникнення рецидивних кровотеч, і в 2011 р. в термін 2–5 діб рецидивів кровотечі виникав у 42 (63,6%) випадках ($r=-0,92$). Таку динаміку виникнення рецидивних кровотеч можна пояснити широким застосуванням у комплексі консервативної терапії інгібіторів протонної помпи і, найголовніше, проведенням засобів місцевого гемостазу, що спрямовані на профілактику виникнення рецидивної кровотечі та проведенням ендоскопічного моніторингу місцевого гемостазу.

Аналіз виникнення рецидивних кровотеч залежно від ступеня крововтрати виявив зростання числа випадків рецидивної кровотечі при збільшенні ступеня крововтрати, але навіть при малій крововтраті виявлена значна кількість випадків цього ускладнення – 73 (7,1%) хворих. При тяжких ступенях крововтрати (велика

і масивна) кількість випадків рецидивної кровотечі складає 120 (27,3%) спостережень ($r=0,95$) (рис. 2.13).

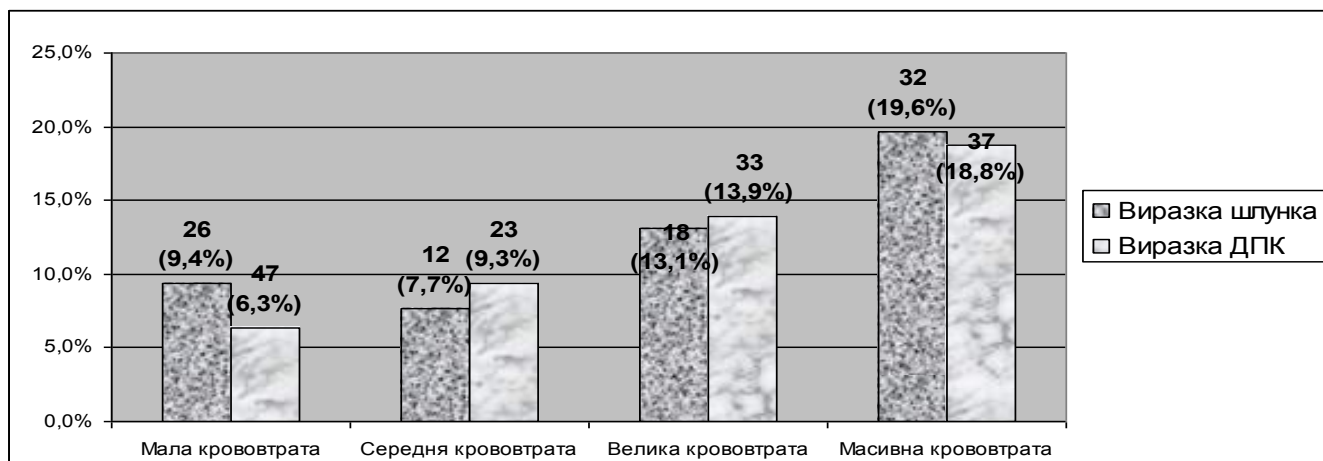


Рис. 2.13. Розподіл рецидивних кровотеч хворих групи порівняння при різних ступенях кровотврати (%).

При аналізі залежності виникнення рецидиву кровотечі від розміру виразкового дефекту виявлене лінійне зростання числа випадків, ускладнених рецидивною кровотечею при збільшенні величини виразки. Так, при розмірі виразкового дефекту 0,5–0,8 см рецидив кровотечі виникає у 23 (6,1%) випадках, при розмірі виразки 1,5–2 см величина даного показника складає вже 31 (12,6%) спостереження, а в разі великих і велетенських дефектів (3–5 см і більше) рецидив кровотечі виникає у 50 (40,7%) хворих ($r=0,99$). Наведені дані можна представити у вигляді рисунка 2.14.

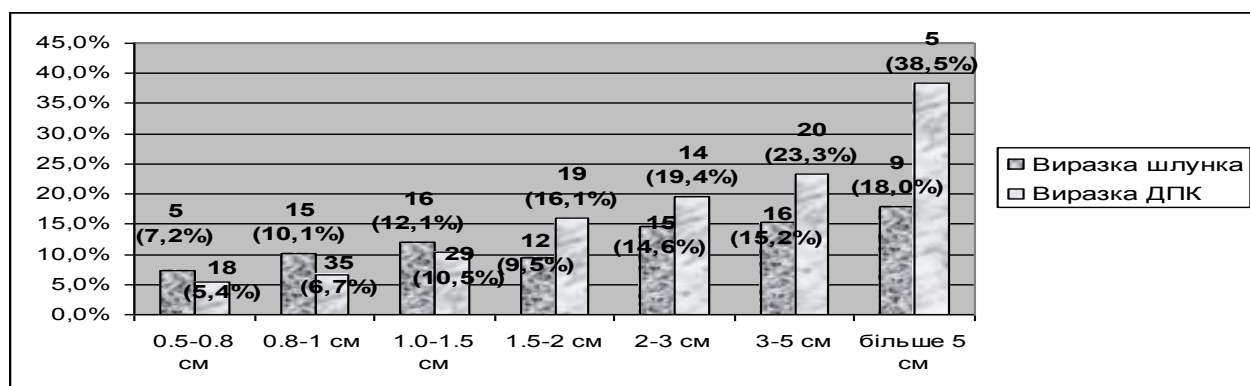


Рис. 2.14. Залежність виникнення рецидивної кровотечі від розміру виразкового дефекту у хворих групи порівняння (%).

Під час дослідження було проведено аналіз залежності частоти виникнення рецидивних кровотеч від локалізації виразкового дефекту. У групі хворих на кровоточиву виразку шлунка найчастіше рецидивні кровотечі виникають при розташуванні виразкового дефекту в зоні крупних судин – в тілі шлунка по малій кривизні шлунка та в субкардіальному відділі ($r=0,87$) (рис. 2.15).

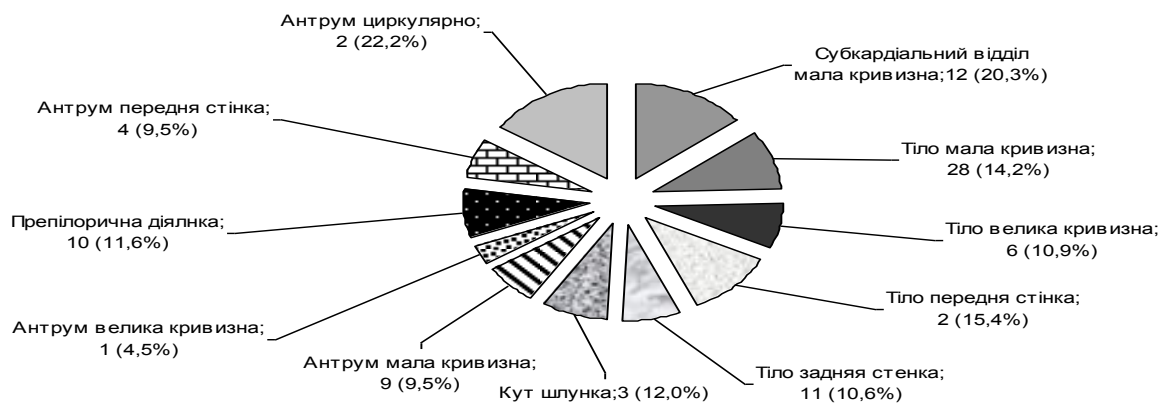


Рис. 2.15. Залежність виникнення рецидивної кровотечі від локалізації виразкового дефекту у хворих групи порівняння на кровоточиву виразку шлунка (%).

При аналізі випадків рецидиву кровотечі у хворих на кровоточиву виразку ДПК встановлено, що найбільша кількість рецидивних кровотеч виникає при циркулярному дефекті – 14 (15,4%) випадків ($r=0,57$). При локалізації виразки по задній стінці ампули ДПК рецидив кровотечі спостерігається у 72 (12,9%) хворих, в разі “дзеркальних” виразок ДПК рецидив кровотечі виникав у 3 (12%) хворих (рис. 2.16).

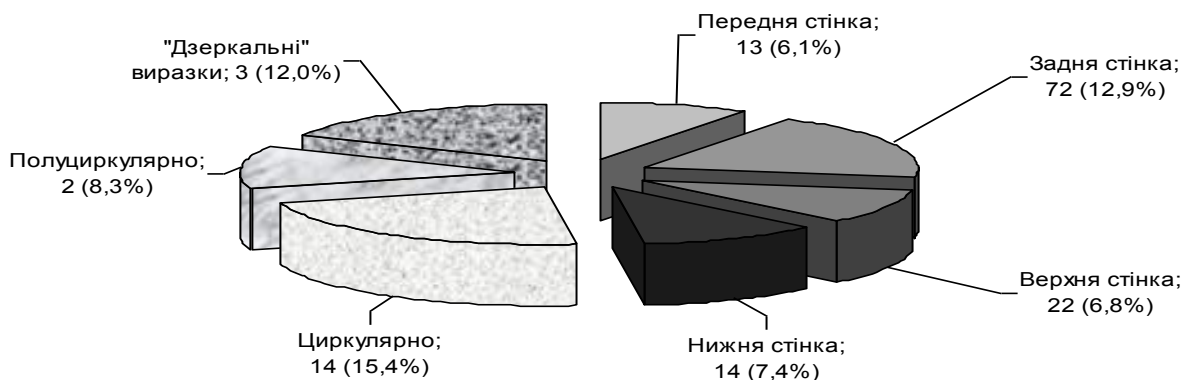


Рис. 2.16. Залежність виникнення рецидивної кровотечі від локалізації виразкового дефекту у хворих на кровоточиву виразку ДПК групи порівняння (%).

Аналіз виникнення рецидивних кровотеч при різних станах місцевого ендоскопічного гемостазу установив, що найбільша кількість рецидивних кровотеч спостерігається у випадках згустка, що прикриває кровоточивий дефект (FIIb) – 29 (33,3%) хворих ($r=0,84$). При виявленні активної струменевої кровотечі (FIIa) рецидив кровотечі спостерігається у 50 (25,1%) випадках. Прикриття згустком різко ускладнює можливість проведення заходів місцевого ендоскопічного гемостазу, що провокує виникнення рецидивної кровотечі. При активній струменевій кровотечі джерело кровотечі добре візуалізується, тому вдається проводити навіть прості заходи місцевого гемостазу (рис. 2.17).

Також у перебігу дослідження нами було проаналізовано залежність виникнення рецидивної кровотечі від характеру супутньої патології. Спостерігається значна частка цього грізного ускладнення у випадках, коли для лікування супутньої патології хворі тривалий час вживають НПВС.

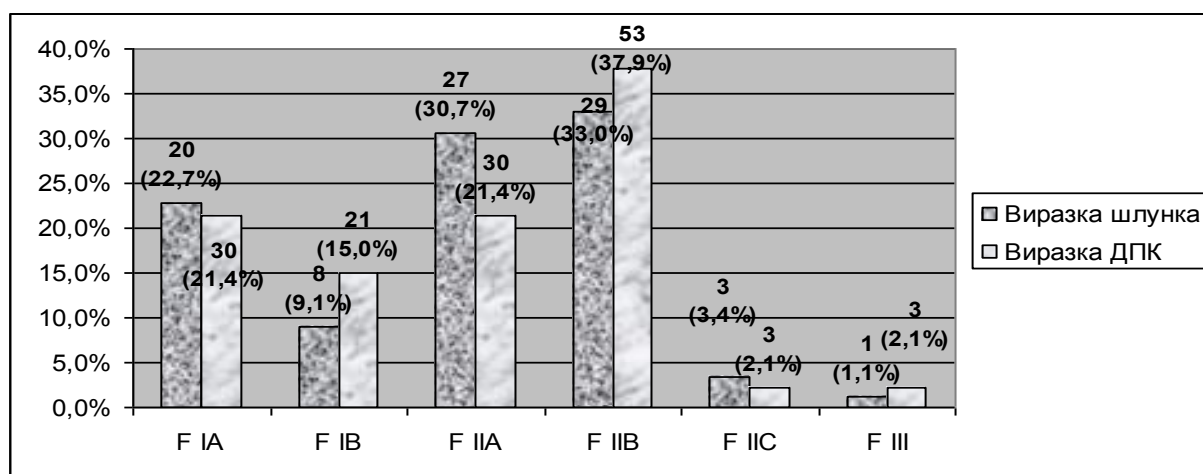


Рис. 2.17. Залежність виникнення рецидивної кровотечі від стану місцевого ендоскопічного гемостазу хворих групи порівняння (%).

Наприклад, якщо супутньою патологією є ІХС або стан після проведеного стентування, рецидив кровотечі спостерігається у 2 (25%) випадках, а після проведеного аортокоронарного шунтування в 1 (33,3%) випадку. Якщо супутньою патологією були ревматичні хвороби серця та поліартрит, рецидив кровотечі спостерігався відповідно у 3 (16,7%) та 3 (17,6%) випадках. При обтяженні стану хворого ГІМ рецидивна кровотеча виникала в 3 (7,1%) випадках, при фібриляції

передсердь – у 8 (9%) спостереженнях. При тяжких захворюваннях, що впливають на функцію печінки, яка є основним джерелом білків для формування факторів згортання, таких як наркоманія, алкоголізм, цироз печінки рецидивна кровотеча виникала відповідно в 11 (26,2%), 4 (19%) та 4 (21,1%) випадках. При наявності в якості супутньої патології цукрового діабету рецидивна кровотеча виникала у 12 (10,1%) хворих. Рецидивна кровотеча виникала у 93 (11,3%) хворих, в яких супутньої патології виявлено не було

Аналіз видів лікування виразкової кровотечі зафіксував, що у переважній більшості 1997 (91,5%) хворих виразкова кровотеча була зупинена консервативно, але у 186 (8,5%) випадках для її зупинки було проведено оперативне лікування. У групі хворих на кровоточиву виразку шлунка оперативне лікування проводилося 82 (11,2%) хворим, у групі хворих на кровоточиву виразку ДПК – 103 (7,2%) та в групі хворих на сполучену кровоточиву виразку шлунка та ДПК прооперований 1 (4,2%) хворий. Аналізуючи оперативну активність у цих групах хворих, ми виявили значне зниження числа операцій і в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка з 23 (16,1%) випадків в 2007 до 17 (10,1%) спостережень у 2011 ($p < 0,05$). Натомість у групі хворих на кровоточиву виразку ДПК такого різкого зниження не відбувається, а в 2010 р. спостерігається підвищення числа операцій до 31 (11,8%) спостереження ($p > 0,05$). Цей факт можна пояснити тим, що в групі цих хворих в останні роки спостерігається обтяження процесу виникненням рецидивної кровотечі, більшою кількістю випадків активної кровотечі, що вимагає від хірургів оперативної її зупинки. У хворих на виразку ДПК проведення методів місцевого ендоскопічного гемостазу значно утруднене порівняно з групою хворих на кровоточиву виразку шлунка (стенозування ДПК, низька локалізація виразки, виражена деформація, тампонада згустками крові), що призвело до збільшення числа операцій (рис. 2.18).

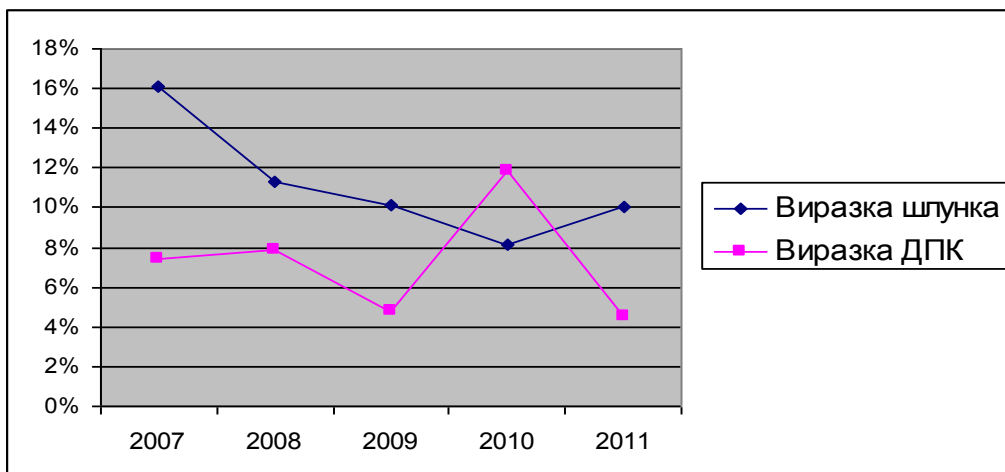


Рис. 2.18. Оперативна активність у хворих на кровоточиву виразку шлунка та ДПК групи порівняння за період 2007–2011 років (%).

Більш детальний аналіз показників оперативних втручань, методів місцевого ендоскопічного гемостазу та результатів лікування буде наведений в окремому розділі.

2.2 Загальна характеристика хворих основної групи

Основну досліджувану групу склали 572 хворих із гастродуоденальними кровотечами виразкової етіології, які були обстежені як загальноклінічними методами, так і спеціальними методами дослідження. Хворі перебували на лікуванні в центрі надання допомоги хворим із шлунково–кишковими кровотечами м. Дніпропетровська протягом 2012–2013 рр. Хворим даної групи, залежно від отриманих результатів спеціальних методів дослідження, проводилося застосування нової лікувальної тактики, прогнозування перебігу захворювання, впровадження нових методів ендоскопічної діагностики, зупинки кровотечі та проведення профілактики виникнення її рецидиву. Хворим основної групи проводилася консервативна терапія за новою розробленою схемою, визначались показання до проведення нових видів і методів оперативних втручань та був даний аналіз їх ефективності, що буде роз'яснено в подальших розділах дисертації.

Серед хворих основної групи 156 (27,3%) випадків склали хворі на кровоточиву виразку шлунка, 388 (67,8%) пацієнтів – на кровоточиву виразку ДПК та 28 (4,9%) – на сполучену кровоточиву виразку шлунка та ДПК.

Аналізуючи розподіл хворих основної групи за статтю, ми спостерігали показники, подібні до даних групи порівняння: чоловіки – 364 (63,6%), жінки – 208 (36,4%). Виявлено найбільше число хворих чоловічої статі в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка – 112 (71,8%) пацієнтів, у групі хворих на кровоточиву виразку ДПК чоловіки склали 240 (61,9%), а в групі хворих на сполучену виразку шлунка та ДПК пацієнтів обох статей було порівну – 16 (50%) спостережень.

В результаті проведеного аналізу розподілу хворих основної групи за віком встановлено, що середній вік хворих склав ($57,7 \pm 2,7$) років, наймолодшому хворому було 18 років, а найстаршому – 91 рік. Серед основної групи хворих переважали пацієнти зрілого віку – 276 (48,3%) випадків, але кількість хворих похилого і старечого віку також становить 240 (42%) спостережень. Частка молодих хворих складає 52 (9,1%) випадків, а до категорії довгожителів належить 4 (0,7%) пацієнти. При аналізі залежності віку хворих основної групи від статі встановлено, що найбільша кількість пацієнтів зрілого віку виявлена серед чоловіків із кровоточивою виразкою ДПК – 128 (53,3%) хворих, а частка пацієнтів чоловічої статі цієї групи складає 240 (62%) випадки. Кількість пацієнтів зрілого віку жіночої статі при кровоточивій дуоденальній виразці складає 48 (32,4%) випадки, а старечого 52 (35,1%) спостережень. У групі хворих на кровоточиву виразку шлунка спостерігається велике число випадків старечого і похилого віку у хворих обох статей – 32 (21,4%) випадків серед пацієнтів чоловічої статі та 12 (27,3%) спостереження серед пацієнтів жіночої статі. У групі хворих на кровоточиву сполучену виразку шлунка та ДПК пацієнтів молодого віку не виявлено, частка пацієнтів старечого і похилого віку серед жінок складає 12 (37,5%) випадків, а серед чоловіків – 8 (28,6%) спостережень. Наведені дані свідчать про однорідність основної групи та групи порівняння за віковими і статевими показниками (табл. 2.17).

Характеристика хворих основної групи та групи порівняння

Характеристика	Групи хворих				p
	основна (n=572)		порівняння (n=2183)		
	абс.	%	абс.	%	
Жінки	208	36,4	725	33,2	>0,05
Чоловіки	364	63,6	1458	66,8	>0,05
Молодий	52	9,1	325	14,9	>0,05
Зрілий	276	48,3	930	42,6	>0,05
Похилий	116	20,3	592	27,1	>0,05
Старечий	124	21,7	331	15,2	>0,05
Довгожителі	4	0,7	5	0,2	>0,05

У 112 (19,6%) хворих основної групи виразкова кровотеча виникла на тлі виразкової хвороби, а у решти 4605 (80,4%) випадках – виразковий анамнез відсутній. Серед хворих на кровоточиву виразку ДПК виразкову хворобу в анамнезі мають 52 (13,4%) пацієнтів, а при кровоточивій виразці шлунка їх частка складає 60 (38,5%) випадки. У групі хворих на сполучену виразку шлунка та ДПК виразкового анамнезу у пацієнтів взагалі не виявлено.

У 260 (45,5%) випадках хворі основної групи тривалий час вживали НПЗП, у групі хворих на кровоточиву виразку ДПК цей показник складає 196 (50,5%) випадків, при кровоточивій виразці шлунка – 40 (25,6%) хворих, а при сполученій виразці шлунка та ДПК кількість випадків прийому НПЗП сягає 24 (85,7%) спостереження.

Аналіз розподілу хворих основної групи залежно від тривалості догоспітального періоду встановив, що найбільша кількість хворих із його тривалістю до 6 год спостерігається при кровоточивій виразці шлунка, і складає 72 (18,6%) випадки, у групі хворих на кровоточиву виразку ДПК величина цього показника складає 20 (12,8%) хворих, а в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка та ДПК – 4 (14,3%). Натомість частка хворих, які перебували без

спеціалізованої медичної допомоги протягом 1–2 діб і більше, у хворих на кровоточиву виразку шлунка складає 68 (43,5%) випадків, при кровоточивій виразці ДПК – 140 (36,1%), а в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка та ДПК їх кількість сягає 16 (57,2%) (табл. 2.18).

Таблиця 2.18

Розподіл хворих основної групи залежно від тривалості догоспітального періоду

Догоспітальний період	Виразка					
	ДПК		шлунка		шлунка та ДПК	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0–6 год	20	12,8	72	18,6	4	14,3
6–12 год	20	12,8	52	13,4	4	14,3
12 год – 1 доба	48	30,8	124	32,0	4	14,3
1–2 доби	40	25,6	88	22,7	8	28,6
Більше 2 діб	28	17,9	52	13,4	8	28,6

Під час дослідження був проведений аналіз залежності клінічних проявів. Блювота кров'ю яскраво–червоного кольору виявлена у 47 (30,2%) хворих на кровоточиву виразку шлунка, в групі хворих на кровоточиву виразку ДПК величина цього показника складає всього 12 (3,1%) випадки, а в групі хворих на сполучену кровоточиву виразку шлунка та ДПК блювота кров'ю спостерігалась у 8 (28,6%) випадках. Натомість відходження рідкого чорного калу (maelena) найчастіше виявлене у хворих на кровоточиву виразку ДПК – 318 (82%) випадках, а у хворих на кровоточиву виразку шлунка цей показник склав 78 (50%) спостережень (табл. 2.19).

Таблиця 2.19

Розподіл хворих основної групи за клінічними ознаками

Клінічна картина	Виразка					
	шлунка		ДПК		шлунка та ДПК	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Блювота кров'ю	47	30,2	12	3,1	8	28,6
Блювота "кавовою гущиною"	31	19,8	58	14,9	20	71,4
Maelena	78	50	318	82	–	–

Проведений аналіз розподілу хворих основної групи залежно від ступеня крововтрати встановив, що тяжкі ступені крововтрати (велика та масивна) виявлені у 288 (50,4%) випадках. Найтяжчий перебіг захворювання встановлений у хворих на кровоточиву виразку шлунка – кількість хворих із тяжкими ступенями крововтрати складає 88 (56,4%) випадків, в групі хворих на кровоточиву виразку ДПК цей показник складає 192 (49,5%) спостереження, а при сполученій кровоточивій виразці шлунка та ДПК цей показник становить 8 (28,6%) хворих (табл. 2.20).

Таблиця 2.20

Розподіл хворих основної групи за ступенем крововтрати

Ступінь крововтрати	Виразка					
	шлунка		ДПК		шлунка та ДПК	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мала	52	33,3	144	37,1	20	71,4
Середня	16	10,3	52	13,4	–	–
Велика	36	23,1	64	16,5	4	14,3
Масивна	52	33,3	128	33,0	4	14,3

Під час аналізу розмірів виразкових дефектів у хворих основної групи виявлено, що найпоширенішими розмірами виразок у хворих на кровоточиву виразку шлунка є дефекти величиною від 1 до 2 см, що встановлено у 164 (42,2%) випадках. У хворих на кровоточиву виразку ДПК найпоширенішою величиною дефекту є розмір від 0,8–1 см, що виявлено у 76 (48,7%) хворих. Дефекти подібного розміру також є найпоширенішими у хворих на кровоточиву сполучену виразку шлунка та ДПК – 16 (57,1%) пацієнтів. Великі та велетенські дефекти розміром 5 см і більше є найпоширенішими в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка і складають 76 (19,6%) випадків (табл. 2.21).

При аналізі локалізації кровоточивих дефектів встановлено, що у хворих на кровоточиву виразку шлунка кровоточивий дефект був розташований у тілі шлунка по малій кривизні, що було зафіксовано у 42 (26,8%) випадках, розташування дефекту в антральному відділі по малій кривизні встановлено у 29

(18,6%) хворих, у ділянці кута шлунка та задній стінці тіла шлунка дефект був розташований у 16 (10,3%) випадках кожен.

Таблиця 2.21

Розподіл хворих основної групи за розміром виразкового дефекту

Розмір кровоточивої виразки, см	Виразка					
	шлунка		ДПК		шлунка та ДПК	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0,5–0,8	8	2,1	4	2,6	–	–
0,8–1	84	21,6	76	48,7	16	57,1
1–1,5	80	20,6	44	28,2	8	28,6
1,5–2	84	21,6	20	12,8	4	14,3
2–3	56	14,4	8	5,1	–	–
3–5	40	10,3	4	2,6	–	–
Більше 5	36	9,3	–	–	–	–

Розподіл розташування кровоточивих виразок у хворих основної групи подібний до їх розташування у хворих групи порівняння. Наведені дані щодо розподілу випадків розташування виразкового дефекту при кровоточивій виразці шлунка представлений на рис. 2.19.

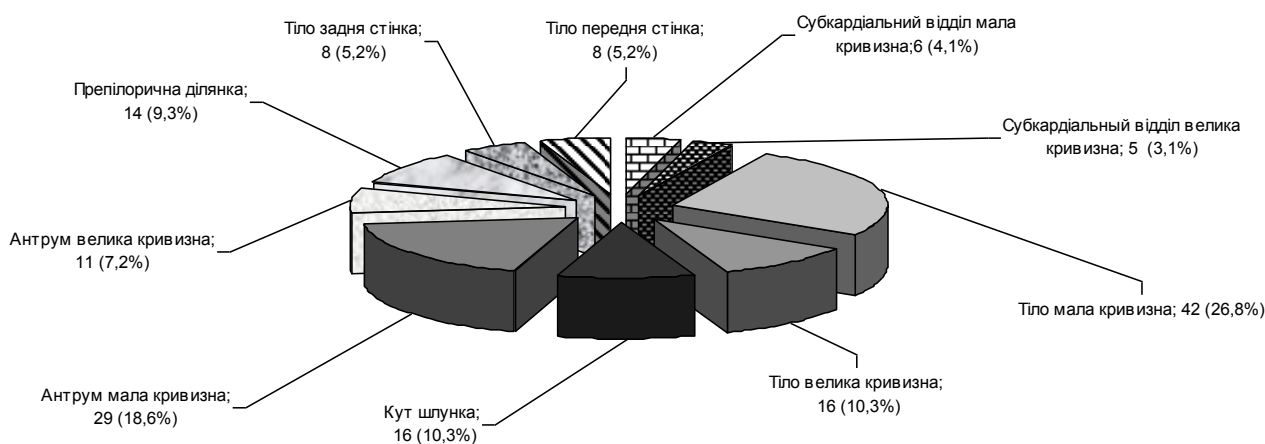


Рис. 2.19. Розподіл хворих основної групи на кровоточиву виразку шлунка залежно від локалізації джерела кровотечі (%).

У хворих на кровоточиву виразку ДПК у 209 (53,8%) випадку дефект був розташований по її задній стінці, локалізація дефекту по передній стінці ДПК була виявлена у 70 (17,9%) хворих, а по нижній стінці кровоточивий дефект був розташований у 109 (28,2%) пацієнтів.

У хворих на сполучену кровоточиву виразку шлунка та ДПК кровоточивий дефект у 16 (57,1%) випадках був розташований в антральному відділі по малій кривизні з переходом на задню стінку ДПК, що є її анатомічним продовженням. У 8 (28,6%) хворих цієї групи кровоточиві виразки були розташовані в тілі шлунка по малій кривизні та задній стінці ДПК і в 4 (14,3%) хворого в препілоричній ділянці з переходом на нижню стінку ДПК.

При аналізі стану місцевого ендоскопічного гемостазу у хворих основної групи встановлено, що активна струменева кровотеча (FІа) виявлена у 128 (22,4%) хворих, що значно перевищує показники групи порівняння і свідчить про подальше обтяження перебігу захворювання. Підтікання крові (FІb) виявлене у 12 (2,1%) пацієнтів. Спостерігається значна частка пацієнтів із явищами нестійкого місцевого ендоскопічного гемостазу з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі (FІІа та FІІb) – 324 (56,7%) випадки. Виразковий дефект без ознак кровотечі (FІІІ) встановлений у 88 (15,4%) хворих (рис. 2.20).

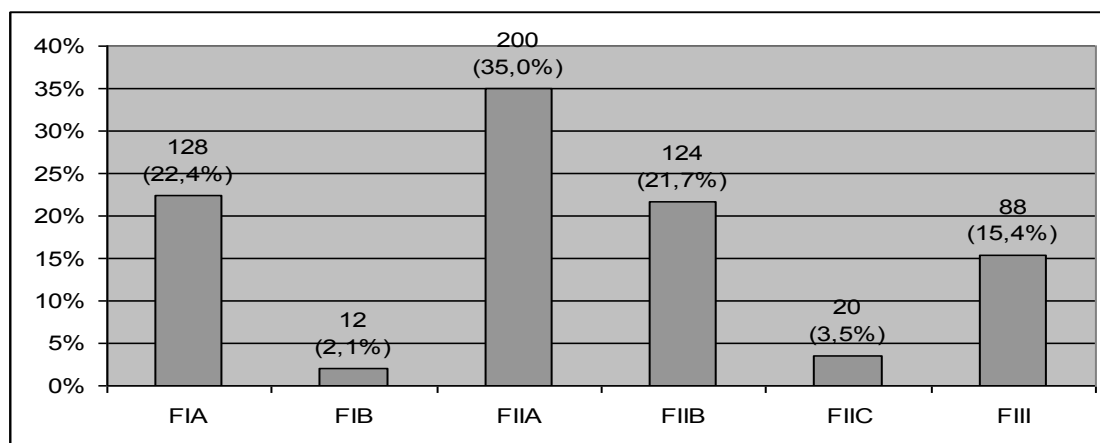


Рис. 2.20. Розподіл станів місцевого ендоскопічного гемостазу у хворих основної групи (%).

При аналізі розподілу станів місцевого ендоскопічного гемостазу у хворих основної групи встановлено, що найтяжчий перебіг спостерігався у хворих на кровоточиву виразку ДПК. У цієї категорії хворих ендоскопічна картина активної струменевої кровотечі (FІа) спостерігалась у 44 (28,2%) випадках. У хворих на кровоточиву виразку шлунка величина цього показника склала 84 (21,6%)

пацієнти, а в групі хворих на сполучену кровоточиву виразку шлунка та ДПК взагалі випадків активної не спостерігалось. Наведені дані можна представити у таблиці 2.22.

Таблиця 2.22

Розподіл хворих основної групи за станом місцевого ендоскопічного гемостазу

Стан місцевого гемостазу	Виразка					
	шлунка		ДПК		шлунка та ДПК	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
F IA	84	21,6	44	28,2	–	–
F IB	4	1,0	8	5,1	–	–
F IIA	136	35,1	44	28,2	20	71,4
F IIB	84	21,6	40	25,6	8	28,6
F IIC	16	4,1	4	2,6	–	–
F III	64	16,5	16	10,3	–	–

Встановлено, що у 396 (69,2%) випадках перебіг захворювання був обтяжений супутньою патологією. Лідируючою патологією є захворювання серцево–судинної системи: ІХС – 196 (49,5%) випадків та гіпертонічна хвороба – 44 (11,1%). Обтяження перебігу захворювання “судинною катастрофою” – ГІМ та ГПМК встановлено у 20 (5,1%) та 16 (4%) хворих відповідно. Стабільна стенокардія в якості супутньої патології виявлена у 16 (4%) випадках. Цукровий діабет був виявлений у 9 (9,1%) хворих. Решта захворювань представлені лише одиничними випадками, які не підлягають статистичній обробці.

Підсумовуючи загальну клінічну характеристику хворих основної групи, можна зробити висновки про подібність її до основних клінічних параметрів групи порівняння, за винятком стану місцевого ендоскопічного гемостазу. Збільшення цього показника свідчить про тенденцію до більш агресивного перебігу виразкової хвороби, який відображений при аналізі динаміки клінічних та ендоскопічних показників у хворих групи порівняння і ще раз підтверджує актуальність дослідження, що ми проводимо. Характеристику виникнення рецидивних кровотеч, методів і видів лікування та аналіз їх результатів у даному розділі не проводили.

Хворим основної групи на основі проведеного комплексного обстеження була розроблена і впроваджена нова схема лікувальної тактики, прогнозування перебігу захворювання, нові методи місцевого ендоскопічного гемостазу та профілактики виникнення рецидиву кровотечі. Нами розроблена нова удосконалена схема консервативної терапії та показання до вибору методу оперативного втручання. Аналіз цих показників є метою нашої роботи і буде наведений в наступних розділах.

Для досягнення поставлених нами в роботі цілей ми провели детальне комплексне обстеження хворих досліджуваної групи. Характеристику методів дослідження наводимо в наступному підрозділі.

2.3 Методи дослідження

Усі хворі при надходженні в клініку були комплексно обстежені. Загальне клінічне обстеження складалось із визначення загального стану організму хворого, гемодинамічних показників (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень), визначення обсягу крововтрати. Проводилися наступні лабораторні дослідження: загальні аналізи крові та сечі, визначення групи крові за системою АВ0 та Rh-фактора і рівня глюкози крові; біохімічні дослідження з визначенням рівня загального білірубину та його фракцій, загального білка сироватки крові, рівня активності амінотрансферази сироватки крові, рівня сечовини, азоту сечовини, креатиніну сироватки крові. Також було проведено дослідження показників електролітного складу сироватки крові, показників зсідання крові та визначення імунного статусу організму хворого.

При надходженні хворого до стаціонару лабораторне обстеження починалось із визначення дефіциту циркулюючої крові (ДЦК), загального клінічного аналізу крові, сечі, визначення групи крові та Rh-фактору хворого. Визначення ДЦК проводилось за формулою Mooge, в основі якої лежить визначення гематокриту та густини крові хворого з урахуванням показників клінічного аналізу крові. Ступінь крововтрати оцінювали за класифікацією Американської колегії хірургів (P. L. Marino, 1998).

У зв'язку з тим, що в нашій роботі використовувались загальноприйняті методики, які детально описані в медичній літературі, ми визнали зайвим детально описувати порядок проведення обстеження, а лише обмежитись їх назвами.

- Визначення еритроцитів, гемоглобіну крові, групи крові, лейкоцитів крові, креатиніну, сечовини та азоту сечовини сироватки крові, фібриногену, показників зсідання крові (час зсідання крові, реакції на фібриноген В, ступінь тромботесту, кількість тромбоцитів), протромбінового часу, часу рекальцифікації плазми. (Наказ МОЗ СРСР №960 від 15.10.1974 “Про уніфікацію клінічних лабораторних методів дослідження”).

- Визначення глюкози, білірубіну, хлоридів, білків сироватки крові. (Наказ МОЗ СРСР №290 від 04.11.1972 “Про уніфікацію клінічних лабораторних методів дослідження”).

Усім хворим під час вступу до стаціонару проводилося ургентне езофагогастродуоденоскопічне дослідження (ЕГДС) для встановлення джерела кровотечі, його локалізації, розміру, стану місцевого гемостазу за J. A. N. Forrest з проведенням місцевого ендоскопічного гемостазу або профілактики виникнення рецидивної кровотечі. Ендоскопічний моніторинг у разі нестійкого місцевого ендоскопічного гемостазу з метою профілактики виникнення раннього рецидиву кровотечі проводили через 4–6 год, а при активній кровотечі, що була зупинена ендоскопічним шляхом, через 2–4 год. На третю добу хворим проводилося контрольне ЕГДС з біопсією слизової оболонки в кардіальному відділі шлунка, в тілі шлунка по малій та великій кривизні, в ділянці кута шлунка, в антральному відділі та ДПК за схемою OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment, 2008 рік) з подальшим гістологічним дослідженням, визначенням запалення (ступеня) та атрофії (стадії) слизової оболонки. Для проведення морфологічного аналізу біоптатів тканин слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки шматочок слизової оболонки поміщають у 15%–й розчин нейтрального формаліну на 2 год. Зафіксований шматочок тканини надалі поміщають у 70%–й етиловий спирт на 1 год, надалі – у 80%–й етиловий спирт на 1 год і надалі – в чотири порції 96%–го

етилового спирту по 1 год у кожній. Потім біоптат тканини послідовно поміщають у касторову олію на 1 год 40 хв, на 1 год 20 хв у хлороформ і заливають в парафін на термін 4–5 год. Мікротомним ножом виконують зрізи товщиною 6–7 мкм, які поміщають на предметне скло, завчасно змазане курячим білком. Для забарвлення ядер клітин зрізи на предметному склі занурюють у розчин Гемалана – Майєра на 3–5 хв. Після цього зрізи забарвлюють еозином протягом 2–3 хв. Готові препарати обстежуються за допомогою світлового монохромного мікроскопу Axioplan microscop (Carl Zeiss, Germany). Морфологічне трактування отриманих результатів проводилося відповідно до критеріїв Міжнародної морфологічної класифікації гастритів OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment, 2008) з визначенням ступенів атрофічних явищ, активності запальних процесів, лейкоцитарної інфільтрації, фовеолярної гіперплазії, кишкової метаплазії та гіперплазії G–клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка.

Для дослідження гастринових клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка відібрані біоптати фіксуються у рідині Бауена при кімнатній температурі протягом 12 год. Надалі біоптати проводять через батарею спиртів висхідної концентрації, суміш спирту та хлороформу, хлороформ, парафінову кашу та заливають у парафін. Типування G–клітин здійснюється на парафінових зрізах товщиною 5 мкм за допомогою поліклональної кролячої сироватки “Affiniti” (Велика Британія) у робочому розведенні 1:500. Інкубацію проводять у вологій камері протягом 12 год. Після відмивання препаратів у забуферному фізіологічному розчині на зрізи наносили антитіла проти імуноглобулінів крові кролика, які були мічені пероксидазою “Dako” (Данія), у робочому розведенні. Пероксидазу проявляють за допомогою діамінбензидину та перекису водню. Стан популяції G–клітин оцінюють за характером розміщення гастринпродукуючих ендокриноцитів у шлунковому епітелії та кількості G–клітин на 1 мм довжини м’язової пластинки слизової оболонки антрального відділу шлунка. Готові препарати обстежуються за допомогою світлового монохромного мікроскопу Axioplan microscop (Carl Zeiss, Germany). Морфологічні та імуногістохімічні

дослідження проводилися в лабораторії патоморфології Інституту гастроентерології НАМН України м. Дніпропетровськ, а результати досліджень були проконсультовані завідувачем лабораторії д. мед. н. Ю. А. Гайдаром.

Також додатково проводився відбір біоптатів періульцерозної зони для подальшого гістологічного, мікробіологічного і спеціального імуногістохімічного дослідження з визначенням активності індукцибельної NO-синтази (i-NOS). Цей строк був нами вибраний, виходячи з даних багаторічного спостереження за динамікою перебігу патологічного процесу у хворих на виразкову кровотечу. У 87% спостережень ранній рецидив кровотечі виникав у строк 3–5 діб перебування хворого в стаціонарі. При проведенні повторного ЕГДС визначали характер і локалізацію джерела кровотечі, її розміри та стан місцевого ендоскопічного гемостазу за Forrest. За відсутності ознак кровотечі проводили відбір проб біоптатів у періульцерозній ділянці на відстані 1–1,5 см від краю виразкового дефекту. При відібранні проб на меншій відстані відбувалося захоплення некротичних мас, що вкривають виразковий кратер, і існувала висока ймовірність пошкодження крупної судини з виникненням активної кровотечі. Збільшення відстані ділянки відбору біоптатів від виразкового кратеру призводило б до хибних результатів, а нас цікавив стан судин саме в періульцерозній ділянці.

Визначення активності i-NOS проводили в парафінових зрізах завтовшки 3–4 мм. Після депарафінації та інактивації ендогенної пероксидази перекисом водню (3% р-н 30 хв) зрізи поміщалися в гарячий (70–80⁰С) водний розчин, що містить сліди неіоногенних детергентів «Твін-80» і «Тритон X-100», на 5–7 хв. Після промивки наносили первинні кролячі антитіла проти індукцибельної NO-синтази «Santa Cruz USA», розведені 1:100, на 12 год при температурі 12⁰С. Вторинні мічені біотином овеці антикролячі антитіла, розведені 1:400, наносили на 15 хв. Після відмивання забуферним фізіологічним розчином (рН 7,4) на зрізи наносили макромолекулярний комплекс стрептовідин-пероксидази хрону (ABC Kit Elite Vectastaine, Vector Lab. Burlingame USA), розведений 1:400. Прояви пероксидази хрону проводили за допомогою 3,3'-діамінобензидину тетрагідрохлориду і перекису водню. Зрізи підфарбовували гематоксиліном.

Ступінь імунопозитивності i-NOS слизової оболонки розраховували згідно з підрахунками відсотка позитивно-забарвлених клітин у стромі слизової оболонки: менше 2% – негативний результат (бал – 0), 2–10% – незначна кількість (бал – 1), 10–50% – помірна кількість позитивних клітин (бал – 2), більше 50% – велика кількість імунопозитивних клітин (бал – 3).

Дослідження мікробіологічного пейзажу періульцерозної зони проводили шляхом аналізу біоптатів слизової оболонки вказаної ділянки. Відбір біоптатів слизової оболонки шлунка та ДПК для мікробіологічного дослідження проводився з виключенням потрапляння в матеріал сторонньої мікрофлори за методикою В. І. Нікішаєва. Перед початком роботи зовнішня поверхня ендоскопу та його інструментальний канал оброблялись розчином лізоформіну. Через 10–15 хв інструментальний канал тричі промивали 70% етиловим спиртом, а потім тричі – стерильною дистильованою водою. Тросик біопсійними щипцями заздалегідь занурювали в розчин лізоформіну на 30 хв. Зовнішній отвір інструментального каналу на його дистальному кінці закривали спеціальною стерильною кришечкою, яка попереджала потрапляння в канал слизу, слини, шлункового вмісту, в яких були присутні сторонні мікроорганізми. Кришечку вставляли в отвір каналу настільки щільно, що її можна було виштовхнути тросиком щипців. Кожен біоптат надалі поміщався в стерильну пробірку з 5 мл стерильного фізіологічного розчину. Пробірка ретельно збовтувалась для відмивання з поверхні біоптату мікрофлори, і біоптат переносився в наступну стерильну пробірку. Процедуру виконували 5 разів. П'ятиразово відмиті біоптати забирали стерильною бактеріологічною петлею, переносили у стерильні бактеріологічні фарфорові ступки та, дотримуючись правил асептики, ретельно гомогенізували за допомогою товкачика, додаючи 2–3 мл бульйону. Гомогенат із кожного біоптата слизової оболонки стравоходу або шлунка засівають послідовно пастерівською градуйованою петлею окремо на різні поживні середовища. Посіви інкубують у термостаті при 37⁰С у добовий термін; надалі проводять забарвлення їх за Грамом та досліджують під мікроскопом МБР–1. Мікроскопічні, культуральні та біохімічні методи дослідження мікроорганізмів були виконані згідно з Наказом

МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985 “Про уніфікацію мікробіологічних (бактеріологічних) методів дослідження, які застосовуються в роботі клініко–діагностичних лабораторій лікувально–профілактичних закладів”. Ступінь бактеріального обсіменіння визначають за допомогою кількісного методу секторних посівів. Для виділення аеробних мікроорганізмів використовували середовище Ендо та 5% кров’яний агар.

Для визначення ступеня чутливості бактерій до антибіотиків використовувався диско–дифузійний метод. Результати цього методу оцінювались кількісно по розміру діаметра (мм) зони пригнічення бактеріального зростання навкруги диска. Для цього застосовували стандартне середовище АГВ. Наводимо антибіотики, до яких встановлювалась чутливість мікроорганізмів:

- 1) пеніциліни 3–ї та 5–ї генерацій (ампіцилін, амоксицилін, піперацилін);
- 2) β–лактамна група:
 - цефалоспорини 1–го покоління (цефазолін, цефалотин, цефалексин);
 - цефалоспорини 2–го покоління (цефамандол, цефалотин, цефтазидим); 3–го покоління (цефотаксим, цефтриаксон, цефуроксим, цефакор);
 - цефалоспорини 4–го покоління (цефокситин, цефоміцин);
- 3) аміноглікозиди 3–ї генерації (амікацин);
- 4) фттрохінолони 2–ї генерації (ципрофлоксацин та цифран).

Контрольним дозуванням для більшості антибіотиків була доза в 30 мкг, за виключенням ампіциліну (10 мкг), піперациліну (100 мкг) та ципрофлоксацину (5 мкг).

Для виявлення обсіменіння слизової оболонки шлунка мікроорганізмами типу *Helicibacter pylori* використовують оригінальний уреазний тест фірми “Yamanuchy” (Японія), оснований на здатності *Helicibacter pylori* виділяти фермент уреазу, яка розщеплює сечовину на аміак та вуглекислий газ. Аміак, який утворюється, залужує середовище, і індикатор змінює свій колір. Зміна кольору середовища свідчить про наявність *Helicibacter pylori* у досліджуваному матеріалі. У позитивних випадках колір індикаторного розчину змінюється з помаранчевого на малиновий.

При надходженні хворого та третю добу лікування проводили забір крові з периферійної вени для дослідження рівня стабільних метаболітів оксиду азоту. Для дослідження необхідно 5 мл крові. Кров центрифугують для відокремлення сироватки. Надалі до 0,2 мл сироватки додають 2,0 мл депротеїнізатору (750 мг $ZnSO_4$ + 100 мг NaOH до 100 мл H_2O) та інкубують 15 хв при температурі 27–30°C. Потім проби центрифугують при 1500 об/хв протягом 20 хв. Надосад кількісно переносять у чисту пробірку й додають 1 мл реактиву Грися (10 г у 90 мл 12,5% оцтової кислоти). Проби залишають на 15 хв при кімнатній температурі, після цього спектрофотометрують. Контролем слугують 2 мл дистильованої води та 1 мл реактиву Грися.

У досліджуваній сироватці також проводили визначення рівня катехоламінів, серотоніну та тирозину. Визначення даних показників проводили на рідинному хромато–мас–спектрометрі LCMS–2010EV, вимірювання виконували на діодно–матричному детекторі SPD–M20A і спектрофлуориметричному детекторі RF–10Ax1 з попередньою адсорбцією досліджуваних речовин на оксид алюмінію. Для приготування буферного розчину, рухомої фази і проведення пробопідготовки використовували: соляну кислоту, 10% аміак водний, оцтову кислоту, гексансульфонат натрію (Sigma), ацетонітрил, хлорну кислоту, дигідрофосфат натрію, етілендіамінтетраоцтову кислоту (ЕДТА) (Sigma), оксид алюмінію для хроматографії і бідистильовану воду. Розчини досліджуваних проб (1 мг/мл) готували розчиненням точних зважувань кожного стандарту (1 мг) в 1 мл 0,1 міль/л соляної кислоти в пробірках Еппендорфа, які зберігали при –20°C протягом місяця. Приготування робочих розчинів стандартних речовин проводиться в день вимірювання: 100 мкг/мл, 10 мкг/мл, 100 нг/мл, 10 нг/мл. Також готували суміші стандартних розчинів концентрацією від 0,06 до 1 мкг/мл. Підготовку зразків сироватки крові виконували наступним чином. Зразок гомогенізували з 9 мл 6% хлорною кислотою у 10% гомогенат. Фільтрували через складчастий фільтр, змочений 6% хлорною кислотою, в склянку додавали 250 мг ЕДТА, доводили рН в склянці до 8,2–8,5 і додавали 1,0 г оксиду алюмінію. Струшували пробу протягом 30 хв на

струшувачі. Додавали 3,5 мл 0,25 Н оцтової кислоти та струшували 15 хв на струшувачі. Надалі пробу центрифугували 5 хв. Надосадну рідину відбирали – отримували I частину кислотного екстракту. У залишок додавали 3,5 мл 0,25 Н оцтової кислоти та окислу алюмінію і проводили струшування 15 хв на струшувачі і центрифугували 5 хв. Надалі змішували дві частини кислотного екстракту і закладали у хроматографічну колонку Nucleodur C18 Gravity (125 × 2,0; 5мкм).

Хворим основної групи також проводилося дослідження загального імунологічного статусу шляхом визначення показників гуморального та клітинного імунітету. Для цього на першу та третю добу захворювання зранку натщесерце проводився забір крові шляхом пункції ліктьової вени. В якості контролю використовувалися показники імунної системи групи людей – здорових донорів, яка за віком, статтю, методикою визначення показника була подібною до досліджуваної групи. Дослідження гуморальної ланки імунітету проводилося за допомогою сухих діагностичних моноспецифічних сироваток проти IgG (H+L), Ig G (H), IgM (H), IgA (H) людини. Для визначення кількісного вмісту імуноглобулінів застосовують метод радіальної імунодифузії в гелі. Дослідження клітинної ланки імунітету проводять за допомогою специфічних моноклональних CD–сироваток проти кожного виду лімфоцитів (B, T–кілери, T–хелпери, T–супресори).

Статистична обробка отриманого клінічного матеріалу проводилась із використанням параметричного методу для кількісних ознак (обчислювали середнє арифметичне (M), середню помилку середнього арифметичного (m), вірогідність розбіжності середніх розмірів (p) за Ст'юдентом, коефіцієнт кореляції Спірмена (r)), методів непараметричної статистики (метод заснований на розподілі χ^2 , ймовірність виникнення події (P)). Статистична обробка матеріалів дослідження проводилась з використанням методів біометричного аналізу, реалізованих в пакетах ліцензійних програм EXCEL–2003® (серійний № GWH28–DGCMP–P6RC4–6J4MT–3HFDY) і STATISTICA 6.1 (серійний № AGAR 909 E415822 FA) [408].

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНОЇ КАРТИНИ І МІКРОБНОГО ПЕЙЗАЖУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО–КИШКОВОГО ТРАКТУ У ХВОРИХ ІЗ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИМИ КРОВОТЕЧАМИ ВИРАЗКОВОГО ГЕНЕЗУ

Нами проведено морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка та ДПК у 143 хворих із виразковими кровотечами, взятих на семи ділянках: в періульцерозній зоні, в тілі шлунка по малій кривизні, в тілі шлунка по великій кривизні, в ділянці кута шлунка, в антральному відділі по малій і великій кривизні та в ДПК. Ми проаналізували морфологічні та мікробіологічні зміни слизової оболонки верхніх відділів травного тракту при різних варіантах клінічного перебігу захворювання. Усім хворим із досліджуваної групи проводилося ЕГДС: при надходженні до стаціонару, проведення заходів місцевого ендоскопічного гемостазу, профілактики рецидиву кровотечі, ендоскопічного моніторингу. Взяття біопсії проводилося за допомогою ЕГДС на 3 добу після зупинки кровотечі або інтраопераційно при неможливості її зупинки ендоскопічними методиками. Такий строк для взяття біопсійного матеріалу був нами обраний у зв'язку з тим, що, за нашими даними, які наведені у розділі 2, відбувається зміщення строків виникнення рецидивних кровотеч на 3–5 добу, і дослідження стану слизової оболонки безпосередньо перед його виникненням є нагальним. Морфологічне трактування отриманих результатів проводилося у відповідності до критеріїв Міжнародної морфологічної класифікації гастритів OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment, 2008 рік) із визначенням ступенів атрофічних явищ, активності запальних процесів, лейкоцитарної інфільтрації, фовеолярної гіперплазії, кишкової метаплазії. Наявність і вираженість кожного з зазначених ознак описується в балах відповідно до 4–рівневої візуально–аналогової шкали (0 – відсутність ознаки, 1 бал – незначний прояв ознаки, 2 бали

– помірний, 3 бали – виражений). Інтегральний показник ступеня гастриту визначався за допомогою таблиці 3.1 та 3.2.

Таблиця 3.1

Інтегральний показник ступеня гастриту в системі OLGA (M. Rugge, P. Correa, F. Di Mario та співавт., 2008)

Анtrum	Тіло			
	0	I	II	III
0	Ступінь 0	Ступінь I	Ступінь II	Ступінь II
I	Ступінь I	Ступінь II	Ступінь II	Ступінь III
II	Ступінь II	Ступінь II	Ступінь III	Ступінь IV
III	Ступінь II	Ступінь II	Ступінь III	Ступінь IV

Таблиця 3.2

Інтегральний показник стадії гастриту в системі OLGA (M. Rugge, P. Correa, F. Di Mario та співавт., 2008)

Анtrum	Тіло			
	0	I	II	III
0	Стадія 0	Стадія I	Стадія II	Стадія II
I	Стадія I	Стадія II	Стадія II	Стадія III
II	Стадія II	Стадія II	Стадія III	Стадія IV
III	Стадія III	Стадія III	Стадія IV	Стадія IV

Додатково проводилося імуногістохімічне дослідження стану популяції G-клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка та ДПК.

3.1. Особливості морфологічної картини слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки при виразкових шлунково–кишкових кровотечах

У процесі роботи було проведено дослідження особливостей морфологічної структури слизової оболонки у хворих на кровоточиву виразку шлунка. Встановлено, що найбільш виражені запальні зміни виявлені в слизовій оболонці антрального відділу шлунка. Так, запалення IV ступеня виявлене в слизовій оболонці тіла шлунка в 44 (45,4%) хворих, а в слизовій антрального його відділу в 51 (52,6%) випадку встановлене запалення IV ступеня. Атрофічні зміни при цій патології також найбільш характерні для слизової оболонки саме тіла шлунка: атрофічні зміни IV стадії встановлені у 20 (25,8%) пацієнтів, натомість в антральному відділі атрофія III стадії встановлена в 1 (1%) випадку (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Розподіл запальних та атрофічних змін в слизовій оболонці шлунка у хворих на кровоточиву виразку шлунка

Характеристика змін		Тіло шлунка		Антральний відділ	
		абс.	%	абс.	%
Запалення	Ступінь 0	1	1,0	–	–
	Ступінь I	9	9,3	2	2,1
	Ступінь II	29	29,9	15	15,5
	Ступінь III	14	14,4	29	29,9
	Ступінь IV	44	45,4	51	52,6
	Атрофія	Стадія 0	11	11,3	23
	Стадія I	23	23,7	16	16,5
	Стадія II	23	23,7	28	28,9
	Стадія III	15	15,5	29	29,9
	Стадія IV	25	25,8	1	1,0

Цікавим є розподіл запально–атрофічних змін слизової оболонки шлунка при різних ступенях крововтрати у цієї категорії пацієнтів. При цьому також спостерігається подібна картина з домінуванням запально–атрофічних змін у слизовій оболонці тіла шлунка, але характер цих змін посилюється зі збільшенням

ступеня крововтрати. Так, кількість випадків із вираженими запальними змінами (ступінь III–IV) в слизовій тіла шлунка зростає до 9 (69,2%), а в слизовій антрального його відділу – до 10 (76,9%) з поступовим незначним зниженням у разі масивного ступеня крововтрати відповідно до 11 (68,7%) та 16 (50%) спостережень. Наведені дані можна представити у вигляді рисунка 3.1.

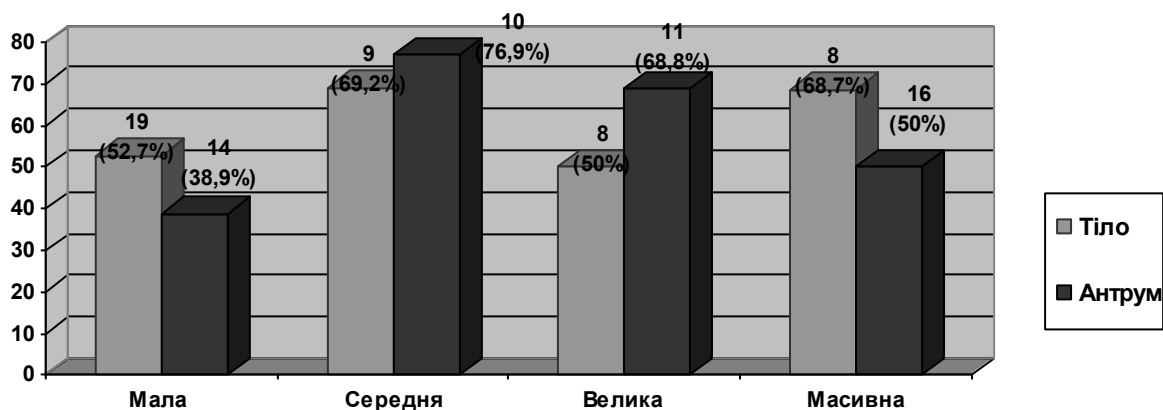


Рис. 3.1. Розподіл пацієнтів із вираженими запальними змінами (ступінь III–IV) в слизовій оболонці шлунка при кровоточивій виразці шлунка (%).

При аналізі розподілу атрофічних змін слизової оболонки шлунка у цієї категорії пацієнтів спостерігається лінійне зростання ($r=0,99$) числа випадків із вираженими атрофічними змінами (стадія III–IV) з 10 (27,7%) в тілі шлунка та 8 (22,2%) в антрумі при малій крововтраті відповідно у 18 (56,3%) та 16 (50%) спостереженнях при масивній крововтраті (рис. 3.2.).

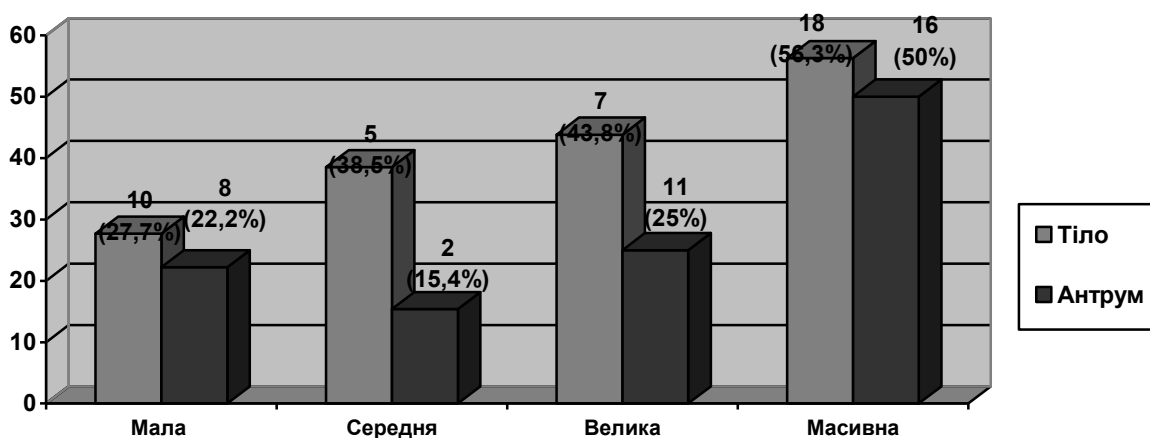


Рис. 3.2. Розподіл пацієнтів із вираженими атрофічними змінами (ступінь III–IV) в слизовій оболонці шлунка при кровоточивій виразці шлунка (%).

Нами проведений аналіз розподілу запально–атрофічних змін у слизовій оболонці шлунка при різному розмірі виразкового дефекту. Встановлено, що зі збільшенням розміру кровоточивої виразки спостерігається різке зростання випадків із явищами III та IV стадії атрофії – з 6 (28,6%) випадків при розмірі дефекта 0,8–1 см до 12 (60%) випадків при розмірі кровоточивої виразки 1–1,5 см ($r=0,75$). Надалі при збільшенні величини дефекту відбувається незначне зниження досліджуваного показника з подальшим зростанням до 6 (66,7%) спостережень при гігантських виразках більше 5 см в діаметрі. При виразкових дефектах розміром до 0,8 см подібних явищ атрофії взагалі в слизовій оболонці виявлено не було. При аналізі розподілу випадків із різною активністю запальних змін у слизовій оболонці шлунка при різній величині кровоточивого дефекту виявлена велика кількість хворих із запаленням слизової оболонки шлунка III–IV ступеня, а динаміка зростання цих випадків подібна до залежності атрофічних змін при різних величинах кровоточивих дефектів. При дефектах малих розмірів до 0,8 см кількість випадків із запальними змінами III–IV ступеня складає 1 (50%) випадок, зі зростанням при виразках розміром 1–1,5 см до 14 (66,7%) спостережень ($r=0,65$). Надалі при збільшенні дефекта відбувається зниження числа випадків із активним запаленням, а при дефектах розміром більше 5 см кількість подібних випадків складає вже 8 (88,9%) (рис. 3.3).

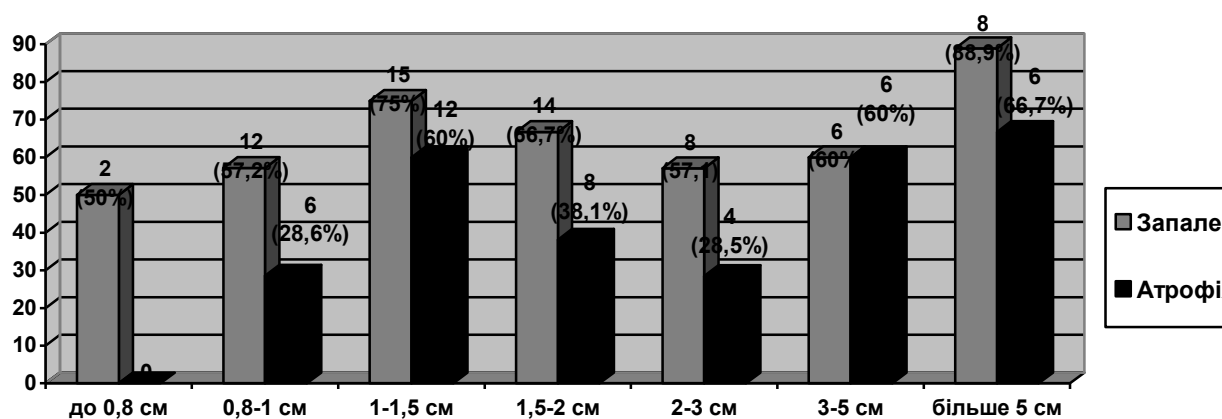


Рис. 3.3. Розподіл пацієнтів із вираженими запально–атрофічними змінами при різних розмірах кровоточивих дефектів у хворих на кровоточиву виразку шлунка (%).

Проведений аналіз стану запально–атрофічних процесів при різній локалізації дефекту у хворих на кровоточиву виразку шлунка. Встановлено, що в усіх досліджуваних випадках при локалізації виразкового дефекту в субкардіальному відділі шлунка виявлені виражені атрофічні зміни слизової оболонки (стадія III–IV), а запалення слизової оболонки III–IV ступеня найчастіше спостерігалось при локалізації виразки в антральному відділі шлунка – 24 (72,9%) пацієнти (рис. 3.4).

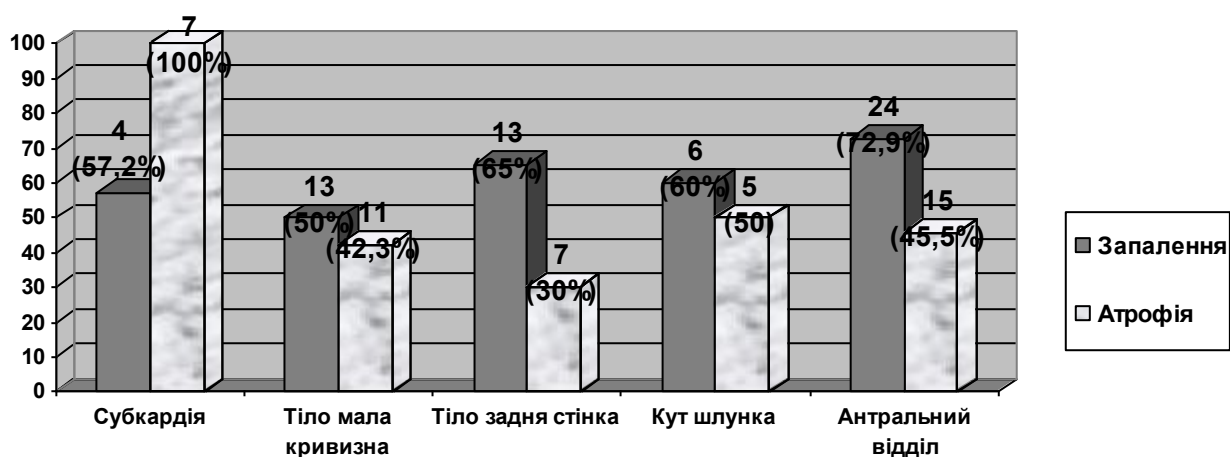


Рис. 3.4. Розподіл пацієнтів із вираженими запально–атрофічними змінами при різній локалізації кровоточивих дефектів у хворих на кровоточиву виразку шлунка (%).

Цікавим є аналіз розподілу запально–атрофічних змін у слизовій оболонці шлунка у досліджуваній категорії пацієнтів залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу. У випадках активної струменевої кровотечі (F1a) та станів нестійкого місцевого ендоскопічного гемостазу з високим ризиком виникнення рецидиву кровотечі (F1a та F1b) спостерігається найбільша кількість пацієнтів із вираженими запальними змінами слизової оболонки шлунка – відповідно 16 (72,7%), 24 (70,6%) та 14 (66,7%) спостережень ($r=0,93$). При невисокому ризику виникнення рецидивної кровотечі (F1c) та відсутності ознак кровотечі (F1II) кількість означених випадків є значно меншою – відповідно 1 (25%) та 2 (12,5%) спостереження. При аналізі стану атрофічних явищ виявлене підвищення випадків із вираженими стадіями атрофії (III–IV) в разі ендоскопічної

картини нестійкого місцевого гемостазу з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі (FIIa та FIIb) до 16 (47,1%) та 9 (42,8%) спостережень ($p < 0,05$). Цей факт можна пояснити тим, що при виражених запальних змінах слизової оболонки спостерігається вазодилатація, посилення проникності судин, посилення кровопостачання періульцерозної ділянки, що й призводить до збільшення випадків активної струменевої кровотечі та нестійкого місцевого ендоскопічного гемостазу (рис. 3.5).

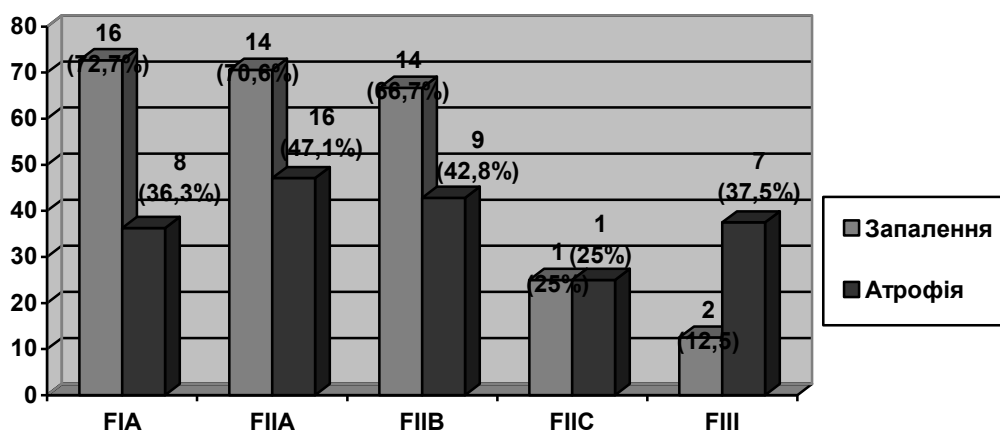


Рис. 3.5. Розподіл пацієнтів із вираженими запально–атрофічними змінами при різних станах місцевого ендоскопічного гемостазу у хворих на кровоточиву виразку шлунка (%).

Цікавим є проведення аналізу розподілу вираженості запально–атрофічних змін у слизовій оболонці шлунка у досліджуваній групі хворих при виникненні рецидивної кровотечі. Так, при виникненні рецидиву кровотечі в усіх 8 досліджуваних випадках виявлені виражені запальні зміни слизової оболонки шлунка. При розподілі випадків із різною стадією атрофії слизової оболонки при виникненні рецидивної кровотечі атрофія III–IV стадії виявлена у 37,5% хворих. На рисунку 3.6 представлена гістологічна картина слизової оболонки тіла шлунка по великій кривизні з вираженими запально–атрофічними змінами.

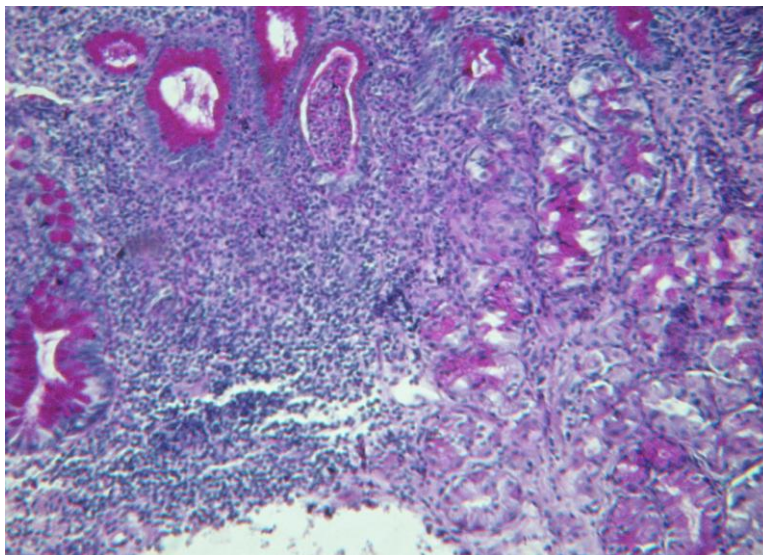


Рис. 3.6. Хвора С. 50 років. Діагноз – виразкова хвороба шлунка, кровотрата III ступеня за класифікацією Американської колегії хірургів (P. L. Marino, 1998) (іст. хвороби 2234). Тіло шлунка по малій кривизні. Ступінь IV. Стадія III. У ділянці ямкового шару строми та в покривно–ямковому шарі епітелію слизової оболонки спостерігається виражена лейкоцитарна інфільтрація за рахунок нейтрофільних гранулоцитів та лімфо–плазмоцитарної ланки. Спостерігається значна вакуолізація клітин епітелію, збільшення їх розміру, явища пікнозу та лізису ядер епітеліоцитів, зменшення парієтальних та обкладних клітин кардіальних залоз. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 120$.

Наше дослідження ставило собі за мету провести також і аналіз розподілу запально–трофічних змін у слизовій оболонці шлунка залежно від вживання хворими на кровоточиву виразку шлунка НПЗП. Встановлено, що при вживанні хворими вказаних препаратів в 37 (77,1%) випадках у слизовій оболонці шлунка спостерігались виражені запальні зміни (ступінь III–IV), а явища атрофії III–IV стадії виявлені в 20 (41,7%) спостереженнях. У разі відсутності факту вживання НПЗС кількість випадків із вираженими запальними змінами III–IV ступеня склала 27 (55,1%) спостережень, а виражені атрофічні зміни III–IV стадії виявлені у 24 (47,9%) пацієнтів. У 51 (52,6%) хворого на кровоточиву виразку шлунка в слизовій антрального відділу шлунка виявлені явища кишкової метаблазії (рис. 3.7).

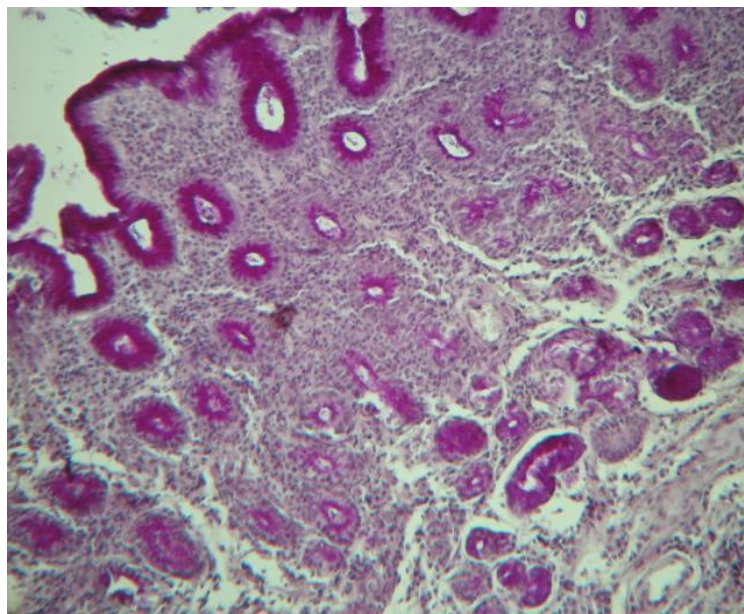


Рис. 3.7. Хворий С. 58 років. Діагноз: виразкова хвороба шлунка, крововтрата I ступеня за класифікацією Американської колегії хірургів (P. L. Marino, 1998) (історія хвороби № 11214). Слизова антрального відділу шлунка. Ступінь IV. Стадія III. У ділянці ямкового шару строми та в покривно–ямковому шарі епітелію слизової оболонки спостерігається виражена лейкоцитарна інфільтрація за рахунок нейтрофільних гранулоцитів та лімфо–плазмоцитарної ланки. Спостерігається значна вакуолізація клітин епітелію, збільшення їх розміру, явища пікнозу та лізису ядер епітеліоцитів, вогнищеве заміщення плоского епітелію бокалоподібними клітинами, зменшення парієтальних та обкладних клітин залоз. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 120$.

Проведений аналіз розподілу подібних явищ залежно від основних клінічних показників виявив різке зростання числа хворих із кишковою метаплазією із 12 (41,7%) спостережень при малій крововтраті до 11 (68,8%) пацієнтів при великому її ступені ($r=0,70$). У хворих із масивною крововтратою відбувається незначна стабілізація досліджуваного показника до 18 (56,3%) випадків. Ці дані свідчать про глибокі патологічні зміни в слизовій оболонці шлунка при кровоточивій його виразці.

Нами було проведено аналіз розподілу випадків кишкової метаплазії слизової антрального відділу шлунка залежно від розміру виразкового дефекту. Спостерігається підвищення числа випадків з означеними явищами у пацієнтів із

виразковими дефектами розміром 1–1,5 см до 12 (60%), 2–3 см до 8 (57,1%) та гігантських дефектів 5 см і більше до 7 (77,8%) спостережень ($p < 0,05$). Саме при цих розмірах кровоточивих виразок спостерігається найбільше число пацієнтів із тяжкими ступенями крововтрати, значними запальними процесами в слизовій оболонці антрального відділу шлунка, про що було зазначено вище. У випадках кровоточивих дефектів малих розмірів до 1 см явищ кишкової метаплазії взагалі виявлено не було.

Цікавим є розподіл пацієнтів з явищами кишкової метаплазії слизової антрального відділу при різних станах місцевого ендоскопічного гемостазу. Встановлено, що найбільша кількість випадків з такими ознаками спостерігається при активній струменевій кровотечі (FІа) – 12 (57,1%) та при явищах нестійкого місцевого ендоскопічного гемостазу (FІІа та FІІб) – відповідно 19 (55,9%) і 10 (47,6%) випадків ($p < 0,05$). У разі виявлення в зоні дефекту дрібних тромбованих судин (FІІс) кількість зазначених випадків значно знижується. Звертає увагу на себе той факт, що в разі відсутності ознак кровотечі (FІІІ) кількість випадків з явищами кишкової метаплазії в слизовій антрального відділу шлунка складає 9 (56,3%) спостережень.

Проведений аналіз наявності явищ кишкової метаплазії в разі виникнення рецидивної кровотечі у хворих на кровоточиву виразку шлунка зафіксував, що при виникненні рецидивної кровотечі в 7 (87,5%) хворих у слизовій оболонці антрального відділу шлунка виявлені подібні явища.

Нами проведено дослідження стану популяції G–клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка в описаній категорії хворих. Кількісне імуногістохімічне дослідження стану популяції G–клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка дозволило виявити гіперплазію G–клітин I ступеня у 42 (43,3%) хворих (рис 3.8). Кількість G–клітин на 1 мм довжини *lamina muscularis tunicae mucosae* складала $73 \pm 4,2$ клітин ($p < 0,01$) при нормальній величині цього показника $50 \pm 5,2$ клітин на 1 мм ($p < 0,01$) згідно з критеріями Міжнародної морфологічної класифікації гастритів OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment, 2008 рік). У решти хворих спостерігався нормальний стан G–

клітин. В якості контролю ми розглядали морфологічні показники кількості G-клітин решти досліджуваних хворих.

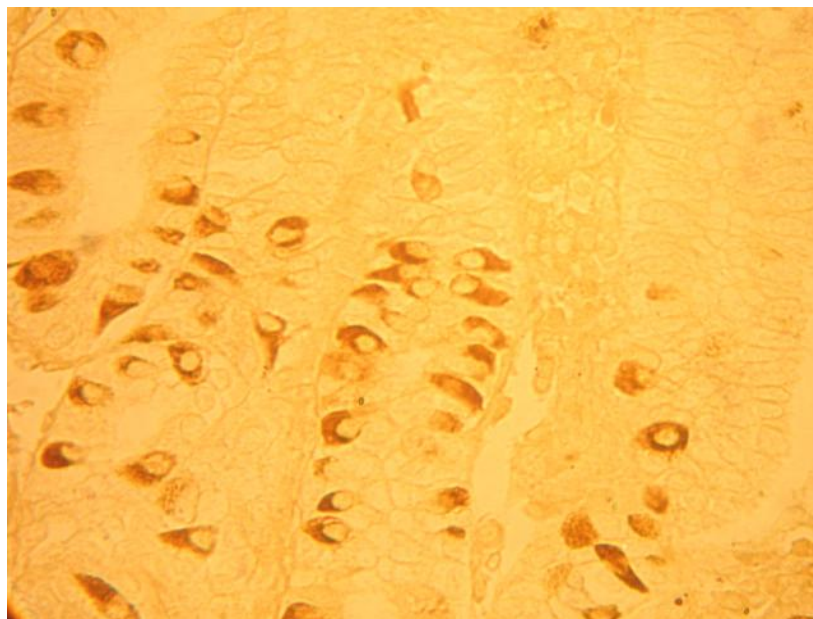


Рис. 3.8. Хвора С. 29 років. Діагноз: виразка шлунка, крововтрата III ступеня за класифікацією Американської колегії хірургів (P.L. Marino, 1998) (іст. хвороби 2381). Слизова оболонка антрального відділу шлунка. Гіперплазія G-клітин I ступеня. Спостерігається виражена лейкоцитарна інфільтрація. Виявлені вакуолізація клітин антральних залоз, дистрофія істмічної ділянки залоз. Спеціальне імуногістохімічне забарвлення. Зб.×60.

Встановлено, що зі збільшенням ступеня крововтрати спостерігається зростання числа випадків із явищами гіперплазії G-клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка. Так, при малій крововтраті кількість означених випадків складає 14 (38,9%) хворих, а при великій крововтраті їх число становить 9 (56,3%) спостережень із незначною стабілізацією на рівні 14 (43,8%) пацієнтів при крововтраті IV ступеня ($r=0,6$).

Цікавим є розподіл випадків гіперплазії G-клітин при різних станах місцевого ендоскопічного гемостазу. Найбільше число означених випадків виявлено при ендоскопічній картині активної струменевої кровотечі (FІа) – 11 (52,4%) спостережень. У випадках ендоскопічної картини нестійкого місцевого гемостазу з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі (FІа та FІб) також зберігається значна кількість хворих із гіперплазією G-клітин слизової

оболонки антрального відділу шлунка – відповідно 17 (50%) та 7 (33%) спостережень. У разі низького ризику виникнення рецидивної кровотечі (FIIc) кількість описаних випадків помітно знижується, а при відсутності ознак кровотечі (FIII) кількість випадків гіперплазії G-клітин складає більше третини спостережень ($r=0,99$). Наведені дані можна представити у вигляді рисунка 3.9.

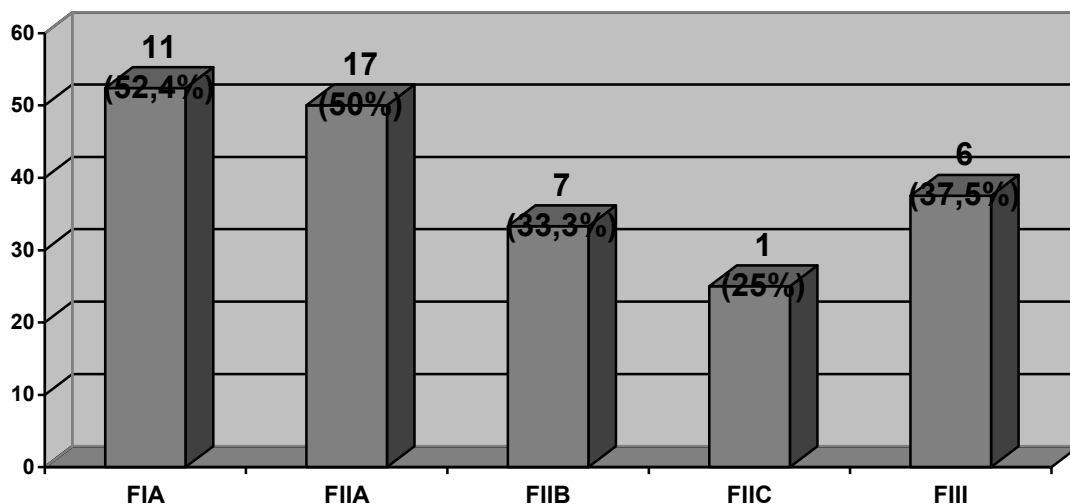


Рис. 3.9. Розподіл пацієнтів з явищами гіперплазії G-клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка у хворих на кровоточиву виразку шлунка залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу (%).

При аналізі залежності стану популяції G-клітин у досліджуваних хворих встановлено, що при виникненні рецидиву кровотечі гіперплазія цих клітин спостерігається у переважній більшості пацієнтів – 7 (87,5%) спостережень.

Аналіз морфологічної структури слизової оболонки ампули ДПК у хворих на кровоточиву виразку шлунка засвідчив такі явища: в 51 (52,6%) хворого спостерігається лімфоплазмоцитарна інфільтрація слизової оболонки ДПК, в 35 (36,1%) пацієнтів виявлена парціальна атрофія ворсин слизової ДПК (рис. 3.10.) та в решти 11 (11,3%) спостерігаються явища шлункової метаплазії епітелію слизової оболонки.

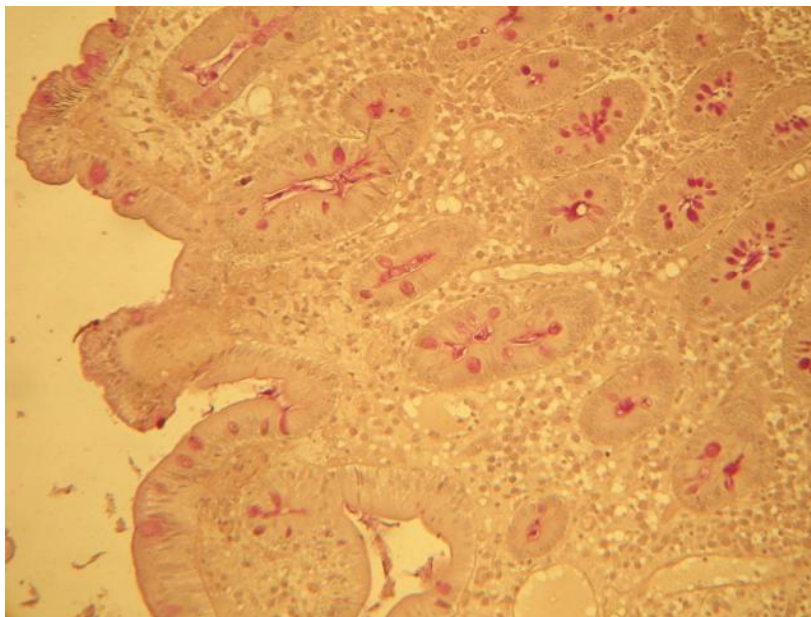


Рис. 3.10. Хвора П. 71 рік. Діагноз: виразкова хвороба шлунка, крововтрата I ступеня за класифікацією Американської колегії хірургів (P.L. Marino, 1998) (іст. хвороби 1221) Слизова оболонка ДПК. У ділянці ямкового шару строми та в покривно-ямковому шарі епітелію слизової оболонки спостерігається виражена лейкоцитарна інфільтрація за рахунок нейтрофільних гранулоцитів та лімфо-плазмоцитарної ланки. Спостерігається значна вакуолізація клітин епітелію, збільшення їх розміру, явища пікнозу та лізису ядер епітеліоцитів, парціальна атрофія кишкових ворсин. Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення $\times 120$.

Надалі представляємо морфологічну характеристику слизової оболонки шлунка та ДПК у хворих із кровоточивою виразкою ДПК та сполученою кровоточивою виразкою шлунка та ДПК. У цих хворих, на відміну від попередньої групи, найбільші запальні зміни зафіксовані в слизовій оболонці антрального відділу шлунка, а атрофічні – в слизовій тіла шлунка. Так, при кровоточивій виразці ДПК запальні зміни III–IV ступеня спостерігаються в тілі шлунка в 17 (43,6%) хворих, а подібні зміни в антральному відділі виявлені в 32 (82%) пацієнтів. У хворих на сполучену кровоточиву виразку шлунка та ДПК подібні морфологічні зміни в слизовій тіла шлунка спостерігаються в 3 (42,9%) пацієнтів, а в слизовій антрального відділу – в 5 (71,4%) спостереженнях. Щодо атрофічних змін у слизовій оболонці шлунка, то атрофія III–IV стадії в тілі шлунка спостерігається у 2 (28,6%) пацієнтів, а в антральному відділі – у 2 (5,1%) випадках. У групі хворих на кровоточиву виразку шлунка та ДПК подібні зміни в

слизовій оболонці тіла шлунка виявлені у 2 (28,6%) хворих, а в слизовій оболонці антрального відділу – в 1 (14,3%) пацієнта (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Розподіл запальних та атрофічних змін в слизовій оболонці шлунка у хворих на кровоточиву виразку ДПК

Характеристика змін		Тіло шлунка		Антральний відділ	
		абс.	%	абс.	%
Запалення	Ступінь 0	3	7,7	1	2,6
	Ступінь I	7	17,9	6	15,4
	Ступінь II	12	30,8	10	25,6
	Ступінь III	4	10,3	22	56,4
	Ступінь IV	13	33,3	–	–
	Атрофія	Стадія 0	12	30,8	14
	Стадія I	11	28,2	16	41,0
	Стадія II	10	25,6	7	17,9
	Стадія III	5	12,8	2	5,1
	Стадія IV	1	2,6	1	2,6

Зміни в морфологічній структурі слизової оболонки ДПК в досліджуваних хворих мало відрізняються від змін у хворих на кровоточиву виразку шлунка: парціальна атрофія ворсин слизової оболонки виявлена у 15 (38,5%) пацієнтів, лімфоплазмоцитарна інфільтрація – у 17 (43,6%) випадках, а шлункова метаплазія (рис. 3.11.) епітелію слизової оболонки спостерігається у 7 (17,9%) спостереженнях. Нами встановлений факт значної кількості випадків із лімфоплазмоцитарною інфільтрацією слизової оболонки ДПК у хворих на сполучену кровоточиву виразку шлунка та ДПК – 5 (71,4%) спостережень.

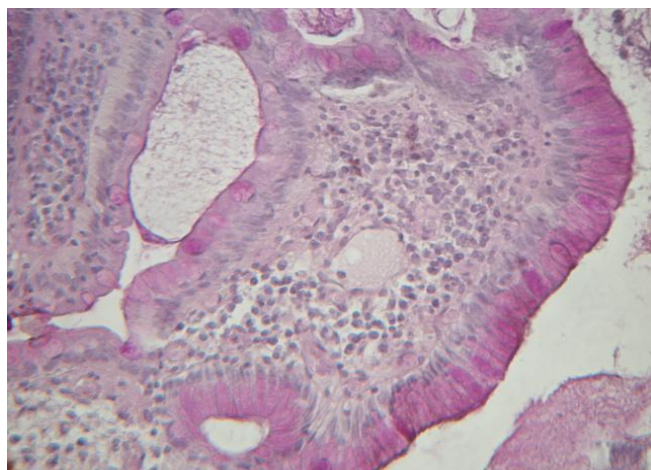


Рис. 3.11. Хворий М. 49 років. Діагноз: виразкова хвороба ДПК, крововтрата I ступеня за класифікацією Американської колегії хірургів (P. L. Marino, 1998) (історія хвороби 2057). Слизова оболонка ДПК. В ділянці ямкового шару строми та в покривно–ямковому шарі епітелію слизової оболонки спостерігається виражена лейкоцитарна інфільтрація за рахунок нейтрофільних гранулоцитів та лімфоплазмочитарної ланки. Спостерігається значна вакуолізація клітин епітелію, збільшення їх розміру, явища пікнозу та лізису ядер епітеліоцитів, шлункова метаплазія епітелію кишкових ворсин. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення $\times 120$.

Аналіз залежності запально–атрофічних змін у слизовій оболонці шлунка в групі хворих на кровоточиву виразку ДПК при різних ступенях крововтрати зафіксував зниження активності запальних процесів III–IV ступеня як слизової оболонки антрального відділу, так і тіла шлунка відповідно з 9 (69,2%) і 6 (46,2%) випадків при малій крововтраті до 6 (46,2%) та 4 (30,8%) спостережень при крововтраті IV ступеня ($r=0,8$) (рис. 3.12).

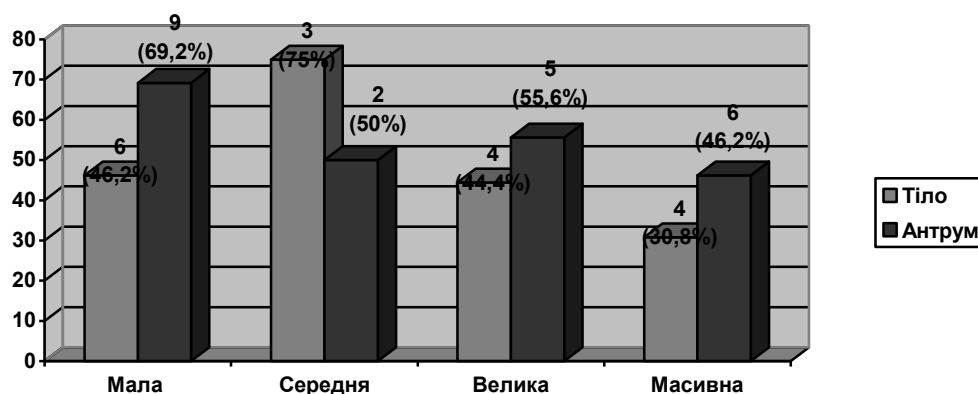


Рис. 3.12. Розподіл пацієнтів із вираженими запальними змінами (ступінь III–IV) в слизовій оболонці шлунка при кровоточивій виразці ДПК (%).

Активність атрофічних процесів у тілі шлунка зі збільшенням ступеня крововтрати також зменшується з 3 (23,1%) випадків при малій крововтраті до 2 (15,4%) спостережень при масивній. Атрофічні процеси в слизовій оболонці антрального відділу залишаються стабільно низькими і при крововтраті IV ступеня складають 1 (7,7%) випадок ($r=0,7$) (рис. 3.13).

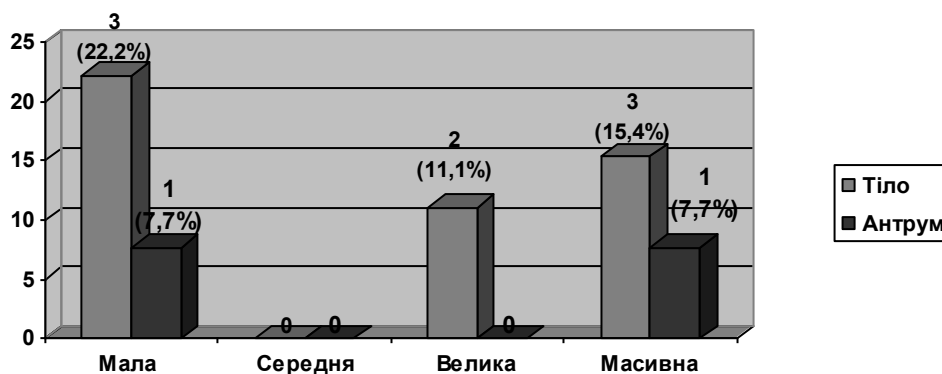


Рис. 3.13. Розподіл пацієнтів із вираженими атрофічними змінами (ступінь III–IV) в слизовій оболонці шлунка при кровоточивій виразці ДПК (%).

Розподіл морфологічних змін у слизовій оболонці ДПК при різних ступенях крововтрати істотним чином не відрізнявся від показників загальної групи, а в групі пацієнтів із кровоточивою сполученою виразкою шлунка та ДПК при тяжких ступенях крововтрати (велика та масивна) в усіх хворих спостерігається виражена лімфоплазмозитарна інфільтрація слизової оболонки ДПК.

Також нами було проаналізовано показники активності запально-атрофічних процесів слизової оболонки шлунка при різних величинах виразкового дефекту у хворих на кровоточиву виразку ДПК. Так, при збільшенні розміру кровоточивої виразки спостерігається збільшення активності запальних процесів у слизовій оболонці шлунка. При виразковому дефекті розміром 0,8–1 см кількість випадків з вираженими запальними змінами (III–IV ступінь) становить 6 (47,4%), при виразці розміром 1–1,5 см складає 6 (52,6%) спостережень, при розмірі кровоточивого дефекту 1,5–2 см виявлено 4 (60%) означених випадків і при величині дефекту 3–5 см в усіх хворих виявлено виражене запалення слизової оболонки шлунка ($r=0,8$). Стосовно виражених атрофічних змін у слизовій

шлунка: кількість пацієнтів із вираженою атрофією (стадія III–IV) підвищується при збільшенні виразкового дефекту з 2 (10,5%) при величині виразки 0,8–1 см до 1 (50%) випадку при величині дефекту 2–3 см і при дефекті величиною 3–5 см в усіх випадках зафіксована виражена атрофія слизової оболонки ($r=0,9$). У хворих на сполучену кровоточиву виразку шлунка та ДПК спостерігається подібна картина, але кількість випадків із вираженими запальними змінами навіть при невеликих розмірах виразкових дефектів 0,8–1 см складає 50%, а при більших розмірах в усіх хворих спостерігаються виражені запальні зміни слизової оболонки шлунка. Атрофічні зміни також виражені більше, ніж у хворих інших категорій: атрофія III–IV стадії при виразках величиною 0,8–1 см складає 25% випадків, а у решти пацієнтів виявлена виражена атрофія слизової оболонки.

Одним із завдань дослідницької роботи став аналіз стану морфологічної структури слизової оболонки ДПК залежно від розміру кровоточивої виразки у хворих на кровоточиву виразку ДПК. Спостерігається збільшення числа випадків із лімфоплазмоцитарною інфільтрацією з 9 (47,4%) при розмірах кровоточивого дефекту 0,8–1 см до 4 (80%) спостережень при розмірі дефекту 1,5–2 см, а при велетенських виразках (більше 2,5 см) в усіх пацієнтів встановлена лімфоплазмоцитарна інфільтрація слизової оболонки ДПК ($r=0,8$). Також із зростанням величини дефекту зростає число пацієнтів із парціальною атрофією кишкових ворсинок з 21,1% при дефектах величиною 0,8–1 см до 50% при виразках розміром 3–5 см ($r=0,9$). Явища шлункової метаплазії виявлені тільки при дефектах розміром 2–3 см і більше і складають 2 (50%) випадки.

Нами проведений аналіз морфологічної структури слизової оболонки шлунка та ДПК у хворих на кровоточиву дуоденальну виразку залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу. Встановлено, що запальна активність у слизовій оболонці найвища при ендоскопічній картині активної кровотечі (F1a) та нестійкого місцевого ендоскопічного гемостазу з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі (F1a та F1b). У першому випадку кількість пацієнтів із вираженими запальними змінами (III–IV ступінь) становить 8 (72,7%), а в другому – відповідно 5 (45,5%) та 2 (20%) спостереження. Атрофічні зміни III–IV стадії в

слизовій оболонці шлунка виявлені лише у випадках активної кровотечі (FІа) і складають 4 (36,4%) спостереження ($r=-0,9$) (рис. 3.14).

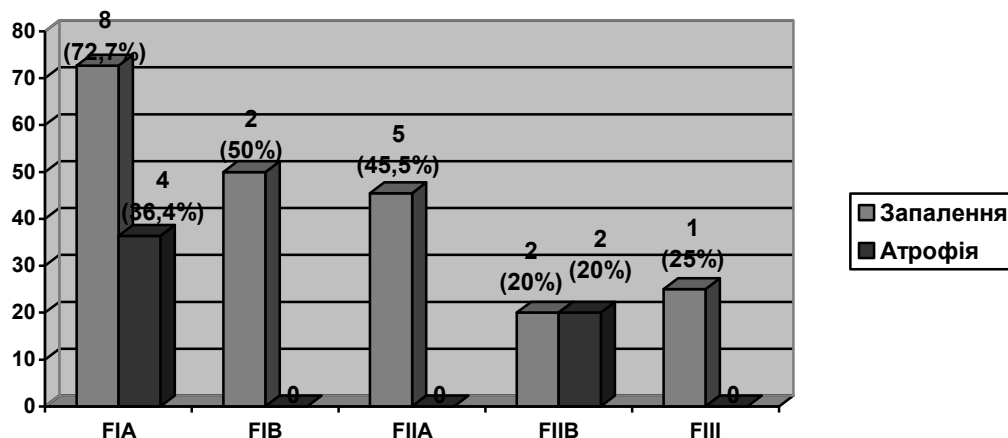


Рис. 3.14. Розподіл значних запально–атрофічних змін у слизовій оболонці шлунка у хворих на кровоточиву виразку ДПК (%).

У морфологічній структурі ДПК встановлені наступні зміни залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу: в разі активної кровотечі та станів нестійкого місцевого гемостазу з високим рівнем виникнення рецидивної кровотечі (FІа та FІб) спостерігається найбільша кількість пацієнтів із явищами лімфоплазмоцитарної інфільтрації слизової оболонки – відповідно 5 (45,5%) випадків та 6 (54,5%) і 2 (20%) спостережень.

У групі хворих на кровоточиву сполучену виразку шлунка та ДПК в усіх випадках спостерігаються виражені запально–атрофічні зміни в слизовій оболонці шлунка, а в слизовій оболонці ДПК у пацієнтів із явищами нестійкого місцевого гемостазу з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі (FІа та FІб) значна лімфоплазмоцитарна інфільтрація слизової оболонки виявлена у 4 (80%) хворих.

При аналізі розподілу морфологічної структури слизової оболонки шлунка при виникненні рецидивної кровотечі в групі хворих на кровоточиву виразку ДПК значні запальні зміни (III–IV ступінь) виявлені у 5 (83,4%) спостереженнях, а атрофічні (III–IV стадія) виявлені в 1 (16,7%) хворого. У слизовій оболонці ДПК

лімфоплазмоцитарна інфільтрація при виникненні рецидивної кровотечі в означеній категорії хворих спостерігається в 4 (66,7%) випадках. У групі пацієнтів із кровоточивою виразкою шлунка та ДПК випадків рецидивної кровотечі виявлено не було.

Проведений аналіз змін у слизовій оболонці шлунка та ДПК залежно від факту вживання хворими на кровоточиву виразку ДПК НПЗП. У разі вживання пацієнтами означених препаратів, запалення III–IV ступеня виявлено в 15 (51,7%) випадках, а атрофія III–IV стадії – в 6 (20,6%) спостереженнях. Зміни в слизовій оболонці ДПК при вживанні хворими НПЗП характеризуються лімфоплазмоцитарною інфільтрацією в 14 (48,3%) спостереженнях (рис. 3.15).

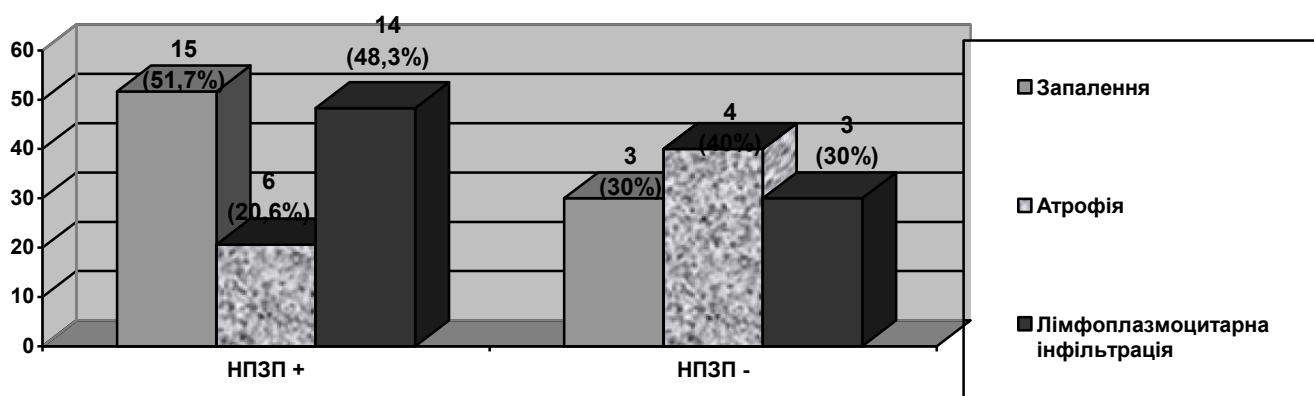


Рис. 3.15. Розподіл морфологічних змін у слизовій оболонці шлунка та ДПК залежно від вживання НПЗП хворими на кровоточиву виразку шлунка та ДПК (%).

Подібні зміни спостерігаються в усіх хворих, що вживали НПЗП в групі пацієнтів на сполучену кровоточиву виразку шлунка та ДПК.

Проаналізована залежність стану популяції G-клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка у хворих на кровоточиву виразку ДПК та кровоточиву сполучену виразку шлунка та ДПК. Гіперплазія G-клітин встановлена у 17 (43,6%) пацієнтів на кровоточиву виразку ДПК та у 5 (71,4%) хворих на сполучену виразку шлунка та ДПК. При аналізі розподілу випадків з явищами гіперплазії G-клітин при різних ступенях крововтрати у хворих на

кровоточиву виразку шлунка та ДПК встановлено, що при малій крововтраті означені явища виявлені в 5 (38,5%) пацієнтів із найбільшим зростанням до 3 (75%) випадків у разі крововтрати II ступеня з подальшою стабілізацією на рівні 5 (55,6%) спостережень при великій крововтраті і зниженням при крововтраті IV ступеня до 4 (30,8%) хворих ($r=0,2$). У групі хворих на кровоточиву сполучену виразку шлунка та ДПК гіперплазія G-клітин при малій крововтраті встановлена у 4 (80%) пацієнтів, а при більшій крововтраті в усіх хворих встановлена означена гістологічна картина.

Проведений аналіз стану популяції G-клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу в означених категоріях хворих установив, що в групі хворих на кровоточиву виразку ДПК найбільша кількість випадків гіперплазії G-клітин спостерігається при ендоскопічній картині активної струменевої кровотечі – 7 (63,6%) пацієнтів. При ендоскопічних явищах нестійкого місцевого гемостазу (FIIa та FIIb) кількість пацієнтів із означеними гістологічними явищами становить відповідно 2 (18,2%) та 3 (30%) випадки ($r=-0,7$). У разі відсутності ознак кровотечі (FIII) кількість випадків із гіперплазією G-клітин становить половину спостережень (рис. 3.16).

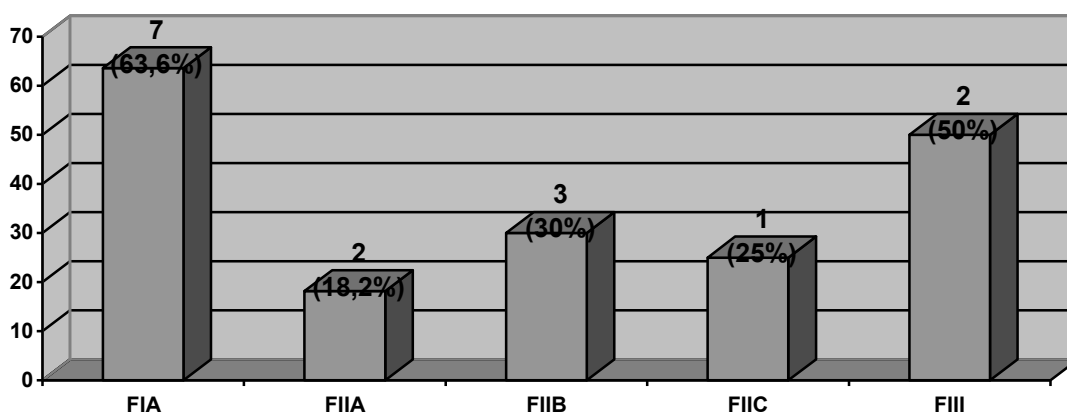


Рис. 3.16. Розподіл пацієнтів з явищами гіперплазії G-клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка, у хворих на кровоточиву виразку ДПК, залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу (%).

У групі хворих на кровоточиву сполучену виразку шлунка та ДПК кількість означених випадків складає 60% спостережень при явищах нестійкого місцевого гемостазу (FIIa), а у решти хворих встановлена гіперплазія G-клітин.

При виникненні рецидивної кровотечі в групі хворих на кровоточиву виразку ДПК в 83,3% випадків у слизовій оболонці антрального відділу шлунка виявлена гіперплазія G-клітин. У групі хворих на сполучену кровоточиву виразку шлунка та ДПК, як було зазначено вище, рецидивних кровотеч не виникало.

Таким чином, у хворих з розмірами виразки більше 1,5 см, великій крововтраті, нестійкому місцевому ендоскопічному гемостазі мають місце тяжкі запально-атрофічні зміни слизової оболонки шлунка сприяють виникненню рецидиву кровотечі ($r=0,9$). Крім того, гіперплазія G-клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка, яка спостерігається у 88 (3,3%) пацієнтів також є складовою патогенетичного чинника рецидиву кровотечі. Але картина була б не повною без дослідження характеру мікробної контамінації періульцерозної ділянки та її зв'язку з основними клінічними та гістологічними показниками.

3.2 Особливості мікробного пейзажу слизової оболонки періульцерозної зони шлунка та дванадцятипалої кишки при виразкових шлунково-кишкових кровотечах

Нами було проведено мікробіологічне обстеження біоптатів слизової оболонки травного тракту в періульцерозній ділянці у хворих на кровоточиву виразку шлунка, у процесі якого був виявлений значний мікробний поліморфізм із домінуванням умовно-патогенної та патогенної мікрофлори. Так, *Klebsiella pneumoniae* виявлена у 26 (26,8%) випадках, *Streptococcus β-haemolyticus* – в 24 (24,7%) хворих. Сапрофітна флора у цих хворих представлена *Enterococcus* в 21 (21,6%) спостереженні, *E. Coli* виявлена у 10 (10,3%) пацієнтів. Решта видів мікроорганізмів представлена в незначній кількості спостережень (рис. 3.17).

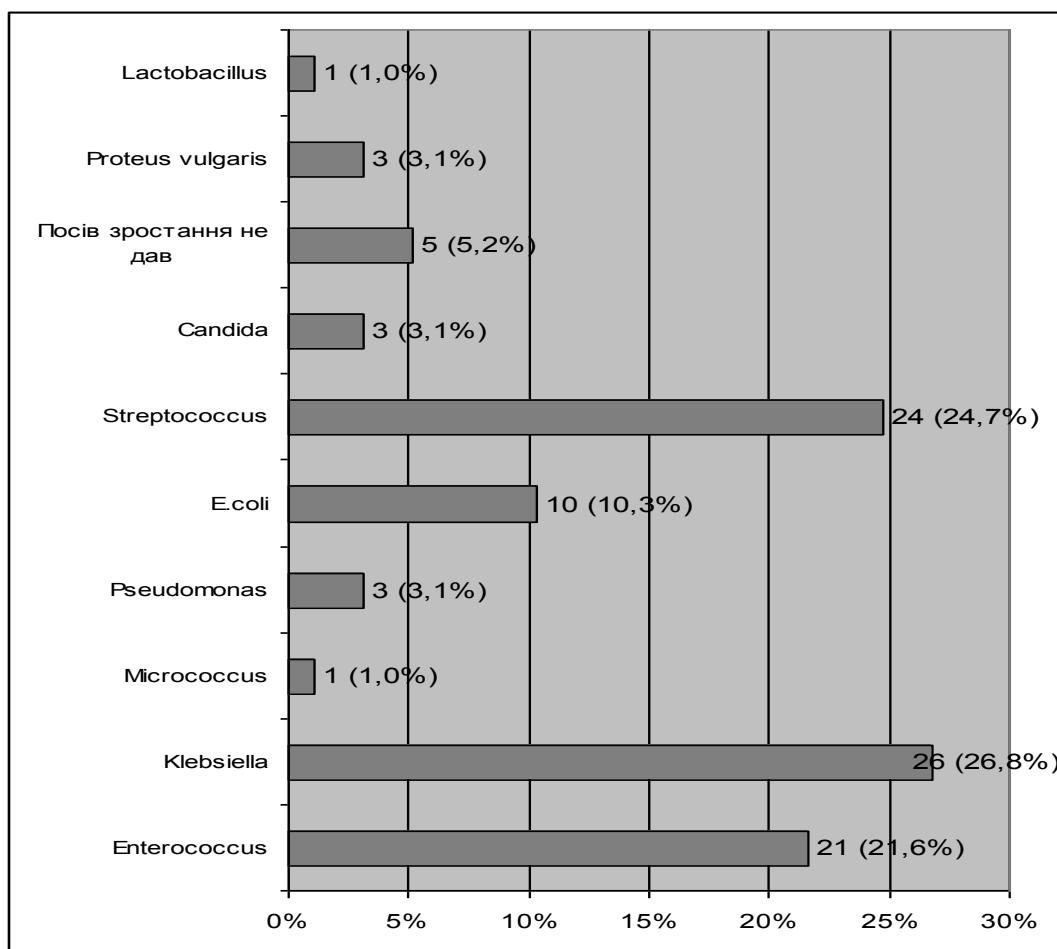


Рис. 3.17. Розподіл мікроорганізмів періульцерозної ділянки у хворих на кровоточиву виразку шлунка (%).

Аналіз розподілу кількісного та якісного складу мікробного пейзажу періульцерозної ділянки залежно від ступеня крововтрати виявив, що у хворих із малою крововтратою наявна достатньо велика частка випадків з обсіменінням періульцерозної ділянки умовно–патогенними та патогенними мікроорганізмами: *Klebsiella pneumoniae* виявлена в 11 (30,6%) випадках, *Streptococcus* β -haemolyticus – у 13 (36,1%) хворих. У решти 11 (30,6%) хворих виявлене обсіменіння вказаної ділянки сапрофітною мікрофлорою, а в одного пацієнта (2,8%) посів зростання не дав. Звертає на себе увагу той факт, що навіть при такій кількості пацієнтів з обсіменінням періульцерозної ділянки патогенною мікрофлорою кількісний показник мікробного обсіменіння був незначним: *Klebsiella pneumoniae* з числом колоній утворюючих одиниць (КУО) 10^6 складає 1

(14,3%) випадок, а 10^4 КОУ складає 7 (63,6%) випадків. Подібна ситуація спостерігається і з мікробним числом *Streptococcus* β -haemoliticus – 10^7 КУО виявлено в 1 (7,7%) пацієнта, а 10^4 КУО – в 5 (38,5%) спостереженнях. При збільшенні ступеня крововтрати спостерігається стабілізація числа випадків з обсіменінням періульцерозної ділянки умовно-патогеними та патогенними мікроорганізмами: *Streptococcus* β -haemoliticus виявлений в 3 (23,1%), а *Klebsiella pneumoniae* – в 2 (12,5%) спостереженнях при середній крововтраті, але ступінь бактеріального обсіменіння різко зростає – відповідно 10^7 КУО виявлено в 2 (66,7%) та в 1 (25%) спостереженнях ($r=0,7$). У хворих із тяжкими формами крововтрати (велика і масивна) до вже зазначених видів патогенних мікроорганізмів долучаються й нові: *Pseudomonas Aeruginosa* (10^5) – 3 (6,3%) випадки, *Proteus vulgaris* (10^5) – 2 (4,2%) спостереження, та в 3 (6,3%) пацієнтів спостерігається обсіменіння періульцерозної ділянки патогенними грибами *Candida albicans* (10^4). При цих формах крововтрати *Klebsiella pneumoniae* виявлена в 11 (23%) хворих із показниками КУО 10^7 в 5 (45,5%) хворих, а *Streptococcus* β -haemoliticus виявлений в 4 (16,7%), серед яких КУО 10^7 виявлене у 2 (50%) пацієнтів.

Було також проведено аналіз кількісних та якісних показників мікробного обсіменіння періульцерозної ділянки залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу у хворих на кровоточиву виразку шлунка. Встановлено, що при ендоскопічній картині активної струменевої кровотечі (FІа) у значної кількості хворих спостерігається обсіменіння періульцерозної ділянки умовно-патогенними і патогенними видами мікроорганізмів. Так, *Streptococcus* β -haemoliticus виявлений у 7 (33,3%) пацієнтів з КУО 10^6 в 2 (28,6%) випадках, *Klebsiella pneumoniae* в 4 (19%) хворих із кількісним показником 10^6 КУО в 2 (50%) спостереженнях. При цьому виді ендоскопічної картини спостерігається обсіменіння мікроорганізмами типу *Proteus vulgaris* (10^6) в 2 (9,5%) хворих. При ендоскопічній картині місцевого ендоскопічного гемостазу з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі (FІІа та FІІб) *Klebsiella pneumoniae* виявлена відповідно в 10 (29,4%) хворих (КУО 10^6 – 4 (40%) спостереження) та 6 (28,6%)

випадків (КУО 10^7 та 10^6 кожен по 2 (33,3%) спостереження), *Streptococcus* β -*haemoliticus* в 9 (26,5%) пацієнтів (КУО 10^7 та 10^6 відповідно 1 (11,1%) та 5 (56,1%) випадків) і 2 (9,5%) (КУО 10^6 1 (50%) випадків). При цих видах ендоскопічної картини *Proteus vulgaris* (10^5) виявлений в 1 (2,9%) випадку, *Pseudomonas Aeruginosa* (10^5) в 2 (5,9%) пацієнтів, а гриби типу *Candida albicans* (10^4) в 1 (4,8%) хворого. В разі відсутності ендоскопічних ознак кровотечі (FIII) зменшення числа випадків обсіменіння періульцерозної ділянки *Klebsiella pneumoniae* до 2 (12,5%) з мікробним числом 10^6 КУО та *Streptococcus* β -*haemoliticus* до 3 (18,8%) з показником КУО на рівні 10^5 ($r=0,9$). Решту випадків складають представники сапрофітної мікрофлори *Enterococcus* та *Lactobacillus* по 4 (25%) кожен і *Micrococcus* в решти 3 (18,9%) пацієнтів.

Цікавим є розподіл кількісного та якісного складу мікробного пейзажу періульцерозної ділянки при виникненні рецидивної кровотечі у хворих на кровоточиву виразку шлунка. Спостерігається значне число випадків з обсіменінням періульцерозної ділянки *Klebsiella pneumoniae* – 4 (50%) пацієнти з показниками КУО 10^7 та 10^6 по 1 (25%) випадку кожен та 2 (50%) спостереження 10^5 КУО. Решту випадків склали відповідно *Streptococcus* β -*haemoliticus* (10^5), *Proteus vulgaris* (10^5), *E. coli* (10^6) та *Enterococcus* (10^6) по 1 (12,5%) випадку кожен.

Подібну картину ми спостерігаємо, аналізуючи показники мікробного обсіменіння слизової оболонки періульцерозної зони у хворих на кровоточиву виразку ДПК та сполучену кровоточиву виразку шлунка та ДПК. У групі хворих на кровоточиву виразку ДПК лідируючі позиції посідають ті ж мікроорганізми, що і в попередній групі: *Klebsiella pneumoniae* – 8 (20,5%) пацієнтів, *Streptococcus* β -*haemoliticus* – 16 (41%) випадків, *Pseudomonas Aeruginosa* та гриби типу *Candida albicans* виявлені в 1 (2,6%) випадку кожен. Решту випадків склали представники сапрофітної мікрофлори: *Enterococcus* та *E.coli* по 3 (7,7%) випадки кожен, *Micrococcus* – 2 (5,1%) спостереження, анаеробна мікрофлора виявлена в 1 (2,6%) пацієнта та у 4 (10,3%) хворих зростання колоній не відбулося (рис. 3.18).

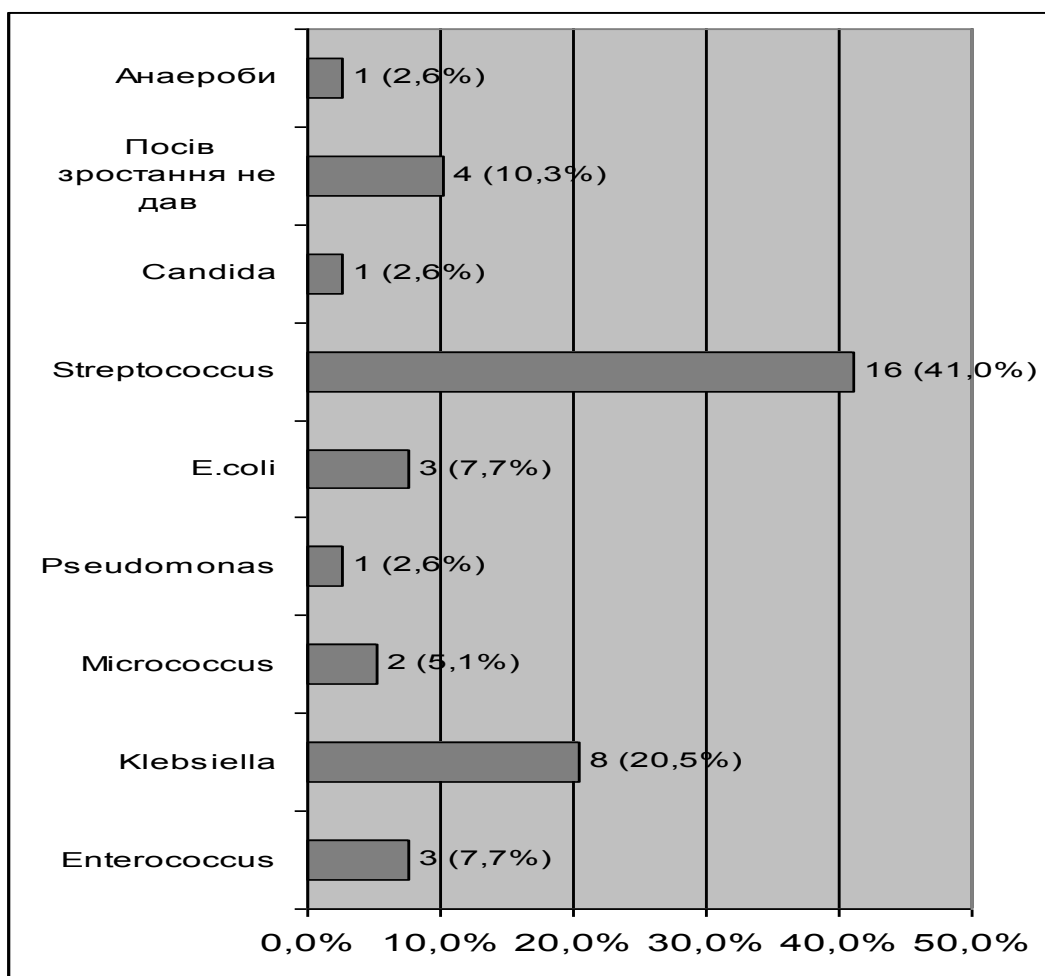


Рис. 3.18. Розподіл мікроорганізмів періульцерозної ділянки у хворих на кровоточиву виразку ДПК (%).

У групі хворих на кровоточиву сполучену виразку шлунка та ДПК число випадків обсіменіння періульцерозної ділянки патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами складає меншу частку, ніж у попередніх групах: Streptococcus β -haemolyticus – 2 (28,6%) випадки та Proteus vulgaris – 1 (14,3%) спостереження. У решти хворих спостерігається обсіменіння періульцерозної ділянки сапрофітною флорою: Enterococcus та E.coli відповідно 3 (42,9%) та 1 (14,3%) випадки.

Аналіз залежності між кількісним та якісним складом мікробного пейзажу періульцерозної зони та ступенем крововтрати в досліджуваних хворих установив, що при зростанні ступеня крововтрати спостерігається зростання числа випадків обсіменіння періульцерозної зони Streptococcus β -haemolyticus з 3

(23,1%) при малій крововтраті до 7 (85,7%) в разі масивного її ступеня з кількісним показником 10^6 КУО ($r=0,99$). Цікавим є факт зменшення числа випадків з обсіменінням періульцерозної ділянки *Klebsiella pneumoniae* 6 (46,2%) при малій крововтраті до 1 (7,7%) при крововтраті IV ступеня. Але якщо в разі крововтрати I ступеня спостерігається значення кількісного показника обсіменіння 10^6 КУО в 1 (16,7%) випадку, то при масивній крововтраті в усіх хворих встановлене таке значення досліджуваного показника. При зростанні ступеня крововтрати спостерігається витіснення представників сапрофітної мікрофлори патогенними мікроорганізмами, такими як *Pseudomonas Aeruginosa* – 11,1% випадків при великій крововтраті, а при крововтраті IV ступеня в 7,7% пацієнтів виявлені представники анаеробної групи мікроорганізмів.

При аналізі розподілу мікроорганізмів періульцерозної зони залежно від ступеня крововтрати у хворих на сполучену кровоточиву виразку шлунка та ДПК встановлено, що у випадках із малою крововтратою обсіменіння *Streptococcus β-haemoliticus* виявлено в 20% випадків з показником 10^4 КУО, а при тяжких ступенях крововтрати (велика та масивна) в усіх хворих спостерігається обсіменіння періульцерозної ділянки *Streptococcus β-haemoliticus* та *Pseudomonas Aeruginosa* з кількісним показником 10^6 КУО ($r=0,9$).

Нами були проаналізовані зміни кількісного та якісного показника обсіменіння періульцерозної ділянки залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу у хворих на кровоточиву виразку ДПК. Встановлено, що в разі активної струменевої кровотечі (FІа) обсіменіння означеної ділянки *Klebsiella pneumoniae* виявлено в 3 (27,3%) випадках із кількісним показником 10^4 КУО, *Streptococcus β-haemoliticus* виявлений у 4 (36,4%) хворих із кількісним показником 10^4 КУО та в 1 (9,1%) випадку виявлена анаеробна флора. При ендоскопічній картині нестійкого місцевого ендоскопічного гемостазу з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі (FІІа та FІІb) *Klebsiella pneumoniae* виявлена в 2 (18,2%) (10^4 КУО) та 2 (20%) (10^5 та 10^6 КУО) хворих. *Streptococcus β-haemoliticus* при означених ендоскопічних станах виявлений відповідно в 2 (18,2%) 10^6 КУО та по 1 (9,1%) випадку 10^5 та 10^3 КУО і в 2 (20%) 10^6 КУО та 4 (40%) 10^4 КУО. У

хворих з ендоскопічною картиною відсутності ознак кровотечі (FIII) спостерігається витіснення патогенної мікрофлори сапрофітними мікроорганізмами і зменшення загального числа випадків обсіменіння періульцерозної ділянки *Streptococcus* β -haemolyticus до 2 (50%) з кількісним показником 10^4 КУО ($r=0,7$). При аналізі зазначених показників у групі хворих на сполучену кровоточиву виразку шлунка та ДПК встановлено, що у випадках нестійкого місцевого гемостазу з високим ризиком виникнення кровотечі (FIIa) в 2 (40%) випадках у слизовій оболонці періульцерозної зони виявлений *Streptococcus* β -haemolyticus (10^4 та 10^7 КУО) та в 1 (20%) пацієнта виявлений *Proteus vulgaris* (10^5 КУО). У разі відсутності ендоскопічних ознак кровотечі (FIII) в усіх хворих спостерігається обсіменіння періульцерозної ділянки сапрофітною мікрофлорою.

Цікавим є аналіз розподілу мікробного пейзажу періульцерозної ділянки в зазначеній категорії хворих при виникненні рецидивної кровотечі. Так, в групі хворих на кровоточиву виразку ДПК при виникненні рецидивної кровотечі обсіменіння періульцерозної ділянки *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus* β -haemolyticus встановлене в 2 (33,3%) випадках (10^4 КУО) кожен, *E. coli* (10^6 КУО) та анаеробна інфекція виявлена по 1 (16,7%) кожен. Обсіменіння означеної ділянки сапрофітною мікрофлорою взагалі виявлено не було. У групі хворих на кровоточиву сполучену виразку шлунка та ДПК рецидивних кровотеч зафіксовано не було. Визначення ризику виникнення рецидивної кровотечі при кровоточивій виразці шлунка та ДПК знайшло своє відображення в деклараційному патенті України №59731 від 25.05.2011 “Спосіб ендоскопічної діагностики загрози рецидиву шлунково-кишкової кровотечі”. Для відтворення способу виконують відбір біоптатів в періульцерозній ділянці на відстані 1–1,5 мм від краю кровоточивого дефекту слизової оболонки шлунка або дванадцятипалої кишки, проводять їх мікробіологічне дослідження, при цьому встановлюють високий ризик рецидиву кровотечі, якщо рівень мікроорганізмів типу *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus* β -haemolyticus у пробах біоптатів тканин слизової оболонки шлунка та ДПК становить більше 10^6 – 10^7 КУО відповідно, або низький

ризик рецидиву кровотечі, якщо обсіменіння мікроорганізмами типу *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus β-haemoliticus* у біоптатах цих же тканин сягає 10^4 – 10^5 КУО відповідно, або відсутність рецидиву кровотечі, якщо концентрація мікроорганізмів типу *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus β-haemoliticus* у цих пробах дорівнює 10^2 – 10^3 КУО відповідно ($r=0,9$).

Klebsiella pneumoniae являє собою грамнегативну паличку з товстою слизовою капсулою, вона нерухлива та характеризується високою ферментативною активністю й патогенністю – це активна гноєтворна інфекція. *Klebsiella pneumoniae* здатна розкласти сечовину з утворенням аміаку та подальшим перетворенням його в азотисту кислоту, яка закислює середовище існування мікроорганізму. Азотиста кислота незворотнім чином зв'язується з цитохромними комплексами вищих клітин та блокує процеси тканинного дихання, які призводять до їх загибелі. *Klebsiella pneumoniae* може існувати в середовищі кислого шлункового соку завдяки лужній дії аміаку, який ці мікроорганізми не здатні перетворити на азотисту кислоту у кислому анаеробному середовищі. *Streptococcus β-haemoliticus* – грампозитивний кок, який має високу ферментативну та патогенну активність. Цей мікроорганізм здатний викликати тяжкі гнійні процеси будь-якої локалізації, гемоліз еритроцитів крові людини. *Streptococcus β-haemoliticus* розкладає глюкозу до виникнення молочної кислоти, яка закислює середовище його існування, здатний ферментативно перетворювати велику кількість органічних сполук, у тому числі ароматичних та гетероциклічних. Цей мікроорганізм знищує та подавляє ріст штамів інших мікроорганізмів, у тому числі сапрофітних. *Streptococcus β-haemoliticus* утворює цілу низку енто- та екзотоксинів, які здатні блокувати процеси тканинного дихання вищих клітин, проникність клітинних мембран вищих клітин, невід'ємно зв'язуватись із гемоглобіном еритроцитів та розщеплювати його. Враховуючи вищесказане, можна зробити висновок, що обсіменіння слизової оболонки травного тракту цими видами мікроорганізмів викликає зміну рН середовища слизової оболонки, розвиток атрофічних процесів у клітинах епітелію, пригнічення та знищення нормальної сапрофітної флори,

порушення коагуляційних та гематологічних показників, уповільнення загоювання джерела кровотечі.

Нами проведено дослідження чутливості виділених мікроорганізмів до основних груп антибіотиків, результатами якого можна обґрунтувати антибіотикопрфілактику та лікування цієї категорії хворих. Нами проаналізована чутливість до антибіотиків, найбільш поширених при шлунково–кишкових кровотечах виразкового генезу мікроорганізмів: *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Streptococcus β-haemoliticus*, *Pseudomonas Aeruginosa* (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Чутливість до різних груп антибіотиків основних представників мікробної флори у хворих із шлунково–кишковими кровотечами виразкового генезу

Вид мікроорганізму	Ступінь чутливості до антибіотиків		
	чутливий	помірно резистентний	резистентний
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ципрофлоксацин Цефтриаксон	Амоксицилін Піперацилін Цефтазидин Фурагін	Цефалексин Цефазолін Цефаклор Цефокситин
<i>Esherichia coli</i>	Піперацилін Цефуроксим Цефтазидин Цефтриаксон Фурагін	Ампіцилін Амікацин Цефазолін Цефаклор Цефомандол Цефотаксим	Цефалексин Цефалотин
<i>Streptococcus β-haemoliticus</i>	Ампіцилін Амоксицилін Піперацилін Цефалексин Цефаклор Цефомандол Цефтриаксон Норфлоксацин	Цефлтаксим Цефокситин Цефтазидин	Амікацин Цефотаксим
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	Цефуроксим Цефотаксим Ципрофлоксацин Норфлоксацин	Цефтриаксон Цефтазидин	Амікацин Амоксицилін Цефалотин Цефалексим

Отримані дані дозволяють зробити висновок про ефективність призначення хворим із шлунково–кишковими кровотечами виразкового генезу для попередження рецидивів кровотечі та прискорення загоювання дефекту препаратів цефалоспоринової ланки третього покоління (цефтриаксон, цефотаксим, цефомандол) та групи фторхінолонів (ципрофлоксацин, норфлоксацин).

Нами досліджений стан контамінації слизової оболонки шлунка *H. pylori* у хворих на кровоточиву виразку шлунка. У 85 (87,6%) досліджуваних хворих спостерігається обсіменіння слизової оболонки шлунка мікроорганізмами типу *H. pylori*. Ми одержали наступні дані про стан обсіменіння *H. pylori* у хворих із різними формами крововтрати: у хворих із малою формою крововтрати гелікобактерна інфекція була виявлена у 29 (80,6%) випадках; у хворих з іншими формами крововтрати (середня, велика та масивна) спостерігається 100% виявлення цього мікроорганізму ($r=0,9$). В усіх хворих цієї групи з рецидивними кровотечами було виявлено контамінацію слизової оболонки шлунка *H. pylori*.

У хворих на кровоточиву виразку ДПК виявлено, що в 37 (94,9%) пацієнтів виявлена контамінація слизової оболонки шлунка *H. pylori*. При малій крововтраті контамінація *H. pylori* виявлена в 11 (84,6%) пацієнтів, а при тяжких формах крововтрати та виникненні рецидивної в усіх випадках спостерігається дана мікробіологічна картина ($r=0,9$). У групі хворих на сполучену кровоточиву виразку шлунка та ДПК кількість пацієнтів із контамінацією слизової оболонки шлунка даною інфекцією є нижчою – 5 (71,4%) осіб. Кількість хворих, контамінованих *H. pylori* при малій крововтраті становить 4 (80%) випадки, і звертає увагу на себе факт відсутності контамінації слизової оболонки шлунка *H. pylori* у хворих із масивною крововтратою. Цей факт можна пояснити тим, що в групі хворих на сполучену виразку шлунка та ДПК знаходилися пацієнти похилого та старечого віку, і тому виникнення виразкових дефектів можна розглядати як прояв гіпоксично–ішемічних процесів у слизовій оболонці, а не як патологічний процес, що відбувається під специфічним впливом хелікобактерної інфекції.

Таким чином, мікробна контамінація слизової облонки шлунка та ДПК відбувається на тлі запально–атрофічних процесів, сприяючи їх поглибленню та є вагомим щабелем патогенетичного процесу при виникненні кровотечі з виразок шлунка та ДПК. Нами встановлено, що при тяжких формах крововтрати, ендоскопічній картині активної кровотечі та станах нестійкого місцевого гемостазу, обсіменінні періульцерозної ділянки мікроорганізмами типу *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus β-haemoliticus* відбувається значне посилення активності запальних процесів, особливо при виникненні рецидивної кровотечі ($r=0,9$). Для осмислення патогенетичного механізму виникнення рецидивної кровотечі цікавим є дослідження основного прозапального ферменту лімфоцитарно–плазмоцитарної ланки імунної відповіді – індукцибельної NO–синтази саме в періульцерозній ділянці. Результати дослідження активності цього ферменту в слизовій оболонці навколо джерела кровотечі буде наведено в наступному розділі нашої дисертації.

Результати роботи відображені у працях:

1. Трофимов Н. В. Состояние слизистой оболочки гастродуоденальной зоны при кровоточащей язве желудка и 12–перстной кишки / Н. В. Трофимов // Харк. хірург. школа. – 2011. – № 2. – С. 35 – 38.
2. Трофимов Н. В. Изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при наличии язвы, осложненной кровотечением / Н. В. Трофимов, В. П. Крышень // Клін. хірургія. – 2011. – № 7. – С. 8 – 10.
3. Мунтян С. О. Мікробіологічний пейзаж слизової оболонки періульцеральної зони при кровоточивій виразці шлунка та дванадцятипалої кишки / С. О. Мунтян, М. В. Трофімов, В. П. Кришень // Медицина транспорту України. – 2012. – № 1(41). – С. 19 – 23.
4. Kryshen V. The features of histological structure of periulcerosis gastroduodenal bleeding ulcer area / V. Kryshen, N. Trofimov // Eur. Society Surg. 14th Ann. Conf. – Turin, Italy, 2010. – P. 80.

5. Trofimov M. Microbiological landscape and i–NOS level of periulcerosis mucous membrane at patients with bleeding gastro–duodenal ulcer / M. Trofimov, V. Kryshen // Acta Chirurg. Austrica. – 2012. – Vol. 44, Supple. – Vol. 247. – P. 22.

6. Trofimov M. Microbiological landscape and i–NOS level of periulcerosis mucous membrane at patients with bleeding gastro–duodenal ulcer / M. Trofimov, V. Kryshen // XVI Annual Meeting of the European Society of Surgery – Istanbul/Turkey, November 22–24, 2012. – 2012. – P. 56.

7. Пат. 59731 Україна, МПК А61В5/00. Спосіб ендоскопічної діагностики загрози рецидиву шлунково–кишкової кровотечі / М. В. Трофімов, В. П. Кришень; заявник і патентовласник Дніпропетр. мед. акад. – №201013701; Заявл. 18.11.10; Опубл.25.05.11. Бюл. № 10.

РОЗДІЛ 4

ДІАГНОСТИЧНІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ ЗНАЧЕННЯ АКТИВНОСТІ ІНДУЦИБЕЛЬНОЇ NO–СИНТАЗИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ НАВКОЛО ДЖЕРЕЛА КРОВОТЕЧІ ТА РІВНЯ СЕРОТОНІНУ КРОВІ У ХВОРИХ ІЗ ВИРАЗКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ З ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО–КИШКОВОГО ТРАКТУ З ПОГЛЯДУ НА ВИНИКНЕННЯ РЕЦИДИВНОЇ КРОВОТЕЧІ

4.1 Стан активності індуцибельної NO–синтази слизової оболонки періульцерозної зони та її зв'язок з основними клінічними показниками

Нами був проведений аналіз активності і–NOS періульцерозної ділянки у 143 хворих основної групи, під час якого ми встановили підвищену активність і–NOS періульцерозної ділянки в усіх хворих на кровоточиву виразку шлунка та ДПК: кількість хворих на кровоточиву виразку шлунка з такою ознакою складає 53 (54,6%) пацієнти, а у хворих на кровоточиву виразку ДПК виражена активність і–NOS слизової оболонки навколо джерела кровотечі виявлена в 16 (41%) спостереженнях (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Стан активності і–NOS періульцерозної ділянки у хворих основної групи

Нозологічна одиниця	Негативна		Незначна		Помірна		Виражена	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Виразка шлунка	–	–	22	22,7	22	22,7	53	54,7
Виразка ДПК	1	2,6	15	38,5	7	17,9	16	41,0
Виразка шлунка та ДПК	–	–	–	–	–	–	7	–

Встановлено, що у пацієнтів чоловічої статі частіше спостерігається виражена активність і–NOS слизової оболонки періульцерозної зони (рис. 4.1.) – 52 (57,1%) хворих, натомість у жінок цей показник складає 24 (46,2%) випадки.

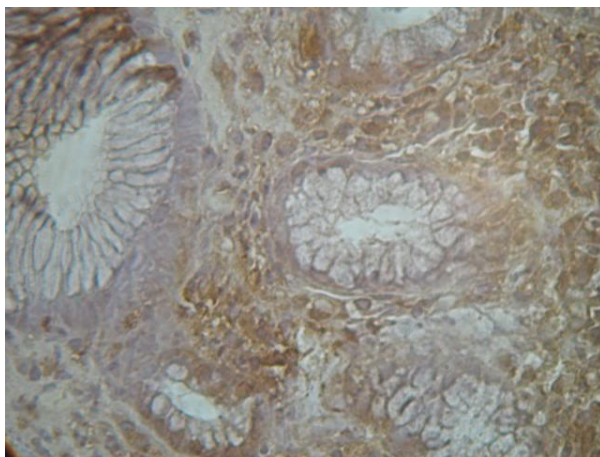


Рис. 4.1. Слизова оболонка періульцерозної ділянки антрального відділу шлунка. Спеціальне імуногістохімічне забарвлення. Виражена активність індукцйбельної NO–синтази. Число імунопозитивних клітин, що забарвлені у коричневий колір, складає більше ніж 50%. Балонна дистрофія антральних залоз із дистрофією їх істмічної ділянки. Візуалізується виражена лейкоцитарна інфільтрація строми ($\times 300$).

При аналізі розподілу активності і–NOS періульцерозної зони залежно від віку пацієнтів виявлено, що зі збільшенням віку стрімко зростає число випадків із вираженою активністю і–NOS періульцерозної зони ($r=0,9$) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Стан активності і–NOS періульцерозної ділянки у хворих основної групи
залежно від вікової категорії**

Активність і–NOS	Вікова категорія									
	молодий		зрілий		похилий		старечий		довгожителі	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Негативна	–	–	1	1,4	–	–	–	–	–	–
Незначна	6	46,2	17	24,6	8	27,6	6	19,4	–	–
Помірна	3	23,1	13	18,8	8	27,6	5	16,1	–	–
Виражена	4	30,8	38	55,1	13	44,8	20	64,5	1	100

Проаналізована залежність числа пацієнтів із вираженою активністю і–NOS у хворих на кровоточиву виразку шлунка при різних ступенях крововтрати. Встановлено, що зі збільшенням ступеня крововтрати спостерігається зростання числа випадків із вираженою активністю і–NOS з 17 (47,2%) при малій крововтраті до 20 (62,5%) пацієнтів при крововтраті IV ступеня ($r=0,9$) (табл. 4.3).

Стан активності і–NOS періульцерозної ділянки у хворих на кровоточиву виразку шлунка залежно від ступеня крововтрати

Активність і–NOS	Ступінь крововтрати							
	мала		середня		велика		масивна	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Незначна	12	33,3	2	15,4	2	12,5	6	18,8
Помірна	7	19,4	5	38,5	4	25,0	6	18,8
Виражена	17	47,2	6	46,2	10	62,5	20	62,5

Аналіз активності і–NOS періульцерозної ділянки при різних розмірах кровоточивого дефекту привів до висновку, що при збільшенні розміру кровоточивої виразки зростає і кількість пацієнтів із вираженою активністю досліджуваного ферменту в слизовій оболонці навколо джерела кровотечі. Так, при розмірі кровоточивої виразки 0,5–0,8 см випадків із вираженою активністю і–NOS виявлено не було. При збільшенні розміру виразки з 0,8–1 до 2–3 см кількість означених випадків зростає з 9 (42,9%) до 10 (71,4%) пацієнтів. При гігантських виразках розміром 3–5 см і більше кількість хворих із вираженою активністю і–NOS складає 3 (88,9%) спостереження ($r=0,9$) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Стан активності і–NOS періульцерозної ділянки у хворих на кровоточиву виразку шлунка залежно від величини виразкового дефекта

Активність і–NOS	Величина виразкового дефекту, см							
	0,5–0,8		1–1,5		3–5		більше 5	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Незначна	1	50	3	15	2	14,3	–	–
Помірна	1	50	6	30	2	14,3	2	11,1
Виражена	–	–	11	55	10	71,4	8	88,9

Аналіз розподілу випадків із різною активністю і–NOS періульцерозної зони залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу у хворих на кровоточиву виразку шлунка продемонстрував наступну картину. У разі активної струменевої кровотечі (F1a) виникає найвища кількість випадків із вираженою

активністю i-NOS – 17 (63%) пацієнтів. При станах нестійкого місцевого гемостазу (FIIa та FIIb) відбувається зниження числа означених випадків відповідно до 14 (41,2%) та 13 (61,9%) пацієнтів ($r=-0,7$). У разі ендоскопічної відсутності ознак кровотечі (FIII) виявлена найнижча кількість спостережень – 2 (12,5%) випадки (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Стан активності i-NOS періульцерозної ділянки у хворих на кровоточиву виразку шлунка залежно від стану місцевого гемостазу

Активність i-NOS	Стан місцевого ендоскопічного гемостазу									
	FIA		FIIA		FIIb		FIIC		FIII	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Незначна	3	11,1	7	20,6	7	20,6	2	50	6	37,5
Помірна	1	3,7	13	38,2	5	23,8	1	25	2	12,5
Виражена	17	63	14	41,2	13	61,9	1	25	8	50

При аналізі залежності розподілу випадків із різною активністю i-NOS періульцерозної зони в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка встановлено, що при виникненні рецидивної кровотечі в усіх випадках спостерігається виражена її активність в слизовій оболонці навколо джерела кровотечі.

Порівняння залежності числа випадків із вираженою активністю i-NOS слизової періульцерозної зони при різній активності запальних процесів у слизовій оболонці шлунка у зазначеній категорії хворих, виявило пряму лінійну залежність між ступенем запальних змін у слизовій оболонці шлунка та активністю i-NOS в періульцерозній ділянці ($r=0,8$). У разі незначної активності означеного ферменту випадків із запаленням IV ступеня взагалі не виявлено, а кількість хворих із запальними змінами III ступеня становить 3 (13,6%) випадки. Натомість у разі помірної активності i-NOS навколо джерела кровотечі кількість спостережень із запаленням IV ступеня складає вже 11 (50%) хворих, а при вираженій активності i-NOS в періульцерозній ділянці кількість пацієнтів із означеними запальними змінами зростає до 36 (67,9%) спостережень (табл. 4.6).

Стан активності i-NOS періульцерозної ділянки у хворих на кровоточиву виразку шлунка залежно від характеру запальних змін слизової оболонки шлунка

Активність i-NOS	Характер запальних змін слизової оболонки шлунка							
	ступінь I		ступінь II		ступінь III		ступінь IV	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Незначна	3	13,6	157	68,3	3	13,6	–	–
Помірна	1	4,5	6	27,3	4	18,2	11	50
Виражена	–	–	7	13,2	10	18,9	36	67,9

При аналізі залежності атрофічних явищ у слизовій оболонці шлунка при різних станах активності i-NOS слизової оболонки в означеній категорії хворих встановлено, що зі зростанням активності означеного ферменту зростає частка хворих із вираженою атрофією слизової оболонки ($r=0,9$) (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Стан активності i-NOS періульцерозної ділянки у хворих на кровоточиву виразку шлунка залежно від характеру атрофічних змін слизової оболонки шлунка

Активність i-NOS	Характер атрофічних змін слизової оболонки шлунка							
	стадія I		стадія II		стадія III		стадія IV	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Незначна	4	18,2	5	22,7	4	18,2	5	22,7
Помірна	2	9,1	12	54,5	4	18,2	3	13,6
Виражена	10	18,9	12	22,6	9	17	18	34

При аналізі розподілу випадків із явищами кишкової метаплазії слизової оболонки антрального відділу шлунка при різних станах активності i-NOS періульцерозної зони спостерігається зростання числа означених випадків із 8 (36,4%) при незначній активності i-NOS до 35 (66%) пацієнтів при вираженій її активності ($r=0,9$) (рис. 4.2).

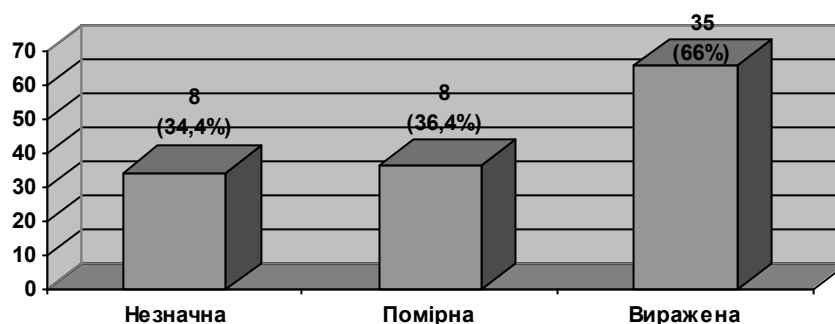


Рис. 4.2. Розподіл випадків із явищами кишкової метаплазії при різних станах активності i-NOS періульцерозної ділянки у хворих на кровоточиву виразку шлунка (%).

Нами проаналізована залежність числа випадків із гіперплазією G-клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка при різних станах активності i-NOS періульцерозної ділянки в зазначеній категорії хворих. Встановлено, що при зростанні активності i-NOS навколо джерела кровотечі спостерігається зростання числа випадків із гіперплазією G-клітин. Так, при незначній активності i-NOS кількість випадків із гіперплазією G-клітин становить 4 (18,2%) спостереження, при помірній активності означена гістологічна картина виявлена у 7 (31,8%) випадках, а при вираженій активності i-NOS гіперплазія G-клітин встановлена у 31 (58,5%) пацієнта ($r=0,99$) (рис. 4.3).

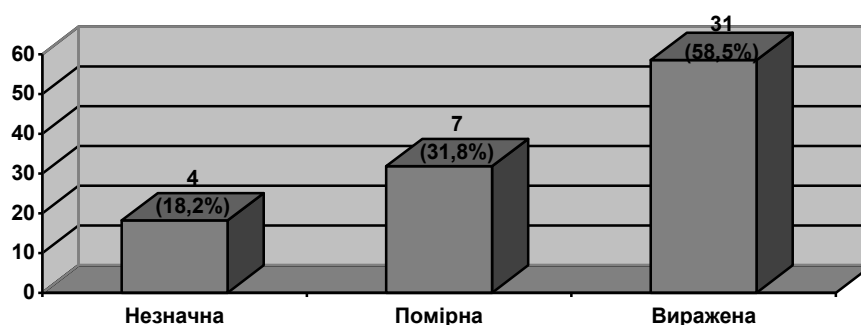


Рис. 4.3. Кількість випадків із гіперплазією G-клітин при різній активності i-NOS періульцерозної ділянки у хворих на кровоточиву виразку шлунка (%).

Також ми поставили собі за мету з'ясувати залежність активності і–NOS періульцерозної ділянки від характеру мікробного обсіменіння слизової навколо джерела кровотечі. Спостерігається зростання числа випадків обсіменіння періульцерозної ділянки патогенною мікрофлорою з витісненням сапрофітної при збільшенні активності і–NOS слизової оболонки навколо кровоточивої виразки. Так, при вираженій активності і–NOS в періульцерозній зоні кількість випадків обсіменіння даної ділянки *Streptococcus β–haemoliticus* та *Klebsiella pneumoniae* відповідно складає 7 (31,8%) та 8 (36,4%) хворих ($r=0,99$) (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Стан активності і–NOS періульцерозної ділянки у хворих на кровоточиву виразку шлунка залежно від мікробної контамінації

Характер мікробного пейзажу	Активність і–NOS					
	незначна		помірна		виражена	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Enterococcus</i>	11	20,8	3	13,6	1	4,5
<i>Klebsiella</i>	17	32,1	7	31,8	8	36,4
<i>Micrococcus</i>	–	–	–	–	1	4,5
<i>Pseudomonas</i>	1	1,9	1	4,5	1	4,5
<i>E.coli</i>	4	7,5	3	13,6	3	13,6
<i>Streptococcus β–haemoliticus</i>	11	20,8	6	27,3	7	31,8
<i>Candida Albicans</i>	2	3,8	1	4,5	0	–
Посів зростання не дав	3	5,7	1	4,5	1	4,5
<i>Proteus vulgaris</i>	3	5,7	–	–	–	–
<i>Lactobacillus</i>	1	1,5	–	–	–	–

Ми провели аналіз розподілу випадків із різною активністю і–NOS слизової оболонки періульцерозної зони у пацієнтів на кровоточиву виразку ДПК та аналіз випадків із вираженою активністю і–NOS залежно від ступеня крововтрати. Спостерігається картина, подібна до розподілу випадків із вираженою активністю і–NOS в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка, але ступінь активності досліджуваного фермента значно нижчий.

Аналіз розподілу хворих із різною активністю і–NOS слизової оболонки навколо джерела кровотечі при різному розмірі кровоточивого дефекту у хворих на виразку ДПК засвідчив, що аналогічно до даних групи хворих на виразку

шлунка у ньому спостерігається зростання частки випадків із вираженою активністю і–NOS при збільшенні розміру кровоточивої виразки ($r=0,6$). Звертає увагу на себе той факт, що саме при цих розмірах кровоточивих дефектів спостерігався найбільший відсоток випадків, ускладнених розвитком рецидивної кровотечі, про що було зазначено у попередніх розділах дисертаційної роботи. Втім, факт різкого зниження активності і–NOS при велетенських виразках ДПК можна пояснити тим, що в цих випадках розвиваються значні рубцеві та фіброзні зміни в стінці органу, що утруднює кровопостачання та лейкоцитарну інфільтрацію, а саме: за допомогою цитокінів лімфоцитів відбувається активація і–NOS (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Стан активності і–NOS періульцерозної ділянки у хворих на кровоточиву виразку ДПК залежно від величини виразкового дефекта

Активність і–NOS	Величина виразкового дефекту, см							
	0,5–0,8		1–1,5		2–3		3–5	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Негативна	–	–	1	9,1	–	–	–	–
Незначна	1	10	3	27,3	1	50	–	–
Помірна	–	–	3	27,3	–	–	1	100
Виражена	–	–	4	36,4	1	50	–	–

Порівняння випадків захворювання із різною активністю і–NOS періульцерозної зони в зазначеній категорії хворих залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу продемонструвало, що найбільша кількість пацієнтів із вираженою активністю і–NOS періульцерозної зони встановлена у випадках активної струменевої кровотечі (FІа) – 8 (72,7%) хворих (табл. 4.10).

У разі виникнення рецидивної кровотечі кількість хворих досліджуваної групи з вираженою активністю і–NOS слизової оболонки періульцерозної зони складає 4 (66,7%) випадки. Визначення ризику виникнення рецидивної кровотечі при кровоточивій виразці шлунка та ДПК знайшло своє відображення в деклараційному патенті України № 01023700 від 25.05.11 “Спосіб визначення рецидиву шлунково–кишкової кровотечі”.

Стан активності і-NOS періульцерозної ділянки у хворих на кровоточиву виразку ДПК залежно від стану місцевого гемостазу

Активність і-NOS	Стан місцевого ендоскопічного гемостазу							
	F IA		F IIA		F IIB		F III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Негативна	–	–	1	9,1	–	–	–	–
Незначна	1	9,1	5	45,5	3	30	3	75
Помірна	2	18,2	2	36,6	1	10	0	–
Виражена	8	72,7	1	9,1	6	60	1	25

Для відтворення способу відбирають біоптати в періульцерозних ділянках на відстані 1,0–1,5 см від краю кровоточивого дефекту слизової оболонки шлунка або ДПК, проводять їх імуногістохімічне дослідження для виявлення імунопозитивних клітин, що містять активну і-NOS. При цьому встановлюють високий ризик рецидиву кровотечі, якщо виявляють більше 5 клітин у полі зору мікроскопу, забарвлених у синій колір, у пробах біоптатів тканин слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки.

Було також проаналізовано розподіл активності і-NOS періульцерозної ділянки слизової оболонки у хворих на кровоточиву виразку ДПК залежно від активності запальних змін у слизовій оболонці шлунка. Встановлений факт зростання числа випадків із вираженими запальними змінами (ступінь III–IV) з 5 (33,3%) при незначній активності і-NOS до 10 (62,6%) при вираженій її активності. При негативній активності і-NOS в періульцерозній зоні виявлено помірне запалення (ступінь II) в слизовій оболонці шлунка ($r=0,7$) (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Стан активності і-NOS періульцерозної ділянки у хворих на кровоточиву виразку ДПК залежно від характеру запальних змін слизової оболонки шлунка

Активність і-NOS	Характер запальних змін слизової оболонки шлунка							
	ступінь I		ступінь II		ступінь III		ступінь IV	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Негативна	–	–	1	100	–	–	–	–
Незначна	1	6,7	9	60	2	13,3	3	20
Помірна	1	14,3	1	14,3	3	42,8	2	28,6
Виражена	–	–	6	37,5	1	6,3	9	56,3

Аналізуючи розподіл випадків із вираженими атрофічними явищами (стадія III–IV) при різних станах активності і–NOS навколо джерела кровотечі у хворих на кровоточиву виразку ДПК, ми встановили, що тільки при вираженій її активності в слизовій оболонці шлунка в 6 (37,6%) випадках спостерігаються означені атрофічні зміни. Серед найбільших морфологічних змін при незначній та помірній активності і–NOS була атрофія II стадії (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Стан активності і–NOS періульцерозної ділянки у хворих на кровоточиву виразку ДПК залежно від характеру атрофічних змін слизової оболонки шлунка

Активність і–NOS	Характер атрофічних змін слизової оболонки шлунка							
	стадія I		стадія II		стадія III		стадія IV	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Негативна	1	100	–	–	–	–	–	–
Незначна	3	20	5	33,3	–	–	–	–
Помірна	–	–	5	71,4	–	–	–	–
Виражена	7	43,8	2	12,5	5	31,3	1	6,3

При аналізі залежності морфологічних змін у слизовій оболонці ДПК при різній активності і–NOS слизової оболонки періульцерозної зони встановлено, що із зростанням активності зазначеного ферменту зростає кількість випадків із вираженою лімфоплазмоцитарною інфільтрацією слизової оболонки та явищами шлункової метаплазії епітелію слизової оболонки ДПК. При вираженій активності і–NOS періульцерозної зони лімфоплазмоцитарна інфільтрація строми слизової оболонки виявлена у переважній більшості 6 (37,5%) пацієнтів ($r=0,6$) (табл. 4.13).

Проведений аналіз розподілу випадків із гіперплазією G–клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка при різних станах активності і–NOS слизової оболонки періульцерозної зони в досліджуваній категорії хворих установив зростання числа випадків із гіперплазією G–клітин при збільшенні активності і–NOS в періульцерозній зоні ($r=0,99$).

Стан активності і–NOS періульцерозної ділянки у хворих на кровоточиву виразку ДПК залежно від характеру патоморфологічних змін слизової оболонки ДПК

Активність і–NOS	Характер патоморфологічних змін слизової оболонки ДПК					
	парціальна атрофія		шлункова метаплазія		лімфоплазмоцитарна інфільтрація	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Негативна	1	100	–	–	–	–
Незначна	6	40,0	4	26,7	5	33,3
Помірна	1	14,3	6	85,7	0	–
Виражена	7	43,8	3	18,8	6	37,5

Так, при незначній активності досліджуваного ферменту означені морфологічні зміни виявлені в 4 (26,7%) спостереженнях, у разі помірної активності і–NOS гіперплазія G–клітин встановлена у 3 (42,9%) пацієнтів і при вираженій її активності означені зміни спостерігались у 10 (62,5%) хворих. При негативній активності і–NOS явищ гіперплазії G–клітин у слизовій антрального відділу шлунка виявлено не було (рис. 4.4).

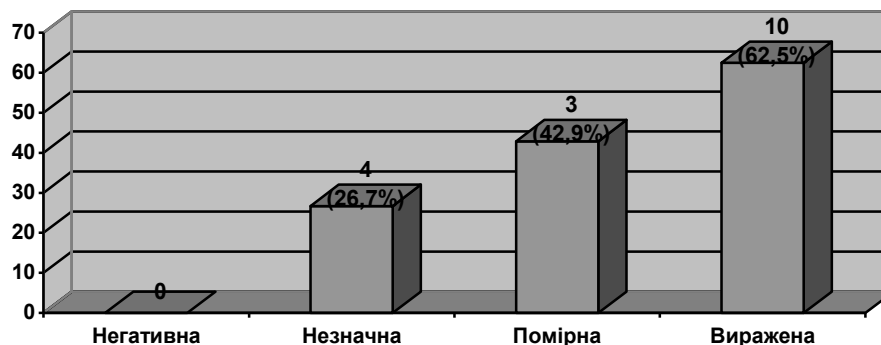


Рис. 4.4. Кількість випадків із гіперплазією G–клітин при різній активності і–NOS періульцерозної ділянки у хворих на кровоточиву виразку ДПК (%).

Порівняння показників мікробного обсіменіння періульцерозної зони при різній активності і–NOS в хворих на кровоточиву виразку ДПК виявило таку ж картину, що і в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка: зростання числа

випадків обсіменіння означеної ділянки патогенними мікроорганізмами з домінуванням *Streptococcus β-haemoliticus* і *Klebsiella pneumoniae* та витісненням сапрофітної мікрофлори при збільшенні активності і-NOS. При вираженій активності кількість означених випадків складає відповідно 8 (50%) та 4 (25%) пацієнти ($r=0,7$). Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 4.14.

Таблиця 4.14

Стан активності і-NOS періульцерозної ділянки у хворих на кровоточиву виразку ДПК залежно від мікробної контамінації

Характер мікробного пейзажу	Активність і-NOS					
	незначна		помірна		виражена	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Enterococcus</i>	1	6,7	1	14,3	1	6,3
<i>Klebsiella</i>	1	6,7	3	42,9	4	25
<i>Micrococcus</i>	1	6,7	0	–	1	6,3
<i>Pseudomonas</i>	1	6,7	0	–	–	–
<i>E.coli</i>	0	–	0	–	2	12,5
<i>Streptococcus β-haemoliticus</i>	5	33,3	1	14,3	8	50
<i>Candida Albicans</i>	1	6,7	2	28,6	–	–
Посів зростання не дав	4	26,7	0	–	–	–
<i>Proteus vulgaris</i>	0	–	0	–	–	–
Анаероби	1	6,7	0	–	–	–

Враховуючи попередні дані про мікробну контамінацію слизової оболонки та пов'язану з нею атрофію, можна говорити про захисну роль і-NOS, яка бере участь в формуванні місцевого імунітету та створює антимікробні можливості слизової оболонки шляхом кисневого “вибуху” макрофагів. Одним із важливих факторів впливу на функціональну активність шлунково-кишкового тракту є продукування гормонів ендокринними клітинами, тому повну картину неможливо уявити без дослідження дифузної ендокринної системи слизової оболонки шлунка та ДПК. У наступному підрозділі ми представляємо характеристику функціонального стану означеної гастродуоденальної ділянки.

4.2 Стан активності ендокринної системи слизової оболонки шлунка та ДПК та її зв'язок з основними клінічними показниками

Гастродуоденальна ділянка травної системи, за даними вітчизняних та закордонних авторів, є потужним ендокринним органом, що впливає на діяльність всього шлунково–кишкового тракту. Це своєрідний “мотор травної системи”. Серотонін – гормон, який продукується ендокринними клітинами гастродуоденальної зони та кишечника безпосередньо, шляхом впливу на серотонінові рецептори клітин, та опосередковано, стимулюванням синтезу інших гормонів шлунково–кишкового тракту. Нами проведено дослідження динаміки рівня серотоніну сироватки крові у хворих основної групи. В якості контролю використовувалися показники рівня серотоніну групи пацієнтів – хворих на виразкову хворобу шлунка та ДПК без ознак кровотечі, яка за віком, статтю, методикою визначення показнику була подібною до досліджуваної групи.

При аналізі динаміки рівня серотоніну сироватки крові в усіх пацієнтів спостерігається значне загальне його підвищення на третю добу з $0,03$ до $5,58$ мкмоль/л ($p < 0,01$). При аналізі динаміки рівня серотоніну по групах найбільше його зростання спостерігається в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка – з $(0,04 \pm 0,15)$ до $(7,87 \pm 1,23)$ мкмоль/л ($p < 0,01$) (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Рівень серотоніну сироватки крові у хворих досліджуваної групи

Досліджувана група	Рівень серотоніну ($M \pm m$) мкмоль/мл		Контроль
	вихідний рівень	рівень на III добу лікування	
Виразка шлунка (n=97)	$0,4 \pm 0,015$ $p_k < 0,01$	$7,7 \pm 1,23$ $p_k < 0,01$, $p_l < 0,05$	$1,14 \pm 0,05$
Виразка ДПК (n=39)	$0,1 \pm 0,003$ $p_k < 0,01$	$0,8 \pm 0,01$ $p_k < 0,05$, $p_l < 0,01$	
Виразка шлунка та ДПК (n=7)	$0,2 \pm 0,02$ $p_k < 0,01$	$0,72 \pm 0,04$ $p_k < 0,05$, $p_l < 0,01$	

Примітка: p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

При аналізі динаміки рівня серотоніну залежно від віку хворих спостерігається найбільше його зростання у хворих зрілого віку (35–60 років) з $(0,03 \pm 0,01)$ до $(10,4 \pm 1,7)$ мкмоль/л ($p < 0,01$) при зниженні динаміки у осіб похилого (61–74) та старечого (75–90 років) віку з $(0,03 \pm 0,01)$ до $(0,16 \pm 0,2)$ мкмоль/л ($p < 0,01$) та $(0,04 \pm 0,03)$ до $(0,06 \pm 0,02)$ мкмоль/л ($p < 0,05$) відповідно. При аналізі динаміки досліджуваного показника залежно від статі хворого виявлено, що його найбільше зростання спостерігається у пацієнтів жіночої статі з $(0,03 \pm 0,02)$ до $(15,6 \pm 2,9)$ мкмоль/л ($p < 0,01$) при динаміці у чоловіків з $(0,03 \pm 0,01)$ до $(0,12 \pm 0,1)$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Проведений аналіз динаміки рівня серотоніну сироватки крові залежно від ступеня крововтрати зафіксував зростання досліджуваного показника зі зростанням ступеня крововтрати у хворих усіх груп, але найбільше це виражено у групі хворих на кровоточиву виразку шлунка – з $(0,031 \pm 0,01)$ до $(4,3 \pm 4,8)$ мкмоль/л при великій крововтраті ($p < 0,01$). У групі хворих на кровоточиву виразку ДПК та комбіновану виразку шлунка та ДПК також спостерігається зростання рівня серотоніну зі збільшенням ступеня крововтрати, хоча не таке значуще – з $(0,37 \pm 0,05)$ до $(0,53 \pm 0,07)$ мкмоль/л при середній крововтраті ($p < 0,05$) і з $(0,01 \pm 0,003)$ до $(0,1 \pm 0,08)$ мкмоль/л ($p < 0,05$) при масивній крововтраті (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

Рівень серотоніну сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку шлунка при різних ступенях крововтрати

Ступінь крововтрати	Рівень серотоніну ($M \pm m$) мкмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
Мала (n=35)	$0,02 \pm 0,01$ $p_k < 0,01$	$0,3 \pm 0,09$ $p_k < 0,01$, $p_I < 0,05$	1,14 ± 0,05
Середня (n=13)	$0,11 \pm 0,05$ $p_k < 0,01$	$0,14 \pm 0,07$ $p_k > 0,01$, $p_I < 0,05$	
Велика (n=16)	$0,031 \pm 0,01$ $p_k < 0,01$	$4,3 \pm 4,8$ $p_k < 0,01$, $p_I < 0,01$	
Масивна (n=7)	$0,01 \pm 0,003$ $p_k < 0,01$	$0,1 \pm 0,08$ $p_k < 0,01$, $p_I < 0,01$	

Примітка: p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_I – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

При крововтраті серотонін, шляхом стимуляції специфічних серотонінових рецепторів гепатоцитів, посилює синтез факторів згортання крові. Також при масивній крововтраті відбувається виділення значної кількості крові в просвіт шлунково–кишкового тракту, що стимулює значний синтез серотоніну і призводить до прискорення евакуації крові з просвіту травного тракту.

Нами проаналізована залежність динаміки серотоніну сироватки крові від розміру виразкового дефекту. У групі хворих на кровоточиву виразку шлунка найбільший підйом рівня серотоніну виявлений при розмірі кровоточивої виразки більше 5 см і більше – з $(0,04 \pm 0,02)$ до $(0,16 \pm 0,21)$ мкмоль/л ($p < 0,01$). У групі хворих на кровоточиву виразку ДПК найбільший приріст досліджуваного показника виявлений при розмірі дефекту 1–1,5 см відповідно з $(0,02 \pm 0,01)$ до $(0,23 \pm 0,02)$ мкмоль/л ($p < 0,01$) та $(0,03 \pm 0,01)$ до $(0,09 \pm 0,02)$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

Аналіз динаміки рівня серотоніну сироватки крові залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу зафіксував, що найбільше зростання досліджуваного показника спостерігається в усіх групах у випадках нестійкого місцевого гемостазу з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі (FIIa), а найменше – у випадках відсутності ознак кровотечі (FIII). У групі хворих на кровоточиву виразку шлунка ці показники найбільш значущі і складають $(0,35 \pm 0,02)$ мкмоль/л при надходженні хворого до стаціонару і $8,65$ мкмоль/л ($p < 0,01$) на третю добу лікування (табл. 4.17).

Таблиця 4.17

Рівень серотоніну сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку шлунка при різних станах місцевого ендоскопічного гемостазу

Стан місцевого гемостазу	Рівень серотоніну ($M \pm m$) мкмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
FI (n=22)	$0,4 \pm 0,05$ $p_k < 0,01$	$0,26 \pm 0,04$ $p_k < 0,01$, $p_I < 0,05$	1,14 ± 0,05
FIIa (n=34)	$0,35 \pm 0,02$ $p_k < 0,01$	$8,65$ $p_k < 0,01$, $p_I < 0,05$	
FIIb (n=21)	$0,2 \pm 0,03$ $p_k < 0,01$	$0,42 \pm 0,02$ $p_k < 0,01$, $p_I < 0,05$	
FIIc (n=4)	$0,2 \pm 0,05$ $p_k < 0,01$	$0,36 \pm 0,01$ $p_k < 0,01$, $p_I < 0,05$	
FIII (n=16)	$0,4 \pm 0,07$ $p_k < 0,01$	$0,5 \pm 0,16$ $p_k < 0,01$, $p_I > 0,05$	

Примітка: p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_I – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Серотонін бере активну участь у процесах гемостазу: підвищує функціональну активність тромбоцитів та здатність їх до агрегації і утворення тромбів. Тобто, виділення серотоніну ураженими тканинами є одним із механізмів локального гемостазу. Тому у випадках нестійкого місцевого гемостазу з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі відбувається значне посилення синтезу серотоніну з метою створення надійного тромбу в ураженій судині. Водночас, збільшення синтезу серотоніну призводить до посилення секреторної активності парієтальних клітин залоз шлунка і зниження рН шлункового соку, що може бути певним дестабілізуючим чинником.

Цікавим є факт дослідження у хворих основної групи динаміки рівня серотоніну сироватки крові в разі виникнення рецидиву кровотечі. Спостерігається зростання рівня серотоніну сироватки крові в зазначених випадках, особливо у хворих на кровоточиву виразку шлунка – з $(0,42 \pm 0,6)$ до $(9,2 \pm 3,6)$ мкмоль/л ($p < 0,01$) (табл. 4.18).

Таблиця 4.18

Рівень серотоніну сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку шлунка та ДПК при виникненні рецидивної кровотечі

Рецидив кровотечі	Рівень серотоніну (M±m) мкмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
Виразка шлунка (n=8)	0,42±0,6 $p_k < 0,01$	9,2±3,6 $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$	1,14±0,05
Виразка ДПК (n=6)	0,31±0,02 $p_k < 0,01$	1,68±0,6 $p_k > 0,05$, $p_l < 0,01$	

Примітка: p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

У процесі нашого дослідження було проведено аналіз динаміки рівня серотоніну сироватки крові залежно від характеру мікробіологічного пейзажу періульцерозної ділянки. Встановлено, що найбільший приріст рівня серотоніну спостерігається у випадках обсіменіння періульцерозної ділянки умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою з домінуванням *Streptococcus β-haemoliticus* $(0,34 \pm 0,01)$ до $(10,42 \pm 1,08)$ мкмоль/л ($p < 0,05$), *Prouteus vulgaris* $(0,03 \pm 0,05)$ до $(0,18 \pm 0,06)$ мкмоль/л ($p < 0,05$) та *Klebsiella pneumoniae* $(0,034 \pm$

0,03) до $(0,04 \pm 1,05)$ мкмоль/л ($p < 0,05$). У випадках обсіменіння періульцерозної ділянки сапрофітною флорою або при відсутності культивації колоній значної динаміки не спостерігалось. Це може бути пов'язано з тим, що серотонін відіграє роль ростового фактора для багатьох видів сапрофітних мікроорганізмів. При витісненні сапрофітної флори патогенними мікроорганізмами відбувається посилення синтезу серотоніну для своєрідного “вирівнювання” мікробіологічного пейзажу і створення умов для домінування симбіотичної мікрофлори.

Аналіз рівня серотоніну сироватки крові залежно від активності і-NOS періульцерозної області засвідчив, що у випадках вираженої активності і-NOS у хворих усіх груп спостерігається зростання рівня серотоніну. Найбільш показовим це зростання є в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка. У випадках незначної активності і-NOS спостерігається зростання рівня серотоніну з $(0,03 \pm 0,01)$ до $(0,5 \pm 0,07)$ мкмоль/л ($p < 0,01$), а у випадках вираженої активності рівень серотоніну зростає з $(0,05 \pm 0,03)$ мкмоль/л при надходженні до стаціонару до $(22,67 \pm 5,12)$ мкмоль/л ($p < 0,01$) на третю добу лікування (табл. 4.19).

Таблиця 4.19

Рівень серотоніну сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку шлунка при різній активності і-NOS періульцерозної ділянки

Активність і-NOS	Рівень серотоніну ($M \pm m$) мкмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
Незначна (n=22)	$0,03 \pm 0,01$ $p_k < 0,01$	$0,5 \pm 0,07$ $p_k < 0,01$, $p_l > 0,01$	1,14 ± 0,05
Помірна (n=22)	$0,05 \pm 0,02$ $p_k < 0,01$	$0,86 \pm 0,3$ $p_k < 0,05$, $p_l < 0,01$	
Виражена (n=52)	$0,05 \pm 0,03$ $p_k < 0,01$	$22,67 \pm 5,12$ $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

У групі хворих на кровоточиву дуоденальну виразку ця динаміка також простежується, але вона не так виражена, як у попередній групі (табл. 4.20).

Це можна пояснити тим, що серотонін посилює проникність судин, підвищує хемотаксис та міграцію лейкоцитів до вогнища ураження, стимулює дегрануляцію тучних клітин та звільнення інших медіаторів запалення, що, в

свою чергу, призводить до небажаного збільшення кровонаповнення періульцерозної ділянки.

Таблиця 4.20

Рівень серотоніну сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку ДПК при різній активності і-NOS періульцерозної ділянки

Активність і-NOS	Рівень серотоніну (M±m) мкмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
Незначна (n=16)	0,03±0,007 p _k <0,01	0,4±0,03 p _k <0,05, p _I <0,05	1,14±0,05
Помірна (n=8)	0,07±0,001 p _k <0,01	0,5 0,03 p _k <0,05, p _I >0,05	
Виражена (n=16)	0,3±0,01 p _k <0,01	0,7± 0,2 p _k >0,05, p _I <0,01	

Примітка: p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_I – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Нами був проведений аналіз залежності рівня серотоніну сироватки крові від активності запально-атрофічних процесів слизової оболонки гастродуоденальної зони. Спостерігається майже лінійне зростання рівня досліджуваного показника при збільшенні ступеня (запалення) та стадії (атрофії) слизової оболонки в усіх пацієнтів, що особливо виражене у хворих на кровоточиву виразку шлунка. Так, при II ступені запалення спостерігається динаміка рівня серотоніну з (0,04 ± 0,02) до (0,03 ± 0,2) мкмоль/л (p>0,05), при III ступені – з (0,05 ± 0,01) до (0,06 ± 0,006) мкмоль/л (p<0,05) та при IV ступені відбувається зростання з (0,3 ± 0,001) до (6,7 ± 1,2) мкмоль/л (p<0,01) на третю добу перебування хворого в стаціонарі (табл. 4.21).

Таблиця 4.21

Рівень серотоніну сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку шлунка при різній активності запальних процесів у слизовій оболонці шлунка

Активність запальних процесів	Рівень серотоніну (M±m) мкмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
Ступінь I (n=5)	0,04±0,02 p _k <0,01	0,05±0,02 p _k <0,01, p _I >0,05	1,14±0,05
Ступінь II (n=28)	0,04±0,02 p _k <0,01	0,03±0,02 p _k <0,01, p _I >0,01	
Ступінь III (n=17)	0,05±0,01 p _k <0,01	0,06± 0,006 p _k >0,05, p _I <0,01	
Ступінь IV (n=46)	0,03±0,001 p _k <0,01	6,7±1,2 p _k >0,01, p _I <0,05	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_I – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

При аналізі динаміки рівня серотоніну залежно від стадії (атрофії) слизової оболонки гастродуоденальної зони спостерігається картина, яка подібна до попередньої групи (табл. 4.22).

Таблиця 4.22

Рівень серотоніну сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку шлунка при різній активності атрофічних процесів в слизовій оболонці шлунка

Активність атрофічних процесів	Рівень серотоніну ($M \pm m$) мкмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
Стадія 0 (n=9)	0,07±0,03 $p_k < 0,01$	0,05±0,02 $p_k < 0,01, p_r > 0,05$	1,14±0,05
Стадія I (n=16)	0,06±0,04 $p_k < 0,01$	0,05±0,02 $p_k < 0,01, p_r > 0,05$	
Стадія II (n=29)	0,05±0,02 $p_k < 0,01$	0,04±0,02 $p_k < 0,01, p_r > 0,05$	
Стадія III (n=17)	0,02±0,02 $p_k < 0,01$	0,06±0,02 $p_k < 0,01, p_r < 0,05$	
Стадія IV (n=26)	0,04±0,02 $p_k < 0,01$	8,82±1,83 $p_k < 0,01, p_r < 0,01$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_r – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Проведений аналіз динаміки рівня серотоніну сироватки крові у хворих основної групи залежно від стану G-клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка. Спостерігається підвищення рівня досліджуваного показника на третю добу лікування в усіх групах хворих, особливо у хворих на кровоточиву виразку шлунка з $(0,04 \pm 0,02)$ до $(15,1 \pm 2,9)$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

Нами проаналізована динаміка рівня серотоніну сироватки крові залежно від наявності в слизовій оболонці шлунка явищ кишкової метаплазії в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка. У разі виявлення в слизовій оболонці шлунка явищ кишкової метаплазії спостерігається зростання рівня серотоніну сироватки крові з $(0,04 \pm 0,01)$ до $(1,1 \pm 0,9)$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

У групі хворих на кровоточиву виразку ДПК був проведений аналіз залежності динаміки рівня серотоніну сироватки крові від стану лімфоплазмоцитарної інфільтрації слизової оболонки ДПК. У разі означеної гістологічної картини спостерігається зростання рівня досліджуваного показника з $(0,02 \pm 0,01)$ до $(0,2 \pm 0,2)$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

Вперше в роботі встановлене достовірне зростання рівня серотоніну сироватки крові в динаміці при ускладненому перебігу захворювання, тяжкому ступені крововтрати, ендоскопічній картині активної кровотечі та дефектах значних розмірів, що корелює з рівнем активності і-NOS періульцерозної ділянки. Проведення вищезазначених досліджень є тривалим і досить дороговартісним процесом, а в клінічних умовах невідкладного стану результат повинен надходити в більш стислий термін. Тому нами було ухвалено рішення про дослідження стану динаміки стабільних метаболітів оксиду азоту сироватки крові. Цей показник чітко корелює з рівнем активності і-NOS, і його дослідження можна виконати протягом 12 год без залучення складної апаратури в умовах будь-якої лікувальної установи. Стабільні метаболіти оксиду є продуктом метаболізму молекули NO, яка є дуже нестійкою і розкладається протягом декількох секунд, але призводить до значного вазодилатаційного ефекту. Ізольоване дослідження динаміки тільки стабільних метаболітів NO не дає можливості повною мірою відобразити усю патогенетичну картину за відсутності даних про пресорну ланку. Ці дані динаміки рівня катехоламінів та їх метаболічних попередників представлені нами в наступному розділі дисертаційної роботи.

Результати роботи відображені в працях:

1. Трофимов Н. В. Динамика уровня серотонина сыворотки крови больных кровоточащей язвой желудка и двенадцатиперстной кишки / Н. В. Трофимов // Медицина в Кузбассе. – 2015. – ТХІV, №1. – С. 40 – 44.
2. Трофимов Н. В. Уровень активности индуцибельной NO-синтазы слизистой оболочки антрального отдела желудка при кровоточащей язве желудка и двенадцатиперстной кишки / Н. В. Трофимов // Укр. журн. хирургии. – 2011. – № 6(15). – С. 69 – 72.
3. Трофимов Н. В. Состояние активности индуцибельной NO-синтазы слизистой оболочки гастродуоденальной зоны при кровоточащей язве желудка и 12-перстной кишки / Н. В. Трофимов, В. П. Крышень, А. В. Желтяков // Укр. журн. малоінвазив. та ендоск. хірургії. – 2011. – № 3. – С. 37 – 38.

4. Крышень В. П. Изменение активности индуцибельной NO–синтазы періульцерозной зоны у больных с кровоточащими гастродуоденальными язвами / В. П. Крышень, Н. В. Трофімов // Хірургія України. – 2012. – № 4. – С. 17 – 20.

5. Трофімов М. В. Прогнозування перебігу виразкової хвороби, ускладненої шлунково–кишковою кровотечею / М. В. Трофімов // Клін. хірургія. – 2014. – № 1. – С. 5 – 8.

6. Kryshen V. Inducible NO–synthesis activity at the bleeding gastro–duodenal ulcer / V. Kryshen, N. Trofimov // European Society of Surgery, 15th Annual Conference. – Krakow, Poland. – 2011. – P. 10.

7. Kryshen V. The value of i–NOS level of periulcerosis mucous membrane at patients with bleeding gastro–duodenal ulcer / V. Kryshen, M. Trofimov // Acta Chirurgica Austriaca. – Vol. 44 – Supplement Nr. – 247. – Abstracts. – 2012. – P. 23.

8. Kryshen V. The value of i–NOS level of periulcerosis mucous membrane at patients with bleeding gastro–duodenal ulcer / V. Kryshen, M. Trofimov // XVI Annual Meeting of the European Society of Surgery – Istanbul/Turkey, November 22–24, 2012. – P. 102.

9. Trofimov M. Dynamics of blood serotonin at patients with bleeding gastroduodenal ulcer / M. Trofimov // XVII Annual Meeting of the European Society of Surgery – Malta 2013. – November 22–24, 2013. – P. 81.

10. Пат. 59730 Україна, МПК А61В5/00. Спосіб визначення рецидиву шлунково–кишкової кровотечі / В. П. Кришень, М. В. Трофімов; заявник і патентовласник Дніпропетр. мед. акад. – №201023700; Заявл. 18.11.10; Опубл. 25.05.11. Бюл. № 10.

РОЗДІЛ 5

**ДИНАМІКА СТАБІЛЬНИХ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ
СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ ІЗ ВИРАЗКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ З
ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО–КИШКОВОГО ТРАКТУ ТА ЇЇ
ЗВ’ЯЗОК З АКТИВНІСТЮ КАТЕХОЛАМІНІВ СИРОВАТКИ КРОВІ ТА
ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ**

5.1 Динаміка стабільних метаболітів оксиду азоту сироватки крові та її зв’язок з основними клінічними показниками

Нами був проведений аналіз динаміки стабільних метаболітів оксиду азоту (NO) у 143 хворих основної групи, під час якого було виявлене загальне зниження рівня досліджуваного показника в усіх хворих, що можна пояснити зниженням загального рівня білка на тлі крововтрати. В якості контрольних значень ми використовували рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові пацієнтів – хворих на виразкову хворобу шлунка та ДПК без ознак кровотечі. Спостерігається підвищення рівня досліджуваних показників на третю добу перебування хворого в стаціонарі, що особливо виражено в групі хворих на кровоточиву виразку ДПК – з $(4,52 \pm 0,51)$ до $(7,91 \pm 0,27)$ нмоль/мл ($p < 0,01$). Наведені дані представлені у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

**Рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові у хворих
досліджуваної групи**

Досліджувана група	Рівень стабільних метаболітів NO ($M \pm m$) нмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
Виразка шлунка (n=97)	$5,59 \pm 0,95$ $p_k < 0,01$	$7,68 \pm 1,36$ $p_k < 0,01$, $p_l < 0,05$	$9,02 \pm 0,45$
Виразка ДПК (n=39)	$4,52 \pm 0,51$ $p_k < 0,01$	$7,91 \pm 0,27$ $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$	
Виразка шлунка та ДПК (n=7)	$4,13 \pm 0,14$ $p_k < 0,01$	$6,85 \pm 1,02$ $p_k < 0,05$, $p_l < 0,01$	

Встановлено, що, значне зростання досліджуваного показника спостерігається у пацієнтів жіночої статі, а також у хворих похилого і старечого віку – з $(5,24 \pm 1,2)$ до $(8,67 \pm 2,5)$ нмоль/мл ($p < 0,01$) (табл. 5.2, 5.3).

Таблиця 5.2

Рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові у хворих досліджуваної групи залежно від статі

Досліджувана група	Рівень стабільних метаболітів NO ($M \pm m$) нмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
Чоловіки (n=91)	$5,22 \pm 1,03$ $p_k < 0,01$	$7,15 \pm 1,4$ $p_k < 0,01$, $p_I < 0,05$	$8,6 \pm 0,45$
Жінки (n=52)	$5,24 \pm 1,2$ $p_k < 0,01$	$8,67 \pm 2,5$ $p_k > 0,01$, $p_I < 0,01$	$9,5 \pm 0,52$

Примітка: p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_I – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Таблиця 5.3

Рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові в хворих досліджуваної групи залежно від вікової групи

Вікова категорія	Рівень стабільних метаболітів NO ($M \pm m$) нмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
Молодий (n=13)	$5,36 \pm 1,08$ $p_k < 0,01$	$6,44 \pm 1,3$ $p_k < 0,01$, $p_I < 0,05$	$13,4 \pm 1,2$
Зрілий (n=69)	$5,1 \pm 0,1$ $p_k < 0,01$	$7,52 \pm 0,69$ $p_k < 0,01$, $p_I < 0,05$	$9,5 \pm 0,45$
Похилий (n=31)	$4,79 \pm 1,8$ $p_k < 0,01$	$7,49 \pm 0,1$ $p_k < 0,01$, $p_I < 0,05$	$7,8 \pm 0,7$
Старечий (n=29)	$5,7 \pm 1,7$ $p_k < 0,01$	$8,75 \pm 1,8$ $p_k < 0,01$, $p_I < 0,05$	$7,5 \pm 0,3$
Довгожителі (n=1)	$8,68$ $p_k < 0,05$	$9,1$ $p_k < 0,01$, $p_I > 0,05$	$6,9 \pm 0,6$

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_I – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Нами проаналізована динаміка стабільних метаболітів NO при різних ступенях крововтрати в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка. Виявлений значний вихідний рівень досліджуваного показника в групах хворих із крововтратою I та II ступеня – відповідно ($5,77 \pm 0,7$) та ($7,38 \pm 1,4$) нмоль/мл, що можна пояснити незначним впливом крововтрати на рівень білка. Спостерігається зростання досліджуваного показника на третю добу перебування у стаціонарі, що особливо виражено при крововтраті III та IV ступеня – відповідно з ($4,58 \pm 1,2$) до ($7,87 \pm 2,3$) нмоль/мл ($p < 0,05$) і з ($4,6 \pm 1,1$) до ($7,6 \pm 0,4$) нмоль/мл ($p < 0,05$) (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку шлунка при різних ступенях крововтрати

Ступінь крововтрати	Рівень стабільних метаболітів NO ($M \pm m$) нмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
Мала (n=35)	$5,77 \pm 0,7$ $p_k < 0,01$	$7,36 \pm 1,9$ $p_k < 0,01$, $p_l < 0,05$	9,02±0,45
Середня (n=13)	$7,38 \pm 1,4$ $p_k < 0,05$	$9,56 \pm 1,7$ $p_k > 0,01$, $p_l < 0,05$	
Велика (n=16)	$4,58 \pm 1,2$ $p_k < 0,01$	$7,87 \pm 2,3$ $p_k < 0,01$, $p_l < 0,05$	
Масивна (n=7)	$4,6 \pm 1,1$ $p_k < 0,01$	$7,6 \pm 0,4$ $p_k < 0,01$, $p_l < 0,05$	

Примітка: p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Найбільше зростання досліджуваних показників спостерігається в групі хворих на кровоточиву дуоденальну виразку. Виявлений низький вихідний рівень стабільних метаболітів NO, особливо у пацієнтів із крововтратою I та II ступенів – відповідно ($1,95 \pm 0,17$) та ($3,53 \pm 0,86$) нмоль/мл. При великій крововтраті виявлене зростання рівня стабільних метаболітів NO на третю добу лікування з ($3,71 \pm 0,02$) до ($5,44 \pm 1,8$) нмоль/мл ($p < 0,01$), а при крововтраті IV ступеня спостерігається найбільше зростання досліджуваного показника, майже вдвічі – з

(7,54 ± 1,75) до (13,85 ± 2,9) нмоль/мл ($p < 0,01$). Динаміка рівня стабільних метаболітів NO в групі хворих на сполучену виразку шлунка та ДПК істотно не відрізняється від попередніх (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку ДПК при різних ступенях крововтрати

Ступінь крововтрати	Рівень стабільних метаболітів NO (M±m) нмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
Мала (n=13)	1,95±0,17 $p_k < 0,01$	4,74±0,85 $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$	9,02±0,45
Середня (n=4)	3,53±0,86 $p_k < 0,01$	5,99±0,84 $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$	
Велика (n=9)	3,71±0,02 $p_k < 0,01$	5,44±1,8 $p_k < 0,01$, $p_l < 0,05$	
Масивна (n=13)	7,54±1,75 $p_k < 0,01$	13,85±2,9 $p_k < 0,05$, $p_l < 0,01$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

У ході дослідження проаналізована залежність динаміки досліджуваного показника від величини виразкового дефекту. Встановлено зростання рівня стабільних метаболітів NO в усіх групах хворих при збільшенні розміру виразкового дефекту (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку шлунка при різних розмірах кровоточивої виразки

Величина виразки, см	Рівень стабільних метаболітів NO (M±m) нмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
0,5 – 0,8 (n=2)	4,55±1,07 $p_k < 0,01$	4,43±1,08 $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	9,02±0,45
0,8 – 1 (n=21)	4,75±1,42 $p_k < 0,01$	7,42±1,83 $p_k < 0,01$, $p_l < 0,05$	
1 – 1,5 (n=20)	5,47±0,58 $p_k < 0,01$	7,21±2,79 $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	
1,5 – 2 (n=13)	4,77±1,19 $p_k < 0,01$	8,03±1,64 $p_k > 0,05$, $p_l < 0,05$	
2 – 3 (n=14)	5,28±1,74 $p_k < 0,01$	12,65±2,41 $p_k < 0,05$, $p_l < 0,01$	
3 – 5 (n=10)	4,45±1,09 $p_k < 0,01$	6,32±1,8 $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	
Більше 5 (n=13)	5,32±1,4 $p_k < 0,01$	9,2±2,05 $p_k > 0,01$, $p_l < 0,01$	

У групі хворих на кровоточиву виразку ДПК спостерігається подібна картина, але навіть при незначній величині кровоточивого дефекту відбувається значний приріст досліджуваного показника. Наведені дані представлені у таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

Рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку ДПК при різних розмірах кровоточивої виразки

Величина виразки, см	Рівень стабільних метаболітів NO ($M \pm m$) нмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
0,8 – 1 (n=19)	4,35±0,71 $p_k < 0,01$	7,86±1,6 $p_k > 0,05$, $p_l < 0,05$	9,02±0,45
1 – 1,5 (n=11)	4,25±0,33 $p_k < 0,01$	6,76±2,07 $p_k < 0,05$, $p_l < 0,05$	
1,5 – 2 (n=5)	5,5±1,9 $p_k < 0,01$	10,5±2,35 $p_k < 0,05$, $p_l < 0,015$	
2 – 3 (n=2)	3,05±0,51 $p_k < 0,01$	5,52±1,32 $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$	
3 – 5 (n=2)	6,64±1,23 $p_k < 0,05$	10,6±1,72 $p_k > 0,05$, $p_l < 0,01$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Аналіз залежності динаміки рівня стабільних метаболітів NO у хворих досліджуваної групи від стану місцевого ендоскопічного гемостазу встановив, що найбільше зростання досліджуваного показника при високому вихідному рівні спостерігається у випадках активної кровотечі (FIA) – з ($9,22 \pm 2,68$) до ($11,3 \pm 2,35$) нмоль/мл ($p < 0,05$). При явищах нестійкого гемостазу з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі (FIIA) спостерігається зростання рівня стабільних метаболітів NO з ($3,99 \pm 0,86$) до ($7,37 \pm 1,6$) нмоль/мл ($p < 0,05$), а при наявності дрібних тромбованих судин в дні дефекту (FIIC) з ($2,67 \pm 0,57$) до ($7,36 \pm 1,97$) нмоль/мл ($p < 0,05$). В разі відсутності ознак кровотечі (FIII) достовірного

збільшення рівня стабільних метаболітів NO у хворих досліджуваної групи не спостерігалось (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку шлунка при різних станах місцевого ендоскопічного гемостазу

Стан місцевого гемостазу	Рівень стабільних метаболітів NO (M±m) нмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
FI (n=22)	9,22±2,68 p _k >0,01	11,3±2,35 p _k <0,05, p _I <0,05	9,02±0,45
FPA (n=34)	3,99±0,86 p _k <0,01	7,37±1,6 p _k <0,05, p _I <0,05	
FPIB (n=21)	4,58±1,4 p _k <0,01	7,42±2,63 p _k <0,05, p _I <0,05	
FPIС (n=4)	2,67±0,57 p _k <0,01	7,36±1,97 p _k <0,05, p _I <0,01	
FPII (n=16)	4,32±0,09 p _k <0,01	5,62±1,58 p _k <0,05, p _I >0,05	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_I – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

У групі хворих на кровоточиву виразку ДПК також спостерігається зростання рівня стабільних метаболітів NO у випадках активної кровотечі (FIA) та нестійкого місцевого гемостазу (FPIB) – відповідно з (6,89 ± 1,9) до (10,8 ± 1,86) нмоль/мл (p<0,01) та з (2,9 ± 1,01) до (7,78 ± 2,2) (p<0,01). Наведені представлені у вигляді табл. 5.9.

Таблиця 5.9

Рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові в хворих на кровоточиву виразку ДПК при різних станах місцевого ендоскопічного гемостазу

Стан місцевого гемостазу	Рівень стабільних метаболітів NO (M±m) нмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
FI (n=13)	6,89±1,9 p _k <0,01	10,8±1,86 p _k <0,05, p _I <0,01	9,02±0,45
FPA (n=12)	3,45±0,85 p _k <0,01	6,46±1,72 p _k <0,01, p _I <0,01	
FPIB (n=10)	2,9±1,01 p _k <0,01	7,78±2,2 p _k <0,05, p _I <0,01	
FPII (n=4)	4,08±1,04 p _k <0,01	3,26±1,36 p _k <0,01, p _I >0,05	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Цікавою є динаміка рівня стабільних метаболітів у разі виникнення рецидивної кровотечі у хворих дослідної групи. При виразці шлунка спостерігається значне зростання досліджуваного показника з $(8,67 \pm 2,6)$ до $(20 \pm 5,19)$ нмоль/мл ($p < 0,01$). При виразці ДПК спостерігається подібна динаміка, але ці зміни відбуваються при достатньо високому вихідному рівні стабільних метаболітів NO – з $(11,26 \pm 3,62)$ до $(16,58 \pm 4,62)$ нмоль/мл ($p < 0,05$) (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку шлунка та ДПК при виникненні рецидивної кровотечі

Рецидив кровотечі	Рівень стабільних метаболітів NO ($M \pm m$)		Контроль
	нмоль/мл		
	вихідний	на III добу лікування	
Виразка шлунка (n=8)	$8,67 \pm 2,6$ $p_k < 0,01$	$20 \pm 5,19$ $p_k < 0,05$, $p_l < 0,01$	$9,02 \pm 0,45$
Виразка ДПК (n=6)	$11,26 \pm 3,6$ $p_k < 0,01$	$16,58 \pm 4,6$ $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Нами було проведено дослідження динаміки рівня стабільних метаболітів NO при різній активності запально-атрофічних процесів у слизовій оболонці шлунка у хворих дослідної групи. При низькій активності запалення слизової оболонки шлунка (ступінь I) у хворих на кровоточиву виразку шлунка рівень стабільних метаболітів NO низький – $(3,91 \pm 1,2)$ нмоль/мл – і зростання його на третю добу лікування не відбувається – $(3,15 \pm 1,2)$ нмоль/мл ($p > 0,05$). При збільшенні активності запальних процесів у групі хворих на кровоточиву виразку

шлунка відбувається зростання рівня досліджуваного показника на третю добу лікування при запаленні III–IV ступеня відповідно з $(5,55 \pm 1,44)$ до $(8,77 \pm 2,8)$ нмоль/мл ($p < 0,05$) та з $(6,59 \pm 1,5)$ до $(8,79 \pm 2,4)$ нмоль/мл ($p < 0,05$) (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові в хворих на кровоточиву виразку шлунка при різній активності запальних процесів у слизовій оболонці шлунка

Активність запальних процесів у слизовій оболонці шлунка	Рівень стабільних метаболітів NO ($M \pm m$) нмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
Ступінь I (n=5)	$3,91 \pm 1,2$ $p_k < 0,01$	$3,15 \pm 1,2$ $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	9,02±0,45
Ступінь II (n=28)	$4,27 \pm 1,3$ $p_k < 0,01$	$6,01 \pm 1,3$ $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$	
Ступінь III (n=17)	$5,55 \pm 1,44$ $p_k < 0,01$	$8,77 \pm 2,8$ $p_k > 0,05$, $p_l < 0,01$	
Ступінь IV (n=46)	$6,59 \pm 1,5$ $p_k < 0,01$	$8,79 \pm 2,4$ $p_k > 0,01$, $p_l < 0,05$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

У групі хворих на кровоточиву виразку ДПК спостерігається аналогічна картина, але звертає на себе увагу гранично низький рівень досліджуваного показника у випадках низької активності запальних змін у слизовій оболонці шлунка (ступінь I) – $(0,5 \pm 0,03)$ та $(1,34 \pm 0,12)$ нмоль/мл ($p < 0,05$) на третю добу лікування. При виражених запальних змінах слизової оболонки шлунка (ступінь IV) у зазначеній категорії хворих спостерігається значне зростання рівня стабільних метаболітів NO сироватки крові з $(5,36 \pm 1,6)$ до $(10,2 \pm 3,8)$ нмоль/мл ($p < 0,01$). У хворих на сполучену кровоточиву виразку шлунка та ДПК також виявлене зростання рівня стабільних метаболітів NO сироватки крові при

виражених запальних змінах слизової оболонки шлунка (ступінь III–IV) – з $(3,7 \pm 1,6)$ до $(8,33 \pm 1,9)$ нмоль/мл ($p < 0,01$). Наведені дані представлені у таблиці 5.12.

Таблиця 5.12

Рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку ДПК при різній активності запальних процесів у слизовій оболонці шлунка

Активність запальних процесів у слизовій оболонці шлунка	Рівень стабільних метаболітів NO ($M \pm m$) нмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
Ступінь I (n=2)	$0,5 \pm 0,03$ $p_k < 0,01$	$1,34 \pm 0,12$ $p_k < 0,01$, $p_I > 0,05$	$9,02 \pm 0,45$
Ступінь II (n=17)	$5,06 \pm 1,5$ $p_k < 0,01$	$7,92 \pm 2,6$ $p_k < 0,01$, $p_I < 0,01$	
Ступінь III (n=6)	$2,39 \pm 1,1$ $p_k < 0,01$	$4,757 \pm 1,3$ $p_k > 0,05$, $p_I < 0,01$	
Ступінь IV (n=14)	$5,36 \pm 1,6$ $p_k < 0,01$	$10,2 \pm 3,8$ $p_k > 0,01$, $p_I < 0,01$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_I – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

При аналізі залежності динаміки рівня стабільних метаболітів NO у хворих на кровоточиву виразку ДПК та характером морфологічних змін слизової оболонки ампули ДПК встановлено, що найбільший приріст досліджуваного показника виявлений при її вираженій лімфоплазмоцитарній інфільтрації – з $(4,42 \pm 1,36)$ до $(9,3 \pm 1,8)$ нмоль/мл ($p < 0,01$). У хворих на сполучену виразку шлунка та ДПК спостерігається подібна динаміка.

Натомість при аналізі залежності динаміки рівня стабільних метаболітів NO від вираженості атрофічних змін спостерігається зворотна картина – при

зростанні стадії атрофії спостерігається зменшення приросту рівня досліджуваного показника на третю добу лікування ($r=-0,8$). Так, в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка при виражених атрофічних змінах (стадія IV) зростання рівня NO сироватки крові не відбувається – з $(4,9 \pm 1,3)$ до $(6,03 \pm 1,8)$ нмоль/мл ($p>0,05$), а при атрофії I стадії відбувається зростання рівня досліджуваного показника при високому вихідному його рівні – з $(7,68 \pm 2,4)$ до $(11,2 \pm 3,5)$ нмоль/мл ($p<0,01$) таблиці 5.13.

Таблиця 5.13

Рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку шлунка при різній активності атрофічних процесів у слизовій оболонці шлунка

Активність атрофічних процесів у слизовій оболонці шлунка	Рівень стабільних метаболітів NO ($M \pm m$) нмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
Стадія 0 (n=9)	$4,7 \pm 1,3$ $p_k < 0,01$	$6,5 \pm 2,2$ $p_k < 0,01$, $p_r > 0,05$	9,02 ± 0,45
Стадія I (n=16)	$7,68 \pm 2,4$ $p_k < 0,05$	$11,2 \pm 3,5$ $p_k < 0,05$, $p_r < 0,01$	
Стадія II (n=29)	$5,9 \pm 1,9$ $p_k < 0,01$	$7,88 \pm 2,9$ $p_k < 0,05$, $p_r < 0,01$	
Стадія III (n=17)	$4,26 \pm 1,6$ $p_k < 0,01$	$7,27 \pm 2,3$ $p_k > 0,05$, $p_r < 0,01$	
Стадія IV (n=26)	$4,9 \pm 1,3$ $p_k < 0,01$	$6,03 \pm 1,8$ $p_k < 0,05$, $p_r > 0,05$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_r – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

У групі хворих на кровоточиву виразку ДПК виявлена подібна картина, при незначних атрофічних змінах (стадія 0) виявлений найбільший приріст рівня стабільних метаболітів NO на третю добу лікування – з $(3,08 \pm 1,3)$ до $(8,0 \pm 2,9)$ нмоль/мл ($p < 0,01$). При вираженій атрофії слизової оболонки шлунка (стадія IV) зафіксований стабільно низький рівень досліджуваного показника без істотної

динаміки, але у випадках атрофії III стадії значної динаміки також не відбувається при високому вихідному рівні стабільних метаболітів NO ($6,07 \pm 1,6$) нмоль/мл при надходженні до стаціонару та ($6,65 \pm 2,7$) нмоль/мл ($p > 0,05$) на третю добу лікування. У групі хворих на сполучену кровоточиву виразку шлунка та ДПК подібної динаміки не простежується, а спостерігається приріст рівня стабільних метаболітів NO на третю добу при високому їх вихідному рівні (табл. 5.14).

Таблиця 5.14

Рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові в хворих на кровоточиву виразку ДПК при різній активності атрофічних процесів у слизовій оболонці шлунка

Активність атрофічних процесів у слизовій оболонці шлунка	Рівень стабільних метаболітів NO ($M \pm m$) нмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
Стадія 0 (n=10)	$3,08 \pm 1,3$ $p_k < 0,01$	$8,0 \pm 2,9$ $p_k > 0,01$, $p_l < 0,01$	9,02 ± 0,45
Стадія I (n=11)	$4,8 \pm 2,1$ $p_k < 0,01$	$5,95 \pm 2,8$ $p_k < 0,05$, $p_l > 0,01$	
Стадія II (n=12)	$3,8 \pm 1,7$ $p_k < 0,01$	$7,2 \pm 3,1$ $p_k < 0,05$, $p_l < 0,01$	
Стадія III (n=5)	$6,07 \pm 1,6$ $p_k < 0,01$	$6,65 \pm 2,7$ $p_k < 0,05$, $p_l > 0,05$	
Стадія IV (n=1)	$2,68$ $p_k < 0,01$	$2,27$ $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Цікавим є дослідження динаміки рівня стабільних метаболітів NO при різній активності і-NOS періульцерозної ділянки слизової оболонки: встановлена лінійна залежність зростання рівня досліджуваного показника при збільшенні активності вказаного ферменту в слизовій періульцерозної ділянки ($r=0,9$). Так, при незначній активності і-NOS зростання рівня стабільних метаболітів NO на третю добу не відбувається – ($4,63 \pm 1,6$) та ($5,0 \pm 1,2$) нмоль/мл ($p > 0,05$). А в разі

вираженої активності і–NOS відбувається зростання рівня стабільних метаболітів з $(6,66 \pm 1,3)$ до $(10,43 \pm 2,2)$ нмоль/мл ($p < 0,01$) (табл. 5.15).

Таблиця 5.15

Рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку шлунка при різній активності і–NOS періульцерозної ділянки

Активність і–NOS періульцерозної ділянки	Рівень стабільних метаболітів NO ($M \pm m$) нмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
Незначна (n=22)	$4,63 \pm 1,6$ $p_k < 0,01$	$5,0 \pm 1,2$ $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	$9,02 \pm 0,45$
Помірна (n=22)	$3,5 \pm 0,9$ $p_k < 0,01$	$4,86 \pm 1,3$ $p_k < 0,05$, $p_l < 0,05$	
Виражена (n=52)	$6,66 \pm 1,3$ $p_k < 0,05$	$10,43 \pm 2,2$ $p_k < 0,05$, $p_l < 0,01$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

У хворих на кровоточиву виразку ДПК спостерігається подібна динаміка (табл. 5.16).

Нами був проведений аналіз динаміки зростання рівня стабільних метаболітів NO сироватки крові при різних станах активності дифузної ендокринної системи шлунка.

Так, у разі гіперплазії G–клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка в усіх групах хворих спостерігається зростання рівня досліджуваного показника, яке найбільше виражене в групі хворих на кровоточиву виразку ДПК – з $(5,18 \pm 1,4)$ до $(9,09 \pm 2,6)$ нмоль/мл ($p < 0,01$).

Рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку ДПК при різній активності і-NOS періульцерозної ділянки

Активність і-NOS періульцерозної ділянки	Рівень стабільних метаболітів NO (M±m) нмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
Незначна (n=16)	5,18±1,6 p _k <0,01	7,4±2,5 p _k <0,05, p ₁ <0,05	9,02±0,45
Помірна (n=8)	3,18±1,6 p _k <0,01	4,17±1,8 p _k <0,05, p ₁ >0,05	
Виражена (n=16)	4,74±1,5 p _k <0,01	10,3±3,8 p _k >0,05, p ₁ <0,01	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p₁ – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 5.17.

Таблиця 5.17

Рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові в хворих на кровоточиву виразку ДПК при гіперплазії G-клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка

Стан дифузної ендокринної системи	Рівень стабільних метаболітів NO (M±m) нмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
Гіперплазія G-клітин (n=17)	5,18±1,4 p _k <0,01	9,09±2,6 p _k <0,05, p ₁ <0,05	9,02±0,45
Відсутність гіперплазії G-клітин (n=22)	4,01±1,9 p _k <0,01	7,1±2,4 p _k <0,05, p ₁ <0,05	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p₁ – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

У групі хворих на кровоточиву виразку шлунка в разі гіперплазії G-клітин динаміка рівня стабільних метаболітів NO сироватки крові на третю добу не така значна, а саме, з (6,12 ± 1,6) до (8,9 ± 2,7) нмоль/мл (p<0,05). При комбінованих

кровоточивих виразках шлунка та ДПК простежується подібна тенденція до зростання рівня стабільних метаболітів NO при означених змінах у слизовій оболонці антрального відділу шлунка – з $(4,65 \pm 1,29)$ до $(6,91 \pm 2,2)$ нмоль/мл ($p < 0,05$), а у випадках відсутності гіперплазії G-клітин достовірного зростання досліджуваного показника не відбувалося. Нами була також проаналізована залежність між динамікою рівня стабільних метаболітів NO сироватки крові та рівнем серотоніну сироватки крові. Встановлено, що у випадках вираженого зростання рівня стабільних метаболітів NO спостерігається значне зростання рівня серотоніну сироватки крові на третю добу лікування. Найбільше ця динаміка виражена у групі хворих на кровоточиву виразку шлунка (табл. 5.18).

Таблиця 5.18

Залежність між рівнем стабільних метаболітів NO та серотоніну сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку шлунка

Кількість хворих	Рівень стабільних метаболітів NO (M±m) нмоль/мл		Контроль	Рівень серотоніну (M±m) мкмоль/л		Контроль
	вихідний	на III добу лікування		вихідний	на III добу лікування	
n=40	2,36±0,7 $p_k < 0,01$	6,43±1,8 $p_k < 0,01$ $p_l < 0,05$	9,02±0,45	0,02±0,01 $p_k < 0,01$	0,14±0,02 $p_k < 0,01$, $p_l < 0,05$	1,14±0,05
n=53	3,9±0,9 $p_k < 0,05$,	11,2±3,05 $p_k < 0,05$, $p_l < 0,01$		0,04±0,02 $p_k < 0,01$	13,3±2,8 $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Під час нашого дослідження був проведений аналіз динаміки рівня стабільних метаболітів NO залежно від стану мікробного пейзажу періульцерозної ділянки. Встановлено, що в усіх групах пацієнтів спостерігається зростання рівня досліджуваного показника на третю добу перебування у випадках обсіменіння означеної ділянки слизової оболонки різними видами мікроорганізмів. Також рівень стабільних метаболітів NO зростав при збільшенні кількісного показника бактеріального обсіменіння означеними видами мікроорганізмів. У групі хворих на кровоточиву виразку шлунка найбільше зростання досліджуваного показника спостерігається у випадках обсіменіння періульцерозної ділянки мікроорганізмами типу *Streptococcus β-haemoliticus* (10^7 КУО) та *Klebsiella pneumoniae* (10^6 КУО) – відповідно з ($4,3 \pm 0,7$) до ($16,5 \pm 3,8$) нмоль/мл ($p < 0,01$) та з ($9,9 \pm 2,6$) до ($12,1 \pm 4,7$) нмоль/мл ($p < 0,01$) (табл. 5.19).

Таблиця 5.19

Рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку шлунка при різному мікробному обсіменінні періульцерозної ділянки

Вид мікроорганізму	КУО	Рівень стабільних метаболітів NO ($M \pm m$) нмоль/мл		Контроль
		вихідний	на III добу лікування	
<i>Streptococcus β-haemolit.</i> (n=8)	10^5	$3,93 \pm 0,7$ $p_k < 0,01$	$7,9 \pm 2,5$ $p_k < 0,05$, $p_l < 0,01$	9,02±0,45
<i>Streptococcus β-haemolit.</i> (n=9)	10^6	$4,2 \pm 0,9$ $p_k < 0,01$	$9,2 \pm 3,9$ $p_k > 0,05$, $p_l < 0,01$	
<i>Streptococcus β-haemolit.</i> (n=7)	10^7	$4,3 \pm 0,7$ $p_k < 0,01$	$16,5 \pm 3,8$ $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=7)	10^5	$3,4 \pm 0,9$ $p_k < 0,01$	$8,3 \pm 0,5$ $p_k < 0,05$, $p_l < 0,01$	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=12)	10^6	$9,9 \pm 2,6$ $p_k > 0,05$	$12,1 \pm 4,7$ $p_k < 0,05$, $p_l < 0,01$	
<i>Enterococcus</i> (n=5)	10^5	$3,9 \pm 0,9$ $p_k < 0,01$	$8,1 \pm 2,4$ $p_k < 0,05$, $p_l < 0,01$	
<i>Enterococcus</i> (n=8)	10^6	$6,06 \pm 1,4$ $p_k < 0,05$	$9,7 \pm 1,3$ $p_k > 0,05$, $p_l < 0,01$	
<i>Lactobacillus</i> (n=8)	10^5	$3,29 \pm 0,7$ $p_k < 0,05$	$4,8 \pm 1,2$ $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Нами був проведений глибокий аналіз стану стабільних метаболітів NO сироватки крові, що відображає активність молекули оксиду азоту, котра, в свою чергу, визначає вазодилатуючий ефект. Встановлене значне підвищення рівня досліджуваного показника у разі тяжкої крововтрати, активної кровотечі і, особливо, при виникненні її рецидиву. Проте, дослідження не можна вважати повним без вивчення антогоністів даного впливу – катехоламінів та їх біологічних попередників. Ці дані представляємо в наступному підрозділі.

5.2 Динаміка рівня катехоламінів та їх попередників сироватки крові та її зв'язок з основними клінічними показниками

При дослідженні динаміки рівня катехоламінів сироватки крові в усіх групах пацієнтів спостерігається значне загальне підвищення рівня адреналіну зі зниженням на третю добу з $(45,2 \pm 13,2)$ до $(36,6 \pm 8,2)$ нмоль/л ($p < 0,01$). При цьому спостерігається коливання рівня норадреналіну в межах фізіологічних значень – із $(2,13 \pm 0,67)$ до $(2,97 \pm 1,23)$ нмоль/л ($p > 0,05$) (рис. 5.1).

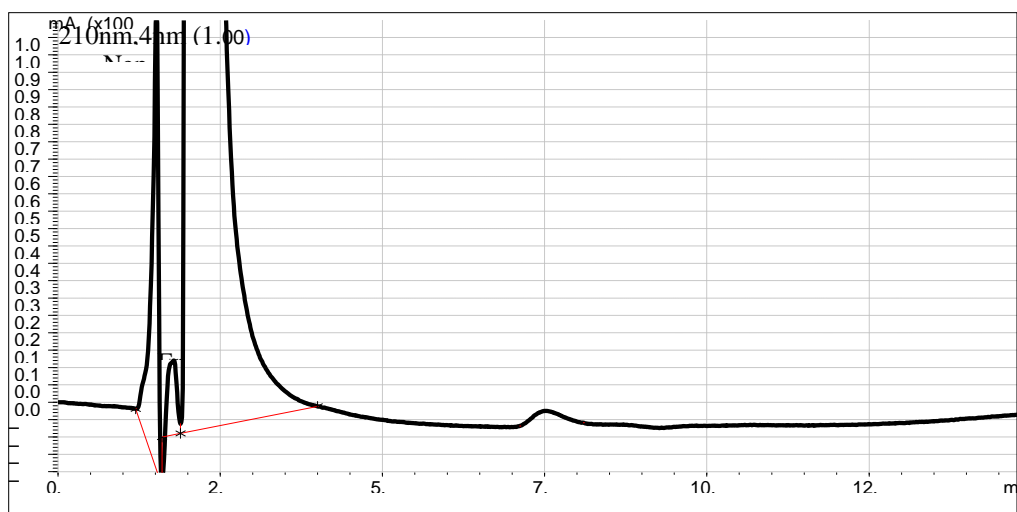


Рис. 5.1. Хроматограма сироватки крові з визначенням рівня адреналіну та норадреналіну (хворий К., іст. х-би 6477).

При порівнянні динаміки рівня адреналіну по групах найбільше його зростання спостерігалось при виразках ДПК – із $(7,8 \pm 1,3)$ до $(39,2 \pm 12,3)$ нмоль/л ($p < 0,01$) зі зниженням при комбінованих виразках з $(120,2 \pm 10,7)$ до $(17,6 \pm 6,27)$ нмоль/л ($p < 0,01$) (табл. 5.20).

Таблиця 5.20

Динаміка рівня катехоламінів сироватки крові у хворих дослідної групи

Групи хворих	Рівень адреналіну ($M \pm m$) нмоль/л		Контроль	Рівень норадреналіну ($M \pm m$) нмоль/л		Контроль
	вихідний	на III добу лікування		вихідний	на III добу лікування	
Виразка шлунка (n=93)	$31,7 \pm 2,6$ $p_k < 0,01$	$38,4 \pm 2,8$ $p_k < 0,01$ $p_l < 0,05$	$5,5 \pm 0,71$	$2,1 \pm 0,08$ $p_k < 0,05$	$2,9 \pm 0,06$ $p_k > 0,05$, $p_l > 0,05$	$3,4 \pm 0,08$
Виразка ДПК (n=39)	$7,8 \pm 1,3$ $p_k < 0,05$	$39,2 \pm 12,3$ $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$		$1,36 \pm 0,45$ $p_k < 0,01$	$1,5 \pm 0,16$ $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	
Виразка шлунка та ДПК (n=7)	$120,2 \pm 10,7$ $p_k < 0,05$	$17,6 \pm 6,27$ $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$		$2,53 \pm 0,4$ $p_k < 0,05$	$2,9 \pm 0,5$ $p_k > 0,05$, $p_l > 0,05$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

У проведеному аналізі динаміки рівня катехоламінів сироватки крові залежно від ступеня крововтрати спостерігається високий вихідний рівень досліджуваних показників у хворих усіх груп, але в динаміці відбувається зниження адреналіну на третю добу з $(76,2 \pm 21)$ до $(7,63 \pm 2,8)$ нмоль/л ($p < 0,01$)

при малій крововтраті і зростання з $(10,1 \pm 5,2)$ до $(58,1 \pm 13,2)$ нмоль/л ($p < 0,01$) у випадках із великою крововтратою. У групі пацієнтів із масивною крововтратою був виявлений низький вихідний рівень катехоламінів без вираженої динаміки на третю добу спостереження (табл. 5.21).

Таблиця 5.21

Динаміка рівня катехоламінів сироватки крові у хворих дослідної групи при різних ступенях крововтрати

Ступінь крововтрати	Рівень адреналіну (M±m) нмоль/л		Контроль	Рівень норадреналіну (M±m) нмоль/л		Контроль
	вихідний	на III добу лікування		вихідний	на III добу лікування	
Мала (n=54)	76,2±21 $p_k < 0,01$	7,63±2,8 $p_k < 0,01$ $p_l < 0,01$	5,5±0,71	2,5±0,3 $p_k < 0,05$	4,2±0,8 $p_k > 0,05$, $p_l < 0,05$	3,4±0,08
Середня (n=17)	21,5±4,3 $p_k < 0,05$	48,4±8,3 $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$		0,9±0,21 $p_k < 0,01$	2,1±0,3 $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	
Велика (n=26)	10,1±5,2 $p_k < 0,05$	58,1±13,2 $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$		1,9±0,3 $p_k < 0,05$	1,6±0,1 $p_k < 0,05$, $p_l > 0,05$	
Масивна (n=46)	0,7±0,03 $p_k < 0,05$	0,5±0,02 $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$		2,0±0,8 $p_k < 0,05$	1,9±1,1 $p_k < 0,05$, $p_l > 0,05$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Цей факт можна пояснити тим, що при малій крововтраті відбувається разовий значний викид катехоламінів симпато-адреналовою системою (серцева пресорна фаза, пов'язана зі збудженням β_1 -адренорецепторів). У випадках значної крововтрати відбувається тривалий синтез катехоламінів (судинна пресорна фаза, пов'язана зі збудженням α_1 та α_2 адренорецепторів), що проявляється в зростанні

рівня катехоламінів у динаміці. У випадках масивної крововтрати відбувається відповідно виснаження симпато–адреналової системи (судинна депресорна фаза, пов’язана зі збудженням β_2 -адренорецепторів), що проявляється в зниженні рівня досліджуваних показників у цієї категорії пацієнтів.

Найбільше зростання досліджуваних показників спостерігається в усіх групах у випадках активної кровотечі (FIA) та нестійкого місцевого гемостазу з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі (FIB), а найменше – у випадках відсутності ознак кровотечі (FII). У групі хворих на кровоточиву виразку шлунка ці показники найбільш значущі і складають: адреналін – ($71,5 \pm 13,9$) нмоль/л, норадреналін – ($1,9 \pm 0,8$) нмоль/л при надходженні хворого до стаціонару і ($105,1 \pm 20,1$) та ($4,2 \pm 0,9$) нмоль/л відповідно ($p < 0,01$) на третю добу лікування (табл. 5.22).

Таблиця 5.22

Динаміка рівня катехоламінів сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку шлунка при різних станах місцевого ендоскопічного гемостазу

Стан місцевого гемостазу	Рівень адреналіну (M±m) нмоль/л		Контроль	Рівень норадреналіну (M±m) нмоль/л		Контроль
	вихідний	на III добу лікування		вихідний	на III добу лікування	
FI (n=22)	$86,3 \pm 16,8$ $p_k < 0,01$	$95,6 \pm 33,2$ $p_k < 0,01$ $p_l < 0,01$	5,5±0,71	$2,7 \pm 0,8$ $p_k > 0,05$	$3,4 \pm 0,3$ $p_k > 0,05$, $p_l < 0,05$	3,4±0,08
FIIA (n=34)	$8,5 \pm 1,5$ $p_k < 0,05$	$22,2 \pm 2,5$ $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$		$1,9 \pm 0,8$ $p_k < 0,01$	$3,5 \pm 0,9$ $p_k > 0,05$, $p_l < 0,05$	
FIB (n=21)	$71,5 \pm 13,9$ $p_k < 0,05$	$105,1 \pm 20,1$ $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$		$1,9 \pm 0,3$ $p_k < 0,05$	$4,2 \pm 0,9$ $p_k < 0,05$, $p_l > 0,05$	
FIC (n=4)	$7,2 \pm 1,9$ $p_k < 0,05$	$2,1 \pm 0,6$ $p_k < 0,01$, $p_l < 0,05$		$1,8 \pm 0,6$ $p_k < 0,05$	$2,2 \pm 0,8$ $p_k < 0,05$, $p_l > 0,05$	
FII (n=16)	$4,5 \pm 0,7$ $p_k < 0,05$	$8,2 \pm 1,6$ $p_k < 0,01$, $p_l < 0,05$		$2,2 \pm 0,9$ $p_k < 0,05$	$1,9 \pm 0,7$ $p_k < 0,05$, $p_l > 0,05$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Як відомо, катехоламіни беруть активну участь у процесах гемостазу: адреналін підвищує функціональну активність тромбоцитів та здатність їх до агрегації і утворення тромбів. Виділення норадреналіну призводить до значної вазоконстрикції периферійних судин, особливо дрібних капілярів, що є одним із механізмів локального гемостазу. Тому, цілком природно, що у випадках нестійкого місцевого гемостазу з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі відбувається значне підсилення синтезу норадреналіну з метою створення надійного тромбу в ураженій судині.

Нами проаналізована динаміка катехоламінів сироватки крові у хворих, перебіг захворювання яких був ускладнений розвитком рецидивної кровотечі. Встановлено, що в означених випадках спостерігається зростання рівня адреналіну при його високому вихідному рівні, особливо в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка відповідно з $(43,3 \pm 5,4)$ до $(68,2 \pm 8,6)$ нмоль/л ($p < 0,01$) на третю добу лікування (табл. 5.23).

Таблиця 5.23

Динаміка рівня катехоламінів сироватки крові у хворих дослідної групи при виникненні рецидивної кровотечі

Групи хворих	Рівень адреналіну (M±m) нмоль/мл		Контроль	Рівень норадреналіну (M±m) нмоль/л		Контроль
	вихідний	на III добу лікування		вихідний	на III добу лікування	
Виразка шлунка (n=8)	43,3±5,4 $p_k < 0,01$	68,2±8,6 $p_k < 0,01$ $p_l < 0,05$	5,5±0,71	1,0±0,3 $p_k < 0,05$	2,49±0,3 $p_k < 0,05$, $p_l < 0,05$	3,4±0,08
Виразка ДПК (n=6)	17,6±2,3 $p_k < 0,05$	37,2±7,2 $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$		0,9±0,05 $p_k < 0,01$	1,8±0,2 $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Проведений аналіз рівня катехоламінів сироватки крові залежно від активності і-NOS періульцерозної області виявив лінійну залежність зростання рівня катехоламінів при зростанні активності і-NOS у хворих усіх груп. Найбільш показовим це зростання є в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка. У випадках незначної активності і-NOS спостерігається зростання рівня адреналіну з $(0,3 \pm 0,03)$ до $(0,7 \pm 0,1)$ нмоль/л ($p < 0,05$), а у випадках вираженої активності встановлений вихідний високий рівень адреналіну – $(39,5 \pm 6,3)$ нмоль/л, який зберігався і на третю добу лікування, – $48,8 \pm 5,2$ нмоль/л ($p < 0,01$) (табл. 5.24).

Таблиця 5.24

Динаміка рівня катехоламінів сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку шлунка при різних видах активності і-NOS періульцерозної ділянки

Рівень активності і-NOS	Рівень адреналіну (M±m) нмоль/мл		Контроль	Рівень норадреналіну (M±m) нмоль/л		Контроль
	вихідний	на III добу лікування		вихідний	на III добу лікування	
Незначна (n=22)	$0,3 \pm 0,03$ $p_k < 0,01$	$0,7 \pm 0,1$ $p_k < 0,01$ $p_l > 0,01$	5,5±0,71	$0,7 \pm 0,08$ $p_k < 0,05$	$0,9 \pm 0,05$ $p_k < 0,05$ $p_l > 0,05$	3,4±0,08
Помірна (n=22)	$16,3 \pm 6,2$ $p_k < 0,01$	$16,4 \pm 3,1$ $p_k < 0,01$ $p_l > 0,05$		$0,5 \pm 0,07$ $p_k < 0,01$	$1,45 \pm 0,3$ $p_k < 0,05$ $p_l < 0,05$	
Виражена (n=52)	$39,5 \pm 6,3$ $p_k < 0,05$	$48,8 \pm 5,2$ $p_k < 0,01$ $p_l < 0,01$		$2,5 \pm 0,9$ $p_k < 0,05$	$3,3 \pm 0,2$ $p_k > 0,05$ $p_l > 0,05$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Це можна пояснити тим, що адреналін, за даними літератури, бере активну участь у гальмуванні процесів запалення та алергії. Він знижує проникність судин, підвищує хемотаксис та міграцію лейкоцитів до вогнища ураження, гальмує дегрануляцію тучних клітин та звільнення інших медіаторів запалення, що, в свою чергу, приводить до зменшення кровонаповнення періульцерозної ділянки та створює умови для зупинки кровотечі.

Нами проведений аналіз залежності рівня катехоламінів сироватки крові від активності запально–атрофічних процесів слизової оболонки гастродуоденальної зони, у якому спостерігається майже лінійне зниження рівня досліджуваних показників до фізіологічних при збільшенні ступеня (запалення) та стадії (атрофії) слизової оболонки. Так, при II ступені спостерігається динаміка рівня адреналіну з $(43,3 \pm 12,1)$ до $(71,5 \pm 13,4)$ нмоль/л ($p < 0,01$), а при III та IV ступенях виявлене коливання рівня адреналіну з $(1,6 \pm 0,01)$ до $(1,2 \pm 0,9)$ нмоль/л ($p > 0,05$).

Цікавим є проведення аналізу залежності між динамікою рівня стабільних метаболітів NO та рівня катехоламінів сироватки крові (табл. 5.25).

Таблиця 5.25

Залежність між рівнем стабільних метаболітів NO та катехоламінів сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку шлунка

Кількість хворих	Рівень стабільних метаболітів NO ($M \pm m$) нмоль/мл		Контроль	Рівень адреналіну ($M \pm m$) нмоль/л		Контроль
	вихідний	на III добу лікування		вихідний	на III добу лікування	
n=40	$2,36 \pm 0,7$ $p_k < 0,01$	$6,43 \pm 1,8$ $p_k < 0,01$	$9,02 \pm 0,45$	$19,37 \pm 2,1$ $p_k < 0,01$	$7,98 \pm 1,3$ $p_k < 0,05$, $p_l < 0,01$	$5,5 \pm 0,71$
n=53	$3,9 \pm 0,9$ $p_k < 0,05$	$11,2 \pm 3,05$ $p_k < 0,05$, $p_l < 0,01$		$51,2 \pm 5,6$ $p_k < 0,01$	$80,2 \pm 7,5$ $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Загальновідомо, що базовою речовиною для синтезу катехоламінів є амінокислота L–тирозин. Із тирозину синтезується диоксифеніланін, що є

попередником дофаміну, адреналіну та норадреналіну. За даними багатьох авторів, функціональний стан симпато–адреналової системи зумовлений змінами рівня тирозину сироватки крові. З цього приводу нами проведено пріоритетне дослідження динаміки тирозину сироватки крові у хворих на кровоточиву гастродуоденальну виразку.

При аналізі динаміки рівня тирозину сироватки крові в усіх групах пацієнтів спостерігається значне загальне різке підвищення рівня тирозину з $(0,7 \pm 0,6)$ до $(2,2 \pm 1,4)$ ммоль/л ($p < 0,01$) на третю добу (рис. 5.2).

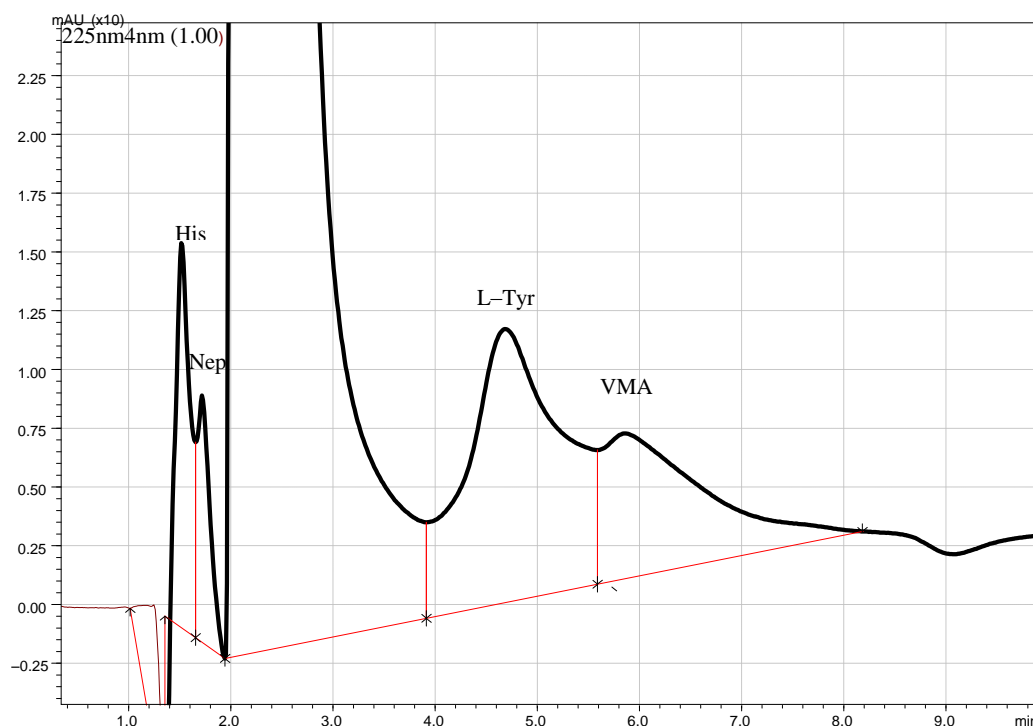


Рис. 5.2. Хроматограма сироватки крові з визначенням рівня адреналіну, норадреналіну, тирозину (хворий С., іст. х–би 3318).

Причому, найбільше його зростання спостерігаємо в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка – з $(1,4 \pm 0,2)$ до $(3,1 \pm 0,9)$ ммоль/л ($p < 0,01$). Натомість при кровоточивих виразках ДПК спостерігається зниження рівня тирозину з $(1,4 \pm 0,3)$ до $(0,7 \pm 0,9)$ ммоль/л ($p < 0,01$) (табл. 5.26).

Рівень тирозину сироватки крові в хворих досліджуваної групи

Досліджувана група	Рівень тирозину ($M \pm m$) ммоль/л		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
Виразка шлунка (n=97)	1,4±0,2 $p_k < 0,01$	3,1±0,9 $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$	0,06±0,02
Виразка ДПК (n=39)	1,4±0,3 $p_k < 0,01$	0,7±0,9 $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$	
Виразка шлунка та ДПК (n=7)	1,6±0,7 $p_k < 0,01$	2,85±0,2 $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Аналіз динаміки рівня тирозину сироватки крові залежно від ступеня крововтрати виявив підвищення рівня тирозину при зростанні ступеня крововтрати. Найбільше зростання рівня тирозину виявлено в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка – з $(0,4 \pm 0,3)$ до $(5,6 \pm 3,2)$ ммоль/л ($p < 0,01$) на третю добу у пацієнтів із масивною крововтратою. Цей факт можна пояснити фізіологічною необхідністю тривалого синтезу катехоламінів при тяжкій крововтраті.

При аналізі динаміки рівня тирозину залежно від віку хворих зафіксоване найбільше його зростання у пацієнтів похилого (61–74 роки) та зрілого (35–60 років) віку: з $(0,3 \pm 0,2)$ до $(4,5 \pm 1,9)$ ммоль/л ($p < 0,01$). Найбільше зростання досліджуваного показника спостерігалось у пацієнтів жіночої статі з $(0,4 \pm 0,3)$ до $(3,7 \pm 1,5)$ ммоль/л ($p < 0,01$).

Також був проведений аналіз динаміки рівня тирозину сироватки крові залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу. Найбільше зростання досліджуваних показників спостерігається в усіх групах у випадках нестійкого місцевого гемостазу з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі (FIIA).

У групі хворих на кровоточиву виразку шлунка ці показники найбільш значущі і складають $(0,5 \pm 0,2)$ ммоль/л при надходженні хворого до стаціонару і $(8,7 \pm 1,6)$ ммоль/л ($p < 0,01$) на третю добу лікування. В разі відсутності ендоскопічних ознак кровотечі (FIII) достовірних змін досліджуваного показника на третю добу лікування не спостерігалось (табл. 5.27).

Таблиця 5.27

Рівень тирозину сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку шлунка при різних станах місцевого ендоскопічного гемостазу

Стан місцевого гемостазу	Рівень тирозину ($M \pm m$) ммоль/л		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
FI (n=22)	$0,09 \pm 0,7$ $p_k < 0,05$	$0,53 \pm 0,05$ $p_k < 0,05$, $p_l < 0,05$	$0,06 \pm 0,02$
FIIA (n=34)	$0,5 \pm 0,2$ $p_k < 0,01$	$8,7 \pm 1,6$ $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$	
FPIB (n=21)	$0,58 \pm 1,4$ $p_k < 0,01$	$2,93 \pm 0,53$ $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$	
FPIС (n=4)	$0,62 \pm 0,15$ $p_k < 0,01$	$1,27 \pm 0,42$ $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$	
FPIII (n=16)	$0,17 \pm 0,09$ $p_k < 0,01$	$0,75 \pm 0,08$ $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Для нас стає зрозумілим, що у випадках нестійкого місцевого гемостазу з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі для посилення синтезу норадреналіну з метою створення надійного тромбу в ураженій судині відбувається підвищення рівня тирозину сироватки крові.

Проведений аналіз динаміки рівня тирозину сироватки крові залежно від характеру мікробіологічного пейзажу періульцерозної ділянки установив, що найбільший приріст рівня досліджуваних показників спостерігається у випадках обсіменіння періульцерозної ділянки умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою з домінуванням *Streptococcus β-haemolyticus* з $(1,4 \pm 0,9)$ до $(6,9 \pm 1,8)$ ммоль/л ($p < 0,01$). У випадках відсутності культивації колоній спостерігається

різке зниження рівня тирозину з $(4,3 \pm 1,2)$ до $(0,3 \pm 0,5)$ ммоль/л ($p < 0,01$). Це пояснюється тим, що катехоламіни є фізіологічними інгібіторами запальних реакцій. Їх синтез із тирозину “виправдано” підвищується при багатьох інфекційних процесах та гальмує вивільнення гістаміну, серотоніну, кінінів, простагландинів, лейкотриєнів та інших медіаторів запалення, що тим самим веде до знищення вогнища інфекції і створення умов для домінування симбіотичної мікрофлори.

Наступним етапом роботи був аналіз рівня тирозину сироватки крові залежно від активності і–NOS періульцерозної області, під час якого встановлено зростання рівня тирозину при зростанні активності і–NOS у хворих усіх груп. Особливо показовим це явище було в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка. У випадках незначної активності і–NOS спостерігається зростання рівня тирозину з $(0,3 \pm 0,03)$ до $(0,7 \pm 0,1)$ ммоль/л ($p < 0,05$), при помірній активності – з $(0,2 \pm 0,06)$ до $(4,3 \pm 1,9)$ ммоль/л ($p < 0,01$), а у випадках вираженої активності рівень тирозину зростає з $(0,3 \pm 0,2)$ ммоль/л при надходженні до стаціонару до $(2,8 \pm 1,3)$ ммоль/л ($p < 0,01$) на третю добу лікування (табл. 5.28).

Таблиця 5.28

Рівень тирозину сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку шлунка при різній активності і–NOS періульцерозної ділянки

Активність і–NOS періульцерозної ділянки	Рівень стабільних метаболітів NO ($M \pm m$) нмоль/мл		Контроль
	вихідний	на III добу лікування	
Незначна (n=22)	$0,3 \pm 0,03$ $p_k < 0,01$	$0,7 \pm 0,1$ $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	$0,06 \pm 0,02$
Помірна (n=22)	$0,2 \pm 0,06$ $p_k < 0,01$	$4,3 \pm 1,9$ $p_k < 0,05$, $p_l < 0,05$	
Виражена (n=52)	$0,3 \pm 0,2$ $p_k < 0,05$	$2,8 \pm 1,3$ $p_k < 0,05$, $p_l < 0,01$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Що стосується залежності рівня тирозину сироватки крові від активності запально–атрофічних процесів слизової оболонки гастродуоденальної зони, то нами зафіксовано зростання рівня досліджуваного показника до фізіологічних значень при збільшенні ступеня запалення та стадії атрофії слизової оболонки. Так, при II ступені запалення виявлена динаміка рівня тирозину з $(0,4 \pm 0,1)$ до $(0,1 \pm 0,006)$ ммоль/л ($p < 0,05$), при III ступені – з $(0,2 \pm 0,4)$ до $(8,6 \pm 1,3)$ ммоль/л ($p < 0,01$) та при IV ступені – з $(0,2 \pm 0,02)$ до $(3,6 \pm 1,9)$ ммоль/л ($p < 0,01$) на третю добу перебування хворого в стаціонарі.

При аналізі динаміки тирозину залежно від стадії атрофії слизової оболонки гастродуоденальної зони спостерігається схожа картина. При надходженні хворого до стаціонару при явищах 0 стадії атрофії рівень тирозину сироватки крові зафіксувався на рівні $(0,5 \pm 0,2)$ ммоль/л з динамікою до $(0,1 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p < 0,05$) на третю добу перебування хворого в стаціонарі. При явищах IV стадії виявлене зростання рівня тирозину відносно фізіологічних значень на третю добу перебування – з $(0,3 \pm 0,2)$ до $(6,2 \pm 1,2)$ ммоль/л ($p < 0,01$).

Нами проведений детальний аналіз стану динаміки стабільних метаболітів NO, серотоніну та катехоламінів сироватки крові та їх зв'язку з основними клінічними показниками. Встановлено, що при тяжкому перебігу захворювання, а саме: тяжкі ступені крововтрати, активна кровотеча та нестійкий гемостаз із високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі, виникнення рецидивної кровотечі, в усіх групах хворих спостерігається підвищення вказаних показників. Рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові переконливо корелює зі станом активності і–NOS періульцерозної ділянки, про клінічне значення якої в перебігу захворювання було вказано раніше. Активність вказаного ферменту регулюється також токсинами мікроорганізмів та цитокінами лейкоцитів, інфільтрація якими періульцерозної ділянки спостерігається при вираженій активності і–NOS. Тому обстеження пацієнтів було б неповним без визначення показників стану імунної системи, дослідження яких ми наводимо в наступному розділі дисертаційної роботи.

Результати роботи відображені в працях:

1. Трофимов Н. В. Динамика уровня стабильных метаболитов оксида азота сыворотки крови у больных с кровоточащей язвой желудка и двенадцатиперстной кишки / Н. В. Трофимов // Укр. журн. клін. та лаб. медицини. – 2011. – № 4. – С. 47 – 50.

2. Трофімов М. В. Динаміка рівня тирозину сироватки крові у хворих на кровоточиву виразку шлунка та дванадцятипалої кишки / М. В. Трофімов // Харк. хірург. школа. – 2013. – № 6(63). – С. 14 – 17.

3. Трофімов М. В. Зміни слизової оболонки періульцерозної зони та ендокринної системи у хворих при гастродуоденальній виразці / М. В. Трофімов // Клін. хірургія. – 2014. – № 7. – С. 17 – 19.

4. Кришень В. П. Динаміка вмісту катехоламінів у сироватці крові хворих при виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, ускладненій кровотечею / В. П. Кришень, М. В. Трофімов // Клін. хірургія. – 2013. – № 11. – С. 14 – 16.

5. Trofimov N. Dynamic of nitrogen oxide metabolites at patients with bleeding gastro–duodenal ulcer / N. Trofimov, V. Kryshen // Eur. Soc. Surg., 15th Ann. Conf. – Krakow, Poland, 2011. – P. 11.

6. Kryshen V. Dynamics of blood catecholamine at patients with bleeding gastroduodenal ulcer / V. Kryshen, M. Trofimov // XVII Ann. Meeting Eur. Soc. Surg. – Malta 2013. – November 22–24, 2013. – P. 82.

7. Dynamics of blood thyrosine at patients with bleeding gastroduodenal ulcer / D. Iarynko, M. Trofimov, V. Kryshen, A. Iarynko // XVII Ann. Meeting of the Eur. Soc. Surg. – Malta 2013. – November 22–24, 2013. – P. 83.

РОЗДІЛ 6

СТАН ОСНОВНИХ ПОКАЗНИКІВ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ ІЗ

ВИРАЗКОВОЮ ШЛУНКОВО–КИШКОВОЮ КРОВОТЕЧЕЮ ТА

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З ОСНОВНИМИ КЛІНІЧНИМИ,

ЕНДОСКОПІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ І ДАНИМИ СПЕЦІАЛЬНИХ

ДОСЛІДЖЕНЬ

6.1 Особливості гуморальної ланки імунної системи хворих із виразковими ШКК та її зв'язок з основними клінічними показниками

Нами проведений аналіз динаміки показників гуморальної ланки імунітету у 143 хворих основної групи. Значних відмінностей у динаміці досліджуваних показників у групах хворих не встановлено при наявності значного зниження рівня IgA в усіх хворих, а в групі пацієнтів на комбіновану кровоточиву виразку шлунка та ДПК він помітно знижується – до $(1,48 \pm 0,15)$ г/л ($p < 0,01$). Тому нами прийнято рішення не проводити аналіз гуморальної ланки імунітету залежно від нозологічної одиниці, а встановити загальні тенденції динаміки показників (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Вміст IgA, IgM, IgG в сироватці крові хворих основної групи

Нозологична одиниця	Показник IgA (M±m) г/л	Контроль	Показник IgM (M±m) г/л	Контроль	Показник IgG (M±m) г/л	Контроль
Виразка шлунка (n=97)	1,98±0,35 $p_k < 0,01$	3,65±0,02	1,24±0,25 $p_k > 0,05$	1,22±0,02	13,5±0,89 $p_k > 0,05$	11,79±0,058
Виразка ДПК (n=39)	1,85±0,45 $p_k < 0,01$		1,26±0,26 $p_k > 0,05$		13,8±0,13 $p_k > 0,05$	
Виразка шлунка та ДПК (n=7)	1,48±0,15 $p_k < 0,01$		1,38±0,25 $p_k > 0,05$		12,4±0,13 $p_k > 0,05$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою.

Нами був проведений аналіз динаміки показників рівня IgA, IgM, та IgG у хворих основної групи залежно від ступеня крововтрати. Дані про динаміку IgA представлені у вигляді таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Вміст IgA в сироватці крові хворих основної групи при різних ступенях крововтрати

Ступінь крововтрати	Досліджувані показники IgA (M±m) г/л		Контроль
	вихідний рівень	рівень на III добу лікування	
Мала (n=54)	2,58±0,5 p _k <0,01	2,18±0,8 p _k <0,01, p _l >0,05	3,65±0,021
Середня (n=17)	1,8±0,28 p _k <0,01	1,69±0,16 p _k <0,01, p _l >0,05	
Велика (n=26)	1,8±0,42 p _k <0,01	1,62±0,247 p _k <0,01, p _l >0,05	
Масивна (n=46)	1,68±0,34 p _k <0,01	1,92±0,45 p _k <0,01, p _l >0,05	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Як видно з таблиці 6.2, спостерігається загальне зниження рівня досліджуваного показника, особливо у випадках масивної крововтрати.

Таблиця 6.3

Вміст IgM в сироватці крові хворих основної групи при різних ступенях крововтрати

Ступінь крововтрати	Досліджувані показники IgM (M±m) г/л		Контроль
	вихідний рівень	рівень на III добу лікування	
Мала (n=54)	1,64±0,33 p _k >0,05	1,65±0,36 p _k >0,05, p _l >0,05	1,22±0,02
Середня (n=17)	1,1±0,32 p _k >0,05	1,4±0,29 p _k >0,05, p _l >0,05	
Велика (n=26)	1,07±0,1 p _k >0,05	1,28±0,2 p _k >0,05, p _l >0,05	
Масивна (n=46)	1,14±0,29 p _k >0,05	1,18±0,27 p _k >0,05, p _l >0,05	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Як видно з представленої таблиці 6.3, спостерігається зниження вмісту IgM до рівня нижньої межі нормальних значень у випадках тяжких форм крововтрати на третю добу лікування хворого.

У матеріалах, що представлені в таблиці 6.4, спостерігається зниження рівня IgG у випадках масивної крововтрати з відновленням на третю добу лікування, але ці показники залишаються в межах фізіологічних значень.

Таблиця 6.4

Вміст IgG в сироватці крові хворих основної групи при різних ступенях крововтрати

Ступінь крововтрати	Досліджувані показники IgG (M±m) г/л		Контроль
	вихідний рівень	рівень на III добу лікування	
Мала (n=54)	14,2±1,4 p _k <0,05	14,28±2,04 p _k <0,05, p _l >0,05	11,79±0,058
Середня (n=17)	13,4±1,9 p _k >0,05	14,8±2,1 p _k <0,05, p _l >0,05	
Велика (n=26)	13,5±0,83 p _k >0,05	14,1±0,86 p _k <0,05, p _l >0,05	
Масивна (n=46)	12,1±1,026 p _k >0,05	13,9±0,513 p _k <0,05, p _l >0,05	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Нами проведений аналіз динаміки рівня показників гуморальної ланки імунітету при різному розмірі кровоточивої виразки. Спостерігається значне зниження рівня IgA сироватки крові на третю добу перебування в стаціонарі при збільшенні розміру кровоточивої виразки. Так, при розмірі виразкового дефекту 0,5 – 0,8 см виявлене зниження рівня IgA з (1,78 ± 0,6) до (1,83 ± 0,8) г/л (p>0,05), а при збільшенні дефекту до 5 см і більше спостерігається значно нижчий рівень досліджуваного показника без достовірної динаміки на третю добу лікування. Решта показників гуморального імунітету перебувають у межах фізіологічних значень (табл. 6.5).

Цікавою є динаміка показників гуморального імунітету при різних станах місцевого ендоскопічного гемостазу у хворих досліджуваної групи. Встановлено,

що найбільше зниження рівня IgA спостерігається у випадках активної кровотечі (FIA та FIB) до $(1,78 \pm 0,6)$ г/л ($p < 0,01$) без вираженої динаміки на третю добу лікування і при явищах нестійкого місцевого гемостазу з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі (FIIA) до $(1,93 \pm 0,52)$ г/л ($p < 0,01$) також без вираженої динаміки на третю добу.

Таблиця 6.5

Вміст IgA в сироватці крові хворих основної групи при різному розмірі виразкового дефекту

Розмір виразкового дефекту, см	Досліджувані показники IgA (M±m) г/л		Контроль
	вихідний рівень	рівень на III добу лікування	
0,5–0,8 (n=3)	$1,78 \pm 0,6$ $p_k < 0,01$	$1,83 \pm 0,8$ $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	3,65±0,021
0,8–1 (n=44)	$2,17 \pm 0,48$ $p_k < 0,01$	$2,2 \pm 0,48$ $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	
1–1,5 (n=33)	$1,93 \pm 0,5$ $p_k < 0,01$	$1,9 \pm 0,35$ $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	
1,5–2 (n=27)	$1,55 \pm 0,29$ $p_k < 0,01$	$1,48 \pm 0,45$ $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	
2–3 (n=16)	$1,4 \pm 0,3$ $p_k < 0,01$	$1,1 \pm 0,6$ $p_k < 0,01$, $p_l < 0,05$	
3–5 (n=11)	$1,3 \pm 0,1$ $p_k < 0,01$	$1,2 \pm 0,25$ $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	
Більше 5 (n=9)	$1,1 \pm 0,3$ $p_k < 0,01$	$0,9 \pm 0,2$ $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Звертає на себе увагу той факт, що в разі відсутності ендоскопічних ознак кровотечі (FIII) рівень досліджуваного показника складає $(2,3 \pm 0,1)$ г/л ($p < 0,01$) без вираженої динаміки на третю добу лікування. Показники решти імуноглобулінів знаходяться в межах фізіологічної норми і достовірно не відрізняються (табл. 6.6).

У перебігу нашої роботи був проведений аналіз залежності динаміки рівня показників гуморального імунітету в разі виникнення рецидивної кровотечі. При

цьому спостерігається ще більш значуще зниження рівня IgA, ніж у випадках FIA та FIB, – до $(1,1 \pm 0,6)$ г/л ($p < 0,01$) без вираженої динаміки на третю добу.

Таблиця 6.6

Вміст IgA в сироватці крові хворих основної групи при різних станах місцевого ендоскопічного гемостазу

Стан місцевого ендоскопічного гемостазу	Досліджувані показники IgA (M±m) г/л		Контроль
	вихідний рівень	рівень на III добу лікування	
Forrest IA (n=32)	$1,78 \pm 0,6$ $p_k < 0,01$	$1,83 \pm 0,8$ $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	3,65±0,021
Forrest IB (n=3)	$1,5 \pm 0,19$ $p_k < 0,01$	$1,9 \pm 0,28$ $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	
Forrest IIА (n=50)	$1,93 \pm 0,52$ $p_k < 0,01$	$1,9 \pm 0,6$ $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	
Forrest IIВ (n=31)	$1,9 \pm 0,44$ $p_k < 0,01$	$2,06 \pm 0,45$ $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	
Forrest ІІС (n=5)	$2,2 \pm 0,19$ $p_k < 0,01$	$2,1 \pm 0,4$ $p_k < 0,01$, $p_l < 0,05$	
Forrest III (n=22)	$2,3 \pm 0,1$ $p_k < 0,01$	$2,2 \pm 0,25$ $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

В разі неускладненого перебігу захворювання рівень досліджуваного показника складав $(1,9 \pm 0,8)$ г/л ($p < 0,01$) зі зростанням на третю добу лікування до $(2,1 \pm 0,7)$ г/л. Показники решти імуноглобулінів істотно не відрізнялись при виникненні рецидивної кровотечі і в разі неускладненого перебігу захворювання.

Нами проаналізована динаміка рівня імуноглобулінів сироватки крові хворих основної групи залежно від стану запально–атрофічних процесів у слизовій оболонці шлунка. Встановлено, що при зростанні активності запальних процесів (ступінь III – IV) в слизовій оболонці шлунка спостерігається зниження рівня IgA з $(1,82 \pm 0,24)$ до $(1,54 \pm 0,21)$ г/л ($p < 0,01$) (табл. 6.7).

Також було встановлене зростання рівня IgG сироватки крові до $(15,0 \pm 1,39)$ г/л ($p < 0,01$) У хворих основної групи в разі значних запальних змін у слизовій оболонці шлунка.

Вміст IgA в сироватці крові хворих основної групи при різній активності запальних процесів у слизовій оболонці шлунка

Активність запальних процесів у слизовій оболонці шлунка	Досліджувані показники IgA (M±m) г/л		Контроль
	вихідний рівень	рівень на III добу лікування	
Ступінь I (n=7)	2,3±0,2 p _k <0,05	2,15±1,2 p _k <0,05, p _r >0,05	3,65±0,021
Ступінь II (n=45)	2,38±0,9 p _k <0,01	2,58±0,7 p _k <0,01, p _r >0,05	
Ступінь III (n=27)	1,9±0,3 p _k <0,01	1,87±0,19 p _k <0,01, p _r <0,01	
Ступінь IV (n=64)	1,82±0,24 p _k <0,01	1,54±0,21 p _k <0,01, p _r <0,05	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_r – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Зміни рівня IgM сироватки крові у хворих основної групи встановлено не було. Наведені дані представлені в таблиці 6.8.

Таблиця 6.8

Вміст IgG в сироватці крові хворих основної групи при різній активності запальних процесів у слизовій оболонці шлунка

Активність запальних процесів у слизовій оболонці шлунка	Досліджувані показники IgG (M±m) г/л		Контроль
	вихідний рівень	рівень на III добу лікування	
Ступінь I (n=7)	13,3±1,04 p _k <0,05	14,06±1,4 p _k <0,05, p _r >0,05	11,79±0,058
Ступінь II (n=45)	12,38±0,9 p _k >0,05	12,58±0,7 p _k <0,05, p _r >0,05	
Ступінь III (n=27)	14,7±1,86 p _k <0,05	15,75±1,2 p _k <0,01, p _r >0,05	
Ступінь IV (n=64)	14,8±1,6 p _k <0,05	15,0±1,39 p _k <0,01, p _r >0,05	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_r – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Поряд із цим, нами проаналізована залежність між динамікою рівня імуноглобулінів сироватки крові та активністю атрофічних процесів у слизовій оболонці шлунка у хворих основної групи. Спостерігається картина, подібна до

попередніх даних: при зростанні атрофічних явищ (стадія III–IV) встановлено падіння рівня IgA до $(0,8 \pm 0,2)$ г/л ($p < 0,01$) і зростання рівня IgG до $(15,0 \pm 0,8)$ г/л ($p < 0,01$). Рівень IgM сироватки крові залишається в межах норми без істотної динаміки на третю добу лікування.

Нами було проаналізовано залежність між динамікою рівня показників гуморальної ланки імунітету та морфологічною структурою слизової оболонки ДПК у хворих основної групи. Встановлено, що найбільше зниження рівня секреторного імуноглобуліну спостерігається при явищах парціальної атрофії кишкових ворсин слизової оболонки ДПК з $(1,82 \pm 0,5)$ до $(0,8 \pm 0,2)$ г/л ($p < 0,01$), а при явищах лімфоплазмозитарної інфільтрації слизової оболонки ДПК рівень досліджуваного показника складав $(2,1 \pm 0,7)$ та $(2,28 \pm 0,6)$ г/л ($p > 0,05$) на третю добу лікування. При явищах парціальної атрофії кишкових ворсин слизової оболонки ДПК також виявлений достатньо високий рівень IgG – $(14,8 \pm 0,4)$ г/л ($p < 0,01$) – без вираженої динаміки на третю добу лікування. Рівень IgM сироватки крові знаходився в межах фізіологічної норми без вираженої динаміки на третю добу лікування.

Нами проведений аналіз залежності динаміки рівня імуноглобулінів сироватки крові та стану популяції G–клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка у хворих основної групи. Встановлено, що у випадках гіперплазії G–клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка спостерігається зниження IgA сироватки крові з $(1,75 \pm 0,7)$ до $(1,3 \pm 0,5)$ г/л ($p < 0,05$) при зростанні рівня IgG з $(14,25 \pm 0,9)$ до $(15,43 \pm 0,8)$ г/л ($p > 0,05$), що свідчить про аутоімунний характер цих змін.

Наступним кроком у дослідництві стало завдання проаналізувати залежність між динамікою рівня основних імуноглобулінів та характером мікробного пейзажу періульцерозної ділянки у хворих основної групи. Найнижчі значення IgA виявлені в разі обсіменіння періульцерозної ділянки мікроорганізмами типу *Streptococcus* β –haemolyticus (10^6) – з $(1,0 \pm 0,2)$ до $(0,8 \pm 0,1)$ г/л ($p > 0,05$) та *Klebsiella pneumoniae* (10^5) – з $(1,6 \pm 0,21)$ до $(1,4 \pm 0,5)$ г/л

($p > 0,05$). У разі обсіменіння періульцерозної зони сапрофітною мікрофлорою типу *Micrococcus* (10^5) динаміка рівня досліджуваного показника складає з ($2,6 \pm 0,7$) до ($2,9 \pm 0,8$) г/л ($p > 0,05$), а при відсутності зростання колоній рівень IgA досягає нормальних значень – з ($3,2 \pm 0,7$) до 3,6 г/л ($p > 0,05$) на третю добу перебування в стаціонарі. Рівень IgM підвищується на третю добу лікування в разі обсіменіння періульцерозної ділянки мікроорганізмами *Streptococcus* β -haemolyticus (10^6) з ($1,6 \pm 0,3$) до ($1,8 \pm 0,5$) г/л ($p > 0,05$) і коливається без динаміки з ($0,79 \pm 0,2$) до ($0,51 \pm 0,3$) г/л ($p > 0,05$) в разі відсутності зростання колоній. Динаміка рівня IgG характеризується підвищенням із ($13,2 \pm 1,4$) до ($17,4 \pm 0,7$) г/л ($p < 0,05$) в разі обсіменіння означеної ділянки мікроорганізмами *Klebsiella pneumoniae* (10^7). При відсутності зростання колоній та обсіменінні періульцерозної ділянки сапрофітною мікрофлорою рівень IgG коливається без вираженої динаміки в межах фізіологічних значень.

Цікавим є дослідження динаміки показників гуморальної ланки імунітету залежно від активності i-NOS слизової оболонки періульцерозної ділянки. При зростанні активності i-NOS спостерігається зниження загального рівня IgA сироватки крові без значної динаміки на третю добу лікування. Так, при незначній активності i-NOS спостерігається вихідний рівень досліджуваного показника ($2,2 \pm 0,5$) г/л ($p_k < 0,01$) зі зростанням його до ($2,42 \pm 0,7$) г/л при повторному дослідженні. У разі вираженої активності i-NOS вихідний рівень IgA складає ($0,8 \pm 0,2$) г/л ($p_k < 0,01$) зі збереженням його на рівні до ($1,02 \pm 0,4$) г/л ($p > 0,05$) на третю добу лікування. Показники решти імуноглобулінів істотно не залежать від стану активності i-NOS періульцерозної ділянки. Рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові, як було сказано в попередньому розділі, має кореляційний зв'язок із рівнем активності i-NOS періульцерозної ділянки. Тому нами проведений аналіз залежності між динамікою рівня стабільних метаболітів NO та динамікою імуноглобулінів сироватки крові. Встановлено, що при зростанні рівня стабільних метаболітів NO з ($10,1 \pm 2,1$) до ($13,6 \pm 4,1$) нмоль/л ($p < 0,05$) спостерігається падіння рівня IgA з ($1,62 \pm 0,4$) до ($1,37 \pm 0,1$) г/л ($p > 0,05$).

Показники решти імуноглобулінів знаходяться в межах фізіологічної норми без вираженої динаміки (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

Залежність між рівнем стабільних метаболітів NO та IgA сироватки крові у хворих основної групи

Кількість хворих	Рівень стабільних метаболітів NO (M±m) нмоль/мл		Контроль	Рівень IgA (M±m) г/л		Контроль
	вихідний	на III добу лікування		вихідний	на III добу лікування	
n=27	2,2±0,5 p _k <0,01	3,01±0,5 p _k <0,01 p _I <0,05	9,02±0,45	1,73±0,5 p _k <0,01	1,35±0,4 p _k <0,01, p _I >0,05	3,65±0,021
n=96	3,44±0,2 p _k <0,05	7,26±3,8 p _k <0,05, p _I <0,01		2,37±0,6 p _k <0,05	2,57±0,6 p _k <0,05, p _I >0,05	
n=20	10,1±2,1 p _k >0,05	13,6±4,1 p _k <0,05, p _I <0,05		1,62±0,4 p _k <0,05	1,37±0,1 p _k <0,05, p _I >0,05	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_I – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Ми порівняли динаміку основних показників гуморальної ланки імунітету залежно від динаміки серотоніну сироватки крові у хворих основної групи. Спостерігається зниження рівня IgA сироватки крові на третю добу до (1,1 ± 0,2) г/л (p<0,05) при зростанні рівня серотоніну до (6,2 ± 2,1) нмоль/мл (p<0,01).

Нами проведений аналіз залежності динаміки показників гуморальної ланки імунітету та динаміки катехоламінів сироватки крові. Встановлено, що при зростанні рівня адреналіну спостерігається падіння рівня IgA, особливо низькі показники IgA – (1,7 ± 0,2) та (1,3 ± 0,6) г/л (p>0,05) – виявлені при значному вихідному рівні адреналіну (140,1 ± 15,2) нмоль/л та його зниженні на третю добу лікування до (77,3 ± 7,0) нмоль/л (p<0,01) (табл. 6.10).

Таблиця 6.10

Залежність між рівнем адреналіну та IgA сироватки крові у хворих основної групи

Кількість хворих	Рівень IgA (M±m) г/л		Контроль	Рівень адреналіну (M±m) нмоль/л		Контроль
	вихідний	на III добу лікування		вихідний	на III добу лікування	
n=8	1,6±0,7 p _k <0,01	1,32±1,8 p _k <0,01, p _I >0,05	3,65±0,021	0,52±0,17 p _k <0,01	0,71±0,3 p _k <0,05, p _I <0,01	5,5±0,71
n=53	2,3±0,9 p _k <0,05	2,6±0,5 p _k <0,05, p _I >0,05		2,2±0,6 p _k <0,01	1,17±0,7 p _k <0,01, p _I <0,01	
n=70	1,7±0,2 p _k <0,01	2,0±0,7 p _k <0,05, p _I >0,05		23,9±2,84 p _k <0,01	66,4±5,1 p _k <0,01, p _I <0,01	
n=12	1,7±0,2 p _k <0,01	1,3±0,6 p _k <0,05, p _I >0,05		140,1±15, 2 p _k <0,01	77,3±7,0 p _k <0,01, p _I <0,01	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_I – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

У загальний курс лікування 40 хворим основної групи було введено препарат галавіт за схемою: 1 та 2 доба – по 200 мг двічі на добу внутрішньом'язово, 3–5 доба – по 100 мг 1 раз на добу протягом 5–10 днів. Препарат галавіт (амінодигідрофталазіндіон натрію) був нами обраний тому що, за даними багатьох авторів, він має не тільки імуномодельючий, а й гастропротективний ефект і призначається в комплексі лікування виразкової хвороби шлунка й ДПК та починає діяти через 4–6 год після введення. Галавіт збільшує кількість макрофагів, активує фагоцитоз, крім того, стимулює процеси регенерації [265, 273, 274, 291]. При проведенні імуномодулюючої терапії спостерігається нормалізація показника вмісту IgA в сироватці крові до (2,19 ± 0,2) г/л (p_k<0,01, p_I>0,05). В наступному підрозділі ми проводимо аналіз показників клітинної ланки захисту у хворих основної групи.

6.2 Особливості клітинної ланки імунної системи хворих із виразковими ШКК та її зв'язок із основними клінічними показниками

Нами проведений аналіз стану популяції клітинної ланки імунітету залежно від ступеня крововтрати. Спостерігається загальне зниження популяції Т-клітин в усіх хворих основної групи без тенденції до відновлення на третю добу лікування, особливо у випадках великої та масивної форм крововтрати – з $(35,2 \pm 6,3)$ до $(34,3 \pm 8,2)\%$ ($p_k < 0,01$). Цікавими є дані динаміки стану субпопуляцій Т-лімфоцитів – Т-хелперів (Th) та Т-супресорів (Ts). Встановлено значне зниження субпопуляції Ts до рівня $(3,2 \pm 2,6)\%$ без значної динаміки на третю добу лікування. Рівень субпопуляції Th також дещо знижений і коливається на рівні $(20,2 \pm 7,3)$ та $(28,5 \pm 2,9)\%$ ($p_I < 0,05$) на третю добу лікування (табл. 6.11).

Таблиця 6.11

Стан субпопуляцій Th та Ts хворих основної групи при різних ступенях крововтрати

Ступінь крововтрати	Th (M±m) %		Контроль	Ts (M±m) %		Контроль
	вихідний рівень	рівень на III добу лікування		вихідний рівень	рівень на III добу лікування	
Мала (n=54)	21,2±5,8 $p_k < 0,01$	18,4±4,2 $p_k < 0,01$, $p_I < 0,05$	35,0±0,06	5,8±1,9 $p_k < 0,01$	4,2±1,2 $p_k < 0,01$, $p_I > 0,05$	17,5±0,03
Середня (n=17)	17,1±1,2 5 $p_k < 0,01$	35,2±1,48 $p_k > 0,05$, $p_I < 0,01$		9,6±0,45 $p_k < 0,01$	10,2±2,5 $p_k < 0,01$, $p_I > 0,05$	
Велика (n=26)	23,4±7,1 $p_k < 0,01$	28,9±2,4 $p_k < 0,05$, $p_I < 0,05$		1,7±0,8 $p_k < 0,01$	5,6±1,8 $p_k < 0,01$, $p_I < 0,05$	
Масивна (n=46)	20,2±7,3 $p_k < 0,01$	28,5±2,9 $p_k < 0,05$, $p_I < 0,05$		3,2±2,6 $p_k < 0,01$	2,7±1,4 $p_k < 0,01$, $p_I > 0,05$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_I – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Нами проаналізована динаміка популяцій нативних кілерів (NK-клітин) та В-лімфоцитів (В-клітин) у хворих основної групи при різних ступенях крововтрати (табл. 6.12).

Таблиця 6.12

Стан популяцій В–клітин та НК–клітин хворих основної групи при різних ступенях крововтрати

Ступінь крововтрати	В–клітини (M±m) %		Контроль	НК–клітини (M±m) %		Контроль
	вихідний рівень	рівень на III добу лікування		вихідний рівень	рівень на III добу лікування	
Мала (n=54)	13,4±5,1 $p_k < 0,01$	15,6±7,1 $p_k < 0,01$, $p_l < 0,05$	22,5±0,09	25,2±10,5 $p_k < 0,01$	24,2±3,4 $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	10,06±0,03
Середня (n=17)	15,2±1,4 $p_k < 0,01$	37,2±5,45 $p_k < 0,05$, $p_l < 0,01$		28,6±7,35 $p_k < 0,01$	64,2±8,5 $p_k < 0,01$, $p_l < 0,01$	
Велика (n=26)	13,8±7,3 $p_k < 0,01$	20,9±11,7 $p_k > 0,05$, $p_l < 0,05$		18,9±8,6 $p_k < 0,01$	26,9±7,02 $p_k < 0,01$, $p_l < 0,05$	
Масивна (n=46)	22,5±11,7 $p_k > 0,01$	22,5±9,1 $p_k > 0,05$, $p_l > 0,05$		20,7±8,2 $p_k < 0,01$	19,3±4,6 $p_k < 0,01$, $p_l > 0,05$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Як видно з наведеної таблиці 6.12, спостерігається значне зростання рівня НК–клітин, особливо у випадках середньої крововтрати – з (28,6 ± 7,35) до (64,2 ± 8,5)% ($p_l < 0,01$). Рівень В–клітин дещо знижений, але з тенденцією до відновлення нормальних значень і у випадках із IV ступенем крововтрати він сягає нормальних значень без вираженої динаміки на третю добу лікування, що разом зі змінами гуморальної ланки імунітету може бути розцінено як формування аутоімунного запалення.

Цікавим є стан клітинної ланки імунітету при різному розмірі кровоточивої виразки. Спостерігається значне зниження Т–клітин, яке мало відрізняється при дефектах розміром 0,5–0,8 см та виразках значних розмірів. Але звертає на себе увагу факт значного зростання субпопуляції НК–клітин, яка складає при розмірі кровоточивої виразки 0,8–1 см (18,33 ± 1,2) та (23,3 ± 4,8)% ($p_l < 0,05$) відповідно, а при дефектах розміром 2–3 см величина досліджуваного

показника складає відповідно $(18,75 \pm 2,3)$ та $(40,5 \pm 1,6)\%$ ($p_1 < 0,01$) на третю добу лікування. Стан популяції В-клітин представлений в таблиці 6.13.

Таблиця 6.13

Стан популяції В-клітин у хворих основної групи при різних розмірах виразкового дефекту

Розмір виразкового дефекту, см	В-клітини ($M \pm m$) %		Контроль
	вихідний рівень	рівень на III добу лікування	
0,5–0,8 (n=3)	$15,8 \pm 1,2$ $p_k < 0,01$	$7,5 \pm 1,8$ $p_k < 0,01$, $p_1 < 0,01$	22,5±0,095
0,8–1 (n=44)	$15,2 \pm 2,3$ $p_k < 0,01$	$19,5 \pm 7,4$ $p_k > 0,05$, $p_1 < 0,05$	
1–1,5 (n=33)	$11,0 \pm 4,5$ $p_k < 0,01$	$14,5 \pm 5,3$ $p_k < 0,01$, $p_1 > 0,05$	
1,5–2 (n=27)	$27,5 \pm 3,5$ $p_k < 0,05$	$21,5 \pm 0,9$ $p_k > 0,05$, $p_1 < 0,05$	
2–3 (n=16)	$19,0 \pm 5,3$ $p_k > 0,05$	$33,0 \pm 1,8$ $p_k < 0,01$, $p_1 < 0,01$	
3–5 (n=11)	$21,3 \pm 2,1$ $p_k > 0,05$	$27,2 \pm 5,3$ $p_k < 0,05$, $p_1 < 0,05$	
Більше 5 (n=9)	$23,5 \pm 6,3$ $p_k > 0,05$	$26,9 \pm 4,2$ $p_k < 0,05$, $p_1 < 0,05$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_1 – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Як видно з наведеної таблиці 6.13, спостерігається значне зростання популяції В-клітин при зростанні розміру виразкового дефекту, що зайвий раз свідчить про інтенсивність аутоімунних процесів в організмі хворих основної групи.

Нами проведено дослідження клітинної ланки імунітету у хворих основної групи залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу. При аналізі стану популяції та субпопуляцій Т-клітин спостерігається виражена депресія цієї ланки клітинного імунітету незалежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу. Виявлений значний вихідний рівень популяції НК-клітин зі зростанням у випадках нестійкого місцевого ендоскопічного гемостазу з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі, що можна представити у вигляді таблиці 6.14.

Таблиця 6.14

**Стан популяції НК–клітин хворих основної групи при різному стані
місцевого ендоскопічного гемостазу**

Стан місцевого ендоскопічного гемостазу	НК–клітини (M±m) %		Контроль
	вихідний рівень	рівень на III добу лікування	
Forrest IA (n=32)	16,5±2,9 p _k <0,05	19,0±5,1 p _k <0,01, p _I <0,05	10,06±0,063
Forrest IB (n=3)	15,7±1,3 p _k <0,05	19,5±5,4 p _k <0,05, p _I <0,05	
Forrest IIA (n=50)	24,5±7,1 p _k <0,01	27,6±2,05 p _k <0,01, p _I <0,05	
Forrest IIB (n=31)	22,1±9,1 p _k <0,01	28,1±3,4 p _k <0,01, p _I <0,05	
Forrest IIC (n=5)	10,5±1,8 p _k >0,05	16,0±5,1 p _k <0,05, p _I <0,05	
Forrest III (n=22)	12,1±2,7 p _k >0,05	14,2±1,2 p _k <0,05, p _I >0,05	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_I – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

При аналізі популяції В–клітин також виявлене її зростання на третю добу в разі нестійкого місцевого ендоскопічного гемостазу (FIIA) з (18,8 ± 6,0) до (24,7 ± 1,4)% (p_I<0,01), а при виявленні активної кровотечі (FIA), навпаки, спостерігається зниження числа В–клітин на третю добу лікування з (20,5 ± 4,3) до (8,5 ± 1,6)% (p_I<0,01).

З клінічної точки зору важливим є виявлення змін стану клітинної ланки імунітету при виникненні рецидивної кровотечі. Значної динаміки при різних варіантах перебігу захворювання в стані популяції Т–клітин та їх субпопуляцій не виявлено – спостерігається виражена депресія цієї ланки клітинного імунітету. При виникненні рецидивної кровотечі спостерігається високий вихідний рівень НК–клітин (20,7 ± 4,2)% (p_k<0,01) із зростанням на третю добу лікування до (28,6 ± 2,6)% (p_I<0,01, p_k<0,01). Стан популяції В–клітин при різних варіантах перебігу захворювання зберігається в межах фізіологічних значень.

Проведений аналіз клітинної ланки імунітету залежно від стану запальних процесів у слизовій оболонці шлунка встановив, що при зростанні активності запальних процесів спостерігається виражене зростання субпопуляції Т–хелперів, зниження субпопуляції Т–супресорів при загальному зниженні популяції Т–

клітин ($34,8 \pm 5,3$)% ($p_k < 0,01$), що свідчить про розвиток аутоімунних реакцій у хворих основної групи. Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 6.15.

Таблиця 6.15

Стан субпопуляцій T–клітин у хворих основної групи при різній активності запальних процесів у слизовій оболонці шлунка

Ступінь запалення	Th (M±m) %		Контроль	Ts (M±m) %		Контроль
	вихідний рівень	рівень на III добу лікування		вихідний рівень	рівень на III добу лікування	
I (n=7)	14,9±2,9 $p_k < 0,05$	17,4±4,8 $p_k < 0,01$ $p_I < 0,01$	35,0±0,06	8,25±1,2 $p_k < 0,01$	17,45±1,4 8 $p_k < 0,01$ $p_I < 0,01$	17,5±0,03
II (n=45)	18,9±4,7 $p_k < 0,01$	24,2±7,1 $p_k < 0,01$ $p_I < 0,01$		4,1±0,8 $p_k < 0,01$	5,5±1,2 $p_k < 0,01$ $p_I < 0,01$	
III (n=27)	27,0±1,1 $p_k < 0,01$	21,5±6,8 $p_k < 0,01$ $p_I < 0,05$		3,3±1,2 $p < 0,01$	6,7±1,6 $p_k < 0,01$ $p_I < 0,05$	
IV (n=64)	26,0±5,1 $p_k < 0,01$	42,7±4,6 $p_k < 0,01$ $p_I < 0,01$		2,5±0,3 $p_k < 0,01$	0,7±0,06 $p_k < 0,01$ $p_I < 0,05$	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_I – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Рівень популяції NK–клітин залишається загальнопідвищеним і достовірно не змінюється на третю добу лікування при збільшенні активності запальних процесів у слизовій оболонці шлунка і складає ($22,3 \pm 6,3$) та ($22,6 \pm 1,2$)% ($p_I > 0,05$, $p_k < 0,01$) при запаленні IV ступеня. Стан популяції B–клітин характеризується лінійним зростанням при збільшенні активності запальних процесів у слизовій оболонці шлунка і складає ($15,7 \pm 5,5$) та ($18,5 \pm 6,4$)% ($p_I > 0,01$, $p_k < 0,05$) при запаленні I ступеня, а при запаленні IV ступеня спостерігається зростання досліджуваного показника з ($16,6 \pm 1,8$) до ($35,3 \pm 2,3$)% ($p_I < 0,01$, $p_k < 0,01$).

Також були виявлені зміни клітинної ланки імунітету при різній активності атрофічних процесів у слизовій оболонці шлунка, що проявляються загальним зниженням популяції Т-клітин із різким зниженням Т-супресорної субпопуляції та подвійним зростанням субпопуляції Т-хелперів з $(36,2 \pm 5,2)$ до $(66,1 \pm 8,6)\%$ ($p_I < 0,01$, $p_K < 0,01$) при атрофії слизової оболонки шлунка IV стадії. Динаміка популяції НК-клітин та В-клітин характеризується загальним високим вихідним рівнем зі стрімким зростанням з $(28,2 \pm 5,2)$ до $(38,0 \pm 4,2)\%$ ($p_I < 0,01$, $p_K < 0,01$) і $(26,3 \pm 8,2)$ до $(56,7 \pm 12,3)\%$ ($p_I < 0,01$, $p_K < 0,01$) відповідно при атрофії слизової оболонки шлунка IV стадії.

При аналізі стану клітинного імунітету залежно від гістологічної картини слизової оболонки ДПК встановлено, що в разі вираженої лімфоплазмоцитарної інфільтрації останньої спостерігається різке зменшення популяції Т-клітин з $(40,3 \pm 8,6)$ до $(15,0 \pm 3,6)\%$ ($p_I < 0,01$, $p_K < 0,01$) за рахунок зростання супресорної субпопуляції з $(9,2 \pm 1,2)$ до $(20,3 \pm 4,2)\%$ ($p_I < 0,01$, $p_K < 0,01$) при коливанні субпопуляції Т-хелперів у межах фізіологічних значень. У випадках означеної гістологічної картини слизової оболонки ДПК виявлене різке зростання популяції НК-клітин з $(28,5 \pm 7,2)$ до $(64,3 \pm 8,7)\%$ ($p_I < 0,01$, $p_K < 0,01$) і збільшення популяції В-клітин з $(15,6 \pm 2,8)$ до $(37,5 \pm 4,2)\%$ ($p_I < 0,01$, $p_K < 0,01$) на третю добу лікування.

Під час дослідження ми проаналізували залежність динаміки клітинної ланки імунітету при гіперплазії G-клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка. Встановлено, що при наявності означених явищ спостерігається зростання числа Т-хелперів до верхньої межі фізіологічних значень при різкому пригніченні супресорної субпопуляції до $(1,6 \pm 0,2)\%$ ($p_K < 0,01$) без вираженої динаміки на третю добу лікування на тлі загально зниженої популяції Т-клітин. При наявності гіперплазії G-клітин спостерігається зростання числа В-клітин з $(20,8 \pm 1,1)$ до $(28,3 \pm 2,0)\%$ ($p_I < 0,05$, $p_K < 0,05$) при рівні НК-клітин $(21,3 \pm 3,2)\%$ ($p_K < 0,01$) без достовірної динаміки на третю добу лікування.

Дослідження залежності між динамікою показників клітинної ланки імунітету та характером мікробного пейзажу періульцерозної ділянки

зафіксувало, що при обсіменінні вказаної ділянки мікроорганізмами типу *Klebsiella pneumoniae* (10^5), *Streptococcus* β -haemoliticus (10^6) та грибами типу *Candida albicans* (10^4) виявлене зростання числа НК-клітин відповідно з ($28,0 \pm 5,7$) до ($64,3 \pm 4,3$)%, ($25,7 \pm 1,4$) до ($31,7 \pm 6,5$)% та ($8,5 \pm 1,9$) до ($27,5 \pm 6,7$)% ($p_1 < 0,01$, $p_k < 0,01$) на тлі загальнозниженої популяції Т-клітин при зростанні субпопуляції Т-хелперів у вказаних випадках із ($30,3 \pm 1,1$) до ($37,3 \pm 2,8$)% ($p_1 < 0,05$, $p_k < 0,01$). Зростання популяції В-клітин спостерігається у випадках обсіменіння вказаної ділянки *Streptococcus* β -haemoliticus (10^6) з ($19,6 \pm 1,2$) до ($27,0 \pm 2,8$)% ($p_1 < 0,01$, $p_k < 0,01$). При відсутності зростання колоній та обсіменінні періульцерозної ділянки сапрофітною мікрофлорою рівень показників клітинної ланки імунітету коливається без вираженої динаміки в межах фізіологічних значень.

Нами проведений аналіз стану клітинної ланки імунітету залежно від активності і-NOS слизової оболонки періульцерозної зони хворих основної групи. Як було зазначено вище, спостерігається загальне зниження популяції Т-клітин незалежно від активності і-NOS. Виявлене лінійне зростання популяції НК-клітин при збільшенні рівня активності і-NOS на третю добу лікування при загальному високому їх рівні при надходженні до стаціонару. Так, при вираженій активності і-NOS встановлене зростання досліджуваного показника з ($26,2 \pm 4,8$) до ($38,1 \pm 2,7$)% ($p_1 < 0,01$, $p_k < 0,01$). Подібна картина спостерігається при дослідженні динаміки В-клітин і при вираженій активності і-NOS встановлене їх зростання з ($26,8 \pm 5,2$) до ($56,0 \pm 4,2$)% ($p_1 < 0,01$, $p_k < 0,01$).

Як було зазначено у попередньому підрозділі, встановлений кореляційний зв'язок між рівнем активності і-NOS та динамікою рівня стабільних метаболітів NO сироватки крові. Ми проаналізували залежність динаміки показників клітинної ланки імунітету та зміни рівня стабільних метаболітів NO. Встановлено, що рівень популяції Т-клітин та їх субпопуляцій залишається загальнозниженим і достовірно не змінюється при підвищенні рівня стабільних метаболітів NO сироватки крові. Популяція В-клітин найбільше зростає при динаміці рівня

стабільних метаболітів NO з $(3,44 \pm 0,2)$ до $(7,26 \pm 3,8)$ нмоль/л ($p_I < 0,01$, $p_K < 0,05$) і складає $(19,0 \pm 4,6)$ та $(30,5 \pm 2,1)\%$ ($p_I < 0,01$, $p_K < 0,01$). При збільшенні рівня стабільних метаболітів NO сироватки крові з $(10,1 \pm 2,1)$ до $(13,6 \pm 4,1)$ нмоль/л ($p_I < 0,01$, $p_K < 0,05$) популяція В-клітин коливається в межах фізіологічних значень (табл. 6.16).

Таблиця 6.16

Залежність між рівнем стабільних метаболітів NO та популяцією НК-клітин та В-клітин у хворих основної групи

Кількість хворих	Рівень стабільних метаболітів NO (M±m) нмоль/мл		Контроль	В-клітини (M±m) %		Контроль
	вихідний	на III добу лікування		вихідний	на III добу лікування	
n=27	2,2±0,5 $p_K < 0,01$	3,01±0,5 $p_K < 0,01$ $p_I < 0,05$	9,02±0,45	6,2±1,5 $p_K < 0,01$	6,3±0,4 $p_K < 0,01$, $p_I > 0,05$	22,5±0,095
n=96	3,44±0,2 $p_K < 0,05$	7,26±3,8 $p_K < 0,05$, $p_I < 0,01$		19,0±4,6 $p_K < 0,05$	30,5±2,1 $p_K < 0,01$ $p_I < 0,01$	
n=20	10,1±2,1 $p_K > 0,05$	13,6±4,1 $p_K < 0,05$, $p_I < 0,05$		18,6±3,4 $p_K < 0,05$	24,7±5,2 $p_K < 0,05$, $p_I < 0,05$	

Примітка. p_K – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_I – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Стан популяції НК-клітин залишається загальнопідвищеним із найбільшим зростанням при динаміці стабільних метаболітів NO з $(3,44 \pm 0,2)$ до $(7,26 \pm 3,8)$ нмоль/л ($p_I < 0,01$, $p_K < 0,05$) і складає $(12,1 \pm 3,5)$ та $(25,1 \pm 6,5)\%$ ($p_I < 0,01$, $p_K < 0,01$).

Порівняння залежності стану клітинної ланки імунітету та динаміки рівня серотоніну сироватки крові встановило, що при підвищенні рівня серотоніну з $(0,35 \pm 0,1)$ до $(6,2 \pm 2,1)$ мкмоль/мл ($p_I < 0,01$, $p_K < 0,01$) спостерігається зростання рівня НК-клітин з $(30,0 \pm 2,7)$ до $(37,1 \pm 1,9)\%$ ($p_I < 0,05$, $p_K < 0,01$) (табл. 6.17).

**Залежність між динамікою рівня серотоніну сироватки крові та станом
популяції НК–клітин у хворих основної групи**

Кіль- кість хворих	Рівень серотоніну (M±m) мкмоль/мл		Контроль	НК–клітини (M±m) %		Контроль
	вихідний	на III добу лікування		вихідний	на III добу лікування	
n=26	0,04±0,01 5 p _k <0,01	0,68±0,5 p _k <0,01 p _l <0,05	1,14±0,05	17,3±4,7 p _k <0,01	20,8±1,7 p _k <0,01, p _l >0,05	10,06±0,063
n=105	0,1±0,02 p _k <0,05	1,26±0,8 p _k >0,05, p _l <0,01		22,0±1,3 p _k <0,01	25,2±1,1 p _k <0,05, p _l >0,05	
n=12	0,35±0,1 p _k >0,05	6,2±2,1 p _k <0,05, p _l <0,05		30,0±2,7 p _k <0,01	37,1±1,9 p _k <0,01, p _l <0,05	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_l – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

Рівень популяції Т–клітин залишається загальнозниженим, а популяція В–клітин коливається в межах фізіологічних значень незалежно від динаміки рівня серотоніну сироватки крові.

При аналізі показників клітинної ланки імунітету та динаміки катехоламінів сироватки крові також спостерігається зростання рівня нативних кілерів із (19,2 ± 2,3) до (26,8 ± 4,6)% (p_l<0,01, p_k<0,01) при зростанні рівня катехоламінів із (23,9 ± 2,84) до (66,4 ± 5,1) нмоль/л (p_l<0,01, p_k<0,01) та третю добу лікування. Популяція Т–клітин та її субпопуляції загальнознижена і достовірно не змінюється при зростанні рівня катехоламінів, а популяція В–клітин знижується з (18,6 ± 4,3) до (8,0 ± 1,9)% (p_l<0,01, p_k<0,01) при зростанні рівня адреналіну з (23,9 ± 2,84) до (66,4 ± 5,1) нмоль/л (p_l<0,01, p_k<0,01).

6.3 Динаміка основних показників імунної системи хворих із виразковими ШКК залежно від виду лікування

Для цілісного розуміння перебігу патологічного процесу нами проведений аналіз динаміки імунологічних показників залежно від виду проведеного хворим лікування. При аналізі показників гуморального імунітету спостерігається тенденція, що характерна для всієї основної групи: зниження рівня IgA, незначне зростання IgG і коливання рівня IgM в межах фізіологічної норми. Цікавою є динаміка рівня IgA при різних видах оперативного втручання: найбільше його падіння без вираженої динаміки на третю добу спостерігається у випадках проведеного радикального втручання – $(1,2 \pm 0,18)$ та $(0,8 \pm 0,15)\%$ ($p_I > 0,05$, $p_K < 0,01$). У хворих, яким було проведено органозаощадне втручання, рівень досліджуваного показника дещо вищий, але також без достовірної динаміки на третю добу лікування. Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 6.18.

Таблиця 6.18

Вміст IgA в сироватці крові хворих основної групи при різних видах лікування

Вид лікування	Досліджувані показники IgA (M±m) г/л		Контроль
	вихідний рівень	рівень на III добу лікування	
Консервативне (n=141)	1,94±0,3 $p_K < 0,01$	1,95±0,2 $p_K < 0,01$, $p_I > 0,05$	3,65±0,021
Резекційне втручання (n=4)	1,1±0,32 $p_K < 0,01$	1,3±0,27 $p_K < 0,01$, $p_I > 0,05$	
Органозаощадне втручання (n=8)	1,2±0,35 $p_K < 0,01$	1,2±0,37 $p_K < 0,01$, $p_I > 0,05$	

Примітка. p_K – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_I – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

При аналізі показників клітинної ланки імунітету спостерігається їх загальне пригнічення, особливо виражене у випадках проведення хворим радикальної операції. Найбільше ці зміни виражені в популяції Т-клітин. Спостерігається загальне зниження як субпопуляції Т-хелперів, так і субпопуляції

T–супресорів, яке також особливо виражено у випадках проведення хворим радикального втручання (табл. 6.19).

Таблиця 6.19

Стан субпопуляцій T–клітин при різних видах лікування

Вид лікування	Th (M±m) %		Контроль	Ts (M±m) %		Контроль
	вихідний рівень	рівень на III добу лікування		вихідний рівень	рівень на III добу лікування	
Консервативне (n=141)	21,5±3,7 p _k <0,05	26,5±6,4 p _k <0,01 p ₁ <0,01	35,0±0,06	4,2±2,1 p _k <0,01	5,3±3,4 p _k <0,01 p ₁ >0,05	17,5±0,03
Резекційне втручання (n=4)	21,1±4,2 p _k <0,01	12,7±5,4 p _k <0,01 p ₁ <0,01		2,1±1,2 p<0,01	0,7±0,3 p _k <0,01 p ₁ <0,05	
Органозаощадне втручання (n=8)	18,3±3,6 p _k <0,01	18,0±4,6 p _k <0,01 p ₁ >0,05		2,2±0,3 p _k <0,01	1,7±0,6 p _k <0,01 p ₁ >0,05	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p₁ – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням.

При аналізі динаміки показників рівня В–клітин та НК–клітин спостерігається зростання рівня останніх більш ніж вдвічі та коливання В–клітин на рівні фізіологічних значень при проведенні хворим консервативного лікування, а при проведенні оперативного лікування спостерігається їх загальне зниження, що особливо виражене у випадках виконання хворим радикального втручання. Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 6.20.

Стан популяцій НК–клітин та В–клітин залежно від виду лікування

Вид лікування	НК–клітини (M±m) %		Контроль	В–клітини (M±m) %		Контроль
	вихідний рівень	рівень на III добу лікування		вихідний рівень	рівень на III добу лікування	
Консервативне (n=141)	21,4±4,9 p _k <0,01	25,8±5,2 p _k <0,01 p _Г <0,05	10,06±0,0 б	16,4±4,9 p _k <0,01	20,8±5,8 p _k <0,01 p _Г <0,05	22,5±0,1
Резекційне втручання (n=4)	33,2±5,1 p _k <0,01	11,2±6,8 p _k <0,01 p _Г <0,01		26,5±4,7 p _k <0,05	12,3±3,9 p _k <0,05 p _Г <0,01	
Органозаощадне втручання (n=8)	30,5±6,2 p _k <0,01	27,6±3,4 p _k <0,01 p _Г >0,01		17,2±4,8 p _k <0,05	24,3±3,1 p _k <0,01 p _Г <0,01	

Примітка. p_k – достовірність розбіжності показників порівняно з контрольною групою, p_Г – достовірність розбіжності показників порівняно з першим дослідженням

Таким чином, нами проведений аналіз стану гуморального і клітинного імунітету у хворих основної групи. Цим розділом підводиться підсумок дослідженню взаємозв'язку основних клінічних показників та даних спеціальних досліджень. Головним результатом проведеного дослідження стало виявлення імунного дефіциту з явищами аутоімунного запалення у хворих із гострокровоточивою виразкою. Найбільш значними проявами були пригнічення Т–клітинної популяції за рахунок їх регулятивних субпопуляцій, особливо Т–супресорів, гальмування синтезу IgA, зростання популяції нативних кілерів та В–лімфоцитів. 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.

Але для комплексного вирішення поставлених задач неможливо обмежитись суто клінічними дослідженнями. Наприклад, глибоке спеціальне дослідження субстрату джерела кровотечі в момент активної триваючої кровотечі,

як і дослідження деяких інтимних механізмів розвитку рецидиву кровотечі, зробити пацієнтам просто неможливо. Тому для вирішення поставлених у науковій роботі задач ми виконали експериментальне дослідження. Нашою метою було формування у піддослідних тварин гострої та хронічної, медикаментозної і стресової кровоточивої виразки з подальшим дослідженням морфологічного субстрату джерела кровотечі і стану функціональних систем організму тварини. Результати даного дослідження ми наводимо у наступному розділі 7.

Результати роботи наведені у працях:

1. Трофимов Н. В. Динамика основных иммунологических показателей у больных при гастродуоденальных язвах, осложненных кровотечением / Н. В. Трофимов, В. П. Крышень // Клін. хірургія. – 2012. – № 2. – С. 14 – 17.

2. Трофімов М. В. Прогнозування перебігу виразкової хвороби, ускладненої шлунково–кишковою кровотечею / М. В. Трофімов // Клін. хірургія. – 2014. – № 1. – С. 5 – 8.

РОЗДІЛ 7

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПАТОЛОГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ РОЗВИТКУ КРОВОТЕЧІ В УМОВАХ ЗМОДУЛЬОВАНОЇ КРОВОТОЧИВОЇ ВИРАЗКИ У ТВАРИН

7.1 Методика експериментального відтворення кровоточивої гострої та хронічної стресової та медикаментозної виразки у тварин

У доступній нам літературі не знайдено суттєвої інформації щодо характеру патоморфологічних та патофізіологічних змін у ділянках кровоточивого дефекту, особливо при активній кровотечі. Виконати таке дослідження у хворих дуже складно і небезпечно, тому проведення подібного дослідження можливо тільки в експерименті. Вважається загальноприйнятим, що кровоточиву виразку зазвичай моделюють в експерименті в шлунку щурів. Висока стабільність відтворення і значний рівень однорідності морфогенезу виразок цього типу дозволяє застосовувати різні експериментальні моделі для дослідження патофізіологічних та патоморфологічних змін в організмі піддослідної тварини. Місцеві зміни слизової оболонки відображають характер патогенетичних механізмів кровоточивої виразки, що може лягти в основу розробки найбільш ефективних методів лікування цього життєнебезпечного ускладнення.

Експеримент був проведений на 120 білих щурах, самцях популяції Вістар масою 180–220 г. Під час експерименту дотримувались міжнародних рекомендацій щодо проведення медико–біологічних досліджень із використанням тварин згідно з Європейською конвенцією. При формуванні кровоточивої виразки в експерименті на тваринах використовується багато моделей, проте, деякі надто травматичні, а інші супроводжуються суттєвим токсичним ураженням печінки, що утруднює інтерпретацію біохімічних показників. Ми використовували модель кровоточивої виразки за Такаяшу в модифікації дослідників Національного інституту фармакології України (В. О. Стефанов). Запропонована модель кровоточивої виразки не викликає труднощів при відтворенні, а середній термін

загоювання виразки складає більше ніж 14 днів, що дає можливість досліджувати дію різних лікарських препаратів.

Тварини були розподілені на чотири групи. Щурам першої групи проводили моделювання виразкової кровотечі шляхом формування гострої стресової виразки за допомогою гострого іммобілізаційного стресу за методом Г. Сельє. Після доби голодування експериментальних тварин іммобілізували у положенні на спинці протягом 12 год. У цей період відбувалось формування гострої стресової виразки. Надалі тварин тримали у голоді протягом 12 год. Після вказаного проміжку часу щурам вводили внутрішньобрюшинно серотонін у дозі 40 мг/кг маси для формування виразкової кровотечі.

Другій групі експериментальних тварин проводили моделювання виразкової кровотечі шляхом формування гострої нестероїдної виразки. Після доби голодування щурам протягом трьох діб вводили внутрішньошлунково через зонд розчин індометацину в дозі 20 мг/кг маси, що призводило до формування медикаментозної виразки. Надалі тварин тримали у голоді протягом 12 год. Після вказаного проміжку часу щурам вводили внутрішньобрюшинно серотонін у дозі 40 мг/кг маси для формування виразкової кровотечі. Через годину після ін'єкції у тварин проявлялися ознаки шлунково–кишкової кровотечі – відходження дьогтеподібного калу замість сформованого по типу “рисового зерна”, тварини ставали кволими, спостерігалось блідо–рожеве забарвлення лапок та хвоста. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під ефірним наркозом.

Щурам третьої групи проводили моделювання виразкової кровотечі, формуючи хронічну стресову виразку. Після доби голодування експериментальних тварин іммобілізували у положенні на спинці протягом 6 год. Іммобілізацію повторювали протягом 4 діб в різні проміжки часу. При цьому відбувалось формування хронічної стресової виразки. Весь час проведення експерименту тварини голодували. Після означеного проміжку часу щурам вводили внутрішньобрюшинно серотонін у дозі 40 мг/кг маси для формування виразкової кровотечі.

Четвертій групі експериментальних тварин проводили моделювання виразкової кровотечі шляхом формування хронічної нестероїдної виразки. Після доби голодування щурам протягом чотирьох діб проводили внутрішньошлункове введення через зонд розчину ацетилсаліцилової кислоти в дозі 20 мг/кг маси. При цьому відбувалось формування медикаментозної виразки. Весь час проведення експерименту тварини перебували у голоді. Після вказаного проміжку часу щурам вводили внутрішньобрюшинно серотонін у дозі 40 мг/кг маси для формування виразкової кровотечі. Групою порівняння були 10 інтактних щурів.

Шлунок тварин розтинали по великій кривині та промивали ізотонічним розчином натрію хлориду при температурі 37⁰С від кров'яних згустків, потім за допомогою лупи при яскравому освітленні ретельно досліджували всі його відділи. Для оцінки тяжкості ураження підраховувати середню кількість усіх знайдених ознак деструкції на кожну тварину автори методики вважають неправильним, тому що морфологічно вони дуже відрізняються. Більш точний результат можна отримати, якщо розрахувати ступінь виразкового ушкодження із застосуванням балів. Ми проводили оцінку ураження слизової оболонки шлунка за наступною методикою:

0 балів – відсутність видимих ушкоджень;

1 бал – наявність набряку чи крововиливів, 1–3 невеликі виразки (діаметром до 4 мм);

2 бали – більше ніж 3 невеликі виразки (діаметром до 4 мм) або 1 виразка значних розмірів (діаметром більше 4 мм);

3 бали – до 3 виразок діаметром більше 4 мм;

4 бали – більше ніж 3 виразки діаметром більше 4 мм;

5 балів – проривна виразка.

Потім у кожній групі підраховували суму балів, виводили середнє арифметичне – ступінь виразки (СВ). Надалі розраховували виразковий індекс (ВІ):

$$ВІ = \frac{\text{ступінь виразки} \times \% \text{ тварин з виразками}}{100}$$

Для гістологічного та гістохімічного дослідження відбір матеріалу проводили з краю виразки або біля краю некрозу. Використовували фарбування зрізів гематоксилін–еозином за загальноприйнятими методиками та за методом М. З. Слінченка, який дозволяє виявити м'язовий, сполучнотканинний та судинний компоненти стінки шлунка. Шматочок слизової оболонки занурюють у 15% розчин нейтрального формаліну на 2 год. Зафіксований шматочок тканини надалі поміщають у 70% етиловий спирт на 1 год, потім у 80% етиловий спирт на 1 год і тоді в чотири порції 96% етилового спирту по 1 год у кожній. Потім біоптат тканини поміщають у рицинову олію на 1 год 40 хв, на 1 год 20 хв – у хлороформ і заливають у парафін на термін 4–5 год. Після цього шматочок тканини наклеюють на блок. Мікротомним ножом роблять зрізи товщиною 6–7 мкм, які поміщають у теплу воду на 30 с. Із води зрізи виловлюють на предметне скло, яке завчасно було змазане курячим білком. Зрізи звільняють від парафіну, поміщають у ксилол на 2–4 хв. Надлишок спирту змивають дистильованою водою. Для забарвлення ядер клітин зрізи на предметному склі занурюють у розчин Гемалана – Майєра на 3–5 хв, а надалі – у воду для видалення надлишків барвника. Після цього зрізи забарвлюють еозином протягом 2–3 хв. Для зневоднення зрізи занурюють у 96% етиловий спирт на термін 1–2 хв, освітлюють у ксилолі протягом 1–2 хв, зверху кладуть покривне скло. Готові препарати обстежують за допомогою мікроскопу МБР–1. Під час дослідження також проводили специфічне імуногістохімічне дослідження для визначення активності індукцибельної NO–синтази за методикою Скарпеллі – реакцією між ферментом та ММТ–реактивом із забарвленням продуктів реакції іонами Co^{2+} . Рівень активності індукцибельної NO–синтази визначали за кількістю забарвлених клітин у синій колір в полі зору за методикою, що наведена у розділі 2. Щодо результатів морфологічних досліджень консультувалися з завідувачем відділу патоморфології ДЗ “Інститут гастроентерології НАМН України” доктором медичних наук Ю. А. Гайдаром.

Також проводили дослідження стабільних метаболітів оксиду азоту в сироватці крові дослідних тварин за Грисом. Забір крові проводили у стерильну

суху пробірку під час декапітації тварин. До 0,2 мл біоматеріалу додавали 2,0 депротеїнізатора та інкубували 15 хв при температурі 27–30⁰С. Потім проби центрифугували при 1500 об./хв протягом 20 хв. Надосад кількісно переносили у чисту пробірку й додавали 1 мл реактиву Грися. Проби залишали на 15 хв при кімнатній температурі, після цього спектрофотометрували при 540 нм.

7.2 Результати дослідження морфологічного субстрату та стану стабільних метаболітів NO сироватки крові при експериментальному формуванні гострої стресової та медикаментозної виразок

Під час дослідження інтактних тварин товщина слизової оболонки шлунка поза складками була рівномірною. При відтворенні гострої кровоточивої стресової виразки ураження слизової оболонки має вигляд “заплаканого шлунка”. Кровоточать виразки, які знаходяться на вершинах шлункових складок. Слизова оболонка шлунка була нерівномірно потовщеною за рахунок набряку строми. У зоні ушкодження спостерігались некротичні зміни тканини та формування кров'яного згустку. Характерними ознаками оточуючих ділянок були набряк, гіперемія, чисельні геморагії (рис. 7.1).

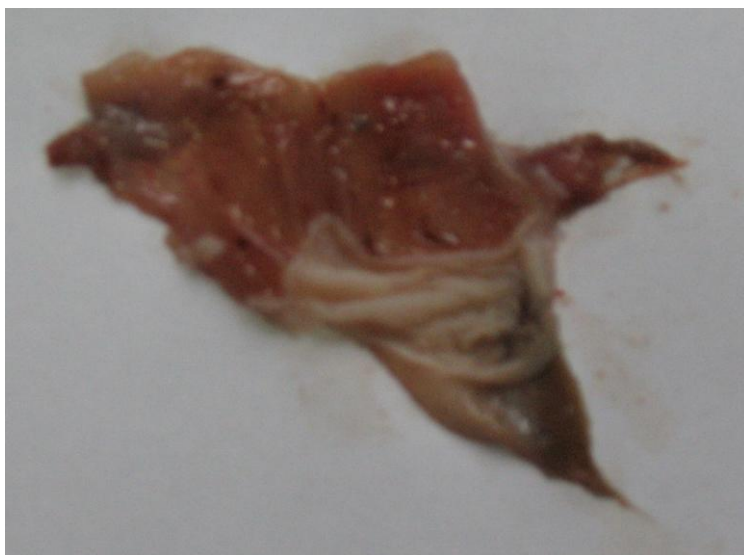


Рис. 7.1. Гостра кровоточива експериментальна виразка (імобілізаційний стрес).

Розрахований середній виразковий ступінь у цій групі складає ($2,2 \pm 0,5$) бали, виразковий індекс – 1,76%. Відтворення кровотечі спостерігається у 80% піддослідних тварин.

При патоморфологічному дослідженні спостерігаються ділянки некрозу, що проникають на глибину м'язової пластинки слизової оболонки з крововиливами і відкладенням солянокислого гематину. У прилеглий до некрозу зоні виявлено різке розширення капілярів та венул із лейкостазами в них. Спостерігається набряк власної пластинки слизової оболонки з крововиливами та лейкоцитарними інфільтратами. Підслизовий шар відповідно до некротичних змін слизової оболонки різко набряклий із наявністю вогнищевих і дифузних лейкоцитарних інфільтратів, представлених переважно нейтрофільними гранулоцитами. Поза ділянками некрозу в слизовій оболонці експериментальних тварин спостерігається помірне розширення шлункових ямок, виражені дистрофічні зміни покривно-ямкового епітелію з поодинокими крововиливами. Структура м'язового шару стінки шлунка зберігається непошкодженою (рис. 7.2).

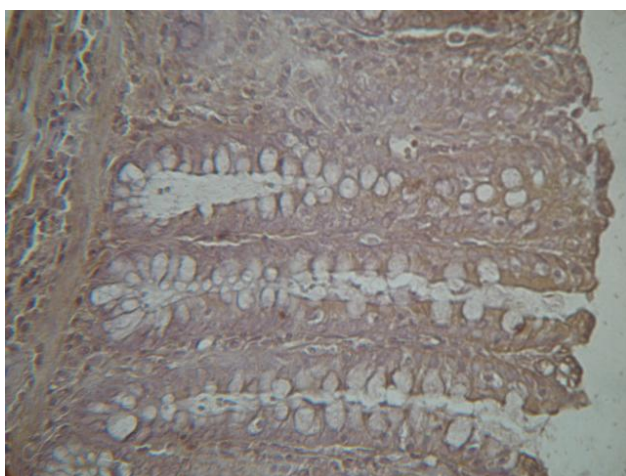


Рис. 7.2. Забарвлення гематоксилін–еозином. Періульцерозна зона. Балонна дистрофія клітин покривного епітелію з явищами апоптозу. Дифузний еритродіapedез. Поліморфно–клітинна інфільтрація на рівні ямок та шийок залоз (1×250).

При аналізі розподілу випадків із різною активністю i-NOS періульцерозної ділянки встановлено, що виражена активність i-NOS виявлена у 9 (30%) дослідних тварин, а помірна – у 15 (50%) випадках. Відсутність активності

досліджуваного ферменту в даній групі тварин встановлена не була. Наведені дані можна представити у вигляді рис. 7.3.

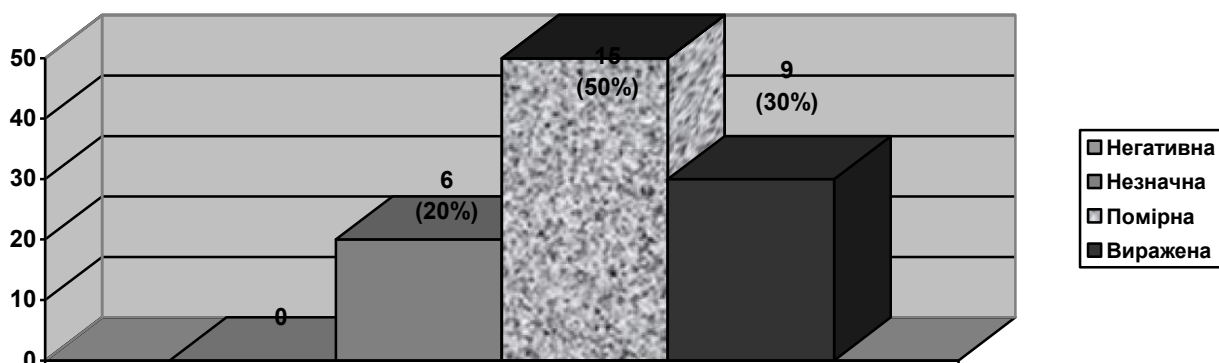


Рис. 7.3. Стан активності i-NOS періульцерозної ділянки при формуванні кровоточивої гострої стресової виразки (%).

Для проведення корелятивних зв'язків із клінікою ми виконали дослідження рівня стабільних метаболітів NO сироватки крові у дослідних тварин. Встановлене зростання рівня стабільних метаболітів NO до $(11,7 \pm 2,5)$ нмоль/мл при рівні цього показника в групі інтактних щурів $(3,7 \pm 0,9)$ нмоль/мл ($p < 0,01$).

Для гострої медикаментозної кровоточивої виразки характерний виражений набряк та гіперемія слизової оболонки – вона має криваво-чорний колір. Величина середнього виразкового ступеня в цій групі складає $(3,0 \pm 0,4)$ бали, а виразковий індекс складає 2,7%. Відтворення кровотечі спостерігається у 90% піддослідних тварин.

При мікроскопічному дослідженні був виявлений набряк клітин покривного епітелію у перифокальній зоні формування виразки. Епітеліоцити мали великі розміри, що може бути пов'язане з набряком самих клітин. Спостерігалися явища апоптозу клітин – відзначалися гіперхромні ядра та цитоплазма з гідропічною слизовою дистрофією. Чітко визначалися набряки в епітеліоцитах, які входили до складу пілоричних залоз. На рівні між'ямкових валиків виявлена виражена поліморфно-клітинна інфільтрація з перевагою лімфоїдних елементів. У залозистому епітелії визначається значна кількість міжепітеліальних лімфоцитів,

що розміщені на базальній мембрані епітелію. Під поверхневим епітелієм по всій товщі слизової оболонки спостерігається помірний набряк та значна інфільтрація лейкоцитами, що свідчить про різке підвищення проникності судин за рахунок пошкодження їх базальної мембрани. У підслизовому шарі спостерігається масивна лейкоцитарна інфільтрація, дилатація артеріол, розширення просвіту гемокапілярів, венул, а також локальне повнокрів'я, множинні діapedезні крововиливи. Поряд із цим спостерігається переважання кількості міжепітеліальних лімфоцитів, розміщених у базальній частині плазматичних клітин, наявність множинних лімфатичних фолікулів. Ці зміни свідчать про асептичне запалення за імунним типом із дистрофічно–некротичними процесами в слизовій оболонці (рис. 7.4 та 7.5).

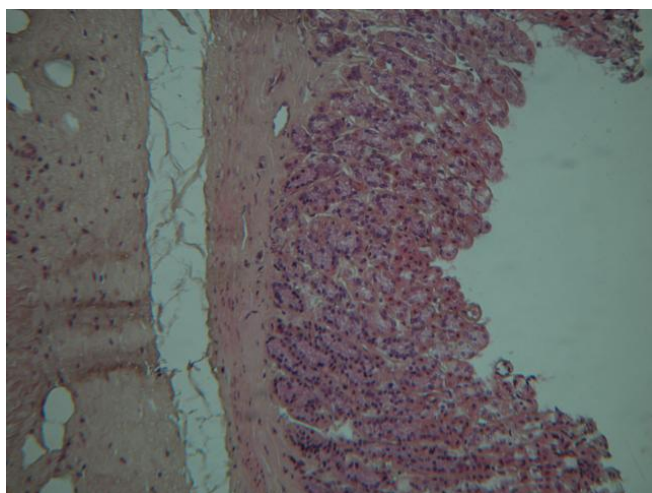


Рис. 7.4. Забарвлення гематоксилін–еозином. Зона виразкового дефекту. Дистрофічні зміни, апоптоз клітин. Дифузний еритродіapedез. Поліморфно–клітинна інфільтрація на рівні ямок та шийок залоз (1×250).

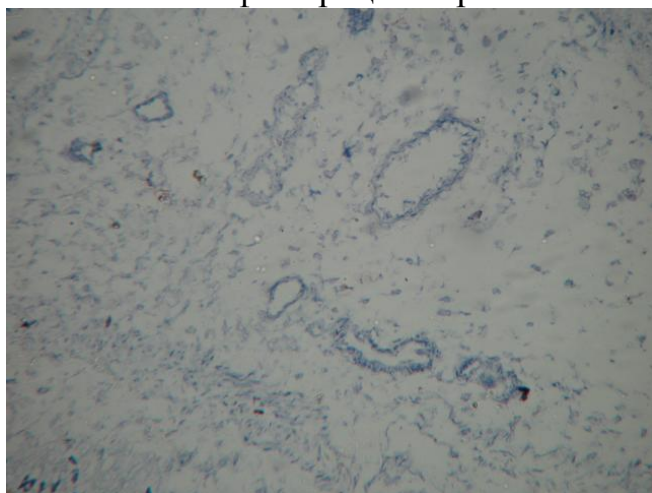


Рис. 7.5. Забарвлення за Скарпеллі. Виражена дилатація судин періульцерозної зони (2×250).

У періульцерозній зоні спостерігається різке підвищення активності індукцибельної NO-синтази порівняно з попередньою групою. У половині досліджуваних тварин цієї групи виявлена виражена активність і-NOS в періульцерозній зоні (рис. 7.6 та 7.7), а помірна та незначна активність досліджуваного ферменту виявлена відповідно у 12 (40%) та у 3 (10%) випадках.

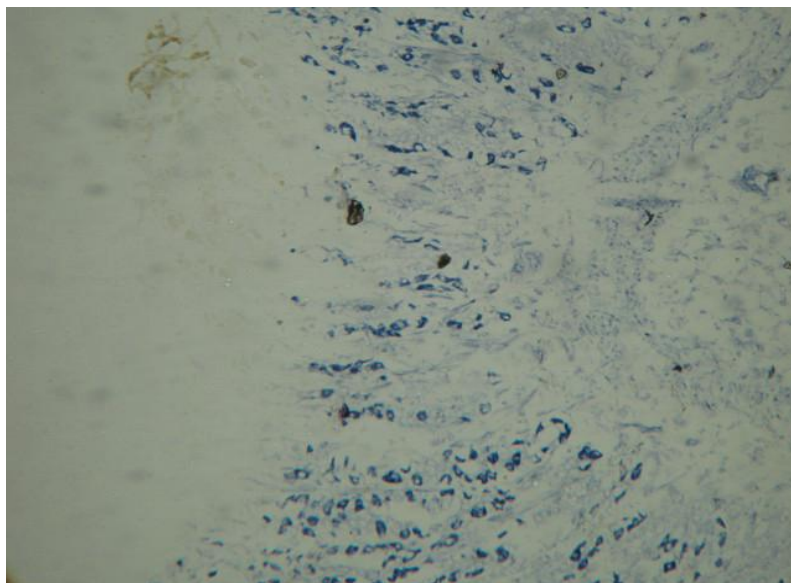


Рис. 7.6. Забарвлення за Скарпеллі. Виражена активність і-NOS в періульцерозній зоні. Відсутність активності ферменту в зоні виразки та кров'яного згустку (2×250).

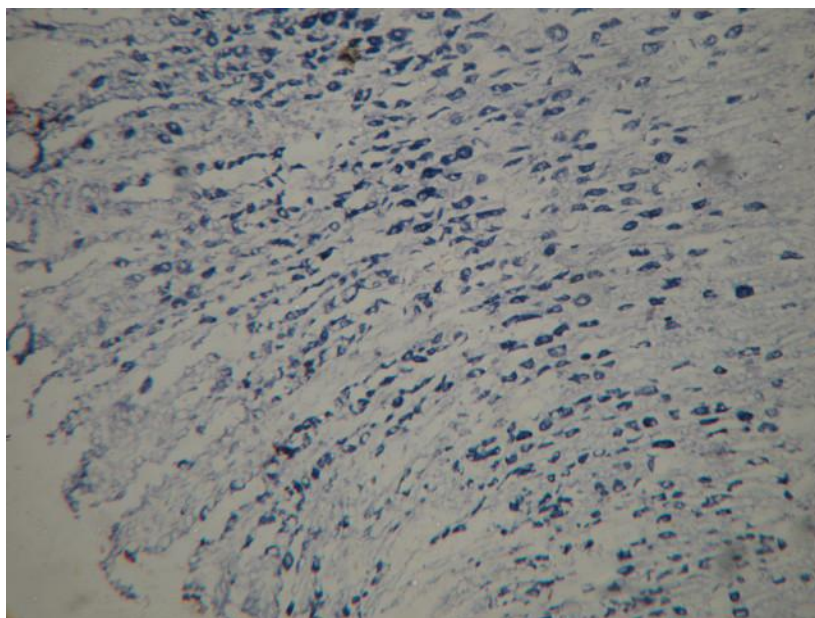


Рис. 7.7. Забарвлення за Скарпеллі. Виражена активність і-NOS в періульцерозній зоні (2×250).

У групі тварин з експериментальним формуванням гострої кровоточивої медикаментозної виразки виявлене значне зростання рівня стабільних метаболітів

NO сироватки крові – $(30,3 \pm 6,2)$ нмоль/мл – при рівні цього показника в групі інтактних щурів $(3,7 \pm 0,9)$ нмоль/мл ($p < 0,01$).

7.3. Результати дослідження морфологічного субстрату та стану стабільних метаболітів NO сироватки крові при експериментальному формуванні хронічної стресової та медикаментозної виразок

Для клініцистів найбільш цікавою та корисною має бути інформація щодо механізмів розвитку кровотечі при хронічній виразці. При відтворенні хронічної стресової кровоточивої виразки слизова оболонка шлунка має яскраво-червоний колір, пошкодження розташовуються на вершинах складок слизової оболонки в залозистій частині шлунка і мають вигляд чорних смужок шириною 0,1–1 мм і довжиною 10 мм (рис. 7.8).

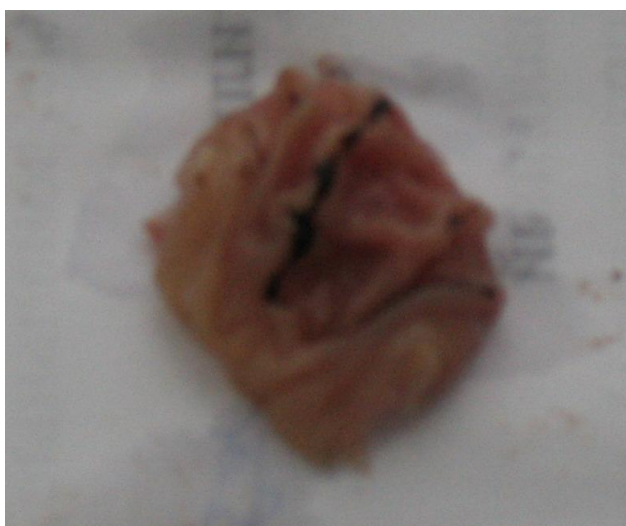


Рис. 7.8. Хронічна стресова кровоточива експериментальна виразка.

Розрахований нами середній виразковий ступінь у тварин цієї групи складає $(2,6 \pm 0,6)$ балів, а виразковий індекс становить 2,08%. Відтворення кровотечі спостерігається у 80% піддослідних тварин.

При патоморфологічному дослідженні виразкового субстрату спостерігається відторгнення мас некротизованого епітелію з фібринними нашаруваннями, скупченнями солянокислого гематину, порушенням структури епітелію трубчастих залоз, інфільтрацією періульцерозної ділянки клітинними елементами. Пошкодження проникають у підслизовий шар стінки шлунка. У зоні

некрозу спостерігається набряк строми, скупчення клітинних елементів і значна дилатація судин підслизового шару (рис. 7.9).

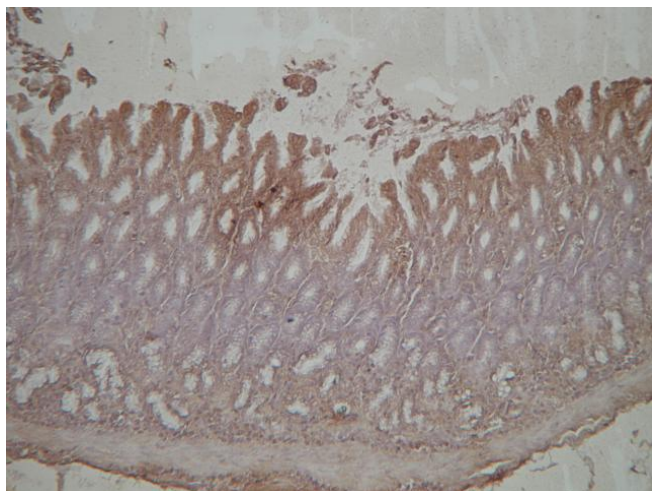


Рис. 7.9. Забарвлення гематоксилін–еозином. Зона виразкового дефекту. Дистрофічні зміни, апоптоз клітин. Дифузний еритродіapedез. Поліморфно–клітинна інфільтрація на рівні ямок та шийок залоз (1×250).

При дослідженні стану активності і–NOS періульцерозної ділянки в даній групі тварин у 15 (50%) спостереженнях спостерігається виражена активність досліджуваного показника, а незначна її активність виявлена у 3 (10%) тварин (рис. 7.10).

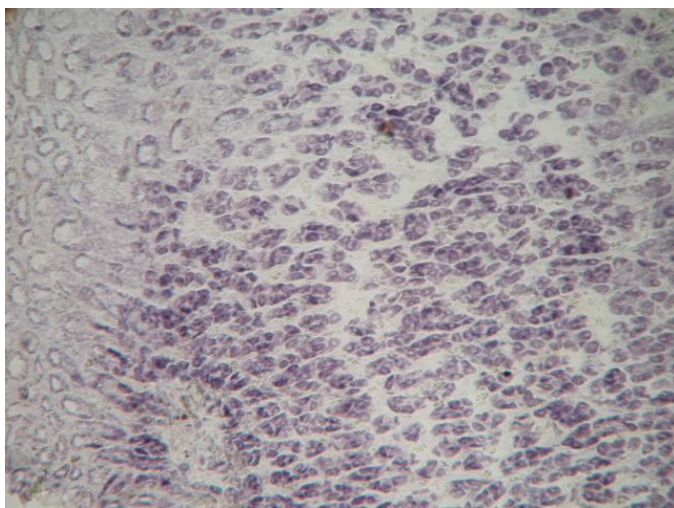


Рис. 7.10. Специфічне імуногістохімічне забарвлення. Погранична ділянка слизової оболонки до виразкового дефекту при моделюванні хронічної стресової кровоточивої виразки. Виражена активність і–NOS. Більше 50% імунопозитивних клітин у полі зору (2×250).

Але активність індуцибельної NO–синтази виражена не тільки в періульцерозній зоні, але і в гладенькій мускулатурі судин підслизового сплетіння, що створює депо крові в періульцерозній ділянці (рис. 7.11).

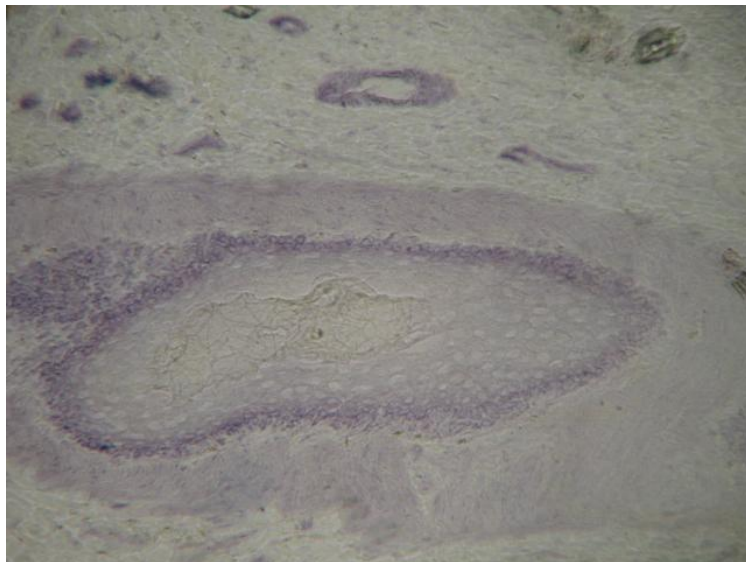


Рис. 7.11. Специфічне імуногістохімічне забарвлення. Виражена дилатація судин підслизового сплетіння. Виражена активність і–NOS гладенької мускулатури судин стінки шлунка (2 × 250).

У досліджуваній групі тварин, як і в попередніх групах, виявлене значне зростання рівня стабільних метаболітів NO сироватки крові порівняно з попередніми групами експериментальних тварин – $(56,8 \pm 5,4)$ нмоль/мл – при рівні цього показника в групі інтактних щурів $(3,7 \pm 0,9)$ нмоль/мл ($p < 0,01$).

Для хронічної медикаментозної кровоточивої виразки характерна значна кровотеча: вміст шлунка в 90% піддослідних тварин цієї групи являє собою кров'яну масу зі згустками. Слизова оболонка має набряклий вигляд із множинними ділянками крововиливів. Пошкодження шлунка в більшості тварин розташовуються в ділянці малої кривизни переважно в препілоричній ділянці. Виразки, як правило, поодинокі, глибокі, мають округлу форму. Середній виразковий ступінь у цій групі дослідних тварин складає $(3,7 \pm 0,4)$ бали, величина виразкового індексу становить 2,97%. Відтворення кровотечі спостерігається у 90% піддослідних тварин.

При патоморфологічному дослідженні стінки шлунка спостерігаються явища, що характерні до десквамаційного гастриту. В слизовій оболонці

залозистої ділянки виявлена десквамація покривного епітелію. Численні ерозії захоплюють близько половини товщі слизової шлунка. У підслизовому шарі спостерігаються множинні лімфоїдні інфільтрати, вогнищеві лімфоїдні фолікули. У підслизовому шарі кровоносні судини розширені, повнокровні, відзначається вогнищева та дифузна лімфоплазмоцитарна інфільтрація. Вся товща слизової оболонки гіперемована, м'язова пластинка слизової оболонки розволокнена, дистрофічна, з вогнищами некрозу.

Під час аналізу даних імуногістохімічного дослідження активності і-NOS слизової оболонки періульцерозної зони в групі тварин із хронічним медикаментозним моделюванням виразкової кровотечі спостерігається виражена її активність у пограничній із виразкою ділянці в 21 (70%) випадку (рис. 7.12).

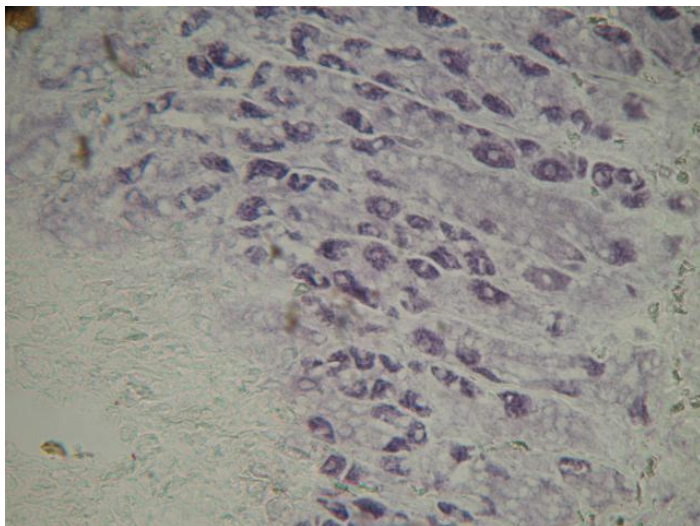


Рис. 7.12. Специфічне імуногістохімічне забарвлення. Зона виразкового ураження. Вплив ацетилсаліцилової кислоти. Відсутність активності і-NOS в зоні виразкового ураження при збереженні вираженої активності в пограничній до виразкового дефекту зоні (2 × 200).

У цій групі піддослідних тварин також виявлена виражена активність і-NOS в міоцитах м'язової пластини слизової оболонки шлунка та гладенької мускулатури судин підслизового судинного сплетіння, що призводить до їх вираженої дилатації. Це, в свою чергу, призводить до створення депо крові в підслизовому шарі безпосередньо під виразковим дефектом, що є субстратом для виникнення рецидивної кровотечі. Цей факт можна пояснити вираженою лейкоцитарною інфільтрацією періульцерозної зони з переважанням лімфоцитарної ланки: і-NOS входить до циклооксигеназного механізму та

активується цитокінами лімфоцитів. Підвищення активності і–NOS призводить до збільшення продукції оксиду азоту з амінокислоти L–аргініну. При збільшенні продукції NO спостерігається виражена вазодилатація, блокування вазоконстрикції, пригнічення тромбоутворення. Ці зміни можуть сприяти розвитку кровотечі.

У досліджуваній групі тварин, як і в попередніх групах, виявлене значне зростання рівня стабільних метаболітів NO сироватки крові порівняно з попередніми групами експериментальних тварин: $(45,9 \pm 4,3)$ нмоль/мл при рівні цього показника в групі інтактних щурів $(3,7 \pm 0,9)$ нмоль/мл ($p < 0,01$).

Підводячи підсумок проведеному експериментальному моделюванню різних видів кровоточивої виразки можна зробити певні узагальнення. Найбільші зміни в організмі піддослідних тварин виявлені при моделюванні хронічних виразкових процесів із наступним формуванням виразкової кровотечі порівняно з моделюванням гострокровоточивої виразки: відбувається зростання величини виразкового ступеня з $(2,2 \pm 0,5)$ до $(2,6 \pm 0,6)$ балів ($p < 0,05$) та виразкового індексу з 1,76 до 2,08% ($p < 0,05$) Цей факт можна пояснити більш адаптогенними властивостями ссавців до стресових уражень, бо вони є природними. Подібні зміни підтверджуються багаточисельними клінічними спостереженнями, що підвищує цінність отриманих даних. Формування медикаментозної кровоточивої виразки призводить до значних патофізіологічних змін в організмі піддослідної тварини: відбувається зростання показника середнього виразкового ступеня з $(2,2 \pm 0,5)$ до $(3,7 \pm 0,4)$ бали ($p < 0,01$) та виразкового індексу з 1,76% до 2,97% ($p < 0,01$). Відбувається різке зростання активності і–NOS періульцерозної ділянки в означених випадках – і становить відповідно 50% та 70% тварин із вираженою активністю вказаного ферменту в слизовій оболонці навколо джерела кровотечі. У тварин із сформованими хронічними кровоточивими виразками виявлене зростання активності і–NOS не тільки в періульцерозній ділянці, а й у гладенькій мускулатурі судин підслизового сплетіння, що не спостерігається при формуванні гострої кровоточивої виразки. Виявлений корелятивний зв'язок між рівнем активності і–NOS періульцерозної ділянки та рівнем стабільних NO сироватки

крові з $(11,7 \pm 2,5)$ нмоль/мл при формуванні гострої стресової кровоточивої виразки до $(56,8 \pm 5,4)$ нмоль/мл ($p < 0,01$) при формуванні хронічної стресової кровоточивої виразки, що зайвий раз підтверджує дані наших клінічних досліджень, що наведені у розділі 4 та 5. Підсумовані дані можна представити у вигляді таблиці 7.1.

Таблиця 7.1

Характеристика основних показників при експериментальному моделюванні виразкової кровотечі

Експеримент	СВС, бали	ВІ, %	Відтворення кровотечі, %	Виражена активність і-NOS періульцерозної ділянки, %	Виражена активність і-NOS мускулатури судин підслизового сплетіння, %	Рівень метаболітів NO сироватки крові, нмоль/мл	Контроль стабільних метаболітів NO (нмоль/мл)
Гостра стресова кровоточива виразка	$2,2 \pm 0,5$	1,76%	80%	30%	–	$11,7 \pm 2,5$ ($p_k < 0,01$)	3,7 \pm 0,9
Гостра медикаментозна кровоточива виразка	$3,0 \pm 0,4$	2,7%	90%	50%	–	$30,3 \pm 6,2$ ($p_k < 0,01$)	
Хронічна стресова кровоточива виразка	$2,6 \pm 0,6$	2,08%	80%	50%	50%	$56,8 \pm 5,4$ ($p_k < 0,01$)	
Хронічна медикаментозна кровоточива виразка	$3,7 \pm 0,4$	2,97%	90%	70%	70%	$45,9 \pm 4,3$ ($p_k < 0,01$)	

Отже, при моделюванні кровоточивої виразки виявлені патоморфологічні та патофізіологічні зміни слизової оболонки періульцерозної зони, що неможливо дослідити у хворих. Спираючись на ці дані та дані клінічних, ендоскопічних, патоморфологічних, імуногістохімічних, мікробіологічних, спектрофлуометричних досліджень та теоретичного обґрунтування, ми розробили схему лікувальної тактики (ЛТ) при виразкових кровотечах із верхніх відділів шлунково–кишкового тракту. Ми усвідомлюємо те, що не всі експериментальні дані можна повністю інтерпретувати в клінічну практику, але результати проведеного дослідження озброїли нас знаннями щодо інтимних механізмів розвитку кровотечі залежно від природи та генезу виразки, що дає змогу підвищити ефективність лікування та профілактики рецидиву кровотечі у хворих. Означену схему лікувальної тактики ми наводимо у наступному розділі 8.

Результати роботи наведені у працях:

1. Трофімов М. В. Рівень активності індукцібельної NO–синтази слизової оболонки періульцерозної зони при експериментальному моделюванні хронічної кровоточивої виразки / М. В. Трофімов // Гастроентерологія. – 2012. – С. 190 – 198.
2. Патоморфологічна характеристика слизової оболонки шлунка в умовах експериментального моделювання гострої кровоточивої виразки / В. Й. Мамчур, С. О. Мунтян, В. П. Кришень [та ін.] // Одес. мед. журн. – 2010. – № 2(118). – С. 14 – 17.
3. Патоморфологічний стан слизової оболонки шлунка та особливості обміну NO при експериментальному моделюванні гострої кровоточивої виразки / В. Й. Мамчур, С. О. Мунтян, В. П. Кришень [та ін.] // Мед. перспективи. – 2010. – Т. XV, № 3. – С. 4 – 8.

РОЗДІЛ 8

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИЧНО–ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ПРИ ВИРАЗКОВИХ ШЛУНКОВО–КИШКОВИХ КРОВОТЕЧАХ ІЗ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО–КИШКОВОГО ТРАКТУ ТА СПОСОБИ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ

8.1 Принципи загальної хірургічної тактики у хворих із кровоточивою виразкою шлунка та ДПК

У нашому дослідженні хворі (2755 випадків) були розподілені на досліджувану групу (572 хворих), лікування яким проводилося за новою запропонованою схемою, та групу порівняння (2183 пацієнти), лікування яким проводилося за традиційною схемою у ранній термін спостереження. В якості групи порівняння використовувались архівні дані клініки.

Усі хворі досліджуваної групи з підозрою на шлунково–кишкову кровотечу з верхніх відділів шлунково–кишкового тракту були негайно госпіталізовані в хірургічний стаціонар. Транспортування хворих із ГДК проводиться тільки у положенні лежачи. Хворим призначався суворий постільний режим, на ділянку епігастрію місцево призначався холод (міхур із льодом або холодною водою), перорально вводили холодний розчин 5% амінокапронової кислоти.

У приймальному відділенні стаціонару при первинному огляді хворого з підозрою на ГДК проводяться термінові загально–клінічні дослідження: загальний аналіз крові з дослідженням гематокриту, сечі, біохімічне дослідження крові, коагулограма. Розраховуємо об'єм крововтрати (мл) або дефіцит ОЦК за формулою Moore та встановлюємо ступінь крововтрати за класифікацією Американської колегії хірургів (P. L. Marino, 1998).

Після госпіталізації хворим протягом 15 хв проводиться ЕГДС для встановлення джерела кровотечі, визначення стану місцевого ендоскопічного гемостазу та проведення заходів ендоскопічної зупинки кровотечі або профілактики виникнення рецидиву кровотечі.

Показанням до виконання екстреної ЕГДС є підозра на наявність кровотечі з верхніх відділів травного тракту (блювота кров'ю або “кавовою гущиною”, maelena). Залежно від тяжкості стану всі хворі розподіляються на три групи:

I група – пацієнти з достовірними ознаками активної триваючої кровотечі (блювота яскраво–червоною кров'ю, стрімке падіння артеріального тиску, рідкий кал чорного кольору);

II група – хворі без ознак триваючої кровотечі, але з явищами вираженої післягеморагічної анемії, геморагічного шоку з порушенням вітальних функцій;

III група – хворі з ознаками кровотечі, що відбулася, в анамнезі та з нетяжкими явищами післягеморагічної анемії.

Хворим I групи ЕГДС проводиться в умовах операційної з метою можливого швидкого виконання оперативного втручання за відсутності ефекту від застосування ендоскопічних методів гемостазу.

Хворим II групи дослідження та ендоскопічні заходи виконують в умовах реанімаційної зали в присутності анестезіолога. При зупиненій кровотечі і загальному тяжкому стані хворого, зумовленому наявністю тяжкої супутньої патології, ендоскопічне дослідження проводиться в умовах реанімаційного відділення.

Хворим III групи дослідження проводиться в спеціальних умовах оглядового кабінету ендоскопічного відділення. При наданні допомоги таким хворим чітка організація роботи є надзвичайно важливою.

Протипоказаннями до виконання ендоскопічного дослідження вважаються ознаки профузної кровотечі у хворих I групи, яким необхідно проводити оперативне втручання екстреного характеру з метою зупинки кровотечі. При нестабільній гемодинаміці (АТ менше 90 мм рт. ст.) у пацієнта без клінічних ознак кровотечі, що триває, обстеження можливо виконувати після її стабілізації на фоні інфузійної терапії. Якщо при ЕГДС в шлунку виявляли значну кількість кров'яних згустків, ендоскоп виводили і промивали шлунок великим об'ємом холодної води з амінокапроновою кислотою до чистої води.

При оцінці ендоскопічної картини джерела кровотечі ми використовували класифікацію активності кровотечі за J. A. N. Forrest. Дана класифікація дозволяє визначити та обґрунтувати лікувальну тактику при ГДК виразкового генезу:

Тип I – активна кровотеча:

Ia – струменеві (цівкова);

Ib – капілярна.

Тип II – ознаки кровотечі, що відбулась:

IIa – тромбована судина;

IIb – фіксований згусток;

IIc – дрібні тромбовані судини.

Тип III – дефект під фібрином.

Тип IV – джерело кровотечі не встановлене.

При ендоскопічній картині активної кровотечі (Forrest I) проводимо ендоскопічну тимчасову або остаточну зупинку кровотечі.

При остаточній зупинці кровотечі проводимо ендоскопічний моніторинг контролю гемостазу через 2–4 год.

Тимчасова зупинка кровотечі дає можливість підготувати хворих, що знаходяться в тяжкому стані, до відстроченого оперативного втручання.

Неефективність методів ендоскопічного гемостазу є показанням до проведення екстреного оперативного втручання.

При зупиненій кровотечі з високим ризиком виникнення її рецидиву (Forrest II) проводиться ендоскопічна профілактика виникнення рецидиву, комплекс консервативної терапії з ендоскопічним моніторингом через 4–6 год.

При низькому ризику виникнення рецидивної кровотечі (Forrest IIc) проводять вищезазначені заходи і виконують контроль ендоскопічного гемостазу через 12–24 год.

У разі відсутності ендоскопічних стигматів кровотечі, але при наявності кровотечі в анамнезі контроль гемостазу проводять також через 12–24 год.

Усім хворим при надходженні до стаціонару призначають консервативну терапію.

1. Корекція крововтрати за рекомендаціями Американської колегії хірургів (P.L. Marino, 1998):
 - введення розчинів електролітів (0,9% р-н NaCl, р-н Рінгера, анаерофундин за схемою);
 - введення препаратів гідроксиетильованого крохмалю;
 - введення свіжозамороженої плазми;
 - введення людського альбуміну 5%, 10%, 20%;
 - введення еритроцитарної маси.
2. Антисекреторна терапія (омепразол 80 мг болюсно, потім інфузія 8 мг/год або 80 мг болісно, потім 80 мг двічі на добу внутрішньовенно струменево протягом 3–5 діб, потім деескалаційна терапія за схемою).
3. Стимуляція діурезу (фуросемід 4% 1 мл 2 р. на добу внутрішньовенно струменево).
4. Загальна гемостатична терапія:
 - етамзилат 12,5% 2 мл 2 р. на добу внутрішньовенно струменево;
 - аprotинін 100–150 тис та розчин 0,9% NaCl 50 мл внутрішньовенно струменево;
5. Місцева гемостатична терапія: зробити суміш: розчин – 0,9% NaCl – 200 мл, амінокапронова кислота 5% – 100 мл, норадреналін 0,2% – 10 мл – та пити ковтками протягом 3–4 год).
6. Прокінетики: метоклопрамід, осетрон в добових дозуваннях.
7. Враховуючи тяжку супутню патологію, особливо у літніх хворих, (хронічні захворювання серцево–судинної, дихальної, сечовивідної та інших систем) додатково призначається симптоматична терапія.
8. Антихелікобактерна терапія за Маастрихт II (2000 р.), III (2005 р.), IV (2010 р.) (при призначенні вагітним – консультація з акушером–гінкологом, не призначати до 16 тиж вагітності).
9. Антибактеріальна терапія препаратами цефалоспоринової ланки третього покоління (цефтриаксон, цефотаксим, цефомандол) або групи фторхінолонів (ципрофлоксацин) в стандартному дозуванні. При

призначенні вагітним – консультація з акушером–гінкологом, не призначати до 16 тиж вагітності.

10.Іммуномодулююча терапія (галавіт за схемою – 1 та 2 доба по 200 мг двічі на добу внутрішньом'язово; 3–5 доба по 100 мг 1 раз на добу внутрішньом'язово протягом 5–10 днів).

Наведена схема відрізняється від уже існуючих схем (В. В. Бойко та співавт., 2004; П. Д. Фомін та співавт., 2012) лікування виразкових ГДК введенням в терапію антибактеріальних препаратів та імуномодуляторів.

При неефективності консервативної терапії та заходів місцевого ендоскопічного гемостазу або при рецидиві кровотечі до ліжка хворого запрошувався анестезіолог. Консиліум у складі хірургів, анестезіологів та лікаря–ендоскопіста вирішував проблему можливості продовження консервативного лікування або обґрунтовував показання до оперативного втручання. Показанням до оперативного лікування виразкових ГДК є:

- активна (триваюча) кровотеча при неефективності методів ендоскопічного гемостазу;
- рецидивна кровотеча на фоні неефективної комплексної консервативної терапії;
- високий ризик виникнення рецидивної кровотечі на фоні тяжкого ступеня крововтрати.

Таким чином, визначена нами схема вибору лікувальної тактики при виразкових ГДК дозволила раціонально удосконалити обстеження хворих із метою найшвидшого встановлення правильного діагнозу, вибору строків і методів лікування, попередження розвитку ускладнень.

8.2 Характеристика видів оперативних втручань групи порівняння

У розділі 2 наведені дані щодо загальної кількості втручань у хворих групи порівняння. Встановлено зниження загального числа операцій у хворих на

кровоточиву виразку верхніх відділів шлунково–кишкового тракту з 46 (10%) випадків у 2007 р. до 30 (6,6%) спостережень у 2011 р. Особливо ця тенденція виражена в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка: 23 (16,1%) випадки в 2007 р. до 17 (10,1%) спостережень в 2011 р.

Нами було проведено аналіз динаміки видів оперативних втручань по роках у хворих на кровоточиву виразку шлунка. Спостерігається незадовільно висока стала частка хворих із проведеним паліативним втручанням (прошивання кровоточивої виразки), яка доходила у 2009 р. до 13 (81,3%) випадків. Залишається сталою частка випадків із проведенням радикальної операції (резекція шлунка за Більрот–I та Більрот–II, резекція 2/3, субтотальна резекція шлунка) – 6 (26%) в 2007 та 4 (23,6%) в 2011 р. Кількість органозаощадних операцій (висічення виразки, антрумрезекція, антрумектомія, клиноподібна резекція шлунка) зросла в останні роки спостережень до 5 (50%) випадків у 2010 р. і 5 (29,5%) спостережень в 2011 р., але залишається замалою. Наведені дані представлені у таблиці 8.1.

Таблиця 8.1

**Динаміка видів оперативних втручань у хворих групи порівняння при
кровоточивій виразці шлунка за період 2007–2011 років**

Втручання	2007 р.		2008 р.		2009 р.		2010 р.		2011 р.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Органозаощадні	5	21,6	9	43,9	1	6,3	5	50	5	29,5
Паліативні	12	52,2	4	25	13	81,3	3	30	8	47,7
Резекції	3	26	3	18,9	2	12,6	2	20	4	23,6

При аналізі динаміки в групі хворих на кровоточиву виразку ДПК простежується подібна негативна динаміка збільшення числа паліативних втручань з 1 (4,3%) випадку в 2007 р. до 2 (15,4%) спостережень в 2011 р. ($p < 0,05$). Причому різко зменшується частка органозаощадних операцій з 19 (82,7%) хворих до 9 (69,2%) випадків ($p < 0,05$). Кількість радикальних втручань

залишається сталою: 3 (13%) хворих у 2007 р. та 2 (15,4%) пацієнти в 2011 р. У 2009 р. хворим із даною патологією резекційних втручань взагалі проведено не було. Значну кількість паліативних втручань в обох досліджуваних групах можна пояснити зростанням числа випадків рецидивної кровотечі на фоні тяжкого ступеня крововтрати та супутньої патології, коли операція виконується в екстреному порядку (табл. 8.2).

Таблиця 8.2

Динаміка видів оперативних втручань у хворих групи порівняння при кровоточивій виразці ДПК за період 2007–2011 рр.

Втручання	2007 р.		2008 р.		2009 р.		2010 р.		2011 р.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Органозаощадні	19	82,7	20	87,1	12	92,3	26	83,7	9	69,2
Паліативні	1	4,3	1	4,3	1	7,7	3	9,8	2	15,4
Резекції	3	13	2	8,6	–	–	2	6,5	2	15,4

У процесі дослідження було проведено аналіз розподілу видів оперативних втручань залежно від статі хворого. У групі прооперованих хворих на кровоточиву виразку шлунка переважали чоловіки – 59 (72%) випадків. Загальна тенденція зберігається і при аналізі розподілу прооперованих хворих даної групи по роках. Встановлено, що у пацієнтів жіночої статі спостерігається негативна тенденція зростання частки випадків паліативних операцій порівняно з чоловіками з 3 (60%) спостережень в 2007 р. до 4 (80%) випадків в 2011 р. ($p < 0,05$). У чоловіків простежується більш позитивна динаміка даного показника з роками – відбувається зниження числа паліативних втручань з 9 (50%) хворих в 2007 р. до 4 (33,3%) спостережень у 2011 р. ($p < 0,05$).

При аналізі динаміки розподілу виду оперативних втручань у цій групі залежно від віку хворого спостерігається різке зростання частки хворих похилого і старечого віку з 9 (39,1%) випадків в 2007 р. до 6 (60%) спостережень в 2010 р. ($p < 0,05$). У 2011 р. в зв'язку з активним застосуванням в комплексі консервативного лікування методів місцевого ендоскопічного гемостазу частка

хворих даної вікової категорії серед прооперованих знизилася до 4 (23,5%) ($p < 0,05$) пацієнтів, а пацієнтів молодого віку взагалі прооперовано не було.

Важливим був і аналіз розподілу видів оперативних втручань у хворих різних вікових груп. Встановлено, що найменшою частка паліативних втручань є в групі хворих, які належать до зрілого віку, – 20 (43,8%) спостережень. Зі збільшенням віку спостерігається значне зростання числа хворих, яким проводилося паліативне втручання, до 14 (51,9%) в групі хворих зрілого віку, а у хворих старечого віку проводився тільки такий вид оперативних втручань ($r=0,6$). Звертає на себе увагу той факт, що у хворих молодого віку також спостерігається значна частка паліативних операцій – 3 (75%) випадки (табл. 8.3).

Таблиця 8.3

Розподіл видів оперативних втручань у хворих групи порівняння при кровоточивій виразці шлунка залежно від вікової категорії

Тип втручання	Вікова категорія							
	молодий		зрілий		похилий		старечий	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Органозаощадні	1	25	18	29,1	9	33,3	–	–
Паліативні	3	75	20	43,8	14	51,9	3	100
Резекції	–	–	10	27,1	4	14,8	–	–

Негативним є також той факт, що в динаміці спостерігається зростання числа випадків паліативних втручань при кровоточивій виразці шлунка у хворих похилого і старечого віку з 2 (50%) в 2008 р. до 3 (75%) випадків в 2011 р. ($p < 0,05$). В 2007 р. паліативних операцій хворим даної вікової групи взагалі проведено не було.

Проведений нами аналіз розподілу видів оперативних втручань у хворих на кровоточиву виразку ДПК залежно від статі хворого встановив, що переважна більшість прооперованих хворих були чоловіки – 88 (85,4%) випадків. Спостерігається постійне зростання частки пацієнтів чоловічої статі з роками з 19 (82,6%) хворих в 2007 р. до 28 (90,3%) спостережень в 2010 р. ($p < 0,05$). У 2009 р.

пацієнтам жіночої статі оперативні втручання не проводилися взагалі. Динаміка видів оперативних втручань, як і в попередній групі, є незадовільною у пацієнтів чоловічої статі. Спостерігається значне перевищення кількості паліативних втручань у пацієнтів чоловічої статі порівняно з жінками: в 2007 р. паліативні операції взагалі не проводилися, а в 2008 р. – 1 (5,3%) випадок, в 2009 р. – 2 (7,7%) випадки, в 2011 р. – 3 (33,3%) пацієнти. Серед прооперованих пацієнток лише в 2010 р. виявлен 1 (33,3%) випадок паліативної операції.

Порівняння оперативної активності у хворих на кровоточиву виразку ДПК залежно від віку пацієнта виявило стале число хворих похилого і старечого віку серед оперованих пацієнтів даної групи: в 2007 та 2008 рр. по 4 (17,3%) пацієнти, в 2009 р. – 2 (15,4%) випадки, в 2010 р. – 7 (22,6%) спостережень, а в 2011 р. хворим даної вікової категорії взагалі оперативного лікування не проводилося. Цей факт, як і в попередній групі, можна пояснити активним застосуванням в клініці методів місцевого ендоскопічного гемостазу та ендоскопічного моніторингу.

При аналізі розподілу видів оперативного лікування у хворих на кровоточиву виразку ДПК різних вікових груп звернув на себе увагу факт проведення паліативних втручань у хворих зрілого віку – 3,4% випадки та у пацієнтів похилого віку – 6,7% спостережень. Усім хворим, що належать до категорій старечого віку та довгожителів, виконувались тільки паліативні втручання. Викликає занепокоєння факт зростання числа паліативних операцій у хворих зрілого віку в динаміці. Так, в 2008 р. в даній віковій категорії така операція виконана 7,1% хворих, в 2009 р. – 12,5%, в 2010 р. – 14,3% ($p < 0,05$).

Під час проведення аналізу розподілу видів лікування при різній тривалості догоспітального періоду у хворих на кровоточиву виразку шлунка було встановлено, що при збільшенні догоспітального періоду зменшується кількість проведених операцій. Так, при тривалості догоспітального періоду до 6 год оперативна активність складає 19 (14,6%) випадків, а при його тривалості більше 2 діб прооперовано 10 (6%) хворих ($r = -0,8$). Наведені дані можна представити у вигляді рисунка 8.1.

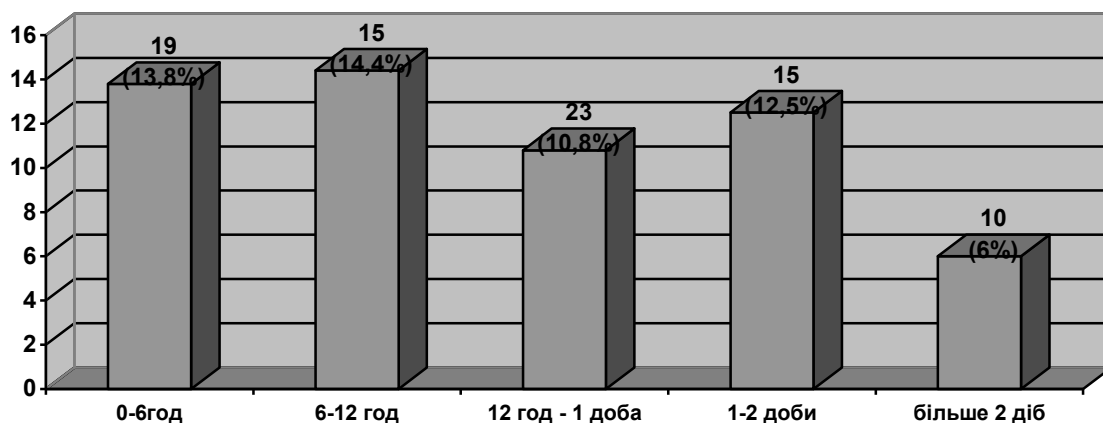


Рис. 8.1. Оперативна активність у хворих на кровоточиву виразку шлунка при різній тривалості догоспітального періоду (%).

Аналіз розподілу видів оперативних втручань при різній тривалості догоспітального періоду у хворих на кровоточиву виразку шлунка зафіксував значну кількість паліативних втручань навіть при тривалості догоспітального періоду до 6 год – 10 (52,6%) випадків із незначним зниженням у групі хворих із тривалістю догоспітального періоду більше двох діб до 4 (40%) спостережень ($p < 0,05$). Встановлено, що при тривалості догоспітального періоду 1–2 доби проводиться найбільша кількість органозаощадних операцій – 10 (30,7%) випадків. Частка випадків із проведенням радикального втручання залишається сталою в усіх досліджуваних підгрупах. Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 8.4.

Таблиця 8.4

Розподіл видів оперативних втручань у хворих групи порівняння при кровоточивій виразці шлунка залежно від тривалості догоспітального періоду

Тип втручання	Тривалість догоспітального періоду									
	0–6 год		6–12 год		12 год – 1 доба		1–2 доби		більше 2 діб	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Органозаощадні	4	26,3	5	33,3	7	22	7	47,7	4	40
Паліативні	10	52,6	8	53,3	13	56,5	5	33,3	4	40
Резекції	5	21,1	2	21,5	3	21,5	3	20	2	20

При порівнянні залежності оперативної активності від тривалості догоспітального періоду у хворих на кровоточиву виразку ДПК найбільша кількість оперативних втручань виявлена при його тривалості 6–12 год і складає 21 (9,2%) випадок. При збільшенні тривалості догоспітального періоду оперативна активність незначно зменшується, і при його тривалості більше 2 діб складає 25 (7,6%) спостережень. Наведені дані можна представити у вигляді рисунка 8.2.

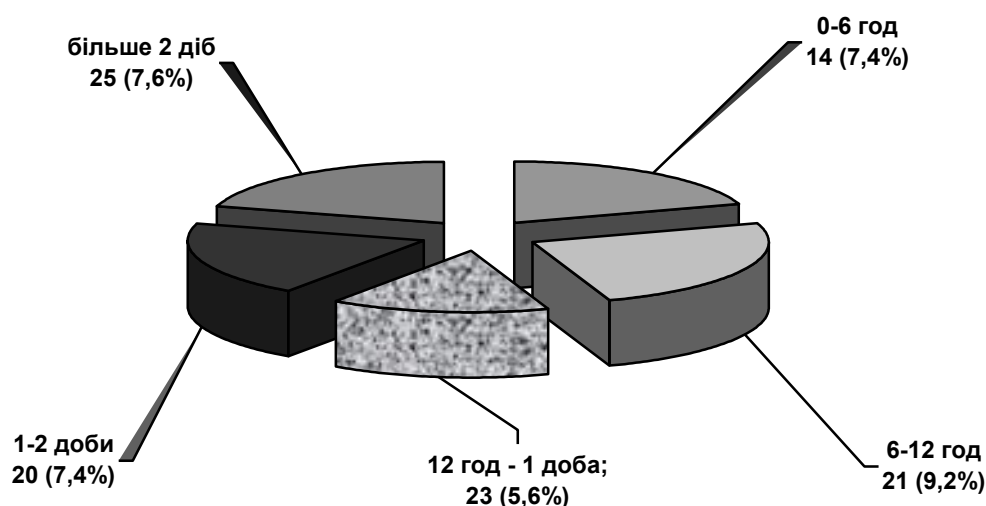


Рис. 8.2. Оперативна активність при кровоточивій виразці ДПК при різній тривалості догоспітального періоду (%).

Проведений аналіз видів оперативних втручань при різній тривалості догоспітального періоду у хворих даної групи виявив, що при надходженні хворого до спеціалізованого стаціонару в термін до 6 год їм виконувались лише органозаощадні операції. При тривалості догоспітального періоду 6–12 год кількість випадків із проведеною паліативною операцією складає 1 (4,8%) випадок, 12 год – 1 доба – 1 (4,3%) випадок і в термін 1–2 доби – 1 (5%) спостереження. Звертає на себе увагу збільшення частки резекційних втручань при збільшенні тривалості перебування хворого без спеціалізованої допомоги – з 1 (4,3%) випадку при надходженні хворого в термін 12 год – 1 доба до 4 (12%) випадків при тривалості догоспітального періоду більше 2 діб ($r=0,5$). Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 8.5.

**Розподіл видів оперативних втручань у хворих групи порівняння при
кровоточивій виразці ДПК залежно від тривалості догоспітального періода**

Тип втручання	Тривалість догоспітального періода									
	0–6 год		6–12 год		12 год–1 доба		1–2 доби		більше 2 діб	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Органоозащадні	4	100	17	81	21	91,4	17	85	21	88
Паліативні	–	–	1	4,8	1	4,3	1	5	–	–
Резекції	–	–	3	14,2	1	4,3	2	10	4	12

Цікавим є визначення залежності виду оперативного втручання від строку перебування хворого в стаціонарі. Встановлено, що в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка при виконанні оперативного втручання в перші години після надходження до стаціонару спостерігається значна кількість паліативних втручань – 6 (50%) випадків, що зумовлено активною кровотечею, неефективністю методів місцевого ендоскопічного гемостазу та тяжким станом хворого. Число органоозащадних операцій є найбільшим при виконанні втручання в термін 4–6 год після надходження пацієнта в стаціонар і складає 4 (57,2%) випадки. При збільшенні тривалості передопераційного періоду спостерігається зростання числа паліативних втручань з 4 (50%) випадків при виконанні втручання в термін 6–12 год до 10 (71,4%) в термін виконання 12 год – 1 доба ($p < 0,05$). Надалі спостерігається зменшення числа цього виду оперативних втручань, але навіть в термін виконання більше 5 діб виявлена достатня їх кількість – 4 (28,6%) випадки, що свідчить про загрозу виникнення тяжкого рецидиву кровотечі, про що було сказано вище. Логічним є зростання частки резекційних втручань в пізні строки виконання з 1 (7,1%) в строк виконання 12 год – 1 доба до 7 (49,9%) в строк виконання більше 5 діб, що можна розцінювати як відстрочені або ранні планові операції при стабілізації стану хворого ($p < 0,01$). Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 8.6.

**Розподіл видів оперативних втручань у хворих групи порівняння при
кровоточивій виразці шлунка залежно від тривалості передопераційного
періода**

Тип втручання	Тривалість передопераційного періода									
	1–3 год		4–6 год		12 год – 1 доба		1–2 доби		більше 5 діб	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Органозаощадні	4	33,3	4	57,2	21	91,4	3	21,4	3	21,4
Паліативні	6	50,0	2	28,5	1	4,3	10	71,4	4	28,6
Резекції	1	6,7	1	14,3	1	4,3	1	7,1	7	50

У групі хворих на кровоточиву виразку ДПК звертає на себе увагу виконання паліативних операцій при тривалості передопераційного періоду 1–3 год – 2 (10%) випадки та в термін 1–2 доби після надходження хворого – 1 (11,1%) випадок. Зі збільшенням тривалості передопераційного періоду спостерігається збільшення частки резекційних втручань з 1 (5%) випадку в перші години після надходження до 5 (23,9%) при тривалості передопераційного періоду 2–5 діб ($r=0,8$). В термін 4–6 год та більше 5 діб хворим виконувались лише органозаощадні оперативні втручання. Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 8.7.

Таблиця 8.7

**Розподіл видів оперативних втручань у хворих групи порівняння при
кровоточивій виразці ДПК залежно від тривалості передопераційного
періода**

Тип втручання	Тривалість передопераційного періода									
	1–3 год		4–6 год		12 год – 1 доба		1–2 доби		більше 5 діб	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Органозаощадні	17	85	15	100	19	95	77	77,8	4	100
Паліативні	2	10	–	–	–	–	1	11,1	–	–
Резекції	1	5,0	–	–	1	5	1	11,1	–	–

Проведений аналіз залежності оперативної активності від ступеня крововтрати у хворих на кровоточиву виразку шлунка продемонстрував, що зі збільшенням ступеня крововтрати спостерігається збільшення оперативної активності з 10 (2,9%) випадків при малій крововтраті до 32 (19,6%) при масивній ($r=0,99$). Наведені дані можна представити у вигляді рисунка 8.3

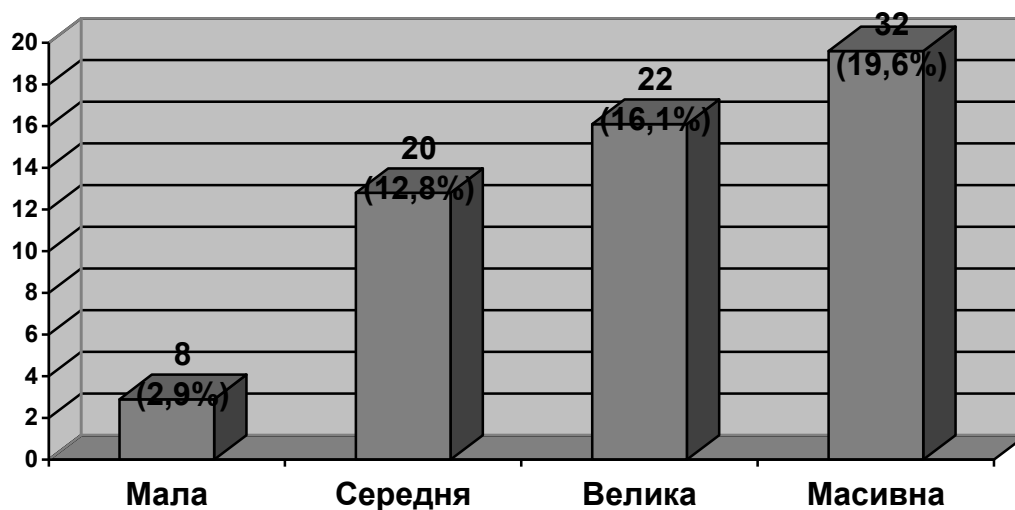


Рис. 8.3. Оперативна активність при різних ступенях крововтрати у хворих на кровоточиву виразку шлунка (%).

Ми вважаємо за необхідне розглянути розподіл видів оперативних втручань при різних ступенях крововтрати у групі хворих на кровоточиву виразку шлунка. Так було виявлене зростання кількості паліативних втручань зі зростанням ступеня крововтрати. У разі великої та масивної крововтрати кількість паліативних втручань перевищує кількість органозаощадних. Так, у першому випадку паліативне втручання виконано 12 (54,6%) хворим, а в другому – 18 (53,1%) пацієнтам ($r=0,6$). Привертає увагу велика частка паліативних втручань при малій крововтраті – 4 (50%) хворих. Цей негативний факт можна пояснити тяжким загальним станом хворого, його віком та тяжкою супутньою патологією. Має місце неефективність проведення місцевого ендоскопічного гемостазу, тому оперативне втручання носило характер екстреного. Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 8.8.

**Розподіл видів оперативних втручань у хворих групи порівняння при
кровоточивій виразці шлунка залежно від ступеня крововтрати**

Тип втручання	Ступінь крововтрати							
	мала		середня		велика		масивна	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Органоаощадні	1	12,5	6	30	7	40,8	10	31,3
Паліативні	4	50	9	45	12	54,6	18	53,1
Резекції	3	37,5	5	25	3	13,6	4	12,6

При аналізі залежності оперативної активності та ступеня крововтрати у хворих на кровоточиву виразку ДПК встановлена лінійна залежність між цими показниками: зі збільшенням ступеня крововтрати спостерігається зростання оперативної активності. Так, при малій крововтраті оперативне лікування проводилося 18 (2,4%) хворим, при середній – 20 (8,1%) пацієнтам, при великій і масивній – відповідно у 31 (13,1%) та 34 (17,3%) випадках ($r=0,99$). Наведені дані представлені на рисунку 8.4.

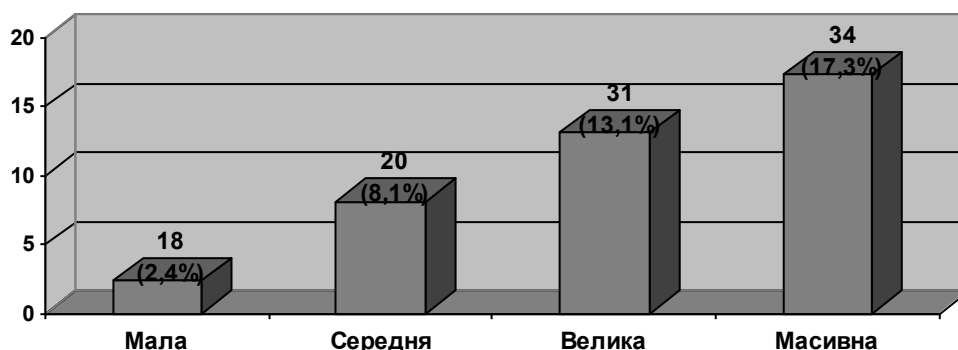


Рис. 8.4. Оперативна активність при різних ступенях крововтрати у хворих на кровоточиву виразку ДПК (%).

Проведений нами аналіз розподілу видів операцій у цій групі хворих залежно від ступеня крововтрати виявив, що в цій групі картина більш благополучна, ніж у попередній. Паліативні операції виконані 3 (9,7%) хворим із великим ступенем крововтрати. Звертає на себе увагу значна кількість хворих, яким виконано резекцію шлунка при масивній крововтраті – 4 (14,3%)

спостереження. Цей факт свідчить про неефективність застосування методів місцевого ендоскопічного гемостазу та вимушене розширення обсягу оперативного втручання, яке носило характер екстреного. Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 8.9.

Таблиця 8.9

Розподіл видів оперативних втручань у хворих групи порівняння при кровоточивій виразці ДПК залежно від ступеня крововтрати

Тип втручання	Ступінь крововтрати							
	мала		середня		велика		масивна	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Органоаощадні	15	83,7	19	95	27	87,1	30	85,7
Паліативні	–	–	–	–	3	9,7	–	–
Резекції	3	16,7	1	5	1	3,2	4	14,3

Нами проведений аналіз оперативної активності залежно від розміру виразкового дефекту. В групі хворих на кровоточиву виразку шлунка спостерігається стає число випадків оперативного лікування зі збільшенням оперативної активності з 7 (10,1%) випадків при розмірі дефекту до 0,5–0,8 см до 10 (20%) хворих при розмірі дефекту більше 5 см, що свідчить про високу ефективність консервативного лікування навіть при велетенських дефектах. Наведені дані можна представити у вигляді рисунка 8.5.

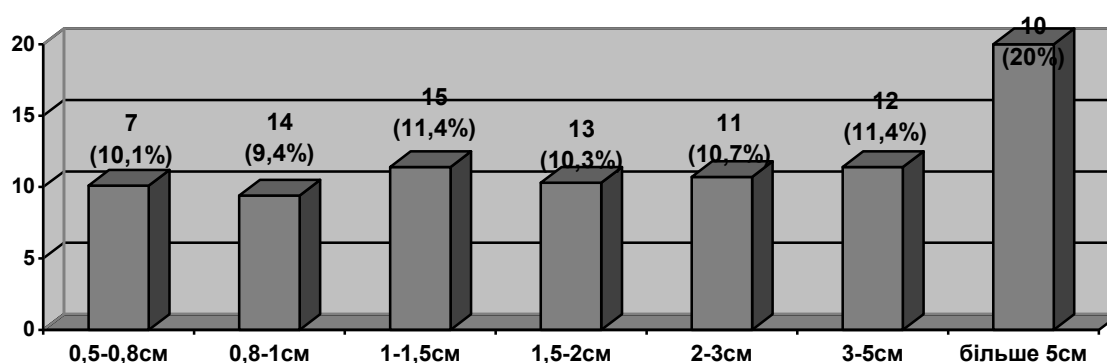


Рис. 8.5. Оперативна активність при різному розмірі дефекту у хворих на кровоточиву виразку шлунка (%).

Порівняння розподілу видів оперативних втручань у даній групі залежно від розміру виразкового дефекту продемонструвало негативну тенденцію до домінування серед операцій паліативних втручань, що особливо сумно при невеликих величинах виразкового дефекту – серед дефектів величиною 0,5–0,8 см кількість паліативних операцій складає 5 (71,4%) випадків. Але в динаміці в останні три роки спостережень подібних оперативних втручань при даному розмірі кровоточивої виразки проведено не було. Цей факт можна пояснити активним застосуванням в комплексі консервативної терапії методик місцевого ендоскопічного гемостазу та ендоскопічного моніторингу. Виявлено, що при зростанні розміру виразкового дефекту спостерігається збільшення числа радикальних операцій, яке найбільше при виразках розміром 3–5 см і складає 6 (50%) випадків ($r=0,99$). При гігантських виразках кількість паліативних операцій знижується до 2 (20%) спостережень, а радикальних і органозаощадних складає по 4 (40%) випадки кожен. Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 8.10.

Таблиця 8.10

Розподіл видів оперативних втручань у хворих групи порівняння при кровоточивій виразці шлунка залежно від розміру виразкового дефекта

Тип втручання	Розмір виразкового дефекта, см									
	0,5–0,8		1–1,5		2–3		3–5		більше 5	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Органозаощадні	2	28,6	7	46,6	2	16,2	1	8,3	4	40
Паліативні	5	71,4	7	46,6	6	54,5	5	41,7	2	20
Резекції	–	–	1	6,8	3	27,3	6	50	40	40

Дослідження оперативної активності в групі хворих на кровоточиву виразку ДПК залежно від розміру виразкового дефекту зафіксувало різке зростання кількості операцій при збільшенні розміру кровоточивої виразки – з 12 (3,6%) випадків при величині виразки 0,5–0,8 см до 23 (26,7) та 6 (46,2%) випадків при величині дефекту 3–5 см і більше ($r=$). Наведені дані можна представити у вигляді рисунка 8.6.

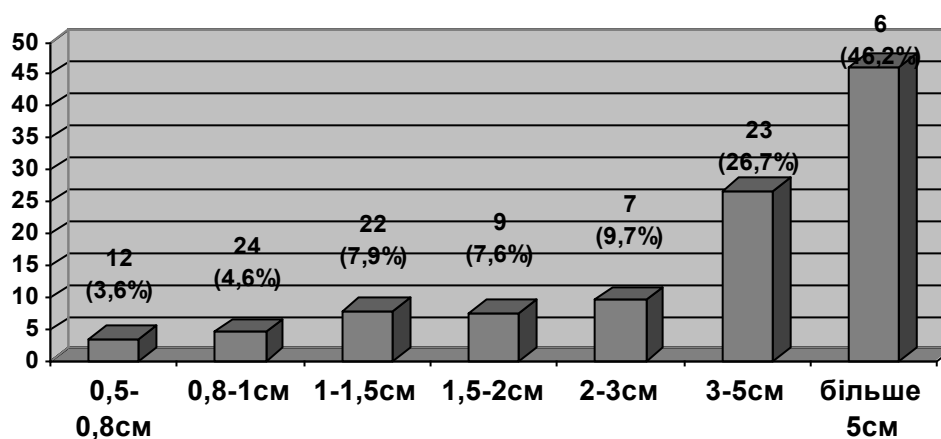


Рис. 8.6. Оперативна активність при різному розмірі дефекту у хворих на кровоточиву виразку ДПК (%).

Нами було проведено аналіз розподілу видів операцій у хворих групи порівняння на кровоточиву виразку ДПК. Простежується більш благополучна ситуація, ніж у групі хворих на кровоточиву виразку шлунка. При невеликих виразках радикальних оперативних втручань хворим на кровоточиву виразку ДПК проведено не було, але виявлена незначна кількість паліативних втручань при дефекті величиною 0,8–1 см – 2 (8,3%) випадки. При збільшенні розміру кровоточивої виразки значного зростання кількості радикальних операцій не спостерігається: при дефектах величиною 1–1,5 см кількість радикальних операцій складає 1 (4,5%) випадок, при величині дефекту, а при великих і гігантських виразках відповідно – 5 (21,6%) та 1 (16,7%) випадок ($r=0,9$).

Проведений аналіз оперативної активності при різній локалізації виразкового дефекту в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка продемонстрував, що найвища оперативна активність спостерігається при локалізації кровоточивої виразки в ділянці субкардіального відділу – 13 (22%) випадків та передньої стінки тіла шлунка – 4 (30,8%) спостереження. Цей факт є достатньо цікавим, так як в ділянці передньої стінки відсутні крупні артеріальні стовбури. Наведені дані можна представити у вигляді рисунка 8.7.

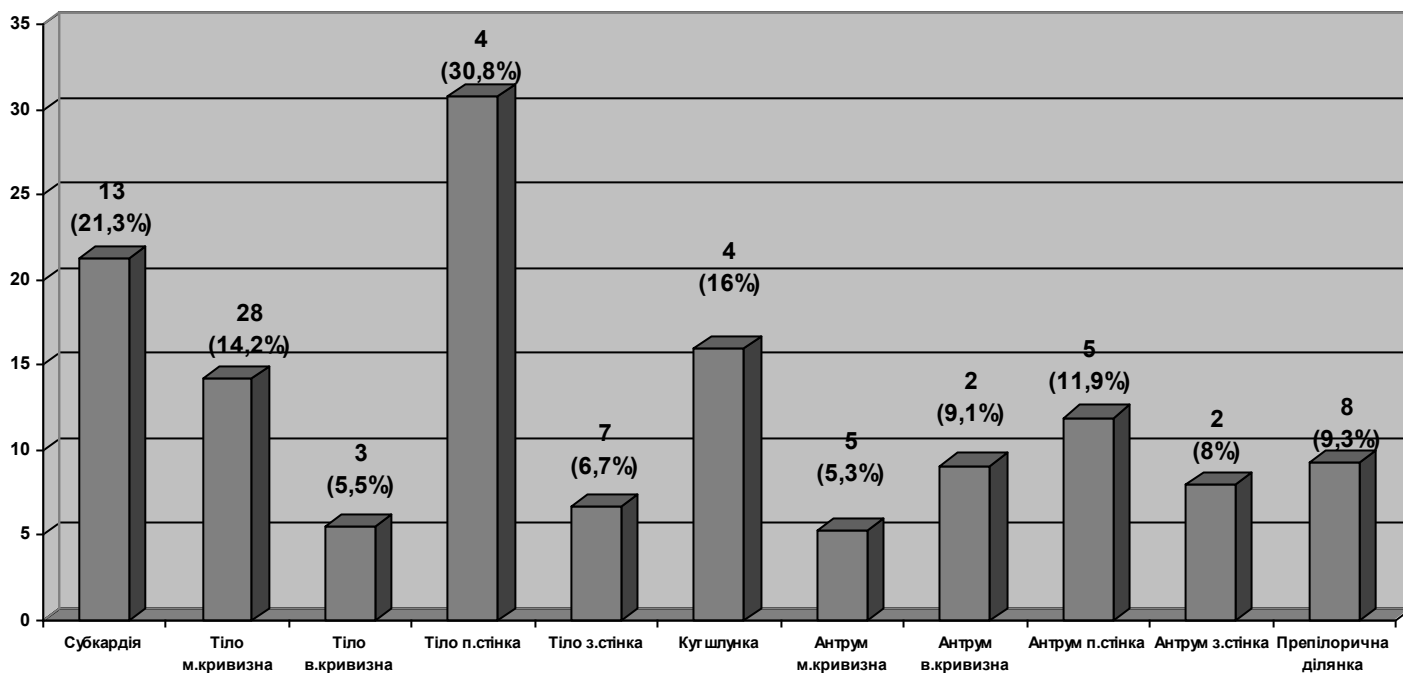


Рис. 8.7. Оперативна активність при різній локалізації виразкового дефекту у хворих на кровоточиву виразку шлунка (%).

В процесі дослідження ми вважали за необхідне проаналізувати розподіл видів оперативних втручань при різній локалізації кровоточивої виразки шлунка. При локалізації кровоточивої виразки в ділянці задньої стінки тіла шлунка в усіх 7 випадках проведена паліативна операція, що можна пояснити технічною неможливістю провести органозоощадне втручання та розширити об'єм операції до радикального в зв'язку з тяжким станом хворого. Найбільша кількість паліативних втручань виконувалась при такій локалізації дефекту, яка технічно різко ускладнювала або навіть робила неможливим проведення органозоощадного чи радикального втручання: субкардіальний відділ – 10 (76,9%) випадків, мала кривизна тіла шлунка – 14 (50%) пацієнтів, мала кривизна антрального відділу – 3 (60%) спостереження. При тих локалізаціях виразкового дефекту, коли технічно можливо було виконати органозоощадне втручання (препілорична ділянка, велика кривизна антрального відділу шлунка), в усіх випадках проводили саме цей вид операції.

Проведений аналіз оперативної активності при різній локалізації кровоточивої виразки ДПК зафіксував найвищу оперативну активність при локалізації виразкового дефекту в ділянці задньої стінки – 66 (11,8%) випадків та циркулярному дефекті – 15 (15,2%) спостережень. Цей факт є логічним, так як саме в цих ділянках проходять крупні артеріальні судини, про що було сказано вище. Наведені дані можна представити у вигляді рисунка 8.8.

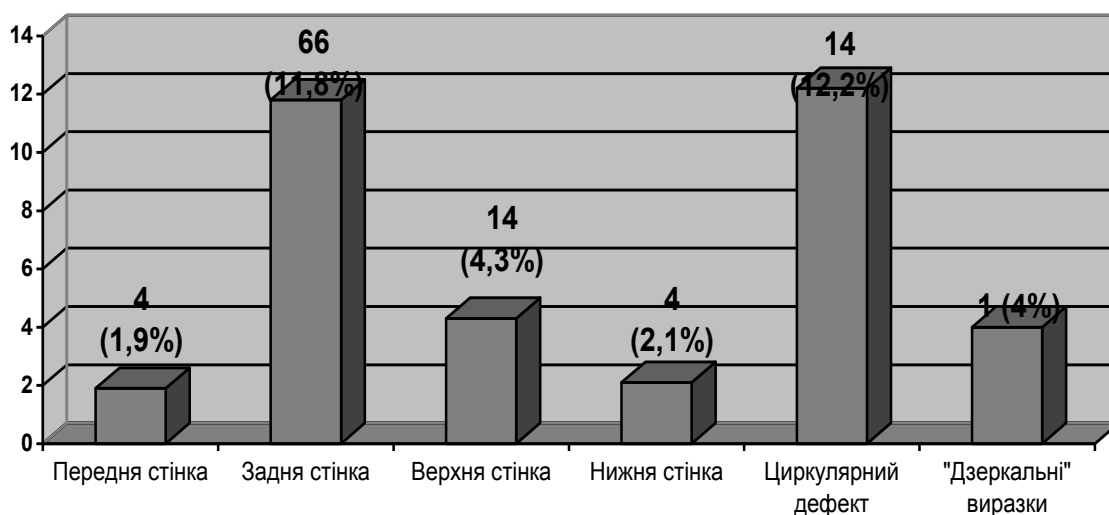


Рис. 8.8. Оперативна активність при різній локалізації виразкового дефекту у хворих на кровоточиву виразку ДПК (%).

Ми також вважаємо за доцільне проаналізувати розподіл видів оперативних втручань при різній локалізації виразкового дефекту в групі хворих на кровоточиву виразку ДПК. Переважна більшість серед виконаних втручань у хворих цієї групи є органозаощадними, але при локалізації кровоточивої виразки в області задньої стінки ДПК в 3 (4,5%) випадках проведено паліативне втручання, що можна пояснити технічною складністю проведення втручання та неможливістю розширення об'єму операції через вкрай тяжкий стан хворого. Найбільша кількість радикальних втручань виконана при циркулярному дефекті і складає 5 (35,6%) випадків. Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 8.11.

Розподіл видів оперативних втручань у хворих групи порівняння при кровоточивій виразці ДПК залежно від локалізації виразкового дефекта

Тип втручання	Локалізація виразкового дефекта											
	передня стінка		задня стінка		верхня стінка		нижня стінка		циркулярний дефект		“дзеркальні” виразки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Органозаощадні	4	100	60	91	141	110	3	75%	11	64,4	1	100
Паліативні	–	–	3	4,5	–	–	–	–	–	–	–	–
Резекції	–	–	3	4,5	–	–	1	25	5	35,6	–	–

Під час аналізу розподілу оперативної активності залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу ми виявили, що у групі хворих на кровоточиву виразку шлунка найбільше значення цього показника зафіксовано при підтіканні крові з прикритого згустком дефекту (F1b) – 6 (26,1%) випадків. У разі активної струменевої кровотечі оперативне лікування проводилося 13 (16,7%) хворим. Але звертає увагу той факт, що навіть при відсутності ознак кровотечі (F1II) оперативна активність склала 4 (6,3%) випадки. Наведені дані можна представити у вигляді рисунка 8.9.

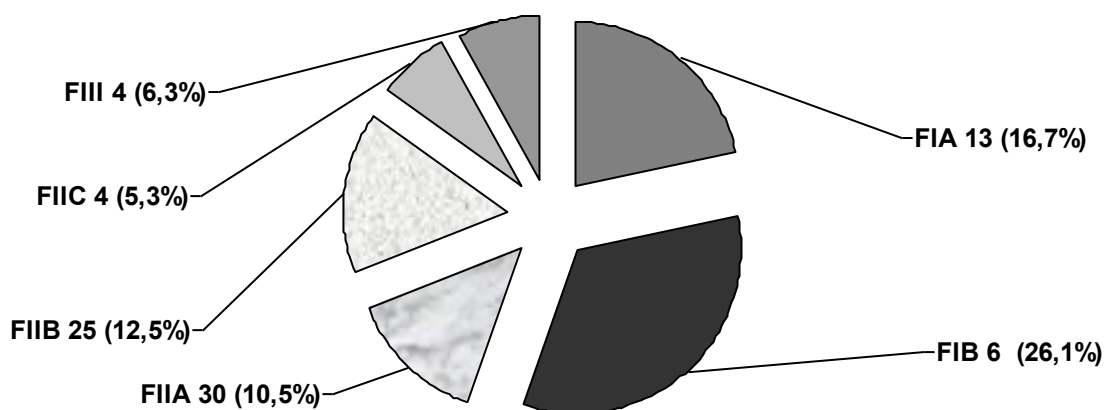


Рис. 8.9. Оперативна активність при різних станах місцевого ендоскопічного гемостазу у хворих на кровоточиву виразку шлунка (%).

При аналізі розподілу видів оперативних втручань у цій групі встановлено, що найбільше число паліативних втручань виявлено у випадках нестійкого гемостазу з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі – FIIa та FIIb – відповідно 16 (53,4%) та 16 (64%) хворих. Цей факт можна пояснити виконанням операції на тлі тяжкого стану хворого та значної крововтрати при виникненні рецидивної кровотечі. У випадках активної кровотечі частка паліативних операцій не така значна: 5 (38,5%) випадків при активній струменевої кровотечі (FIIa) та 2 (33,3%) спостереження при підтіканні крові (FIIb). Звертає увагу на себе той факт, що у разі відсутності кровотечі в 1 (25%) випадку проведено паліативну операцію. Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 8.12.

Таблиця 8.12

Розподіл видів оперативних втручань у хворих групи порівняння при кровоточивій виразці шлунка залежно від стану місцевого гемостазу

Тип втручання	Стан місцевого гемостазу											
	FIIa		FIIb		FIIc		FIIb		FIIc		FIIb	
	абс	%	абс	%	абс.	%	абс	%	абс	%	абс	%
Органо-заощадні	4	30,7	4	66,7	8	26,7	6	24%	2	50	1	25
Паліативні	5	38,5	2	33,3	16	53,4	16	64	–	–	1	25
Резекції	40	30,8	–	–	6	19,9	3	12	2	50	2	50

Аналізуючи оперативну активність при різних станах місцевого ендоскопічного гемостазу в групі хворих на кровоточиву виразку ДПК, ми встановили найвищі значення цього показника у випадках активної струменевої кровотечі (FIIa) – 18 (14,9%) випадків. При дефекті, прикритому згустком (FIIb), оперативне лікування проводилося 44 (9,6%) хворим, а при тромбованій судині в дні дефекту (FIIc) – 30 (6%) пацієнтам. Звертає увагу, що в разі відсутності ознак кровотечі (FIIb) оперативна активність склала 2 (1,3%) випадки ($r=-0,9$). Наведені дані можна представити у вигляді рисунка 8.10.

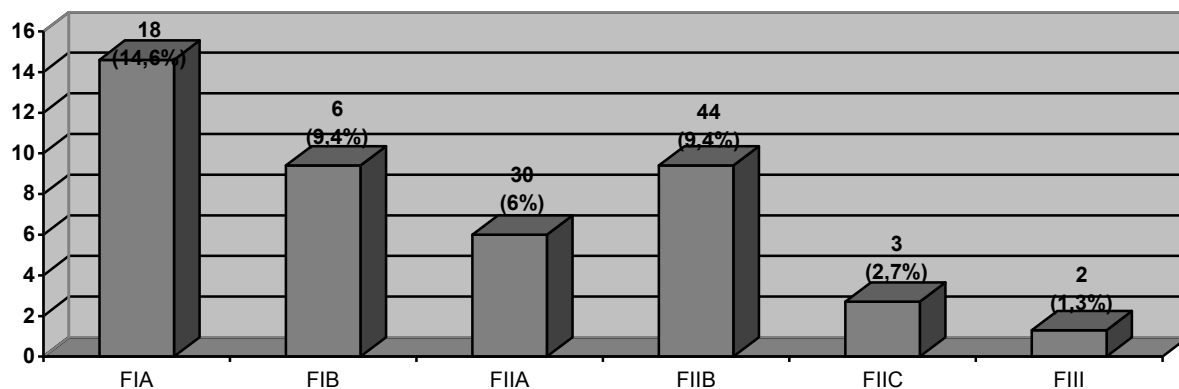


Рис. 8.10. Оперативна активність при різних станах місцевого ендоскопічного гемостазу у хворих на кровоточиву виразку ДПК (%).

Порівняння розподілу видів оперативних втручань при різних станах місцевого ендоскопічного гемостазу в цій групі встановило, що переважній більшості хворих проводилися органозаощадні втручання, але у випадках активної струменевої кровотечі (FIA) та дефекту, прикритому згустком (FIIB), були виконані паліативні втручання – відповідно 1 (5,6%) та 2 (4,5%) хворим. Цей факт можна пояснити проведенням екстреної операції на тлі важкого загального стану хворого та крововтрати значного об'єму. Резекційні втручання були виконані в разі підтікання крові (FIB) 1 (16,7%) хворому, при дефекті, вкритому згустком (FIIB) – 5 (11,3%) та при наявності в дні дефекту тромбованої судини (FIIA) – 3 (10%) пацієнтам. Решті хворим цієї групи радикальних втручань проведено не було. Наведені дані представлені в таблиці 8.13.

Таблиця 8.13

Розподіл видів оперативних втручань у хворих групи порівняння при кровоточивій виразці ДПК залежно від стану місцевого гемостазу

Тип втручання	Стан місцевого гемостазу											
	FIA		FIB		FIIA		FIIB		FIIC		FIIB	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Органозаощадні	17	94,4	5	83,3	27	90	38	84,2	3	100	2	100
Паліативні	1	5,6	–	–	–	–	2	4,5	–	–	–	–
Резекції	–	–	1	16,7	3	10	5	11,3	–	–	–	–

Цікавим є проведення аналізу оперативної активності при виникненні рецидивної кровотечі. Ці дані в обох групах хворих мало відрізняються – у хворих на кровоточиву виразку шлунка рецидивна кровотеча зупинена оперативним шляхом у 46 (52,3%) хворих, а у хворих на кровоточиву виразку ДПК – у 76 (54,3%) випадках.

Важливим став аналіз розподілу видів оперативних втручань при виникненні рецидивної кровотечі. У групі хворих на кровоточиву виразку шлунка переважну більшість склали паліативні втручання – 26 (56,5%) випадків, резекційні операції виконані 7 (13,1%) хворим, а органозаощадні – 13 (30,4%) пацієнтам. У групі хворих на кровоточиву виразку ДПК при виникненні рецидивної кровотечі паліативне втручання проведено у 2 (2,6%) випадках, радикальне – у 6 (7,9%) хворих, а органозаощадне – у 68 (89,5%) пацієнтам (табл. 8.14).

Таблиця 8.14

Розподіл видів оперативних втручань у хворих групи порівняння при виникненні рецидиву кровотечі

Тип втручання	Нозологічна одиниця			
	виразка шлунка		виразка ДПК	
	абс.	%	абс.	%
Органозаощадні	15	30,4	68	89,5
Паліативні	251	56,5	2	2,6
Резекції	6	13,1	6	7,9

У 51 (27,4%) прооперованого хворого перебіг післяопераційного періоду обтяжився розвитком ускладнень. Загрозливим фактом є значна частка ускладнень, що пов'язані з розвитком неспроможності швів гастроентеро– або гастродуодено–анастомозу – 26 (51%) пацієнтів. У 15 (29,4%) хворих післяопераційний період обтяжився розвитком пневмонії, а у 10 (19,6%) відбулося нагноєння операційної рани. Цей прикрий факт можна пояснити тим, що накладання анастомозу проводилося в умовах ішемізації тканини на тлі

кровотрати зазвичай III–IV рівня, тому репаративні їх властивості були значно знижені. При цьому тип накладання анастомозу не мав великого значення (рис. 8.11).

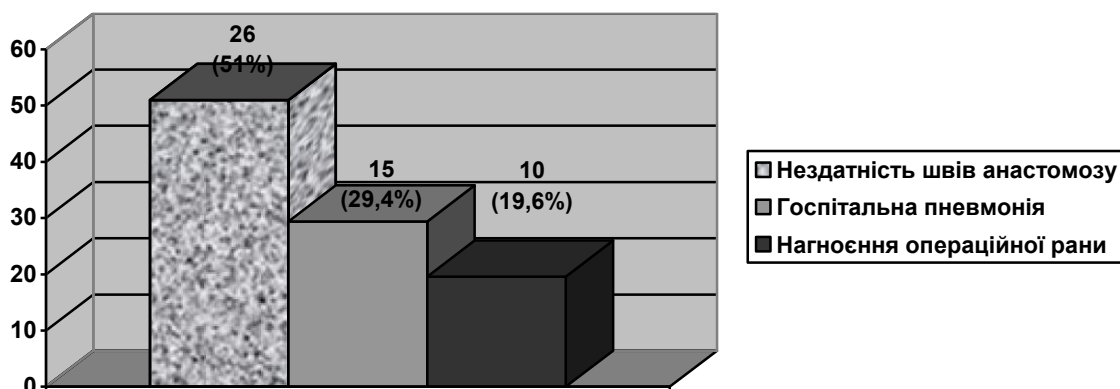


Рис. 8.11. Розподіл видів ускладнень післяопераційного періоду у хворих групи порівняння (%).

Важливим став у нашому дослідженні й аналіз летальності в групах хворих. У групі хворих на кровоточиву виразку шлунка загальна летальність склала 44 (6%) випадки, в групі хворих на кровоточиву виразку ДПК – 70 (4,9%) спостережень та в групі хворих на сполучену виразку шлунка та ДПК летальність склала 8 (33,3%) хворих. Післяопераційна летальність у групі хворих на кровоточиву виразку шлунка склала 6 (7,3%) випадків, у групі хворих на кровоточиву виразку ДПК – 8 (7,8%) спостережень, а в групі оперованих хворих на сполучену виразку шлунка та ДПК летальних випадків не спостерігалось.

Визначили також і динаміку загальної та післяопераційної летальності по роках у групі хворих на кровоточиву виразку шлунка. Спостерігається різке збільшення як загальної, так і післяопераційної летальності з 8 (5,6%) і 1 (4,3%) хворих у 2007 р. до 18 (11,4%) та 1 (10%) випадків у 2010 р. та різке зростання післяопераційної летальності в 2008 р. до 2 (12,5%) спостережень. Зниження цих показників можна пояснити активним застосуванням у комплексі консервативного лікування методик місцевого ендоскопічного гемостазу та ендоскопічного моніторингу (табл. 8.15).

Таблиця 8.15

**Розподіл загальної та післяопераційної летальності у хворих групи
порівняння з кровоточивою виразкою шлунка**

Вид летальності	2007 р.		2008 р.		2009 р.		2010 р.		2011 р.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загальна	8	5,6	7	5,0	9	5,7	14	11,4	6	3,6
Післяопераційна	1	4,3	2	12,5	1	6,3	1	10	1	5,9

У групі хворих на кровоточиву виразку ДПК встановлена більш позитивна картина: зниження загальної летальності з 15 (4,8%) випадків у 2007 р. до 10 (3,5%) спостережень ($p < 0,05$) та високий рівень післяопераційної летальності у 2007 р. – 3 (13%) випадки зі зниженням її до 0 в 2011 ($p < 0,01$). Цей факт можна пояснити також застосуванням методів місцевого гемостазу при проведенні медичної реформи в нашому регіоні, про що було сказано вище. Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 8.16.

Таблиця 8.16

**Розподіл загальної та післяопераційної летальності у хворих групи
порівняння з кровоточивою виразкою ДПК**

Вид летальності	2007 р.		2008 р.		2009 р.		2010 р.		2011 р.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загальна	15	4,8	18	6,1	9	3,3	18	6,9	10	3,5
Післяопераційна	3	13	1	4,3	1	7,7	3	9,7	–	–

У групі хворих на сполучену кровоточиву виразку шлунка та ДПК спостерігаються високі показники загальної летальності – 3 (37,5%) випадки в 2007 р., але з роками і вона зникає (в 2011 р.). Післяопераційну летальність у даній групі хворих аналізувати важко, так як прооперований був лише 1 пацієнт, який був виписаний із стаціонару.

Нами було проведено аналіз загальної та післяопераційної летальності у хворих різної статі. Встановлено, що загальна летальність вища у пацієнтів жіночої статі і складає 48 (6,6%) випадків, а післяопераційна майже не відрізняється у чоловіків та жінок і складає відповідно 12 (8,1%) та 3 (7,9%) спостереження (рис. 8.17).

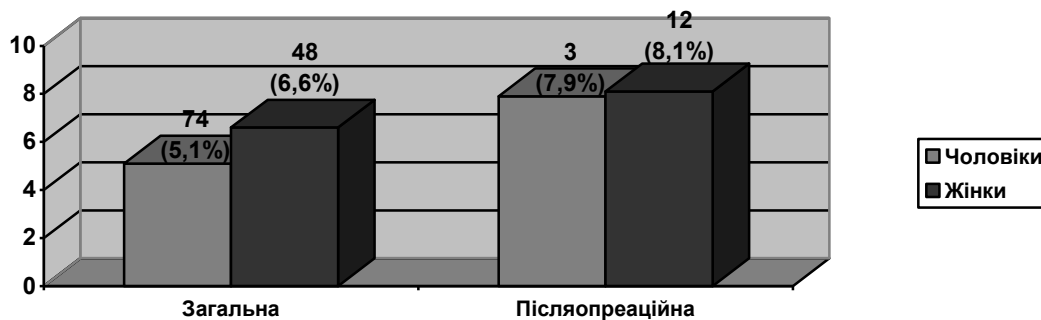


Рис. 8.17. Розподіл загальної та післяопераційної летальності у хворих різної статі (%).

У ході спостереження були проаналізовані показники загальної та післяопераційної летальності у хворих різного віку, що є значущим показовим чинником. Встановлено, що у хворих молодого віку загальна летальність становить 2 (0,6%) випадки, у пацієнтів похилого та старечого віку відповідно 41 (6,1%) та 47 (14,2%) спостережень, а серед довгожителів величина даного показника складає 40% всіх спостережень ($r=0,99$). При аналізі післяопераційної летальності звертає на себе увагу факт відсутності померлих у групі хворих молодого віку, а у хворих старечого віку після операції гине половина пацієнтів ($r=0,9$) (табл. 8.17).

Таблиця 8.17

Розподіл видів летальності у хворих групи порівняння різних вікових категорій

Вид летальності	Вікова категорія									
	молодий		зрілий		похилий		старечий		довгожителі	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загальна	2	0,6	30	3,2	41	6,9	47	14,2	2	40
Післяопераційна	—	—	90	8,3	4	9,5	2	50	—	—

Нами була проаналізована залежність показників загальної та післяопераційної летальності від тривалості догоспітального періоду. Встановлено, що найвища загальна і післяопераційна летальність спостерігається при тривалості догоспітального періоду до 6 год і складає відповідно 21 (6,5%) та 4 (12,1%) хворих. При збільшенні тривалості перебування хворого на догоспітальному етапі до 6–12 год встановлено незначне зниження обох показників до 15 (4,5%) та 2 (5,6%) випадків із подальшою стабілізацією загальної летальності на рівні 27 (5,4%) спостережень та зростанні післяопераційної летальності до 4 (11,2%) хворих при відсутності надання хворому спеціалізованої допомоги терміном більше 2 діб. Факт високої загальної та післяопераційної летальності в ранні строки надходження хворого до стаціонару можна пояснити активною кровотечею профузного характеру і, як наслідок, тяжким загальним станом хворого на тлі великої або масивної крововтрати, порушенням головних показників гомеостазу, станом дезадаптації та декомпенсації.

Проведений аналіз показників післяопераційної летальності залежно від терміну виконання операції після госпіталізації хворого зафіксував, що найвищі значення даного показника спостерігаються при виконанні оперативного втручання в термін 4–6 год та 6–12 год відповідно 4 (17,4%) і 3 (15,8%) випадків. Наведені дані представлені у вигляді рисунка 8.19.

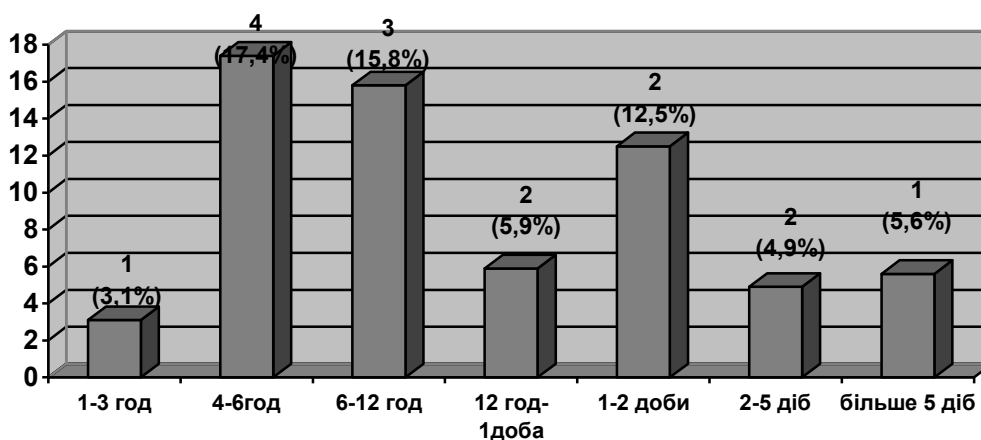


Рис. 8.19. Розподіл показників післяопераційної летальності при різній тривалості передопераційного періоду (%).

При аналізі залежності показників загальної та післяопераційної летальності від ступеня крововтрати встановлено, що при збільшенні ступеня крововтрати спостерігається лінійне зростання загальної летальності з 24 (2,3%) випадків при малій крововтраті до 11 (33,6%) спостережень при крововтраті IV ступеня ($r=0,9$). Аналізуючи показники післяопераційної летальності при різних ступенях крововтрати ми виявили, що також відбувається лінійне зростання досліджуваного показника зі незначним зниженням в разі великої крововтрати до 3 (5,7%) хворих ($r=0,8$). Це можна пояснити тим, що на частку великої крововтрати приходить значна кількість пацієнтів молодого та зрілого віку, які благополучно переносять оперативне втручання. Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 8.18.

Таблиця 8.18

Розподіл видів летальності у хворих групи порівняння залежно від ступеня крововтрати

Вид летальності	Ступінь крововтрати							
	мала		середня		велика		масивна	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загальна	24	2,3	24	5,9	23	6,1	51	13,9
Післяопераційна	1	3,8	3	7,5	3	5,7	8	11,9

Нами проаналізовані показники обох видів летальності при обтяженні перебігу захворювання тяжкою супутньою патологією. Найвища загальна та післяопераційна летальність спостерігаються у випадках обтяження кровотечі захворюваннями серцево–судинної системи: гострим інфарктом міокарда (ГІМ) – відповідно 12 (28,6%) випадків та 1 (100%) пацієнт. При явищах мозкової судинної катастрофи (ГПМК) загальна летальність складає 13 (16%) випадків, а післяопераційна – 1 (25%) спостереження. Найбільша післяопераційна летальність виявлена у випадках обтяження перебігу захворювання цукровим діабетом та ВІЛ – відповідно 3 (42,9%) і 1 (100%) спостереження. Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 8.19.

Розподіл видів летальності у хворих групи порівняння залежно від характеру супутньої патології

Характер супутньої патології	Вид летальності			
	загальна		післяопераційна	
	абс.	%	абс.	%
ІХС, кардіосклероз	30	7,5	3	12,5
Цукровий діабет	8	6,7	3	42,9
Хронічна наркоманія	4	9,5	1	5,9
Хронічний алкоголізм	4	19	–	–
Фібриляція передсердь	8	9	1	11,1
ГІМ	12	28,6	1	100
Постінфарктний кардіосклероз	16	21,3	1	33,3
ГПМК	13	16	1	25,0
Ревматичні хвороби серця	5	27,8	1	50,0
ВІЛ	1	25	1	100

Було проаналізовано залежність показників загальної та післяопераційної летальності від стану місцевого ендоскопічного гемостазу. Встановлено, що найнижчі показники загальної летальності виявлені у хворих без ознак кровотечі (FIII) – 2 (0,9%) хворих, але значення цього показника є невисокими при ендоскопічній картині активної струменевої кровотечі (FIa) – 7 (3,5%) випадків. Найвищі показники загальної летальності встановлені у випадках підтікання крові (FIb) та дефекту, прикритого згустком (FIIb), відповідно 7 (8%) та 58 (8,4%) спостережень. Аналізуючи показники післяопераційної летальності, ми встановили, що при ендоскопічній картині активної струменевої кровотечі (FIa) всі прооперовані пацієнти були виписані зі стаціонару, а найвищі значення цього показника були зафіксовані при ендоскопічній картині підтікання крові з–під згустка (FIb) – 12,9% випадків. Цей факт можна пояснити тим, що з явищами активної струменевої кровотечі надходили хворі в незанедбаному стані, без явищ масивної крововтрати і декомпенсації систем життєзабезпечення. Їм вдавалося провести ефективний ендоскопічний гемостаз, так як при цих станах джерело кровотечі добре візуалізується, і виконати оперативне втручання в ранні строки.

Навпаки, підтікання крові та прикриття дефекту згустком значно ускладнює проведення місцевого ендоскопічного гемостазу, бо не відбувається адекватна візуалізація джерела кровотечі, що не дає можливості достовірно його оцінити для визначення подальшої лікувальної тактики. Наведені дані можна представити у вигляді рисунка 8.20.

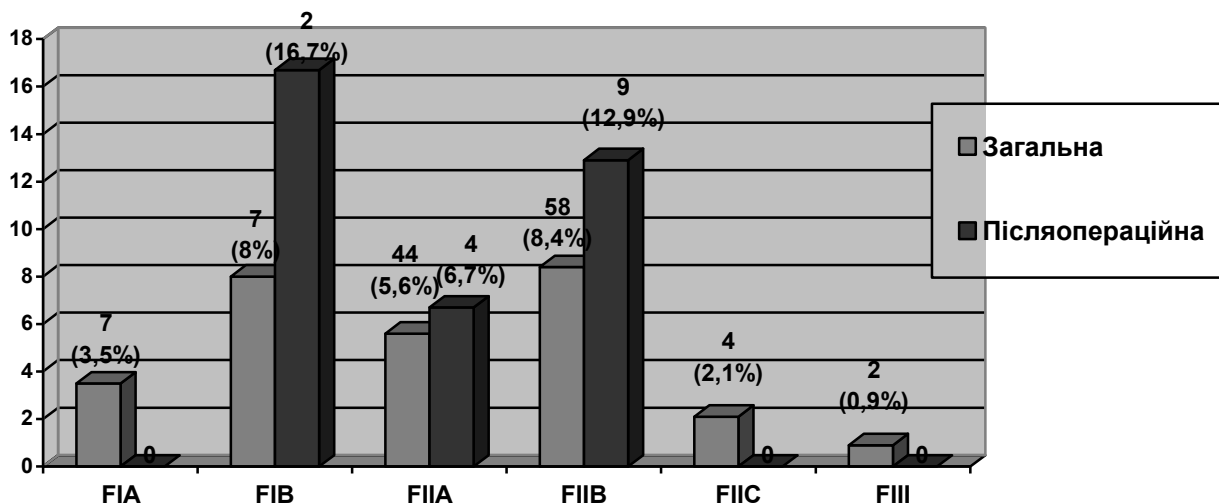


Рис. 8.20. Розподіл показників загальної і післяопераційної летальності залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу (%).

Аналіз розподілу показників загальної та післяопераційної летальності при розвитку рецидиву кровотечі зафіксував високий показник як загальної, так і післяопераційної летальності – відповідно 19 (8,2%) та 11 (8,9%) випадків.

Показники післяопераційної летальності в досліджуваних групах хворих засвідчили, що в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка виявлене найвище значення досліджуваного показника після виконання органозаощадних оперативних втручань – 3 (12%) випадки, а найнижчий після виконання паліативних – 2 (5%) спостереження. У групі хворих на кровоточиву виразку шлунка спостерігається найвище значення післяопераційної летальності після виконання радикальних втручань – 1 (11,1%) пацієнт, а після виконання паліативних втручань всі хворі були виписані зі стаціонару. Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 8.20.

Розподіл післяопераційної летальності у хворих групи порівняння залежно від типу проведеного втручання та характеру захворювання

Нозологічна одиниця	Тип втручання					
	органозаощадні		паліативні		резекції	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Виразка шлунка	2	12	2	5	1	5,9
Виразка ДПК	1	3,4	–	–	1	11,1

Підсумовуючи проведений аналіз можна зробити висновок про існування проблеми значної частки паліативних втручань та високої післяопераційної летальності навіть у хворих молодого та зрілого віку, не кажучи про пацієнтів похилого і старечого віку, в пізні строки перебування хворого в стаціонарі і при короткотривалому догоспітальному періоді. Ці негативні факти можна пояснити тяжким станом хворого, високим ступенем крововтрати, грізною супутньою патологією та технічною неможливістю виконання радикальної або органозаощадної операції в зв'язку з величиною виразкового дефекту, його локалізацією. Звертає увагу на себе обмеженість у часі при проведенні втручання, що особливо важливо при тяжкому стані хворого та патологічних змінах анатомічної структури органів внаслідок тривалого виразкового процесу та злукових явищ органів черевної порожнини. Тому на основі проведеного нами комплексного дослідження ми представляємо розроблені методики хірургічного лікування кровоточивої виразки, що буде викладено в наступному підрозділі.

8.3 Обґрунтування та досвід впровадження сучасних методів хірургічного лікування хворих із кровоточивою виразкою шлунка та ДПК

Нами проведений аналіз результатів лікування хворих основної групи. Загалом виконано 48 (8,3%) оперативних втручань. В групі хворих на кровоточиву виразку ДПК оперативна активність складає 36 (9,3%) спостереження, а в при кровоточивій виразці шлунка 12 (7,7%) випадків.

Загалом у досліджуваній групі паліативних оперативних втручань виконано не було. Хворим на кровоточиву виразку шлунка органозаощадні операції були виконані у 4 (33,3%) випадках, а резекційні – решті 8 (66,7%) пацієнтам. У хворих на кровоточиву виразку ДПК органозаощадні операції були виконані у 24 (66,7%) випадках, а резекційні – решті 12 (33,3%) пацієнтам. Для встановлення загальної картини ухвалено рішення про аналіз загальної кількості оперативних втручань у цій групі хворих.

При аналізі виду лікування залежно від статі встановлено, що оперативна активність у жінок становить 16 (7,7%) випадків, а у пацієнтів чоловічої статі – 32 (8,8%) спостереження. При аналізі виду оперативного втручання у хворих різної статі встановлено, що у пацієнтів жіночої статі органозаощадні втручання виконані у 12 (75%) випадках, а у чоловічої статі – у 20 (62,5%) спостереженнях.

Проведений аналіз розподілу видів лікування у хворих основної групи залежно від віку хворого встановив, що хворим молодого віку та довгожителю оперативне лікування кровоточивої виразки проведено не було. У хворих зрілого віку оперативна активність складала 28 (10,1%) випадків, у пацієнтів похилого та старечого віку – відповідно 12 (10,3%) та 8 (6,5%) спостережень ($r=-0,9$). Найбільша частка резекційних втручань виявлена у пацієнтів зрілого віку і складає 12 (42,9%) випадків, у хворих похилого віку величина цього показника знижується до 4 (33,3%) випадка, а групі хворих старечого віку були виконані лише органозаощадні втручання.

Аналіз оперативної активності у хворих основної групи залежно від тривалості догоспітального періоду виявив, що при збільшенні тривалості догоспітального періоду спостерігається зростання оперативної активності з 8 (8,3%) випадків при тривалості догоспітального періоду до 6 год до 12 (15%) при перебуванні хворого без спеціалізованої медичної допомоги більше 2 діб, що свідчить про високу ефективність застосування методів місцевого ендоскопічного гемостазу на відміну від групи порівняння. Наведені дані можна представити у вигляді рисунка 8.21.

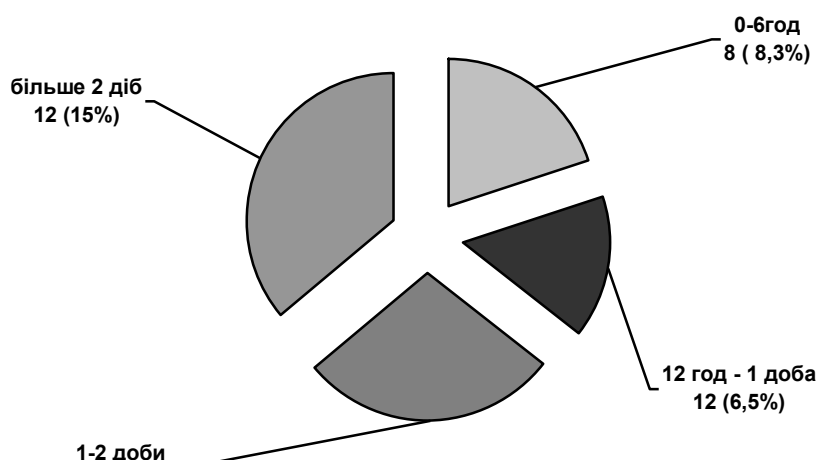


Рис. 8.21. Оперативна активність у хворих основної групи при різній тривалості догоспітального періоду (%).

У ході дослідження ми проводили аналіз розподілу видів оперативного втручання у хворих основної групи залежно від тривалості догоспітального періоду. Найбільшу частку резекційних втручань нами було виконано у строки перебування хворого без спеціалізованої медичної допомоги 12 год – 1 доба – 8 (66,6%) випадків і зниженням частки радикальних операцій до 4 (25%) при тривалості догоспітального періоду 1–2 доби з невеликим зростанням до 4 (33,3%) ($p < 0,05$) спостережень в строки більше 2 діб, що можна пояснити неможливістю виконання радикальної операції через тяжкий стан хворого. При тривалості догоспітального періоду до 6 год були виконані тільки органозаощадні операції. Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 8.21.

Таблиця 8.21

Розподіл видів оперативних втручань у хворих основної групи залежно від тривалості догоспітального періода

Тип втручання	Тривалість догоспітального періода							
	0–6 год		12 год–1 доба		1–2 доби		більше 2 діб	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Органозаощадні	8	100	4	33,3	12	75	4	33,3
Резекції	–	–	8	66,7	4	25	8	66,7

Була проаналізована оперативна активність у хворих основної групи при різній тривалості передопераційного періоду. Найбільша кількість операцій нами проводилася при тривалості передопераційного періоду 2–5 діб і склала 20 (41,6%) спостережень, 16 (80%) з них склали втручання резекційного типу, які можна представити як відстрочені або ранньопланові, що виконані були після стабілізації стану хворого ($r=0,8$). У більш ранні строки після госпіталізації хворого ми виконували органозаощадні втручання. Наведені дані можна представити у вигляді рисунка 8.22.

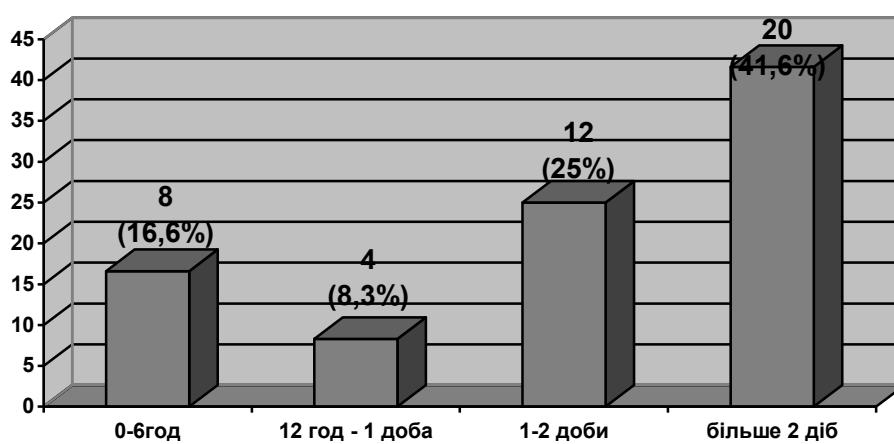


Рис. 8.22. Оперативна активність хворих основної групи при різній тривалості передопераційного періоду (%).

Дослідження оперативної активності хворих основної групи залежно від ступеня крововтрати встановило зниження оперативної активності при зростанні ступеня крововтрати з 16 (7,3%) пацієнтів при малій крововтраті до 4 (3,8%) спостережень при великій ($r=0,5$), але при крововтраті IV ступеня спостерігається різке збільшення оперативної активності до 24 (13,3%) випадків, що можна пояснити неможливістю зупинки кровотечі ендоскопічними засобами. Оперативні втручання за резекційного типу ми виконували тільки у хворих із малою крововтратою, в решті випадків нами виконувались лише органозаощадні операції.

Розподіл оперативної активності та видів втручань у хворих основної групи залежно від розміру кровоточивого дефекту відбувався наступним чином. При

виразкових дефектах розмірами до 0,8 см ми досягали остаточної зупинки кровотечі лише консервативними методами, на відміну від хворих групи порівняння. При дефектах розміром 0,8–1 см ми проводили оперативне лікування лише у 4 (2,3%) випадках при неможливості провести ендоскопічну зупинку кровотечі. При збільшенні розміру кровоточивої виразки ми вимушені збільшити оперативну активність: при дефектах розміром 5 см і більше ми провели оперативну зупинку кровотечі у 16 (20%) хворих ($r=0,99$). Наведені дані можна представити у вигляді рисунка 8.23.

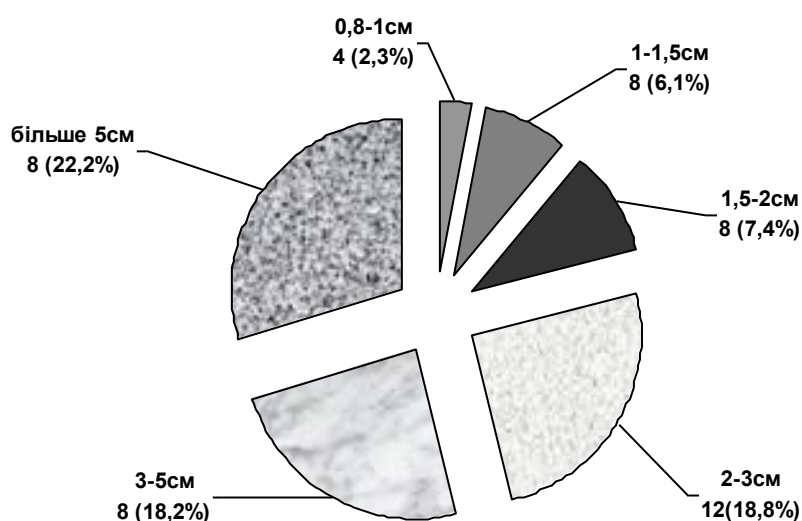


Рис. 8.23. Оперативна активність при різній величині дефекту у хворих основної групи (%).

Звертає на себе увагу виконання нами органозаощадних втручань при виразкових дефектах значних розмірів: при дефектах розміром 1,5–2 см та 3–5 см і більше ми виконали резекційні втручання лише в половині випадків, а при менших виразках проводили лише органозаощадні операції.

Нами була проаналізована оперативна активність у хворих основної групи залежно від стану місцевого ендоскопічного гемостазу. Найбільшу кількість оперативних втручань ми проводили в разі активної струменевої кровотечі (F1a) – у 24 (18,8%) хворих в тих випадках, коли її зупинка ендоскопічним методом була неможливою та у випадках відсутності ознак кровотечі – 4 (9,1%) пацієнтам, що

можна вважати відстроченою або ранньоплановою операцією. Звертає на себе увагу достатньо високий відсоток оперативної активності при вкритому згустком дефекті (FIIb) – 12 (9,7%) спостережень, порівняно з наявністю тромбованої судини в кратері виразки (FIIa) – 4 (2,0%) пацієнти. Більш активну хірургічну тактику в першому випадку можна пояснити неможливістю ендоскопічної візуалізації джерела кровотечі та проведення заходів ендоскопічної профілактики рецидиву кровотечі на тлі тяжкого стану хворого. Наведені дані можна представити у вигляді рисунка 8.24.

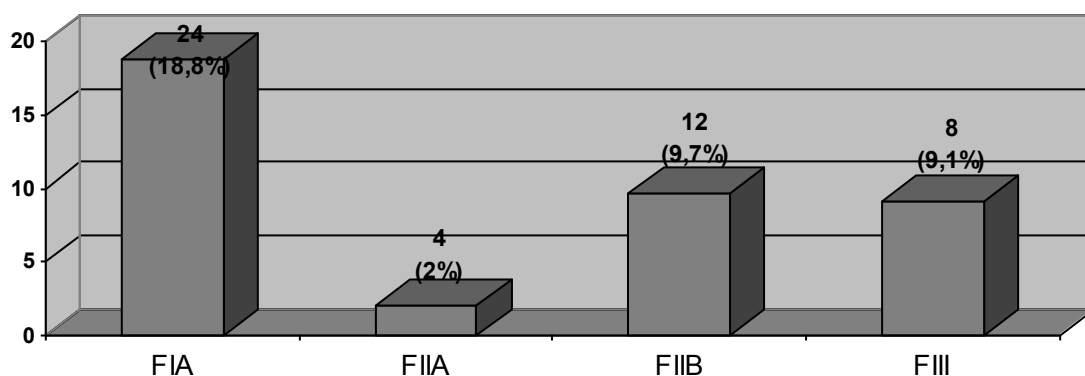


Рис. 8.24. Оперативна активність при різних станах місцевого ендоскопічного гемостазу у хворих основної групи (%).

Аналізуючи розподіл видів втручань при різних станах місцевого ендоскопічного гемостазу, в наших діях можна простежити мету – виконання резекційних втручань тільки підготованому пацієнтові, тому вони повинні носити характер відтермінованих або ранньопланових, у випадках, коли неможливо провести зупинку кровотечі іншим методом оперативного втручання. При активній струменевій кровотечі (FIIa) ми виконали резекційні операції 4 (30,8%) пацієнтам. При вкритому згустком дефекті (FIIb) резекційні втручання виконані в 6 (42,9%) випадків, а при чіткій візуалізації джерела кровотечі ефективності заходів місцевого ендоскопічного гемостазу та профілактики виникнення рецидиву кровотечі і можливості адекватно підготувати хворого до втручання ми виконували тільки резекційні операції. Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 8.22.

Розподіл видів оперативних втручань у хворих основної групи залежно від стану місцевого гемостазу

Тип втручання	Стан місцевого гемостазу							
	FIA		FIIA		FIIIB		FIII	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Органозаощадні	9	69,2	11	84,6	8	57,1	–	–
Резекції	4	30,8	2	15,4	6	42,9	8	100

Цікавим є факт оперативної активності у хворих основної групи в разі виникнення рецидивної кровотечі – вона була зупинена оперативним шляхом у 16 (66,7%) випадках. Величина цього показника є більшою, ніж в групі порівняння, що можна пояснити зниженням загального числа рецидивних кровотеч в основній групі за рахунок проведення ефективного ендоскопічного гемостазу та профілактики виникнення рецидивної кровотечі. При виникненні рецидивної кровотечі резекційні втручання ми виконали лише у 4 (25%) випадках, решті пацієнтів проводили органозаощадні операції.

Нами проаналізована залежність виду виконаного втручання від рівня активності *i*-NOS періульцерозної ділянки. Як було представлено в попередніх розділах, найбільша кількість випадків із вираженою активністю *i*-NOS періульцерозної зони встановлена при крововтраті III–IV ступеня, активній струменевій кровотечі (FIIa), обсіменінні вказаної ділянки мікроорганізмами типу *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus β-haemolyticus*. Встановлено, що в разі вираженої активності вказаного ферменту оперативна активність склала 14%, а при незначній – 2,7% випадків ($p < 0,05$). При незначній активності *i*-NOS хворим основної групи були виконані тільки резекційні втручання і в строки від 2 до 5 діб, що можна розцінювати як відстрочені або ранньопланові втручання. В разі вираженої активності *i*-NOS періульцерозної зони резекційні втручання були виконані у 27,3% пацієнтів, а решті 72,7% хворих виконувались органозаощадні втручання.

При аналізі оперативної активності хворих основної групи залежно від динаміки стабільних метаболітів NO сироватки крові встановлено, що при остаточній зупинці кровотечі лише консервативними методами спостерігається зростання досліджуваного показника з $(5,03 \pm 0,7)$ до $(6,6 \pm 0,9)$ нмоль/мл ($p > 0,05$), а при проведенні оперативного втручання спостерігається зростання стабільних метаболітів NO з $(7,8 \pm 3,2)$ до $(19,2 \pm 4,5)$ нмоль/мл ($p < 0,01$). Цікавою є динаміка стабільних метаболітів NO сироватки крові при проведенні органозаощадних та радикальних втручань. При проведенні органозаощадного втручання спостерігається значний вихідний рівень досліджуваного показника – $(9,9 \pm 3,2)$ нмоль/мл зі зростанням на третю добу лікування до $(22,3 \pm 4,7)$ нмоль/мл ($p < 0,01$). Це явище вкладається в загальну картину патогенезу виразкової кровотечі, що характеризується значним зростанням активності і–NOS періульцерозної ділянки і, як наслідок, зростанням рівня стабільних метаболітів NO сироватки крові в разі несприятливого перебігу, коли зупинити кровотечу можливо лише оперативним шляхом. У разі виконання резекційного втручання вихідний рівень досліджуваного показника коливався в межах $(4,9 \pm 1,6)$ нмоль/мл зі зростанням на третю добу до $(13,08 \pm 4,2)$ нмоль/мл ($p < 0,01$). Резекційні операції хворим основної групи проводилися як відстрочені або ранньопланові при стабілізації стану хворого і зупинці кровотечі консервативними та ендоскопічними способами, що й зумовило незначне зростання цього показника.

Для клініцистів–хірургів цікавим є детальне викладення методик проведення оперативних втручань у хворих із кровоточивою виразкою шлунка та ДПК, яке наводимо у наступному підрозділі.

Найбільш розповсюдженою радикальною методикою оперативного лікування кровоточивої виразки шлунка є резекція шлунка за Більрот–I – 8 (40%). При виконанні оперативного втручання за цією методикою після мобілізації шлунка і пересічення та перев'язки а. gastrica sinistra і а. gastro–epiploica sinistra визначаємо обсяги резекції і, при необхідності їх розширення, додатково мобілізуємо велику кривизну шлунка. ДПК беремо на затискач ближче до

воротаря, другий затискач накладаємо на шлунок біля воротаря. Між затискачами відсікаємо шлунок по ДПК. В тих випадках, коли кровоточива виразка розташована в ДПК, останню пересікаємо нижче виразки, якщо дозволяє мобілізація кишки, так як на її задній стінці на відстані 2–8 см від воротаря локалізується великий дуоденальний сосок. Надалі проводимо ушивання культі шлунка за допомогою апарата УКЛ–60, але по великій кривизні залишаємо ділянку для формування гастродуоденоанастомоза (ГДА). Для формування ГДА застосовували спосіб Я. С. Березницького та співавторів. Суть способу полягає в тому, що при формуванні задньої губи анастомозуюча частина кукси ротується за годинниковою стрілкою на 90° (рис. 8.25).

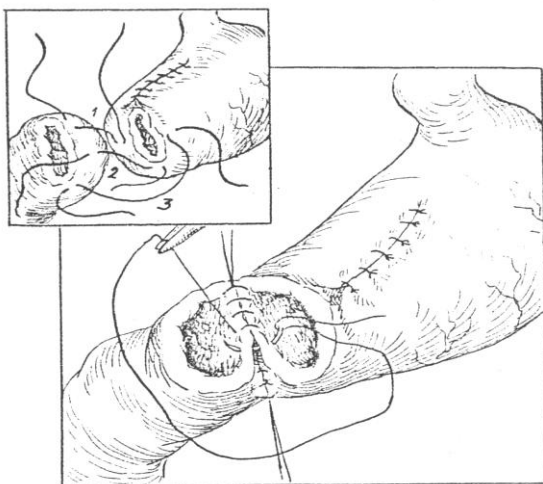


Рис. 8.25. Накладання ГДА при резекції шлунка за Більрот–І в модифікації Я. С. Березницького та співавторів (авторське свідоцтво 1264912).

При цьому мала кривизна шлунка орієнтується на середину передньої стінки ДПК. Застосування даного способу підвищує герметичність швів ГДА за рахунок зменшення натягу в ділянці ГДА та його перегину (рис. 8.26, 8.27).

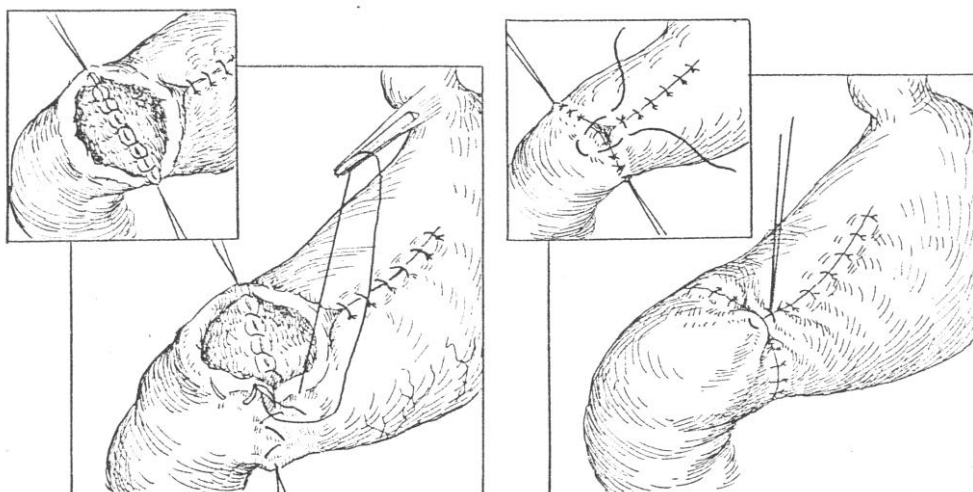


Рис. 8.26 та 8.27. Накладання ГДА при резекції шлунка за Більрот–І в модифікації Я. С. Березницького та співавторів (авторське свідоцтво 1264912).

При наявності у хворого високих виразок та через технічну складність накладання ГДА (виражений злуковий процес органів черевної порожнини, наявність хірургічного втручання в зв'язку з перфоративною виразкою, наявність стенозу воротаря, пенетрації виразки в сусідні органи) проводили резекційні операції за методикою Більрот–II в модифікації Гофмейстера – Фінстерера з формуванням гастроентероанастомозу (ГЕА) – 7 (35%) випадків (рис. 8.28).

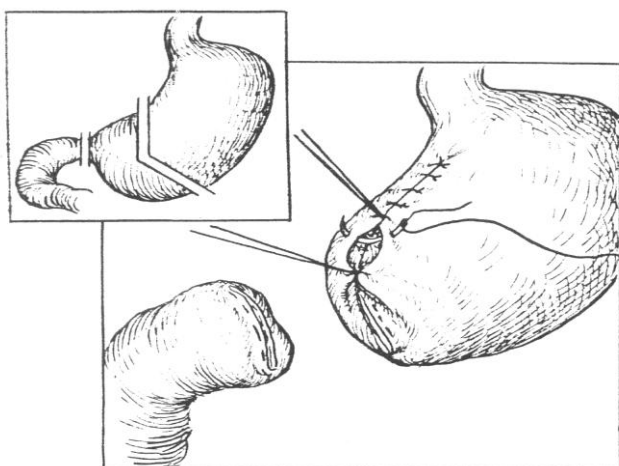


Рис. 8.28. Схема резекції шлунка за Більрот–II в модифікації Гофмейстера–Фінстерера.

Після мобілізації шлунка за вищенаведеною методикою його перетискаємо твердим затискачем біля воротаря, пересікаємо ДПК і зашиваємо її куксу за методом Русанова, або атипово, відкритим способом. В усіх випадках для герметичності застосовувалися додаткові перитонезуючі шви – П-подібні, вертикальні матрачні з захватом сусідніх тканин (капсула підшлункової залози та ін.).

Поперечну ободову кишку підтягуємо проксимально вгору. На рівні лівого краю хребта знаходимо петлю порожньої кишки біля дванадцятипало-порожнього вигину (зв'язка Трейтца). Відступивши 10 см від неї, через міжсудинну ділянку брижі петлю порожньої кишки беремо на нитку-утримувач.

Брижу поперекової ободової кишки розсікаємо в безсудинній ділянці та через розтин проводимо петлю порожньої кишки, що була нами взята на утримувач. Петлю порожньої кишки на відстані 4–10 см від зв'язки Трейца підшиваємо до задньої стінки шлунка в напрямку до великої кривизни та до низу протягом 8 см серо-серозними швами привідним кінцем до малої кривизни, а відвідним – до великої кривизни. Петлю кишки підшивають таким чином, щоб вона була незначно повернута за довгою віссю. Перший шов із боку малої кривизни повинен проходити через середину відстані між вільним на брижовим краями порожньої кишки. Наступні шви поступово переходять на вільний край кишки (рис. 8.29).

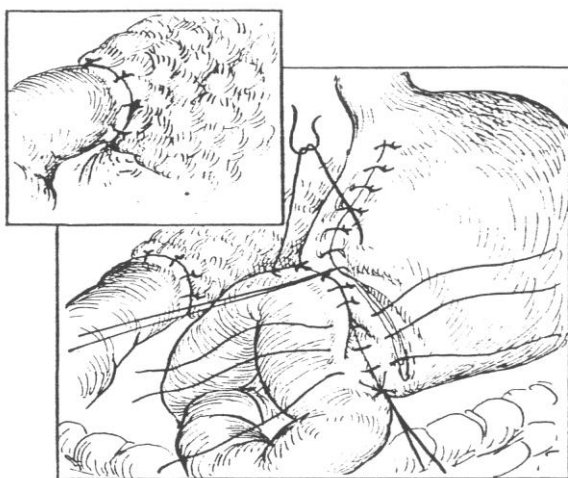


Рис. 8.29. Резекція шлунка за Більрот–II в модифікації Гофмейстера–Фінстерера. Перший етап накладання ГЕА.

Останній шов розташовується на середині кишки. Відступивши від 0,5–0,8 см від накладених серо–серозних швів, відсікають шлунок, а якщо шлунок був резектований за допомогою апарата УКЛ–60, відсікаємо шов із танталовими скобками, а слизову, що виходить із рани, зрізаємо. Відступаючи 0,5–0,6 см від серо–серозних швів, розсікаємо бокову стінку порожньої кишки довжиною 7 см. На задню губу анастомозу через усі шари стінок накладаємо безперервний шов. Передню губу анастомозу зшиваємо кетгутовою ниткою, що була виколота зсередини після останнього обвивного шва задньої губи, безперервним швом Коннеля. Початкову та кінцеві нитки анастомозу зав'язують (рис. 8.30).

На передню губу анастомозу накладають серо–серозні шви, а у куті верхньої частини шлунка та кишки – напівкисетний шов, що захоплює стінку шлунка та кишки з боку привідної петлі. При цьому частина культі шлунка, що розташована за анастомозом, інвагінується всередину.

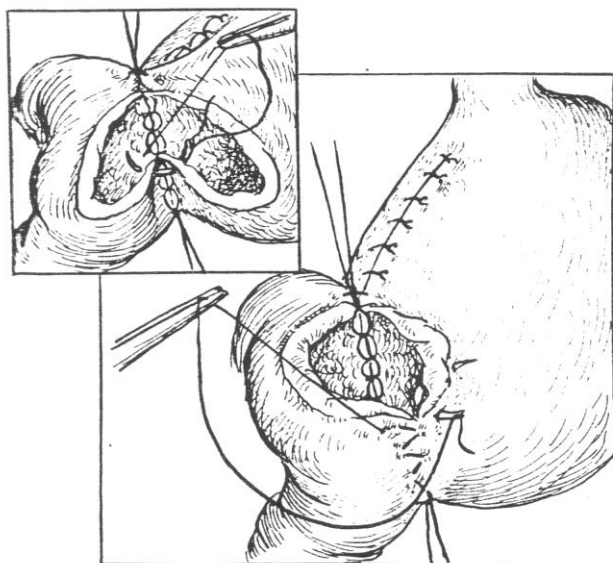


Рис. 8.30. Резекція шлунка за Більрот– II в модифікації Гофмейстера–Фінстерера. Накладання швів на передню губу ГЕА.

Завдяки цьому та звуженню привідної петлі складаються сприятливі умови для пересування шлункового вмісту у відповідну петлю. Куксу шлунка фіксуємо до країв розтину брижі поперекової ободової кишки навкруги ГЕА (рис. 8.31).

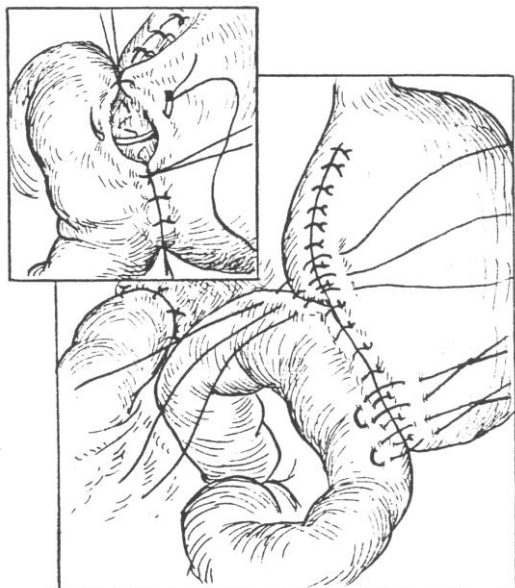


Рис. 8.31. Резекція шлунка за Більтрот–II в модифікації Гофмейстера–Фінстерера. Кінцевий етап накладання ГЕА.

При медіогастральних кровоточивих виразках ми застосовували пілорозаощадну резекцію шлунка за Шалімовим–Макі – 3 (15%) випадки (рис. 8.32).

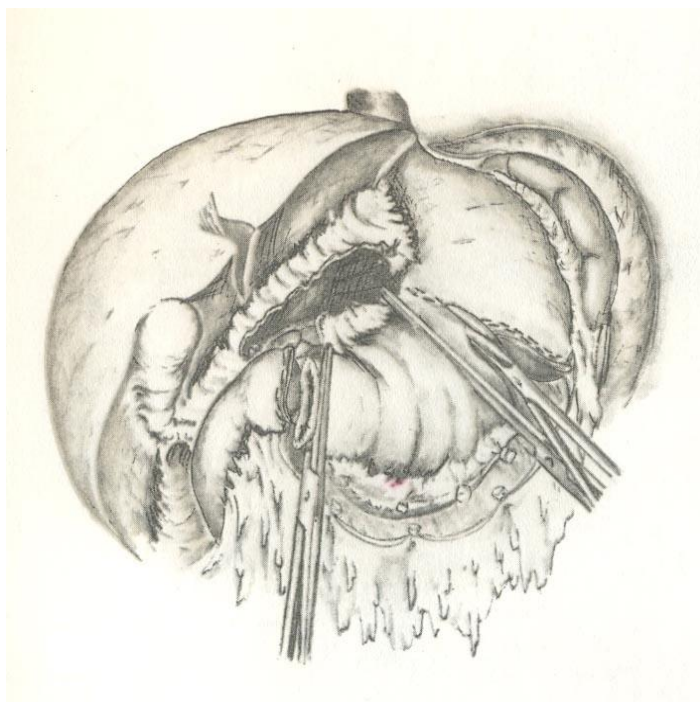


Рис. 8.32. Пілорозаощадна резекція за Шалімовим–Макі.

За цією методикою мобілізацію шлунка починали з великої кривизни від нижнього полюса селезінки і дистально, не доходячи 2–3 см до воротаря, мобілізували малу кривизну до рівня *a. gastrica sinistra* з перев'язкою останньої. Після пересічення шлунка в проксимальному відділі кукса його по малій кривизні ушивається допомогою апарата УКЛ–60. Залишається не ушитою лише ділянка по великій кривизні для формування шлунково–шлункового анастомозу. Шлунок у дистальному відділі пересікають таким чином, щоб не ушкодити судини воротаря. Надалі накладають анастомоз із проксимальною куксою шлунка з попередньою дилатацією пілоричного сфінктера, які перебувають у спазмованому стані.

При розташуванні кровоточивої виразки в ділянці малої кривизни дуже доречною є модифікація способу Шалімова–Макі А. С. Лавриком із співавторами – 2 (20%) випадки. Методика полягає в сегментарній резекції шлунка зі збереженням антрального відділу і видаленням малої кривизни та інтрамедіальної ділянки і формуванням шлунково–шлункового анастомозу (рис. 8.33 та 8.34.).

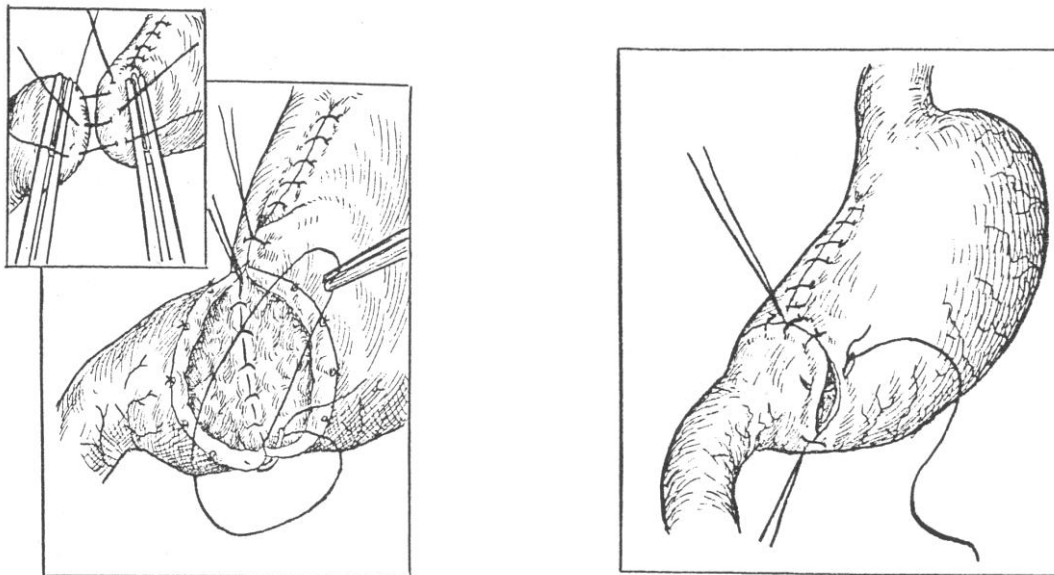


Рис. 8.33 та 8.34. Пілорозаощадна резекція шлунка за Шалімовим–Макі в модифікації А. С. Лаврика.

Цікавим є проведення оперативних втручань органозаощадного типу у хворих основної групи. У пацієнтів із кровоточивою виразкою шлунка при

локалізації виразкового дефекту в ділянці передньої стінки шлунка ми проводили висічення виразки, що в даному випадку не являє значних складнощів. При локалізації кровоточивої виразки по задній стінці шлунка ми використовували методику висічення виразки за Я. С. Березницьким із співавторами – 4 (14,3%). Після проведення верхньосерединної лапаротомії та мобілізації шлунка по великій кривизні в ділянці виразкового інфільтрату по центральній вісі шлунка виконували повздовжню гастротомію з довжиною гастротомної рани до 4–5 см (рис. 8.35).

Мануально, шляхом введення в просвіт шлунка пальця, визначались із локалізацією виразки та характером її країв. За необхідністю гастротомний розтин подовжували в зону розповсюдження виразкового інфільтрату до його межі. Таким чином створюється широкий доступ до джерела кровотечі для його висічення.

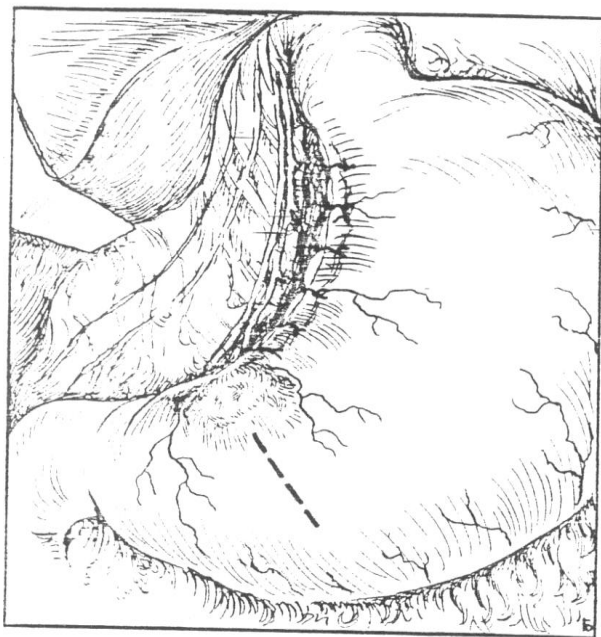


Рис. 8.35. Схема гастротомного розтину при висіченні виразки за Я. С. Березницьким із співавторами (авторське свідоцтво 764666).

Висічення виразки проводимо за допомогою ножиць, відходячи від краю виразки на 1–2 см. Овальний розтин навкруги виразки дозволяє без особливих технічних складностей провести висічення джерела кровотечі (рис. 8.36 та 8.37).

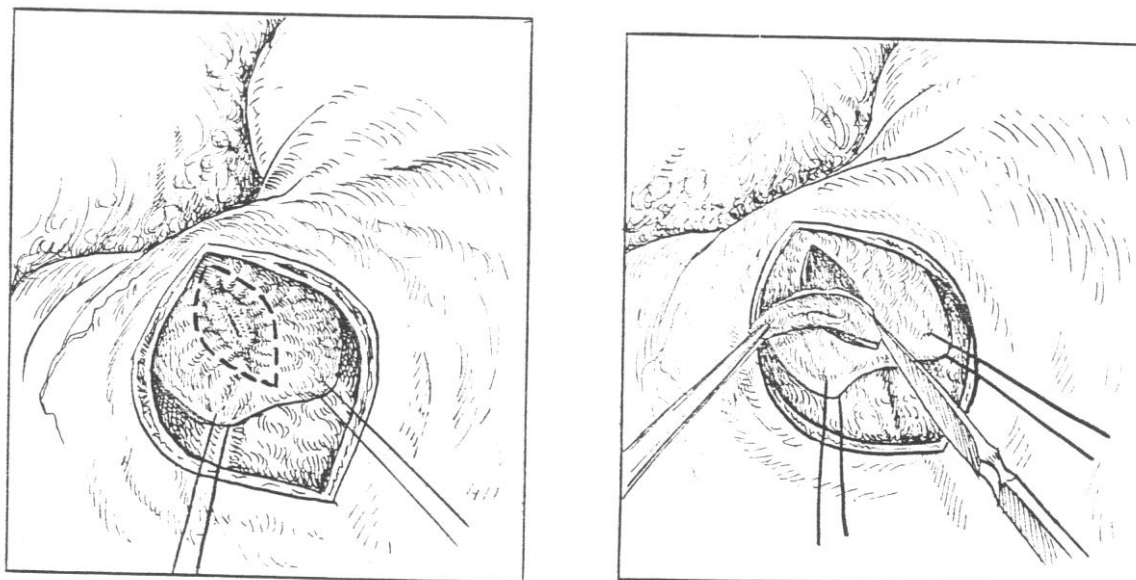


Рис. 8.36 та рис. 8.37. Висічення виразки задньої стінки шлунка за Я. С.Березницьким із співавторами.

Гастротомну рану зашивали в поперечному напрямку. Перед зашиванням передньої стінки шлунка в кінцевий відділ ДПК проводимо зонд для ентерального харчування та товстий зонд у шлунок для його декомпресії. Операцію закінчуємо дренажуванням черевної порожнини через окремі контрапертури та пошаровим зашиванням лапаротомної рани (рис. 8.38).

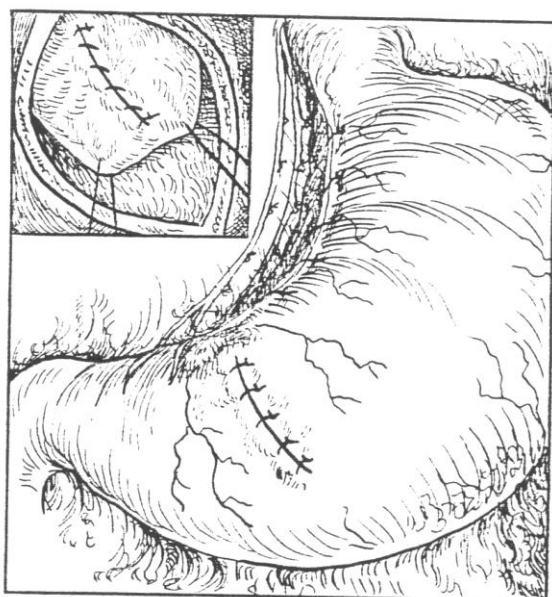


Рис. 8.38. Висічення виразки задньої стінки шлунка за Я. С. Березницьким із співавторами (кінцевий вигляд).

Перевага цієї методики полягає у скороченні часу операції та зменшенні її травматичності. За нашими спостереженнями, тривалість операції складає $(32 \pm 4,5)$ хв.

При кровоточивій виразці ДПК особливістю органозаощадної операції є проведення дуоденопластики – операції відновлення цілісності ДПК після висічення виразки з повним збереженням воротаря. Загальновідома методика тубулярної дуоденопластики в модифікації М. М. Велигоцького, яка складається з верхньосерединної лапаротомії, мобілізації дванадцятипалої кишки за Кохером, радикального висічення морфологічного субстрату виразки, додаткового поздовжнього розсічення пілоричного сфінктера і передньої стінки антрального відділу шлунка, розсічення частини дванадцятипалої кишки в дистальному напрямку, ушивання дефекту тканин в поздовжньому напрямку, підшивання розсіченої стінки шлунка до дефекту дванадцятипалої кишки дворядними швами (8.39 та 8.40).

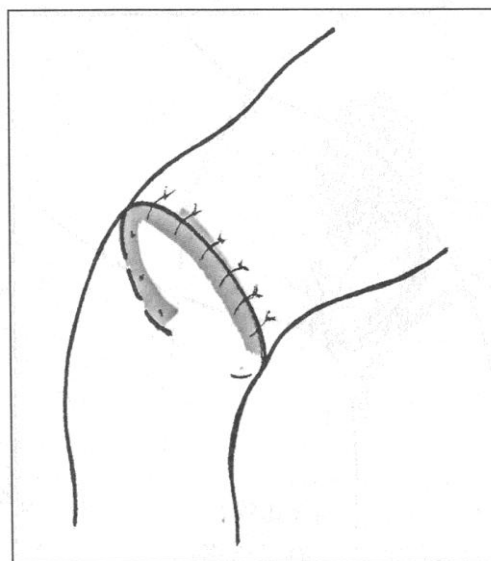
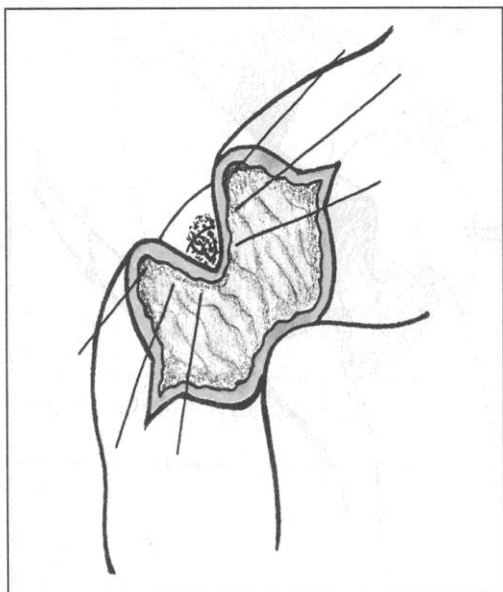


Рис. 8.39 та 8.40. Дуоденопластика за методикою М. М. Велигоцького.

Але ми вважаємо обмеженим застосування даного способу у випадках дуоденальної кровоточивої виразки. Обов'язковою умовою успішного виконання вищенаведеного способу є високий ступінь рухливості дванадцятипалої кишки, що можливе лише при її прецизійній мобілізації. Це досягається шляхом

перетинання рубцевих тяжів, які неминучі при тривалому виразковому процесі, що супроводжується вираженою деформацією дванадцятипалої кишки і значно затягує тривалість операції. Цей ресурс часу є досить обмеженим не тільки при активній кровотечі, а навіть у випадках тимчасово зупиненої кровотечі на фоні великої крововтрати, обтяження хворого тяжкою супутньою патологією, у хворих похилого та старечого віку.

При застосуванні даного способу спостерігається велика вірогідність ушкодження магістральних парадуоденальних судин (a. pancreaticoduodenalis superior posterior et a. pancreaticoduodenalis superior anterior), що збільшує ступінь крововтрати і обтяжує стан хворого. Проведення радикального оперативного втручання – резекція шлунка або антрумрезекція – також є достатньо тривалим, що небажано при активній кровотечі у пацієнтів похилого і старечого віку з тяжкою супутньою кардіологічною патологією. Також при проведенні радикальної операції у випадках велетенської дуоденальної виразки часто виникають проблеми при накладанні анастомозів в умовах рубцево–змінених тканин – спроможності швів гастродуоденоанастомозу при резекції шлунка за методом Більрот–I, та спроможності швів кукси дванадцятипалої кишки при проведенні резекційної операції з накладанням гастроентероанастомозу за методиками Більрот–II.

Просте прошивання кровоточивої судини в дні виразки є без висічення країв виразки ускладнюється виникненням рецидивної кровотечі у 80% випадків, так як не відбувається радикальне висічення виразкового субстрату і триває вплив на нього агресивного шлункового вмісту, що призводить до виникнення рецидивної кровотечі. Виведення кровоточивого виразкового дефекту за контур травного каналу без проведення заходів, направлених на зменшення кровонаповнення навколівиразкової ділянки, призводить до виникнення рецидивної кровотечі.

Нами розроблений спосіб гастродуоденопластики при кровоточивій виразці дванадцятипалої кишки (пат. України на винахід 107252), при застосуванні якого зменшується тривалість операції, виконується необхідна умова органічного з'єднання тканин, досягається адекватне виведення виразкового дефекту за

контур травного каналу, проводиться ефективна профілактика виникнення рецидивної кровотечі.

Запропонований спосіб виконують наступним чином. Хворому з ознаками активної шлунково–кишкової кровотечі з верхніх відділів травного тракту в умовах операційної проводять ЕГДС, встановлюють наявність, локалізацію та характер виразкових дефектів слизової оболонки дванадцятипалої кишки, визначають ступінь ендоскопічного місцевого гемостазу за Forrest і проводять місцевий ендоскопічний гемостаз, при неефективності якого хворому проводиться оперативне втручання. Виконують верхньо–серединну лапаротомію. Мобілізують дванадцятипалу кишку за Кохером. Виконують поздовжнє розсічення дванадцятипалої кишки в ділянці виразкового інфільтрату (рис. 8.41).

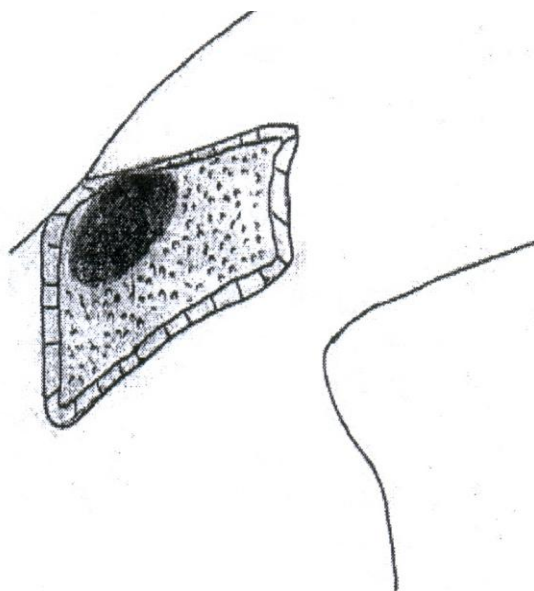


Рис. 8.41. Продовження дуоденотомного розтину до дистального краю верхньої горизонтальної частини та пілоричної ділянки антрального відділу шлунка.

При виявленні активної кровотечі (Forrest Ia) виконують зупинку кровотечі шляхом прошивання кровоточивої судини. При відсутності активної кровотечі на момент проведення дуоденотомії (Forrest IIa та Forrest IIb) наступним етапом продовжують дуоденотомний розтин на дванадцятипалу кишку і пілоричну ділянку антрального відділу шлунка. Надалі проводять екстериторизацію виразки

з висіченням країв та накладанням косо–поздовжніх швів із подвійним вколом і вколом по обидва боки виразкового дефекту з виведенням виразки за контур травного каналу (рис. 8.42).

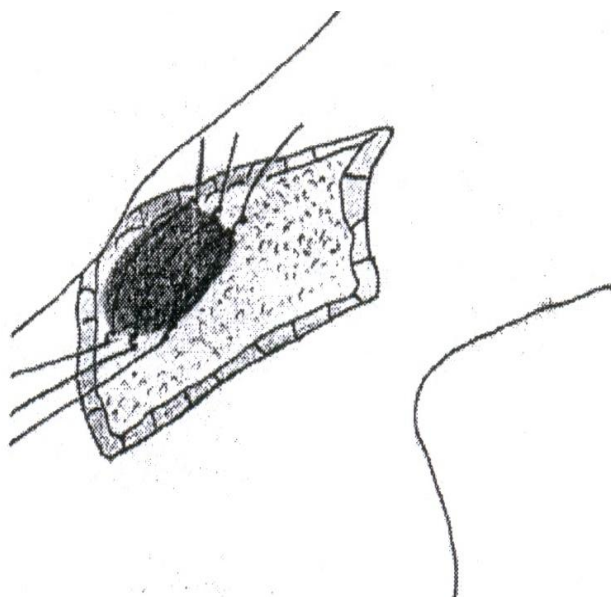


Рис. 8.42. Екстериторизація виразки.

Потім зашивають дуоденотомну рану дворядними швами в поперечному напрямку для профілактики виникнення її стенозу (рис. 8.43).

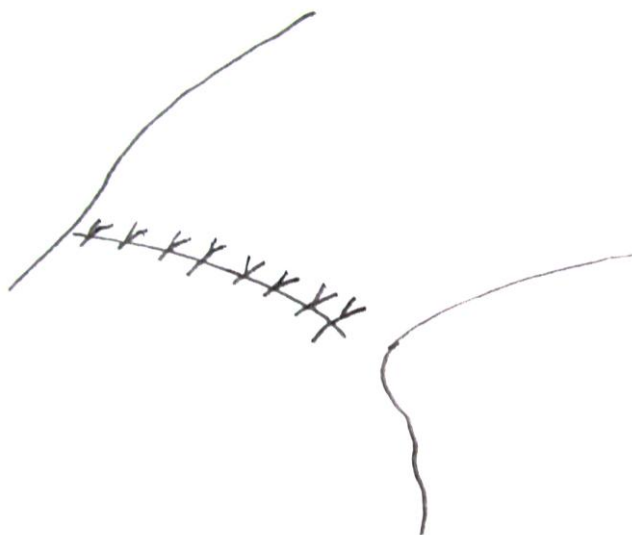


Рис. 8.43. Гастродуоденоанастомоз (кінцевий вигляд).

Виконання задачі покращення експлуатаційних зручностей досягається шляхом зменшення тривалості операційного втручання, відбувається органічне

з'єднання тканин зі створенням м'язово–слизового захисного валу, що попереджує розвиток неспроможності швів ГДА, відбувається адекватне виведення виразкового субстрату за контур травного каналу і при подвійному прошиванні періульцерозної ділянки проводиться ефективна профілактика виникнення рецидивної кровотечі. Використання даного способу гастродуоденопластики при кровоточивій виразці дванадцятипалої кишки дозволяє проводити ефективну зупинку кровотечі при зменшенні тривалості операції до ($49 \pm 3,8$) хв, що є принциповим у ситуації невідкладної хірургічної допомоги. За запропонованою методикою виконано 12 (50%) втручань.

Клінічний приклад 1. Хворий Ч., 69 років, іст. х–би 2679, доставлений у хірургічне відділення КЗ “Дніпропетровське КОШМД ДОР” 06.03.12 з ознаками шлунково–кишкової кровотечі, що триває (блювота кров'ю яскраво–червоного кольору, втрата свідомості, чорний рідкий кал), кровотеча I ступеня за класифікацією Американської колегії хірургів (P. L. Marino, 1998) (об'єм крововтрати складає 12% ОЦК) через 2 год після початку захворювання. В анамнезі багато років страждає на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки. Супутня патологія – ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія напруження, дифузний кардіосклероз. При проведенні езофагогастродуоденоскопії в умовах операційної виявлена виражена деформація ампули дванадцятипалої кишки, тампонада просвіту органа згустком із підтіканням алої крові. Встановлено діагноз – виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, виразка дванадцятипалої кишки, кровотеча I ст. Forrest Ia. Хворому проведене оперативне втручання в екстреному порядку, верхньосерединна лапаротомія (ревізія органів черевної порожнини). В тонкому і товстому кишечнику кров. Пальпаторно і візуально виявлена значна деформація ампули дванадцятипалої кишки виразковим інфільтратом до 5 см в діаметрі, в який залучені крім дванадцятипалої кишки *lig. hepatoduodenalae* та головка підшлункової залози. Дванадцятипала кишка мобілізована за Кохером. Проведена гастродуоденотомія. При ревізії виявлений в області задньої стінки ампули дванадцятипалої кишки напівциркулярний дефект до 3 см в діаметрі з тромбованою судиною. Виконано прошивання судини для

досягнення стійкого гемостазу. Проведене подовження розтину дуоденотомної рани в дистальному та проксимальному напрямках з подальшою екстериторизацією виразки шляхом накладання косо–поздовжніх швів із подвійним вколком і вколком по обидва боки виразкового дефекту з виведенням виразки за контур травного каналу. Дуоденотомна рана зашита дворядними швами в поперечному напрямку для профілактики виникнення її стенозу з пілоропласткою за Гейнеке–Мікуличем. Піддіафрагмальна стовбурова двостороння ваготомія. За зв'язку Трейтця заведений зонд в порожню кишку на 30 см для ентерального харчування та зонд у шлунок для його декомпресії. Черевна порожнина дренована трубчатим дренажем через контрапертуру в правому підребер'ї до ділянки дуоденопластики. Середина рана пошарово ушита. Перебіг післяопераційного періоду пройшов без ускладнень. 20.03.12 хворий виписаний на амбулаторне лікування.

Наведений приклад клінічного використання способу гастродуоденопластики при кровоточивій виразці ДПК доводить можливість його відтворення та впровадження у невідкладній хірургії.

Застосування запропонованої нами лікувальної тактики у хворих із виразковими ГДК призводить до зменшення кількості операцій, особливо за рахунок екстрених. Завдяки цьому відбувається зменшення числа резекційних втручань, а органозаощадні втручання, особливо в наведених модифікаціях, характеризуються зменшенням тривалості операції, меншою травматичністю, зниженням частоти післяопераційних ускладнень до 4 (8,3%) випадків, коли відбулося нагноєння післяопераційної рани. Серед оперованих хворих основної групи зафіксовано 2 (4,1%) летальні випадки, а загальна летальність склала 5,6% (32 випадки). Наводимо випадок післяопераційної летальності у клінічному прикладі.

Клінічний приклад 2. Хворий Д., 50 років, іст. х–би 4767, доставлений у хірургічне відділення КЗ “Дніпропетровське КОШМД ДОР” 29.04.12 з ознаками шлунково–кишкової кровотечі, що триває (втрата свідомості, чорний рідкий кал), кровотеча IV ступеня за класифікацією Американської колегії хірургів (P. L.

Marino, 1998) (об'єм крововтрати складає 43% ОЦК) через 2 доби після початку захворювання. В анамнезі багато років страждає на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки. Супутня патологія – ішемічна хвороба серця, недостатність мітрального клапану, фібриляція передсердь, цукровий діабет II типу. Страждає на виразкову хворобу ДПК більше 20 років. У 2005 р. перебіг захворювання ускладнився розвитком шлунково–кишкової кровотечі. При проведенні езофагогастродуоденоскопії в умовах операційної виявлена виражена деформація ампули дванадцятипалої кишки, по задній стінці ампули ДПК дефект до 1,5 см, прикритий згустком із активним підтіканням алої крові. Встановлено діагноз – виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, виразка дванадцятипалої кишки, кровотеча I ст. Forrest Ia. Хворому був виконаний ендоскопічний гемостаз шляхом електрокоагуляції судини з наступним введенням в періульцерозну ділянку 20 мл 0,9% розчину хлориду натрію та 10 мл 1% розчину терліпресину ацетату. При проведенні ендоскопічного моніторингу через 6 год виявлено: в місці введення розчину слизова оболонка не змінена, в дні виразки спостерігається тромбована судина. При надходженні хворого до стаціонару визначили рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові. Він склав 2,3 ммоль/мл, що свідчить про високу активність і-NOS в періульцерозній ділянці. Хворому неоднаразово запропоноване оперативне втручання в зв'язку з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі, від чого пацієнт категорично відмовився. Про наслідки свого рішення хворий був проінформований. 01.03.12 о 2³⁰ стан хворого різко погіршився – у хворого відкрилась блювота “кавовою гущиною” об'ємом 1000 мл, артеріальний тиск знизився з 160/80 до 90/50 мм рт. ст., кількість еритроцитів у периферійній крові знизилася з $3,8 \times 10^{12}$ до $2,5 \times 10^{12}$ в 1 л, гемоглобін відповідно з 63 до 52 г/л. При повторному ендоскопічному відділенні в умовах операційної виявлена тампонада просвіту ДПК згустком крові. Хворому проведено оперативне втручання в екстреному порядку, верхньосередина лапаротомія (ревізія органів черевної порожнини). В тонкому і товстому кишечнику кров. Пальпаторно і візуально виявлена значна деформація пілородуоденальної ділянки виразковим інфільтратом до 8 см в діаметрі, в який

залучені крім дванадцятипалої кишки *lig. hepatoduodenalae* та головка підшлункової залози. Дванадцятипала кишка мобілізована за Кохером. Проведена дуоденотомія. Виявлений виразковий дефект в ділянці задньої стінки до 2 см в діаметрі з пульсуючою судиною в центрі. Проведено прошивання судини з подальшим висіченням країв виразки. Проведене подовження розтину дуоденотомної рани в дистальному та проксимальному напрямках з подальшою екстериторизацією виразки шляхом накладання косо–поздовжніх швів із подвійним вколом і виколом по обидва боки виразкового дефекту з виведенням виразки за контур травного каналу. Дуоденотомна рана зашита дворядними швами в поперечному напрямку для профілактики виникнення її стенозу з пілоропластиком за Гейнеке–Мікуличем. Піддіафрагмальна стовбурова двостороння ваготомія. За зв'язку Трейтца заведений зонд в порожню кишку на 30 см для ентерального харчування та зонд у шлунок для його декомпресії. Черевна порожнина дренована трубчатим дренажем через контрапертуру в правому підребер'ї до ділянки дуоденопластики. Середина рана пошарово ушита. Перебіг післяопераційного періоду ускладнився розвитком порушення ритму серця і гострої серцево–судинної недостатності. 01.05.12 о 7³⁰ у хворого зафіксована клінічна смерть. Реанімаційні заходи протягом 40 хв ефекту не дали. Констатована біологічна смерть.

Патологоанатомічний діагноз: виразкова хвороба ампули дванадцятипалої кишки. Кровотеча. Післягеморагічна анемія.

Стеноз мітрального клапану. Міокардіодистрофія. Цукровий діабет II типу.

Безпосередня причина смерті – гостра серцево–судинна недостатність.

Проаналізований матеріал результатів лікування групи порівняння та основної групи дозволяє зробити висновок при сталу тенденцію до зниження числа оперативних втручань із роками і, особливо, в основній групі. Але повністю відійти від оперативної зупинки виразкової кровотечі в зв'язку з вищезазначеними обставинами ми не зможемо, чому і був присвячений цей розділ дисертаційної роботи. Загальну картину характеристики видів оперативних втручань можна представити у вигляді таблиці 8.23.

Характеристика видів оперативних втручань основної групи

Тип втручання	Нозологічна одиниця					
	виразка шлунка (n=12)		виразка ДПК (n=36)		загальна кількість (n=48)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Більрот–I	3	25	5	13,9	8	16,7
Більрот–II	–	–	7	19,4%	7	14,6
Резекція за Шалімовим–Макі	3	25	–	–	3	6,3
Резекція за Шалімовим–Макі (модифікація А. С. Лаврика)	2	16,7	–	–	2	4,2
Висічення	4	33,3	–	–	4	8,3
П/п за Фінеєм	–	–	7	19,4	7	14,6
П/п за Гейнеке–Мікулічем	–	–	3	8,3	3	6,3
П/п за Джадом	–	–	2	5,6	2	4,2
Екстериторизація	–	–	12	33,3	12	25

Зниження частки випадків оперативної зупинки кровотечі є значним позитивним моментом і досягти його можна лише при застосуванні сучасних, науково–обґрунтованих методів місцевого ендоскопічного гемостазу, профілактики виникнення рецидиву кровотечі та прогнозування перебігу захворювання з метою проведення адекватної лікувальної тактики в кожному конкретному випадку. Представлення розроблених нами цих сучасних методів ми наводимо в наступному розділі 9.

Результати роботи наведені у працях:

1. Трофимов Н. В. Обоснование хирургической тактики при язвенном кровотечении из верхних отделов желудочно–кишечного тракта / Н. В. Трофимов, В. П. Крышень // Вопросы реконструкт. и пласт. хирургии. – 2014. – Т. 17, № 4. – С. 46 – 50.

2. Трофимов Н. В. Организационно–тактические подходы к лечению язвенных гастродуоденальных кровотечений / Н. В. Трофимов, С. А. Мунтян, В. П. Крышень // Актуальні проблеми сучасної медицини. – Полтава, 2011. – Т. 11, вип. 1(33). – С. 137 – 138.

3. Мунтян С. О. Організаційний підхід до надання медичної допомоги хворим з шлунково–кишковими кровотечами з верхніх відділів травного тракту виразкової етіології / С. О. Мунтян, М. В. Трофімов, В. П. Кришень // Мед. перспективи. – 2012. – Т. XVII, ч. 1, № 1. – С. 135 – 138.

4. Мунтян С. О. Особливості надання медичної допомоги хворим з неварикозними шлунково–кишковими кровотечами з верхніх відділів травного тракту / С. О. Мунтян, М. В. Трофімов, В. П. Кришень // Медицина транспорту України. – 2012. – № 2(42). – С. 29 – 32.

5. Кришень В. П. Клініко–патогенетичне обґрунтування лікувальної тактики при шлунково–кишкових кровотечах виразкового генезу. Монографія / В. П. Кришень, М. В. Трофімов. – 2013. – 128 с.

6. Пат. 107252 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб гастродуоденопластики при кровоточивій виразці дванадцятипалої кишки / В. П. Кришень, М. В. Трофімов; заявник і патентовласник Дніпропетр. мед. акад. – № 201303236; заявл. 18.03.13; опубл. 10.12.14. Бюл. № 23.

РОЗДІЛ 9

МЕТОДИ МІСЦЕВОГО ЕНДОСКОПІЧНОГО ГЕМОСТАЗУ, ПРОФІЛАКТИКИ ВИНИКНЕННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЦИДИВНИХ КРОВОТЕЧ У ХВОРИХ НА КРОВОТОЧИВУ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНУ ВИРАЗКУ

9.1 Застосування методів місцевого ендоскопічного гемостазу та профілактики виникнення рецидивної кровотечі в хворих основної групи

Досліджувані хворі (2755 випадків) були розподілені на досліджувану групу (572 хворих), лікування яким проводилося за новою запропонованою схемою, та групу порівняння (2183 пацієнти), лікування яким проводилося за традиційною схемою.

В основній групі ендоскопічну зупинку кровотечі та профілактику виникнення рецидивної кровотечі виконано 420 (73,4%) хворим. Найпоширенішим методом місцевого гемостазу був комбінований ендоскопічний гемостаз – 324 (77,1%), що включав ін'єкцію в слизову періульцерозної ділянки лікарських засобів, за оригінальними авторськими методиками, з подальшою коагуляцією джерела кровотечі моноактивним електродом. Виключно коагуляція джерела кровотечі проводилась 40 (9,5%) пацієнтам, ін'єкційний гемостаз – 28 (7,2%) хворим і обробку кровоточивої виразки за допомогою термічного зонду виконали у 20 (3,5%) випадках.

Нами встановлено, що у хворих на кровоточиву виразку ДПК в основній групі спостерігається найбільша кількість пацієнтів, яким не проводилися методи ендоскопічного гемостазу та профілактики виникнення рецидиву кровотечі – 136 (35,1%) випадків, порівняно з групами хворих на кровоточиву виразку шлунка та комбінованою виразкою шлунка та ДПК – відповідно 31 (19,9%) та 8 (28,6%) пацієнтів. Цей факт можна пояснити обмеженістю застосування ендоскопічних методів у разі деформації та стенозування ДПК. Цим можна пояснити і високий відсоток оперативної активності та випадків виникнення рецидивної кровотечі у хворих цієї групи.

При аналізі розподілу видів методів ендоскопічного гемостазу в усіх групах хворих основної групи спостерігається картина, подібна до загальної групи. Тому надалі ми будемо проводити аналіз застосування методів ендоскопічного гемостазу в основній групі. Дані щодо розподілу ендоскопічних маніпуляцій у хворих різних нозологічних одиниць можна представити у вигляді таблиці 9.1.

Таблиця 9.1

Розподіл видів місцевого гемостазу у хворих основної групи залежно від нозологічної одиниці

Нозологічна одиниця	Вид місцевого гемостазу							
	ін'єкція		коагуляція		термічний зонд		комбінований метод	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Виразка шлунка	8	8,3	4	4,2	16	16,7	68	70,8
Виразка ДПК	28	9,1	36	11,8	4	1,3	236	77,6
Виразка шлунка та ДПК	–	–	–	–	–	–	20	100

Під час порівняння застосування ендоскопічних методик зупинки та профілактики кровотечі залежно від статі пацієнта звертає на себе увагу відсутність фактів застосування термічного зонда при проведенні ендоскопічного гемостазу у жінок, що можна пояснити більш благополучним перебігом захворювання порівняно з пацієнтами чоловічої статі. Дані щодо застосування методів ендоскопічного гемостазу у пацієнтів різної статі можна представити у вигляді таблиці 9.2.

Таблиця 9.2

Розподіл видів місцевого гемостазу в хворих основної групи залежно від статі

Вид гемостазу	Чоловіки		Жінки	
	абс.	%	абс.	%
Ін'єкція	28	10,6	8	5,1
Коагуляція	24	9,1	16	10,3
Термічний зонд	20	7,6	0	–
Комбінований метод	240	72,7	132	84,6

При аналізі застосування методів ендоскопічного гемостазу залежно від вікової категорії встановлено, що найменшою активністю застосування цих методик була у пацієнтів молодого віку – 24 (46,2%) хворих, а найбільшою – у хворих старечого віку – 124 (83,9%) випадки ($r=0,8$). Наведені дані можна представити у вигляді рисунка 9.1.

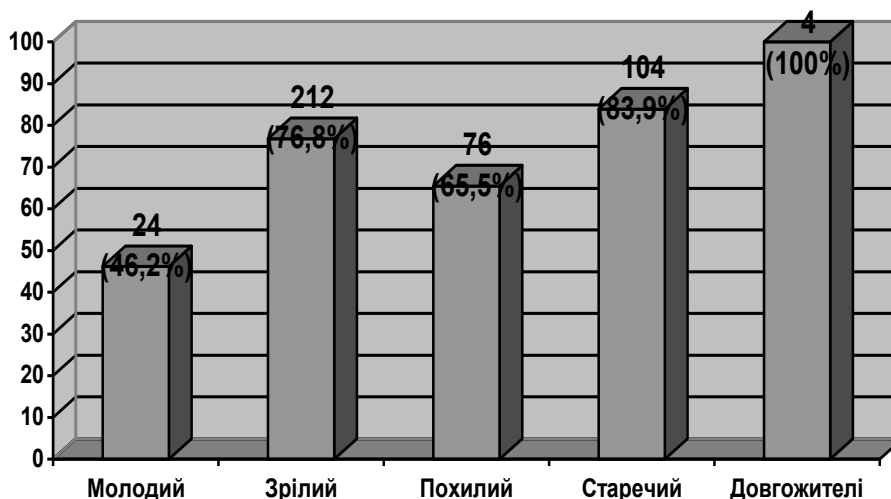


Рис. 9.1. Застосування ендоскопічного гемостазу у хворих різних вікових груп (%).

При аналізі розподілу видів місцевого ендоскопічного гемостазу у хворих різних вікових груп встановлено, що найменший арсенал засобів застосовується у хворих молодого віку і досягти зупинки кровотечі можливо завдяки ін'єкційному гемостазу або коагуляції джерела кровотечі. Найбільший арсенал ендоскопічних засобів застосовується у хворих старечого віку і комбінований гемостаз проведений 64 (69,2%) пацієнтам ($r=0,8$). Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 9.3.

Було проведено аналіз застосування ендоскопічного гемостазу хворим основної групи залежно від ступеня крововтрати. Встановлена певна залежність: стабільний відсоток пацієнтів із застосуванням ендоскопічного гемостазу в разі малої, середньої та масивної ступенів крововтрати відповідно 168 (77,8%), 52 (76,5%) та 140 (76,1%) хворих.

Розподіл видів місцевого гемостазу у хворих основної групи залежно від віку пацієнта

Вид гемостазу	Вікова категорія									
	молодий		зрілий		похилий		старечий		довгожителі	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ін'єкція	8	33,3	20	9,4	–	–	8	7,7	–	–
Коагуляція	16	66,7	12	5,7	8	10,5	20	19,2	4	100
Термічний зонд	–	–	12	5,7	4	5,3	4	3,8	–	–
Комбінований метод	–	–	168	79,2	64	84,2	72	69,2	–	–

А в разі великої крововтрати спостерігається зниження цього показника до 44 (57,7%) ($r=-0,8$). При аналізі розподілу методів місцевого гемостазу при різних ступенях крововтрати спостерігається збільшення числа випадків застосування ін'єкційного гемостазу з 12 (7,1%) до 16 (11,4%) випадків ($r=0,9$). Дані щодо розподілу цих методів можна представити у вигляді таблиці 9.4.

Таблиця 9.4

Розподіл видів місцевого гемостазу у хворих основної групи залежно від ступеня крововтрати

Вид гемостазу	Ступінь крововтрати							
	мала		середня		велика		масивна	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ін'єкція	12	7,1	4	7,7	4	6,7	16	11,4
Коагуляція	4	2,4	4	7,7	8	13,3	24	17,1
Термічний зонд	12	7,1	–	–	0	–	8	5,7
Комбінований метод	140	83,3	44	84,6	48	80,0	92	65,7

Нами проведений аналіз залежності між видами місцевого ендоскопічного гемостазу та розміром кровоточивого дефекта. Встановлено, що при зростанні розміру кровоточивої виразки спостерігається зростання числа випадків застосування місцевого ендоскопічного гемостазу. Так, при розмірі дефекта 0,8–1 см ендоскопічні маніпуляції застосовували 120 (68,2%) пацієнтам, а при розмірі виразки 3–5 см усім хворим проводилися ендоскопічні маніпуляції ($r=0,7$). Але

при дефектах розміром 5 см і більше ендоскопічний гемостаз та заходи профілактики виникнення рецидивної кровотечі були застосовані лише половині пацієнтів. Цей факт можна пояснити активною хірургічною тактикою в зв'язку з високим ризиком виникнення рецидиву кровотечі у цієї категорії хворих, про що було сказано в попередніх розділах дисертації. Приведені дані можна представити у вигляді рисунка 9.2.

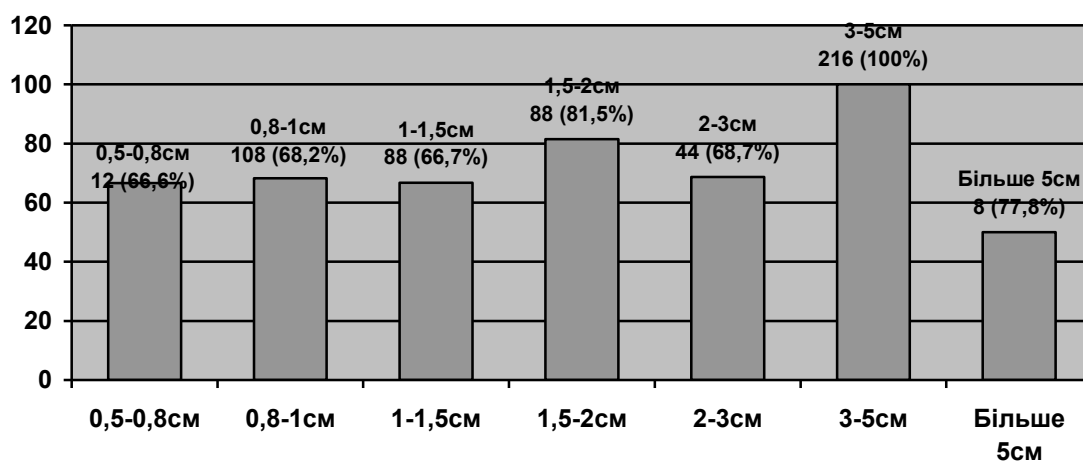


Рис. 9.2. Застосування ендоскопічного гемостазу залежно від розміру кровоточивої виразки (%).

При аналізі розподілу методів ендоскопічного гемостазу та розміром кровоточивої виразки встановлено, що при зростанні кровоточивого дефекту спостерігається зростання арсеналу їх застосування при дефектах величиною від 1 до 2 см, особливо за рахунок комбінованих методик ($r=0,8$). При великих та гігантських виразках спостерігається зменшення арсеналу застосування ендоскопічних маніпуляцій за рахунок зростання ін'єкційного гемостазу до 28,6% випадків при розмірі кровоточивої виразки 5 см і більше ($p<0,05$). Цей факт можна пояснити використанням ендоскопічної методики для створення тимчасового гемостазу з метою підготовки хворого до оперативного втручання. Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 9.5.

Розподіл видів місцевого гемостазу у хворих основної групи при великих та велетенських виразках

Вид гемостазу	Розмір виразкового дефекта, см							
	1,5–2		2–3		3–5		більше 5	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ін'єкція	12	13,6	4	9,1	8	18,2	8	28,6
Коагуляція	12	13,6	4	9,1	–	–	–	–
Термічний зонд	12	13,6	4	9,1	–	–	4	14,3
Комбінований метод	52	59,1	2	72,7	6	81,8	16	57,1

У ході дослідження був проведений аналіз застосування ендоскопічних методів при різних видах місцевого гемостазу. Є логічним, що найактивнішим чином методи ендоскопічної зупинки кровотечі були застосовані в разі активної струменевої кровотечі – 124 (96,9%) випадок, і тільки 4 (3,%) хворих були прооперовані, так би мовити, “з колес”. Решті хворим основної групи з ендоскопічною картиною нестійкого місцевого гемостазу (FIIa та FIIb) була проведена ендоскопічна профілактика виникнення рецидиву кровотечі. Ендоскопічні методики застосувались 4 (4,5%) хворим з відсутністю ендоскопічних стигматів кровотечі (FIII) в зв'язку з виникнення рецидиву кровотечі.

Проведений аналіз розподілу видів ендоскопічних маніпуляцій при різних станах місцевого ендоскопічного гемостазу підтвердив, що найширший арсенал ендоскопічних заходів був застосований для зупинки активної струменевої кровотечі, з яких ін'єкційний гемостаз був проведений 24 (19,4%) пацієнтам, а комбінований гемостаз – 52 (41,9%) хворим. При нестійкому місцевому ендоскопічному гемостазі найчастіше був застосований комбінований метод

профілактики виникнення рецидивної кровотечі ($r=0,8$). Наведені дані можна представити у вигляді таблиці 9.6.

Таблиця 9.6

Розподіл видів місцевого гемостазу у хворих основної групи залежно від стану ендоскопічного гемостазу

Вид гемостазу	Стан місцевого гемостазу							
	FIA		FIB		FIIA		FIIB	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ін'єкція	24	19,4	4	33,3	–	–	12	15
Коагуляція	32	25,8	–	–	8	4,9	–	–
Термічний зонд	16	12,9	–	–	–	–	–	–
Комбінований метод	52	41,9	8	66,7	156	95,1	68	85

Нами був проведений аналіз виникнення рецидивної кровотечі після застосування різних видів ендоскопічного гемостазу та проведення профілактики її виникнення. Встановлено, що найбільш неефективним методом є застосування ін'єкційного гемостазу – 12 (33,3%) випадків, а при застосуванні комбінованої методики виникнення рецидивної кровотечі відбуваються в 12 (3,7%) спостереженнях ($r=-0,99$). Наведені дані можна представити у вигляді рисунка 9.3.

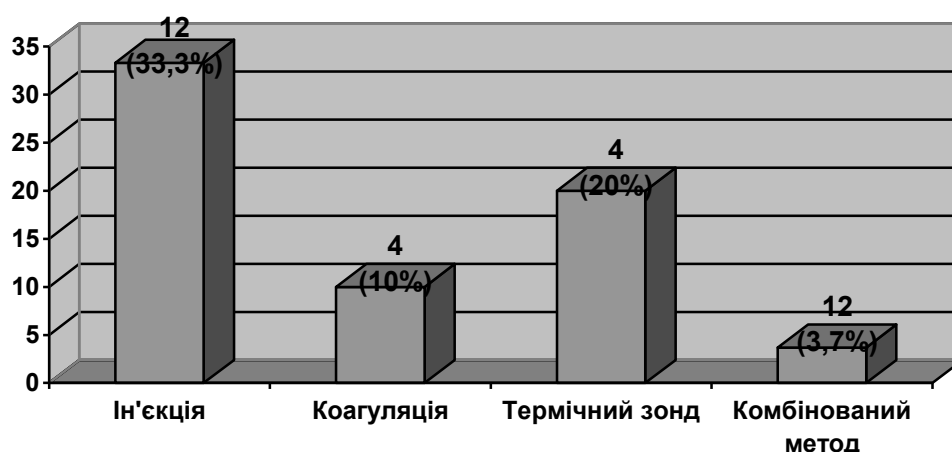


Рис. 9.3. Частка рецидивних кровотеч при застосуванні різних методів ендоскопічного гемостазу та профілактики виникнення рецидивної кровотечі (%).

Цікавим фактом є активність застосування методів місцевого ендоскопічного гемостазу та профілактики виникнення рецидивної кровотечі залежно від стану активності і-NOS періульцерозної ділянки. При зростанні активності і-NOS в указаній області спостерігається зростання активності застосування ендоскопічних методик з 76 (51,4%) випадків при незначній активності і-NOS до 252 (82,9%) при її вираженій активності ($r=0,9$). Наведені дані можна представити у вигляді рисунка 9.4.

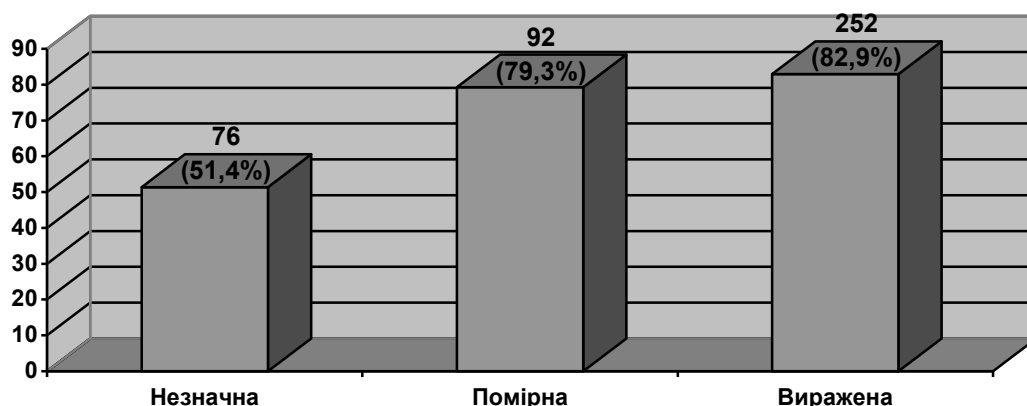


Рис. 9.4. Застосування методів ендоскопічного гемостазу та профілактики виникнення рецидивної кровотечі при різних станах активності і-NOS слизової оболонки періульцерозної зони (%).

Наведені дані свідчать про ефективність запропонованих нами нових комбінованих методик ендоскопічного гемостазу та профілактики виникнення рецидивної кровотечі. Наводимо детальний алгоритм наших методик.

Нами розроблений метод лікування гастродуоденальної кровотечі виразкового генезу (пат. України на корисну модель 59404). При проведенні ендоскопічної зупинки активної кровотечі проводиться електрокоагуляція джерела кровотечі монополярним електродом та ін'єкція 0,9% розчину хлориду натрію у кількості 10–40 мл безпосередньо під виразковий субстрат слизової оболонки шлунка та ДПК з додатковим введенням 10% розчину терліпресину ацетату у кількості 4–6 мл, який є синтетичним аналогом вазопресину, природного гормону задньої долі гіпофізу. При його ферментативному

розщепленні відбувається виражений вазоконстриктивний ефект, що приводить до зменшення кровонаповнення періульцерозної зони і припинення кровотечі.

Метод застосовують у такому порядку. Хворому з ознаками шлунково–кишкової кровотечі з верхніх відділів травного тракту проводять ЕГДС, встановлюють наявність, локалізацію та характер виразкових дефектів слизової оболонки шлунка та ДПК, визначають стан ендоскопічного місцевого гемостазу за Forrest. В інструментальний канал ендоскопу вводять електрод, притискають до джерела кровотечі та проводять електрокоагуляцію. Витягають електрод, вставляють ін'єктор, виконують ін'єкцію 0,9% розчину хлориду натрію в кількості 10–40 і 4 мл 10% розчину терліпресину ацетату безпосередньо під субстрат (рис. 9.5).

При застосуванні запропонованого методу лікування гастродуоденальної кровотечі виразкового генезу відбувається зменшення часу з $(17,2 \pm 3,4)$ до $(9,5 \pm 2,7)$ хв ($p < 0,05$) проведення маніпуляції при високій ефективності гемостазу.

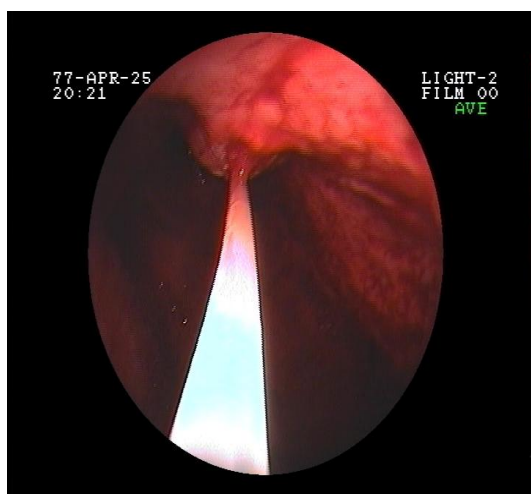


Рис. 9.5. Ін'єкційний гемостаз. Хвора М., 57 р., іст. х–би 3400.

Клінічний приклад. Хворий Ф., 55 років, іст. х–би 1044 доставлений у хірургічне відділення з діагнозом: шлунково–кишкова кровотеча I ступеня за класифікацією Американської колегії хірургів (P. L. Magino, 1998) (об'єм крововтрати складає 12% ОЦК). При проведенні ЕГДС виявлено в ділянці задньої стінки ДПК був виявлений виразковий дефект слизової оболонки до 0,8 см в

діаметрі, в дні дефекту – судина, з якої пульсуючим струменем надходить кров яскраво–червоного кольору. Встановлено діагноз – виразкова хвороба ДПК, виразка ДПК, кровотеча I ст. Forrest Ia. Хворому виконаний ендоскопічний гемостаз шляхом електрокоагуляції судини з наступним введенням у періульцерозну ділянку 20 мл 0,9% розчину хлориду натрію та 4 мл 10% розчину терліпресину ацетату. При проведенні ендоскопічного моніторингу через 8 год виявлено: в місці введення розчину слизова оболонка не змінена, виразка покрита фібрином, ознак кровотечі не виявлено. Імуногістохімічне дослідження проб біоптатів тканин слизової оболонки шлунка, відібраних біля джерела кровотечі виявило 8 клітин в полі зору, забарвлених в синій колір, що свідчить про виражену активність і–NOS в досліджуваній ділянці. Хворому проведена стандартна замісна, гемостатична та противиразкова терапія. Через 2 тиж при контрольній ЕГДС виявлено лінійний рубець у ділянці нижньої стінки ДПК, помірна рубцева деформація ампули ДПК.

Але вказаний спосіб не є патогенетично обґрунтованим, тому що дія терліпресину обмежується лише вазоконстрикторним ефектом. Згідно з нашими даними, що наведені в попередніх главах, джерелом вазодилатації та кровонаповнення періульцерозної зони є виражена активність і–NOS вказаної ділянки. Тому без впливу на цю важливу ланку патогенезу неможливий стійкий тривалий ефект ендоскопічних методів гемостазу. Нами розроблений спосіб лікування кровотечі з гастродуоденальних виразок (пат. України на корисну модель 66577). В основу способу покладено ін'єкційне введення в періульцерозну ділянку 0,5% розчину метиленового синього. Метиленовий синій є препаратом, що селективно пригнічує активність індукцибельної NO–синтази, призупиняє процеси вазодилатації, стимулює вазоконстрикцію і тим самим створює умови для тривалого зменшення кровонаповнення періульцерозної зони.

Запропонований спосіб виконують наступним чином. Хворому з ознаками шлунково–кишкової кровотечі з верхніх відділів травного тракту проводять ЕГДС, встановлюють наявність, локалізацію та характер виразкових дефектів слизової оболонки шлунка та ДПК, визначають ступінь ендоскопічного місцевого

гемостазу за Forrest. В інструментальний канал ендоскопу вводять електрод, притискають до області ураження (кровоточива судина, підтікання крові з-під згустку) та проводять електрокоагуляцію. Витягають електрод, вставляють ін'єктор, роблять укол під субстрат і вводять 0,9% розчин хлориду натрію в кількості 10–40 мл і 0,5% розчин метиленового синього у кількості 5–10 мл (рис. 9.6).



Рис. 9.6. Ін'єкційний гемостаз. Хворий Ж., 51 рік, іст. х-би 1018.

Клінічний приклад. Хворий Г., 39 років, іст. х-би 2450, доставлений у хірургічне відділення з діагнозом: шлунково–кишкова кровотеча I ступеня за класифікацією Американської колегії хірургів (P. L. Marino, 1998) (об'єм крововтрати складає 12% ОЦК). При проведенні ЕГДС в ділянці задньої стінки ДПК був виявлений виразковий дефект слизової оболонки до 0,8 см в діаметрі, в дні дефекту – судина, з якої пульсуючим струменем надходить кров яскраво–червоного кольору. Встановлено діагноз: виразкова хвороба ДПК, виразка ДПК, кровотеча I ст. Forrest Ia. Хворому виконаний ендоскопічний гемостаз шляхом електрокоагуляції судини з наступним введенням в періульцерозну ділянку 20 мл 0,9% розчину хлориду натрію та 10 мл 0,5% розчину метиленового синього. При проведенні ендоскопічного моніторингу через 4 год виявлено: в місці введення розчину слизова оболонка не змінена, виразка покрита світло–жовтим коагуляційним струпом, ознак кровотечі немає. Хворому проведена стандартна замісна, гемостатична та противиразкова терапія. Через 2 тиж при контрольній

ЕГДС виявлено лінійний рубець у ділянці нижньої стінки ДПК, помірна рубцева деформація ампули ДПК.

Важливим є не тільки ендоскопічний гемостаз в разі активної струменевої кровотечі, а й профілактика виникнення її рецидиву в разі нестійкого місцевого гемостазу (FIIa та FIIb) (рис. 9.7 та 9.8).



Рис. 9.7. Хворий П., 34 роки, іст. х-би 32373. Виразка шлунка FIIb.



Рис. 9.8. Хвора С., 23 роки, іст. х-би 23813. Виразка ДПК FIIa.

Нами розроблений спосіб профілактики рецидиву гастродуоденальної кровотечі виразкового генезу (пат. України на корисну модель 61097). Запропонований спосіб здійснюють наступним чином. Хворому з ознаками шлунково–кишкової кровотечі з верхніх відділів травного тракту проводять ЕГДС, встановлюють наявність, локалізацію та характер виразкових дефектів слизової оболонки шлунка та ДПК, визначають ступінь ендоскопічного місцевого гемостазу за Forrest. В інструментальний канал ендоскопу вводять електрод, притискають до області пошкодження (кровоточива чи тромбована судина, згусток крові) та проводять електрокоагуляцію. Витягають електрод, вставляють ін'єктор, виконують введення голки апарату під субстрат і вводять 0,9% розчин хлориду натрію в кількості 10–20 і 4 мл 10% розчину терліпресина ацетату.

Клінічний приклад. Хворий Д., 40 років, іст. х-би 3678 доставлений у хірургічне відділення з діагнозом: шлунково–кишкова кровотеча III ступеня за класифікацією Американської колегії хірургів (P. L. Marino, 1998) (об'єм крововтрати складає 35% ОЦК). При проведенні ЕГДС в ділянці задньої стінки

ампули ДПК був виявлений дефект слизової оболонки до 2,0 см в діаметрі, вкритий свіжим згустком, з-під якого підтікає кров яскраво-червоного кольору. Встановлений діагноз – виразка ампули ДПК, кровотеча III ст. Forrest Ів. Хворий був виконаний ендоскопічний гемостаз шляхом введення в періульцерозну ділянку 20 мл 0,9% розчину хлориду натрію та 10 мл 1% розчину терліпресину ацетату з наступною електрокоагуляцією кровоточивої судини. При проведенні ендоскопічного моніторингу через 8 год виявлено: в місці введення розчину слизова оболонка не змінена, в дні виразки спостерігається тромбована судина. Потім була проведена профілактика виникнення рецидиву кровотечі шляхом введення 5 мл 1% розчину терліпресину ацетату. При повторному ендоскопічному обстеженні через 10 год ознак пошкодження слизової оболонки та стигматів кровотечі не виявлено. Виразка покрита фібрином. Хворому проводилася консервативна гемостатична, противиразкова, інфузійна терапія та трансфузія еритроцитарної маси. Явищ рецидивної шлунково-кишкової кровотечі не спостерігалось. Через 2 тиж на контрольній ЕГДС на задній стінці ампули ДПК спостерігається дефект слизової оболонки до 0,8 см в діаметрі, прикритий ніжним фібрином.

Для тривалої профілактики виникнення рецидиву кровотечі в разі велетенських виразок розміром 2,5 см і більше для створення стійкої вазоконстрикції підслизового сплетіння ми використовували спосіб профілактики рецидиву кровотечі з гастродуоденальних виразок (пат. України на корисну модель 66575). В основі способу лежить патогенетичний принцип гальмування активності і-NOS періульцерозної зони метиленовим синім. Запропонований спосіб здійснюють наступним чином. Хворому з ознаками шлунково-кишкової кровотечі з верхніх відділів травного тракту проводять ЕГДС, встановлюють наявність, локалізацію та характер виразкових дефектів слизової оболонки шлунка та ДПК, визначають ступінь ендоскопічного місцевого гемостазу за Forrest. В інструментальний канал ендоскопу вводять електрод, притискають до джерела кровотечі (кровоточива чи тромбована судина, згусток крові) та проводять електрокоагуляцію (рис. 9.9 та 9.10).

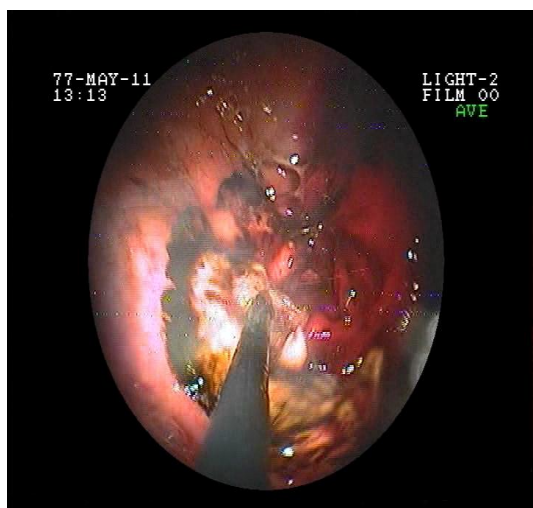


Рис. 9.9. Коагуляція виразки.
Хворий П., 62 років іст. х-би 6522.

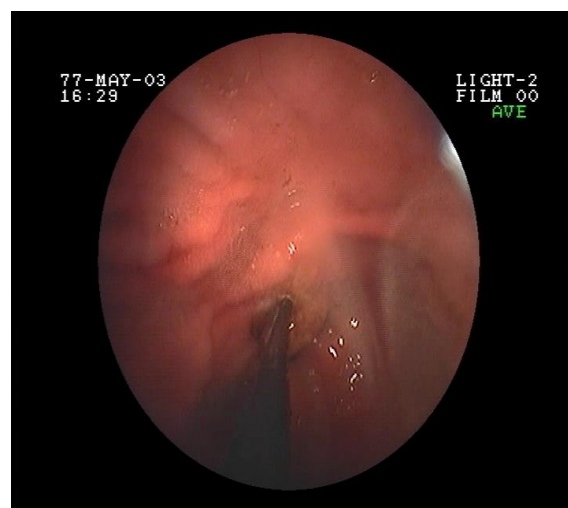


Рис. 9.10. Коагуляція виразки.
Хвора С., 50 років, іст. х-би 2234.

Витягають електрод, вставляють ін'єктор, вводять голку апарату під субстрат і вводять 0,9% розчин хлориду натрію в кількості 10–40 і 5 мл 0,25% розчину метиленового синього.

Клінічний приклад. Хвора С., 55 років, іст. х-би 2565 доставлена у хірургічне відділення з діагнозом: шлунково–кишкова кровотеча III ступеня за класифікацією Американської колегії хірургів (P. L. Marino, 1998) (об'єм крововтрати складає 35% ОЦК). При проведенні ЕГДС в ділянці задньої стінки ампули ДПК був виявлений дефект слизової оболонки до 1,2 см в діаметрі, в зоні дефекту визначається судина, з якої пульсуючим струменем активно поступає кров яскраво–червоного кольору. Встановлений діагноз: виразка ампули ДПК, кровотеча III ст. Forrest Ia. Хворій виконаний ендоскопічний гемостаз шляхом електрокоагуляції судини з наступним введенням в періульцерозну ділянку 20 мл 0,9% розчину хлориду натрію та 10 мл 0,5% розчину метиленового синього. При проведенні ендоскопічного моніторингу через 4 год виявлено: в місці введення розчину слизова оболонка не змінена, в дні виразки спостерігається тромбована судина. Після цього хворій була проведена профілактика виникнення рецидиву кровотечі шляхом введення 5 мл 0,25% розчину метиленового синього. При повторному ендоскопічному обстеженні через 6 год ознак пошкодження слизової оболонки та стигматів кровотечі не виявлено. Виразка покрита фібрином. Хворій проводилася консервативна гемостатична, противиразкова, інфузійна терапія та

трансфузія еритроцитарної маси. Явищ рецидивної шлунково–кишкової кровотечі не спостерігалось. Через 2 тиж на контрольній ЕГДС у задній стінці ампули ДПК спостерігається дефект слизової оболонки до 0,8 см в діаметрі, прикритий ніжним фібрином.

Але застосування запропонованих методик місцевого гемостазу та ендоскопічної профілактики виникнення рецидивної кровотечі є неповним без застосування методів прогнозування перебігу захворювання і, найголовніше, прогнозування виникнення рецидиву кровотечі, що дозволяє адекватно скоригувати лікувальну тактику в бік консервативного ведення хворого або більш раннього застосування оперативного лікування, так би мовити “спрацювати на випередження”. Ці методики наведені в наступному підрозділі.

9.2 Застосування та результати впровадження методів прогнозування виникнення рецидивної кровотечі у хворих основної групи

На підставі проведеного нами клініко–експериментального дослідження ми розробили способи прогнозування виникнення рецидивної кровотечі при гастродуоденальних кровотечах виразкового генезу. Як було наведено в попередніх розділах дисертаційної роботи, основною ланкою патогенезу розвитку виразкової кровотечі є кровонаповнення періульцерозної ділянки, що залежить від діаметра судин. Фактором, який викликає виражену вазодилатацію, посилення проникності судин, є молекула NO, що продукується завдяки ферменту і–NOS з амінокислоти L–аргініну за рахунок лейкоцитарної інфільтрації періульцерозної ділянки. Встановлення рівня активності і–NOS періульцерозної ділянки на третю добу перебування хворого в стаціонарі після виконання ендоскопічних методик місцевого гемостазу та профілактики виникнення рецидиву кровотечі є надзвичайно важливим. Третя доба нами визначена тому, що саме на цей період стаціонарного лікування припадає активізація хворого та виникнення ранніх рецидивів кровотечі. Нами розроблений спосіб визначення рецидиву шлунково–кишкової кровотечі (пат. України на корисну модель 59730), в основі якого лежить місцеве визначення активності і–NOS в ділянці джерела кровотечі.

Запропонований спосіб здійснюють наступним чином. Хворому з зупиненою консервативними засобами кровотечею проводять ЕГДС, встановлюють наявність, локалізацію та характер виразкових дефектів слизової оболонки шлунка та ДПК, визначають ступінь ендоскопічного місцевого гемостазу за Forrest та виконують прицільну біопсію тканин слизової оболонки шлунка та ДПК біля виразки (1–1,5 см). Обстеження виконують апаратами GIF–K, GIF–D4 виробництва фірми “OLYMPUS”. Відбір біоптатів виконують біопсійними щипцями FB–IF. Для проведення імуногістохімічного аналізу біоптатів тканин слизової оболонки шлунка або ДПК шматочок слизової оболонки поміщають у 15% розчин нейтрального формаліну на 2 год. Мікротомним ножем виконують зрізи товщиною 6–7 мкм, які поміщають у теплу воду на 30 секунд. З води зрізи виловлюють на предметне скло, яке завчасно було змазане курячим білком. Зрізи звільняють від парафіну, поміщають у ксилол на 2–4 хв. Надлишок спирту змивають дистильованою водою. Для забарвлення ядер клітин зрізи на предметному склі занурюють у розчин Гемалана–Майєра на 3–5 хв, а надалі у воду для видалення надлишків барвника. Після цього зрізи забарвлюють еозином протягом 2–3 хв. Для зневодження зрізи занурюють у 96% етиловий спирт на термін 1–2 хв, освітлюють у ксилолі протягом 1–2 хв та покривають покривним склом. Готові препарати обстежуються за допомогою мікроскопу МБР–1. Так само проводили специфічне імуногістохімічне дослідження для визначення активності індукцибельної NO–синтази за методикою Скарпеллі – реакцією між ферментом та ММТ–реактивом із забарвленням продуктів реакції іонами Co^{2+} . Рівень активності і–NOS визначали за інтенсивністю забарвлення клітин.

Виражену активність і–NOS (високий ризик рецидиву кровотечі) встановлюємо при спостереженні в полі зору 5 і більше клітин, забарвлених у синій колір. Помірну активність і–NOS (низький ризик рецидиву кровотечі) встановлюємо при спостереженні в полі зору від 3 до 5 клітин, забарвлених в синій колір. Незначна активність і–NOS (відсутність ймовірності рецидиву кровотечі) – менше 3 клітин.

Клінічний приклад. Хвора З., 46 років, іст. х–би 3367, доставлена у хірургічне відділення з діагнозом: шлунково–кишкова кровотеча III ступеня за класифікацією Американської колегії хірургів (P. L. Marino, 1998) (об’єм крововтрати складає 47% ОЦК). При проведенні ЕГДС виявлено: в ділянці задньої стінки ДПК виразковий дефект слизової оболонки до 0,8 см в діаметрі, в дні дефекту – тромбована судина. Встановлений діагноз – виразкова хвороба ДПК, виразка ДПК, кровотеча III ст. Forrest IIa. Хворій виконаний ендоскопічний гемостаз шляхом електрокоагуляції судини з наступним введенням в періульцерозну ділянку 20 мл 0,9% розчину хлориду натрію та 10 мл 0,5% розчину метиленового синього. Гістологічне дослідження проб біоптатів тканин слизової оболонки ДПК, відібраних біля виразкового дефекту, виявило значну лейкоцитарну інфільтрацію переважно за рахунок мононуклеарів та лімфоцитів. Імуногістохімічне дослідження проб біоптатів тканин слизової оболонки ДПК, відібраних біля джерела кровотечі виявило 7 клітин в полі зору, забарвлених в синій колір, що свідчить про виражену активність і–NOS в досліджуваній ділянці. Хворій неоднаразово запропоноване оперативне втручання в зв’язку з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі, від чого пацієнтка категорично відмовилася. Про наслідки свого рішення хвора була проінформована. На 3 добу після початку лікування у хворої відкрилась блювота “кавовою гущиною” об’ємом 800 мл, артеріальний тиск знизився з 160/100 до 110/60 мм рт. ст., кількість еритроцитів у периферійній крові знизилася з $3,2 \times 10^{12}$ до $1,7 \times 10^{12}$ в 1 л, гемоглобін відповідно з 60 до 40 г/л. Проведена екстрена ЕГДС – в ділянці задньої стінки ДПК виявлений виразковий дефект слизової оболонки розміром 0,8 см з пульсуючим струменем крові яскраво–червоного кольору. Слизова оболонка ДПК різко бліда. Рецидивна кровотеча зупинена шляхом ін’єкції в періульцерозну ділянку 20 мл ізотонічного розчину NaCl з додаванням 4 мл 10% розчину терліпресину ацетату. Проведена масивна консервативна, гемостатична та замісна терапія. Через 2 тиж при контрольній ЕГДС виявлено лінійний рубець у ділянці нижньої стінки ДПК, помірна рубцева деформація ампули ДПК.

Наведений спосіб є достатньо точним, але економічно дорогим у виконанні, потребує спеціального високовартісного оснащення та реактивів для імуногістохімічного дослідження. Для здешевлення способу та покращення експлуатаційних якостей на основі встановленого нами кореляційного зв'язку ($r=0,99$) між станом мікробного обсіменіння періульцерозної ділянки і місцевим рівнем і-NOS нами розроблений спосіб ендоскопічної діагностики загрози рецидиву шлунково-кишкової кровотечі (пат. України на корисну модель 59731). Запропонований спосіб здійснюють наступним чином. Хворому з зупиненою консервативними засобами кровотечею проводять ЕГДС, встановлюють наявність кровоточивої виразки, локалізацію та характер виразкового дефекту слизової оболонки шлунка або ДПК, визначають стан ендоскопічного місцевого гемостазу за Forrest та виконують прицільну біопсію тканин слизової оболонки шлунка або ДПК на відстані 1–1,5 мм від краю кровоточивого дефекту. Обстеження виконують апаратами GIF-K, GIF-D4 виробництва фірми "OLYMPUS". Відбір біоптатів виконують біопсійними щипцями FB-IF. При відібранні проб біоптатів тканин слизової оболонки шлунка та ДПК для мікробіологічного дослідження важливо виключити можливість попадання в досліджуваний матеріал сторонньої мікрофлори. Тому перед початком обстеження зовнішню поверхню та внутрішній канал ендоскопу обробляють розчином лізоформіну. Через 10–15 хв внутрішній канал езофагогастродуоденоскопу тричі промивають 70% етиловим спиртом, після чого ще тричі стерильною дистильованою водою. Тросик із біопсійними щипцями завчасно 30 хв тримають у розчині лізоформіну. Зовнішній отвір на дистальному кінці езофагогастродуоденоскопу щільно закривають завчасно простерилізованою спеціальною кришечкою, що запобігає попаданню у внутрішній канал ендоскопу слини, слизу та шлункового вмісту, які також мають свої мікроорганізми. Вона не дуже щільно вставлена у внутрішній отвір езофагогастродуоденоскопу, щоб тросиком можна було досить легко її виштовхнути. Після оглядової ЕГДС, коли визначена локалізація розриву слизової оболонки та характер гемостазу, біопсійними щипцями виштовхують пробку та виконують відібрання шматочка слизової оболонки. Кожен шматочок слизової

оболонки поміщають в окремі пробірки з 5 мл стерильного 0,85% розчину хлориду натрію, ретельно збовтують для відмивання поверхневої флори. Таку маніпуляцію повторюють ще чотири рази у послідовно змінюваних пробірках із такою ж кількістю фізіологічного розчину. П'ятиразово відмиті біоптати забирають стерильною бактеріологічною петлею, переносять у стерильні бактеріологічні фарфорові ступки та, дотримуючись правил асептики, ретельно гомогенізують за допомогою товкачика, додаючи 2–3 мл бульйону. З підготовленими гомогенатами надалі проводять бактеріологічне обстеження. Посіви інкубують у термостаті при 37⁰С у добовий термін, надалі фарбують їх за Грамом та досліджують під мікроскопом МБР–1. Встановлюємо високий ризик рецидиву кровотечі, якщо рівень мікроорганізмів типу *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus β-haemoliticus* у пробах біоптатів тканин слизової оболонки шлунка та ДПК становить більше 10⁶–10⁷ одиниць вимірювання відповідно, або низький ризик рецидиву кровотечі, якщо обсіменіння мікроорганізмами типу *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus β-haemoliticus* у пробах біоптатів цих же тканин сягає 10⁴–10⁵ одиниць вимірювання відповідно, або відсутність рецидиву кровотечі, якщо концентрація мікроорганізмів типу *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus β-haemoliticus* у цих пробах дорівнює 10²–10³ одиниць вимірювання відповідно.

Клінічний приклад. Хворий Ш., 65 років, іст. х–би 10405, доставлений у хірургічне відділення з діагнозом: шлунково–кишкова кровотеча II ступеня за Американської колегії хірургів (P. L. Marino, 1998) (об'єм крововтрати складає 17% ОЦК). При проведенні ЕГДС в ділянці антрального відділу шлунка по задній стінці був виявлений виразковий дефект слизової оболонки до 0,8 см в діаметрі, прикритий свіжим згустком крові. Встановлений діагноз – виразка шлунка, кровотеча II ст. Forrest IIв. Хворому виконаний ендоскопічний гемостаз шляхом електрокоагуляції судини з наступним введенням в періульцерозну ділянку 20 мл 0,9% розчину хлориду натрію та 10 мл 0,5% розчину метиленового синього. При мікробіологічному дослідженні виявлене обсіменіння ділянки розриву слизової оболонки мікроорганізмами типу *Klebsiella pneumoniae* у кількості 10⁷ одиниць вимірювання та *Streptococcus β-haemoliticus* у кількості 10⁶ одиниць вимірювання.

Хворому проводилася консервативна гемостатична, противиразкова, інфузійна терапія, гемотрансфузія еритроцитарною масою. На 2 добу після початку лікування у хворого відкрилась блювота “кавовою гущиною” об’ємом 1000 мл, артеріальний тиск знизився з 160/110 до 90/50 мм рт. ст., кількість еритроцитів у периферійній крові знизилася з $3,8 \times 10^{12}$ до $1,5 \times 10^{12}$ в 1 л, гемоглобін відповідно з 80 до 42 г/л. При екстреній ЕГДС в ділянці антрального відділу шлунка по задній стінці виявлений виразковий дефект слизової оболонки розміром 0,8 см, прикритий свіжим згустком з активним підтіканням крові яскраво–червоного кольору з–під згустку. Слизова оболонка шлунка різко бліда. Зупинити кровотечу консервативними та методами місцевого ендоскопічного гемостазу (ін’єкційним та біполярною електрокоагуляцією) не вдалося. Хворому проведено оперативне втручання, яке складалося з лапаротомії, висічення кровоточивої виразки, дренажу черевної порожнини. Проведена масивна консервативна, гемостатична та замісна терапія. Через 2 тиж хворий виписаний зі стаціонару в задовільному стані.

Але наведені способи є інвазивними і складними для масового застосування, вимагають складного оснащення та дорогих реактивів, що унеможлиблює їх широке впровадження у переважній більшості медичних закладів. Нами розроблений технічно нескладний, дешевий і ефективний спосіб визначення ризику рецидиву шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу (пат. України на корисну модель 59395), який можна застосувати у якості скринінгового навіть в умовах районної лікарні. Нами встановлений кореляційний зв’язок між рівнем активності і–NOS періульцерозної ділянки та динамікою рівня стабільних метаболітів NO сироватки крові ($r=0,9$). Запропонований спосіб здійснюють наступним чином. Хворому з ознаками шлунково–кишкової кровотечі з верхніх відділів травного тракту проводять ЕГДС, встановлюють наявність, локалізацію та характер виразкових дефектів слизової оболонки шлунка та ДПК, визначають ступінь ендоскопічного місцевого гемостазу за Forrest. При цьому проводили забір 5 мл крові з периферійної вени. Кров центрифугували для відібрання сироватки. Надалі до 0,2 мл сироватки додавали

2,0 мл депротейнізатора (750 мг $ZnSO_4$ + 100 мг NaOH до 100 мл H_2O) та інкубували 15 хв при температурі 27–30⁰С. Потім проби центрифугували при 1500 об./хв протягом 20 хв. Надосад кількісно переносили у чисту пробірку й додавали 1 мл реактиву Грися (10 г у 90 мл 12,5% оцтової кислоти). Проби залишали на 15 хв при кімнатній температурі, після цього спектрофотометрували при 540 нм. Контролем служили 2 мл дистильованої води та 1 мл реактиву Грися.

На третю добу перебування хворого в стаціонарі проводять повторне визначення рівня стабільних метаболітів NO сироватки крові за вищенаведеною методикою, при цьому встановлюють високий ризик рецидиву кровотечі, якщо рівень стабільних метаболітів NO підвищився на 70% і більше порівняно з попереднім, або низький ризик рецидиву кровотечі, якщо рівень стабільних метаболітів NO підвищився не більше ніж на 35–70% порівняно з попереднім, або відсутність рецидиву кровотечі, якщо рівень стабільних метаболітів NO підвищився на менше ніж на 35% порівняно з попереднім, що детально описане в розділі 5.

Клінічний приклад. Хворий Є., 31 рік, іст. х–би 1417, доставлений у хірургічне відділення з діагнозом: шлунково–кишкова кровотеча III ступеня за Американської колегії хірургів (P. L. Marino, 1998) (об'єм крововтрати складає 37% ОЦК). При проведенні ЕГДС виявлено: в ділянці задньої стінки ДПК виразковий дефект слизової оболонки до 1,0 см в діаметрі, прикритий свіжим згустком крові. Хворому виконаний ендоскопічний гемостаз шляхом електрокоагуляції судини з наступним введенням в періульцерозну ділянку 20 мл 0,9% розчину хлориду натрію та 10 мл 0,5% розчину метиленового синього. Встановлений діагноз – виразка ДПК, кровотеча III ст. Forrest Ів. При надходженні хворого до стаціонару визначили рівень стабільних метаболітів NO сироватки крові. Він склав 1,7241 ммоль/мл. На третю добу рівень цього показника склав 2,2311 ммоль/мл. Спостерігається зростання стабільних метаболітів NO на 48,6%, що свідчить про високу активність і–NOS в періульцерозній ділянці. При ендоскопічному моніторингу через 4–6 год в ділянці виразки спостерігається тромбована судина і проведені заходи ендоскопічної

профілактики виникнення рецидиву кровотечі. Хворому неодноразово запропоноване оперативне втручання в зв'язку з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі, від чого пацієнт категорично відмовився. Про наслідки свого рішення хворий був проінформований.

На 5 добу після початку лікування у хворого відкрилась блювота “кавовою гущиною” об'ємом 1000 мл, артеріальний тиск знизився з 160/110 до 90/50 мм рт. ст., кількість еритроцитів у периферійній крові знизилася з $3,8 \times 10^{12}$ до $1,5 \times 10^{12}$ в 1 л, гемоглобін відповідно з 80 до 42 г/л. При екстреній ЕГДС в ділянці задньої стінки ДПК виявили виразковий дефект слизової оболонки до 1,0 см в діаметрі, прикритий свіжим згустком з активним підтіканням крові яскраво-червоного кольору з-під згустку. Слизова оболонка ДПК різко бліда. Зупинити кровотечу консервативними та методами місцевого ендоскопічного гемостазу (ін'єкційним та біполярною електрокоагуляцією) не вдалося. Хворому було проведено оперативне втручання, яке складалося з лапаротомії, дуоденотомії, гастротомії, екстериторизації кровоточивої виразки, пілоропластики по типу Гейнеке–Мікулічу та дронування черевної порожнини. Проведена масивна консервативна, гемостатична та замісна терапія. Через 2 тиж хворий був виписаний зі стаціонару в задовільному стані.

На основі проведеного нами клініко-експериментального дослідження ми створили інтегральну шкалу визначення ризику виникнення рецидиву кровотечі, яку можна представити у вигляді таблиці 9.7.

Таблиця 9.7

Інтегральна оцінка ймовірності виникнення рецидиву кровотечі

Характеристика хворого	1 бал	2 бали	3 бали
Вік	Похилий	Старечий	Довгожителі
Ступінь крововтрати	Середня	Велика	Масивна
Тривалий прийом НПЗП	Ні		Так
Тривалість догоспітального періоду	До 6 год	6 год – 1 доба	1 – 2 діб
Локалізація дефекту	Передня стінка шлунка та	Антральний відділ (мала кривизна);	Тіло шлунка (мала кривизна);

	ДПК	кут шлунка; кардіальний відділ шлунка	субкардіальний відділ; задня стінка шлунка ДПК
Розмір дефекту	0,8–2 см	2–3 см	Більше 3 см
Місцевий гемостаз	FIII	FII	FI
Активність i-NOS періульцерозної ділянки	Незначна	Помірна	Виражена
Контамінація періульцерозної ділянки <i>Klebsiella pneumoniae</i> та <i>Streptococcus β-haemolyticus</i>	$10^2 - 10^3$ КУО	$10^4 - 10^5$ КУО	$10^6 - 10^7$ КУО
Динаміка рівня стабільних метаболітів NO сироватки крові на третю добу лікування	Менше 35%	35–70%	Більше 70%

Високий ризик виникнення кровотечі встановлюємо при інтегральній оцінці від 20 до 30 балів, середній ризик – при оцінці від 13 до 20 балів та низький ризик – при оцінці до 12 балів.

На підставі розробленого інтегрального показника виникнення рецидиву кровотечі нами побудована наближена аналітична залежність ймовірності виникнення рецидивів кровотечі від вказаних показників, яка дозволяє отримувати ступінь можливості виникнення рецидивних кровотеч при даному значенні інтегрального показника. Його можна представити у вигляді апроксимованої неперервної лінії графіка полінома першого ступеня (рис 9.11).

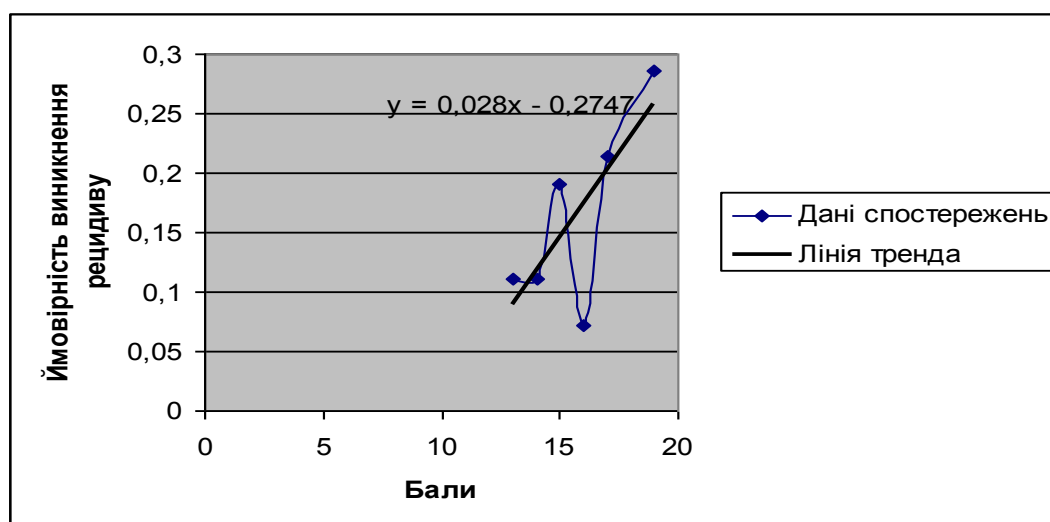


Рис. 9.11. Залежність виникнення рецидиву кровотечі від значення інтегрального показника.

Дослідженням встановлено три характерні ділянки графіку залежності ймовірності виникнення рецидиву кровотечі від величини інтегрального показника. Перша ділянка характеризується малим рівнем статистичної значущості оцінки ймовірності виникнення рецидиву кровотечі. На другій ділянці ймовірність стрімко подібно зростає при значенні параметра 12÷15 балів до $p=0,1$ і змінюється за лінійним законом, що виражається формулою

$$y = 0,028x - 0,2747$$

до значення інтегрального показника 19÷20 балів. Третя ділянка характеризується зростанням ймовірності з $p=0,27$ до $p=1$ при значенні інтегрального показника більше 24 бали. Цей факт можна пояснити тим, що даний інтегральний показник показує значні системні зміни в організмі хворого, що характеризує процеси дезадаптації які виникають в складному патофізіологічному комплексі гострої кровотечі.

На підставі проведеного комплексного багаторічного, багатоформатного дослідження удосконалену схему лікувальної тактики можна представити у вигляді рисунка 9.12.

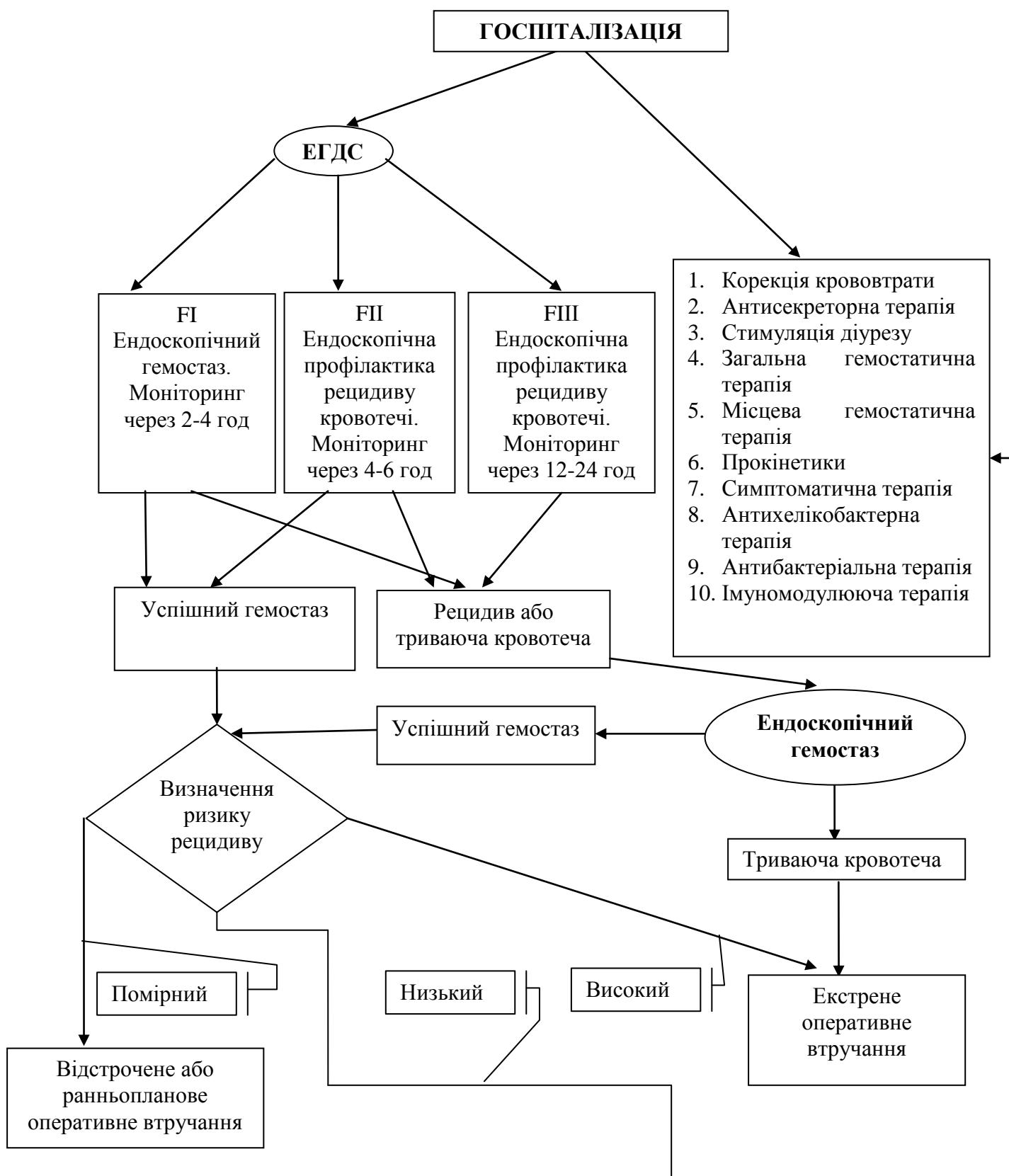


Рис. 9.12. Схема алгоритму лікувальної тактики при ШКК виразкового генезу.

Застосування розроблених нами методик у хворих основної групи дозволило досягти значних результатів: знизити кількість післяопераційних ускладнень із 27,4% в групі порівняння до 8,3%, післяопераційну летальність з 7,5 до 4,1% при сталій загальній летальності і знизити число рецидивних кровотеч до 4,2% випадків проти 10,8% в групі порівняння. Розвиток медичних технологій в умовах ринкової економіки диктує необхідність пошуку оптимального поєднання ефективності та вартості лікування, застосування якого забезпечить найрезультативніше й економічно доступне лікування пацієнтів з виразковим ШКК. Ми врахували прямі витрати на придбання медикаментозних препаратів, затрат на проведення оперативного лікування, проведення місцевого гемостазу. При оцінці враховували ціни одного з національних дистриб'юторів ліків – компанії “БАДМ” станом на 01.04.2015 р.

Встановлено значне зниження витрат як на консервативне лікування хворого так і на проведення йому оперативного втручання. Наведені результати можна представити у вигляді таблиці 9.8.

Таблиця 9.8

Результати лікування хворих основної групи та групи порівняння

Показники якості лікування хворих з ШКК виразкового генезу	Основна група (n=572)		Група порівняння (n=2183)		p
	абс.	%	абс.	%	
Кількість операцій	48	8,3	186	8,5	>0,05
Післяопераційна летальність	2	4,1	14	7,5	<0,01
Загальна летальність	32	5,6	122	5,6	>0,05
Кількість ускладнень	4	8,3	51	27,4	<0,01
Кількість рецидивних кровотеч	24	4,1	230	10,5	<0,01
Середній ліжко–день	10,3±1,2		16,9±7,1		<0,05
Витрати на консервативне лікування 1 пацієнта, грн. *	<u>4227,56</u> 5327,12		<u>5938,21</u> 7909,37		<0,01
Витрати на оперативне лікування 1 пацієнта, грн. *	<u>3502,37</u> 4128,52		<u>4950,17</u> 5853,26		<0,01

Примітка. * – у чисельнику за найменшої вартості препаратів, у знаменнику – за найбільшої.

Підсумок. На підставі проведеного аналізу клінічного матеріалу та експериментального дослідження нами удосконалена лікувальна тактика у хворих із виразковими гастродуоденальними кровотечами, що втілилась у діючі схеми лікування, переважно з застосуванням ефективних консервативних та ендоскопічних методів, які дозволяють знизити відсоток рецидивних кровотеч порівняно з групою порівняння. Нами оптимізована методика попередження та лікування рецидивної кровотечі, сформульовані та обґрунтовані показання до застосування методів оперативного лікування хворих, які складаються з органозаощадних – висічення виразки і проведення екстериторизації та радикальних операцій – резекцій шлунка за Більрот–I та Більрот–II у різних модифікаціях і пілоросберігаючої резекції шлунка.

Результати роботи висвітлені у працях:

1. Трофимов Н.В. Особенности лечебной тактики у больных с язвенными кровотечениями из верхних отделов желудочно–кишечного тракта / Н. В. Трофимов / Медицина в Кузбассе. – 2014. – № 4. – С. 24 – 28.

2. Трофімов М. В. Особливості лікування виразкової шлунково–кишкової кровотечі у вагітних / М. В. Трофімов // Клін. хірургія. – 2014. – № 6. – С. 8 – 10.

3. Трофимов Н. В. Особенности эндоскопической тактики у больных с язвенными желудочно–кишечными кровотечениями / Н. В. Трофимов // Укр. журн. малоінвазив. та ендоск. хірургії. – 2013. – № 2. – С. 61 – 62.

4. Трофімов М. В. Використання метиленового синього в лікуванні гастродуоденальних кровотеч виразкового генезу / М. В Трофімов, В. П. Кришень // Вісн. Вінниц. нац. ун–ту. – 2014. – Т. 18, ч. 2, № 1. – С. 316 – 319.

5. Трофимов Н. В. Лечение фитобезоара желудка, осложненного кровоточащей язвой / Н. В. Трофимов, Г. Э. Кузнецов, Е. А. Лихолетов // Укр. журн. малоінвазив. та ендоск. хірургії. – 2014. – № 2–3. – С. 51.

6. Лікування хворих і вагітних з виразковими шлунково–кишковими кровотечами з переважним застосуванням методів місцевого ендоскопічного

гемостазу (методичні розробки) / П. Ф. Фомін, М. В. Трофімов, С. О. Мунтян [та ін.]. – К., 2014. – 28 с.

7. Пат. 59395 Україна, МПК А61В5/145. Спосіб визначення ризику рецидиву шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу / М. В. Трофімов, В. П. Кришень; заявник і патентовласник Дніпропетр. мед. акад. – № 201203698; заявл. 18.11.10; опубл. 10.05.11. Бюл. № 9.

8. Пат. 59404 Україна, МПК А61В1/273. Спосіб лікування гастродуоденальної кровотечі виразкового генезу / М. В. Трофімов, В. П. Кришень; заявник і патентовласник Дніпропетр. мед. акад. – № 201023910; заявл. 22.11.10; опубл. 10.05.11. Бюл. № 9.

9. Пат. 59730 Україна, МПК А61В5/00. Спосіб визначення рецидиву шлунково–кишкової кровотечі / В. П. Кришень, М. В. Трофімов; заявник і патентовласник Дніпропетр. мед. акад. – № 201023700; заявл. 18.11.10; опубл. 25.05.11. Бюл. № 10.

10. Пат. 59731 Україна, МПК А61В5/00. Спосіб ендоскопічної діагностики загрози рецидиву шлунково–кишкової кровотечі / М. В. Трофімов, В. П. Кришень; заявник і патентовласник Дніпропетр. мед. акад. – № 201013701; заявл. 18.11.10; опубл. 25.05.11. Бюл. № 10.

11. Пат. 61097 Україна, МПК А61К38/08. Спосіб профілактики рецидиву гастродуоденальної кровотечі виразкового генезу / М. В. Трофімов, В. П. Кришень; заявник і патентовласник Дніпропетр. мед. акад. – № 201014582; заявл. 06.12.10; опубл. 11.07.11. Бюл. № 13.

12. Пат. 66575 Україна, МПК А61В5/00. Спосіб профілактики рецидиву кровотечі з гастродуоденальних виразок / М. В. Трофімов, В. П. Кришень; заявник і патентовласник Дніпропетр. мед. акад. – № 201107372; заявл. 14.06.11; опубл. 10.01.12. Бюл. № 1.

13. Пат. 66577 Україна, МПК А61В5/00. Спосіб лікування кровотечі з гастродуоденальних виразок / М. В. Трофімов, В. П. Кришень; заявник і патентовласник Дніпропетр. мед. акад. – № 201107436; заявл. 14.06.11; опубл. 10.01.12. Бюл. № 1.

14. Пат. 73106. Україна, МПК А61В5/00. Спосіб лікування гастродуоденальної кровотечі невиразкового генезу у вагітних / М. В. Трофімов, В. В. Михайлова, К. В. Каїра [та ін.]; заявник і патентовласник Дніпропетр. мед. акад. – № 201202619; заявл. 05.03.12; опубл. 10.09.12. Бюл. № 17.

15. Trofimov M. Condition of mucos membrane in periulcer area and endocrine system in patients suffering from hemorrhaging gastric duodenal ulcer / M. Trofimov // Acta Chirurg. Austrica. – Vol. 47 – Supplement 1. – VIII Annual meeting of Chinese college of surgeons and XIX Annual Meeting of the European Society of Surgery – Beijing/China, May 15–17, 2015. – P. 41 – 42.

16. Trofimov M. Modern methods of predicting the start of the recurrent hemorrhage / M. Trofimov, V. Kryshen // Acta Chirurgica Austrica. – Vol. 47 – Supplement 1. – VIII Annual meeting of Chinese college of surgeons and XIX Annual Meeting of the European Society of Surgery – Beijing/China, May 15–17, 2015. – P. 241.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В останні десять років спостерігається поступове зростання випадків захворювання виразковою хворобою в усіх країнах світу. В Україні частота випадків захворювань останнім часом зросла на 40% і щороку збільшується на 40–50 тис. випадків.

Поряд із цим спостерігається збільшення кількості випадків ускладнень цієї патології, а саме, частота виразкових кровотеч за останні 10 років зросла на 20%. За даними вітчизняних та закордонних авторів, спостерігається зростання числа виразкових шлунково–кишкових кровотеч від 50 до 170 випадків на 100 тис. населення (в Україні – 47,2 випадків, по Дніпропетровській області – 61,3 випадки). За даними В. В. Бойко за 2011 р. кількість кровотеч у 4 рази перебільшує кількість перфорацій. За останні 5 років, за даними МОЗ України виявлене зростання загальної летальності (46,2 – 56,1 на 100 тис. населення) і, що найголовніше, різке зростання післяопераційної летальності з 7,6 до 19,1%.

Переважає більшість авторів наголошує на досягненні стійкого гемостазу при виразкових ГДК, створенні умов для недопущення розвитку її рецидиву та прискореному загоюванню виразки переважно ендоскопічними способами.

Аналізуючи літературу, можна зробити висновок, що на теперішній час серед учених не існує єдиної обґрунтованої думки щодо причин виникнення виразкової кровотечі, а особливо її рецидиву. Існують різноманітні, під час розбіжні, погляди та уявлення щодо цього явища. Дослідження морфологічного субстрату захворювання джерела кровотечі багатьма вченими виявило виражені запальні та атрофічні зміни слизової оболонки шлунка та ДПК. Характер змін слизової оболонки різними авторами трактується неоднаково. Серед учених немає спільної позиції щодо характеру морфологічних змін слизової оболонки при виразковій ГДК. Ускладнює процес дослідження також неможливість проведення спеціальних досліджень у разі активної кровотечі, а дані, що отримані після виникнення рецидиву кровотечі, не є достатньо цінними як в клінічному, так і в

науковому плані. На нашу думку, важливе місце в патогенезі ШКК відводиться змінам судинного тонуусу періульцерозної ділянки, в регуляції якого провідну роль за сучасними даними відіграє метаболізм молекули оксиду азоту. Дослідження активності цього ферменту – NO–синтази – активно проводиться вченими з різних галузей біології та медицини, але комплексного дослідження функціонального стану і–NOS періульцерозної ділянки у хворих з виразковими ГДК в опрацьованій нами літературі не виявлено. У доступній нам літературі практично відсутні дані щодо динаміки продуктів метаболізму NO–стабільних метаболітів NO у хворих із ГДК виразкового генезу. Крім того, даних щодо наявності та функціонування різних видів мікроорганізмів на слизовій оболонці періульцерозної зони та їх ролі у розвитку рецидиву виразкової кровотечі в літературі знайдено обмаль. Останнім часом у світі проявляється зацікавленість до досліджень стану імунної системи організму при різних захворюваннях, в тому числі і при ШКК виразкової етіології. В існуючих наукових працях не проводилось ґрунтового дослідження функціонального стану імунної системи у хворих із виразковими ШКК та її зв'язку з основними клінічними та ендоскопічними показниками, даними спеціальних досліджень.

У наукових працях останніх років відсутній комплексний аналіз основних показників ендокринної системи при розвитку ЖКК: функціонального стану симпато–адреналової системи (катехоламінів та їх метаболітів) і, що найголовніше, гормонів дифузної ендокринної системи верхніх відділів травного тракту, головним з яких є серотонін. У літературі, що була нами проаналізована, є ціла низка публікацій щодо динаміки рівня серотоніну та катехоламінів в патогенезі виразкової хвороби шлунка та ДПК. Але відомості щодо цих показників при розвитку виразкової кровотечі, особливо рецидиву кровотечі, і в комплексі з даними щодо метаболізму оксиду азоту та активності і–NOS періульцерозної ділянки, характеру її мікробного обсіменіння в доступній нам літературі відсутні.

Відсутність чіткої картини патогенезу виразкової ГДК спонукало нас до подальшого поглибленого дослідження причин виникнення та розвитку

рецидивної кровотечі цього захворювання з метою розробки чіткого, патогенетично обґрунтованого алгоритму лікування цих хворих залежно від даних клінічного обстеження, характеристик ендоскопічних показників, варіанту перебігу захворювання, характеру супутньої патології.

Всі досліджувані хворі з ГДК виразкового генезу при надходженні в клініку були комплексно обстежені. Окрім загального клінічного виконувались лабораторні дослідження: біохімічні дослідження з визначенням рівня загального білірубіну та його фракцій, загального білка сироватки крові, глюкози крові, рівня активності амінотрансферази сироватки крові, рівня сечовини, азоту сечовини, креатиніну сироватки крові, електролітного складу сироватки крові, показників згортання крові та визначення імунного статусу організму хворого. При надходженні хворого до стаціонару лабораторне обстеження починалось із визначення дефіциту циркулюючої крові (ДЦК), загального клінічного аналізу крові, сечі, визначення групи крові та Rh-фактору хворого. Визначення ДЦК проводилось за формулою Moore, в основі якої лежить визначення гематокриту та густини крові хворого з урахуванням показників клінічного аналізу крові.

При надходженні до стаціонару та на третю добу лікування досліджуваним хворим проводилася ЕГДС з визначенням локалізації, розміру джерела кровотечі, стану ендоскопічного місцевого гемостазу, наявності супутніх уражень верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, проводилися заходи місцевого ендоскопічного гемостазу при активній кровотечі або ендоскопічної профілактики виникнення рецидивної кровотечі в разі нестійкого місцевого гемостазу. Ендоскопічний моніторинг проводився через 2–4 год при активній кровотечі або через 4–6 год при нестійкому місцевому гемостазі за схемою П. Д. Фоміна та співавторів. На третю добу хворим проводилося контрольне ЕГДС з узяттям біопсії слизової оболонки в кардіальному відділі шлунка, по великій кривизні, в ділянці кута шлунка, в антральному відділі та ДПК за схемою з подальшим гістологічним дослідженням, визначенням запалення (ступеня) та атрофії (стадії) слизової оболонки. Цей строк обраний, виходячи з даних багаторічного спостереження за динамікою перебігу патологічного процесу у хворих на

виразкову кровотечу. Також додатково проводився відбір біоптатів періульцерозної зони для подальшого гістологічного, мікробіологічного і спеціального імуногістохімічного дослідження з визначенням активності і-NOS. Додатково в біоптатах слизової оболонки антрального відділу шлунка та ДПК проводилося імуногістохімічне дослідження стану популяції G-клітин. Крім того, проводилось визначення показників обсіменіння слизової оболонки шлунка мікроорганізмами типу *H. pylori*.

При надходженні хворого та третю добу лікування брали кров з периферійної вени для дослідження рівня стабільних метаболітів оксиду азоту, рівня катехоламінів, тирозину, серотоніну та визначення загальних показників гуморального та клітинного імунітету.

Статистична обробка отриманого клінічного матеріалу проводилась із використанням параметричного методу для кількісних ознак (обчислювали середнє арифметичне (M), середню помилку середнього арифметичного (m), вірогідність розбіжності середніх розмірів (p) за Ст'юдентом, коефіцієнт кореляції Спірмена (r)), методів непараметричної статистики (метод заснований на розподілі χ^2 , ймовірність виникнення події (P)). Статистична обробка матеріалів дослідження проводилась з використанням методів біометричного аналізу, реалізованих в пакетах ліцензійних програм Excel-2003® (серійний № GWH28-DGCMR-P6RC4-6J4MT-3HFDY) і STATISTICA 6.1 (серійний № AGAR 909 E415822 FA).

Для досягнення поставленої мети нами обстежено та проаналізовано результати лікування 2755 хворих, які в ургентному порядку були госпіталізовані до спеціалізованого відділення гострих шлунково-кишкових кровотеч. Клінічного об'єднання швидкої медичної допомоги м. Дніпропетровська. Власні спостереження склали групу зі 572 хворих, яким лікування проводилося за оновленою діагностично-лікувальною схемою (дослідна група 20,8% від загального числа спостережень). Решту 2183 випадки (група порівняння) склали дані ретроспективного аналізу історій хвороб за 2007 – 2011 рр. Чоловіки склали 1822 (66,1%) випадків захворювання, жінки – 933 (33,9%). Середній вік

хворих складав 56,8 років – найстаршому було 97 років, наймолодшому 18. Залежно від ступеня крововтрати, згідно з класифікацією Американської колегії хірургів (P. L. Marino, 1998), яка використовується у Клінічному об'єднанні швидкої медичної допомоги м. Дніпропетровська, хворі були розподілені наступним чином:

1. Мала крововтрата – дефіцит циркулюючої крові 0,5 – 10% – 1252 (45,4%) хворих.
2. Середня крововтрата – дефіцит циркулюючої крові 11– 20% – 472 (17,1%) хворий.
3. Велика крововтрата – дефіцит циркулюючої крові 21– 40% – 481 (17,5%) хворих.
4. Масивна крововтрата – дефіцит циркулюючої крові 41–70% – 550 (20%) хворих.

У ході дослідження встановлено, що в останні роки спостерігається стала тенденція до зростання числа випадків захворювання, особливо на кровоточиву виразку шлунка, зі 143 (19,5%) випадків у 2007 р. до 170 (23,2%) випадків у 2011 р. Середня кількість хворих із виразковими ГДК, що перебували на лікуванні в клініці, складає $(436,6 \pm 158)$ випадків захворювання на рік – 63,5% від загальної кількості кровотеч із верхніх відділів ШКТ. Звертає на себе увагу зростання загального віку хворих, що найбільше виражено в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка – кількість хворих похилого і старечого віку сягає 79,7% спостережень.

Найбільша кількість хворих із виразковими ГДК надходить до хірургічного стаціонару в період від 12 год до 1 доби після початку захворювання і складає 633 (29%) випадки, що можна пояснити зменшенням маніфестації клінічних симптомів у динаміці з роками – зростанням числа пацієнтів з клінічними проявами ГДК у вигляді мелени з 259 (56,2%) хворих у 2007 р. до 309 (67,5%) у 2011 р. зі зменшенням числа пацієнтів із маніфестною клінікою (блювота кров'ю яскраво–червоного кольору) до 17,9% спостережень.

При аналізі анамнестичних даних встановлено, що з роками збільшується частка пацієнтів із вперше виявленою виразковою кровотечею з 247 (53,6%) хворих у 2007 р. і 325 (71%) випадків у 2011 р. Це свідчить про більш агресивний перебіг виразкової хвороби з роками.

Аналізуючи динаміку захворюваності помісячно, можна виявити повну відсутність циклічності у динаміці захворюваності на кровоточиву гастродуоденальну виразку, що особливо виражено в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка. Замість очікуваного збільшення захворюваності в весняно–осінній період, спостерігається підвищення захворюваності влітку: липні та серпні до 26,5 і 11,8% випадків відповідно. При цьому зниження числа випадків захворювання відбувається саме в весняний період – березні та травні – до 5 (3,5%) та 5 (4,1%) випадків відповідно. Певна сезонність у перебігу захворювання виявлена тільки у хворих на кровоточиву виразку ДПК: сплеск виникнення рецидивних кровотеч у цій групі хворих припадає на липень–вересень, коли спостерігається загальне підвищення їх числа. У ці пори року фіксується збільшення випадків із тяжким перебігом захворювання, великим об'ємом крововтрати, ендоскопічною картиною нестабільного місцевого гемостазу. Найбільше число випадків застосування оперативного втручання приходилося саме на ці пори року.

Виявлено неухильне зростання тяжких форм крововтрати в динаміці з роками – 30,4% випадків у 2007 р. до 39,7% спостережень у 2011 р., особливо у пацієнтів похилого і старечого віку ($p < 0,05$).

Перебіг основного захворювання у 1361 (62,3%) випадку був обтяжений супутньою патологією, серед якої можна виділити 35 нозологічних форм. Серед супутньої патології провідне місце посідає патологія серцево–судинної системи (ІХС, ГІМ, фібриляція передсердь, ГПМК) – 971 (71,3%) випадок, що значно обтяжує перебіг захворювання та робить неможливим проведення хворим оперативної зупинки кровотечі.

Перебіг захворювання в 230 (10,5%) випадках обтяжується розвитком повторної кровотечі з тенденцією до зростання в динаміці, що особливо виражене

в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка – з 40 (10,3%) спостережень у 2007 р. і до 66 (14,4%) пацієнтів у 2011 р. Цікавим є факт зсуву строків виникнення рецидивної кровотечі з терміну від 4 до 6 год після надходження до стаціонару (22,6% випадків) на початку спостереження на строк 2–5 діб в кінцеві роки (66,6% спостережень), що можна пояснити застосуванням методів місцевого ендоскопічного гемостазу та сучасних інгібіторів протонної помпи.

При аналізі ендоскопічної картини виявлено, що найчастішою ділянкою локалізації кровоточивого дефекту в хворих на виразку шлунка є тіло шлунка по малій кривизні (26,8%), а в групі хворих на кровоточиву виразку ДПК у більшості спостережень (39,2%) джерело кровотечі розташоване на її задній стінці. Найтяжчий перебіг захворювання спостерігається при даному розташуванні кровоточивих дефектів – частка випадків із тяжкими ступенями крововтрати при даній локалізації джерела кровотечі сягає 47,9% спостережень

Нами було проведено детальний аналіз розмірів кровоточивих дефектів. Визначений значний діапазон розмірів виразок – від 0,5 см до 5 см і більше. Найпоширенішою є розмір дефекту від 0,8 см до 1 см, що зустрічається в 677 (31%) пацієнтів. У динаміці з роками спостерігається зростання числа великих та велетенських дефектів (3–5 см і більше) особливо в хворих чоловічої статі похилого і старечого віку – до 15,6% спостережень ($p < 0,05$), що можна розцінювати як посилений розвиток атрофічних процесів у слизовій оболонці верхніх відділів шлунково–кишкового тракту, особливо на тлі застосування НПЗП.

Нами проведений аналіз ендоскопічних характеристик джерела кровотечі залежно від стану ендоскопічного місцевого гемостазу за класифікацією Forrest. За нашими даними, ендоскопічна картина активної струменевої кровотечі (F1a) була виявлена в 199 (9,1%) випадках, підтікання крові виявлено в 87 (4%) випадках. Явища нестійкого місцевого гемостазу з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі розподілилися наступним чином: дефекти, прикриті згустком, – 689 (31,6%) випадків; в зоні дефекту спостерігалась тромбована судина у 792 (36,3%) випадках. Дрібні тромбовані судини в дні дефекту виявлені

у 192 (8,8%) хворих і дефект, вкритий фібрином, виявлений у 224 (10,3%) випадках. Звертає на себе увагу різке зростання числа випадків активної кровотечі (FIIa та FIIb) з 19 (4,1%) випадків у 2007 році до 28 (7,2%) хворих у 2010 та 147 (32,1%) спостережень у 2011, а в пацієнтів похилого і старечого віку дана ендоскопічна картина сягає 40,7% спостережень ($p < 0,01$). Наші дані свідчать про найбільшу небезпеку виникнення рецидивних кровотеч у випадках, коли первинна ендоскопічна картина представлена активною кровотечею, підтіканням крові з-під згустку, що можна пояснити обмеженістю візуалізації джерела кровотечі і неможливістю застосувати ефективні засоби місцевого ендоскопічного гемостазу.

При аналізі зв'язку картини місцевого ендоскопічного гемостазу та супутньої патології виявлено, що у випадках активної струменевої кровотечі найпоширенішим супутнім захворюванням (71,3%) є ішемічна хвороба серця та цукровий діабет (30,1%).

Наведені дані свідчать про те, що розвиток виразкової кровотечі є арозією судини слизової оболонки травного тракту на тлі а складного рецидивуючого деструктивно-запального виразкового процесу. Це спонукало нас до поглибленого дослідження хворих із метою визначення морфологічного субстрату захворювання.

Гістологічна картина тіла шлунка складалась із незначних змін структури слизової оболонки при малій та середній крововтраті, але при тяжких ступенях крововтрати, активній кровотечі, дефектах розміром 2–3 см і більше запалення IV ступеня та атрофія III стадії слизової оболонки виявлені в хворих на кровоточиву виразку шлунка: у 69,2% пацієнтів та 42,9% хворих на кровоточиву виразку ДПК ($r=0,9$). При розвитку рецидивної кровотечі в усіх групах хворих у слизовій тіла шлунка виявлено запалення IV ступеня. Цей факт можна пояснити тим, що при виражених запальних змінах слизової оболонки спостерігається вазодилатація, посилення проникності судин, посилення її кровопостачання, що й призводить до збільшення випадків активної струменевої кровотечі та нестійкого місцевого ендоскопічного гемостазу.

При дослідженні гістологічної структури антрального відділу шлунка спостерігається така активність запальних та атрофічних процесів, яка значно перевищує активність цих процесів у слизовій оболонці тіла шлунка, особливо в хворих на кровоточиву виразку ДПК. Запалення IV ступеня слизової оболонки антрального відділу шлунка спостерігається у 72,7% хворих, а атрофічні зміни виявлені у 43,6% випадках, а при тяжкій крововтраті, активній струменевій кровотечі запалення IV ступеня виявлене в 82% пацієнтів ($r=0,9$).

Кількісне імуногістохімічне дослідження стану популяції G-клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка дозволило виявити гіперплазію G-клітин I ступеня у 43,3% випадків у пацієнтів із кровоточивою виразкою шлунка та 43,6% у хворих на кровоточиву виразку ДПК, в решти хворих спостерігався нормальний стан G-клітин. При розвитку рецидивної кровотечі у 80% хворих спостерігалась гіперплазія I ступеня G-клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка. У разі ендоскопічної картини активної кровотечі, дефектів розміром 2–3 см і більше гіперплазія G-клітин I ступеня виявлена у 63,6% хворих. Наявність гіперплазії G-клітин співпадає з тяжким перебігом захворювання, великою крововтратою, високим ризиком розвитку рецидивної кровотечі, уповільнення загоювання дефекту. Крім того, наявність гіперплазії G-клітин, за загальновідомими даними, свідчить про системний характер захворювання.

Проведені дослідження дозволяють зробити висновок, що в більшості хворих на кровоточиву гастродуоденальну виразку розвиваються системні структурні патологічні зміни запального та атрофічного характеру слизової оболонки шлунка, причому найбільші зміни відбуваються в слизовій оболонці антрального відділу шлунка.

При дослідженні гістологічної структури слизової оболонки ДПК виявлено корелятивний зв'язок між парціальною атрофією кишкових ворсин та лімфоплазмоцитарною інфільтрацією слизової оболонки з утворенням лімфоїдних фолікулів, яка при активній кровотечі в хворих з кровоточивою дуоденальною виразкою сягає 80%.

У 94,9% досліджуваних хворих спостерігається обсіменіння слизової оболонки шлунка мікроорганізмами типу *Helicobacter pylori*. При ендоскопічній картині нестійкого місцевого гемостазу та виникненні рецидивної кровотечі обсіменіння слизової оболонки шлунка мікроорганізмами типу *Helicobacter pylori* виявлено у 100% хворих.

Нами було проведено мікробіологічне обстеження біоптатів періульцерозної ділянки слизової оболонки шлунка та ДПК, яке виявило значний мікробний поліморфізм. Дані свідчать, що спостерігається масивне обсіменіння ділянки розриву не тільки умовно–патогенною та сапрофітною з домінуванням *Streptococcus β-haemoliticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus*, *Micrococcus* та грибів типу *Candida albicans*. Спостерігається переважаюче обсіменіння періульцерозної ділянки мікроорганізмами типу *Streptococcus β-haemoliticus*, *Klebsiella pneumoniae* в разі тяжких ступеней крововтрати, активної струменевої кровотечі, запальних змін слизової оболонки антрального відділу шлунка і сягає 53,8% та 46,2% пацієнтів із кровоточивою дуоденальною виразкою. Високий ризик рецидиву кровотечі, як ми визначили, відбувається якщо рівень мікроорганізмів типу *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus β-haemoliticus* у пробах біоптатів тканин слизової оболонки шлунка та ДПК становить більше 10^6 – 10^7 КУО відповідно, низький ризик рецидиву кровотечі, якщо обсіменіння мікроорганізмами типу *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus β-haemoliticus* у пробах біоптатів цих же тканин, сягає 10^4 – 10^5 КУО відповідно, або відсутність рецидиву кровотечі, якщо концентрація мікроорганізмів типу *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus β-haemoliticus* у цих пробах дорівнює 10^2 – 10^3 КУО відповідно.

Визначення ризику виникнення рецидивної кровотечі при кровоточивій виразці шлунка та ДПК знайшло своє відображення в Деклараційному патенті України №59731 від 25.05.2011 “Спосіб ендоскопічної діагностики загрози рецидиву шлунково–кишкової кровотечі”.

Нами проведено дослідження чутливості виділених мікроорганізмів до основних груп антибіотиків, результатами якого можна обґрунтувати антибіотикопрфілактику та включення антибіотиків у лікування цієї категорії хворих. Спостерігається чутливість цих мікроорганізмів до препаратів цефалоспоринової ланки третього покоління та фторхінолонів.

Для осмислення патогенетичного механізму розвитку рецидивної кровотечі, враховуючи активність запальних змін в слизовій оболонці шлунка та ДПК, цікавим є дослідження основного прозапального ферменту лімфоцитарно–плазмоцитарної ланки імунної відповіді – індукцибельної NO–синтази – саме в періульцерозній ділянці.

Встановлено підвищену активність і–NOS періульцерозної ділянки в усіх хворих на кровоточиву виразку шлунка та ДПК, тоді як у хворих на кровоточиву виразку шлунка величина досліджуваного показника складає – 54,6% випадки, а в групі хворих на кровоточиву виразку ДПК виражена активність і–NOS слизової оболонки навколо джерела кровотечі виявлена в 41% спостережень. У випадках активної струменевої кровотечі, тяжких ступенях крововтрати, виражених запально–атрофічних змінах слизової оболонки, обсіменінні періульцерозної ділянки мікроорганізмами типу *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus β–haemoliticus*, дефектах величиною 2–3 см і більше кількість пацієнтів із вираженою активністю і–NOS сягає 66,7% випадків при кровоточивій виразці шлунка і 88,9% спостережень при кровоточивій виразці ДПК. Визначення ризику виникнення рецидивної кровотечі при кровоточивій виразці шлунка та ДПК знайшло своє відображення в Деклараційному патенті України № 01023700 від 25.05.11 “Спосіб визначення рецидиву шлунково–кишкової кровотечі”.

Нами проведено дослідження динаміки серотоніну сироватки крові в хворих основної групи при надходженні хворого до стаціонару та на третю добу лікування. Встановлено зростання рівня досліджуваного показника в хворих основної групи, особливо в хворих на кровоточиву виразку шлунка, який складає в разі тяжких ступенів крововтрати від $0,031 \pm 0,01$ мкмоль/л до $4,3 \pm 4,8$ мкмоль/л ($p < 0,01$), а при активній кровотечі – $0,35 \pm 0,02$ мкмоль/л при надходженні хворого

до стаціонару і $8,65$ мкмоль/л ($p < 0,01$) та при обсіменінні періульцерозної ділянки мікроорганізмами типу *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus* β -haemolyticus від $0,34 \pm 0,01$ мкмоль/л до $10,42 \pm 1,08$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Але найбільше зростання рівня серотоніну встановлено в випадках вираженої активності і-NOS та виникненні рецидивної кровотечі – від $0,05 \pm 0,03$ мкмоль/л та $0,42 \pm 0,6$ мкмоль/л при надходженні до стаціонару до $22,67 \pm 5,12$ мкмоль/л і $9,2 \pm 3,6$ мкмоль/л ($p < 0,01$) на третю добу лікування.

Нами було ухвалено рішення про дослідження стану динаміки стабільних метаболітів оксиду азоту сироватки крові. Цей показник, за даними багатьох вітчизняних та закордонних авторів, чітко корелює з рівнем активності і-NOS, та його дослідження можна виконати протягом 12 год без залучення складної апаратури в умовах будь-якої лікувальної установи. Стабільні метаболіти оксиду є продуктом метаболізму молекули NO, яка є дуже нестійкою і розкладається протягом декількох секунд, але призводить до значного вазодилатаційного ефекту. Ізольоване дослідження динаміки тільки стабільних метаболітів NO не дає можливості повною мірою відобразити всю патогенетичну картину за відсутності даних про пресорну ланку. Встановлено зростання рівня стабільних метаболітів NO та рівня катехоламінів у хворих основної групи. Особливо це зростання було виражене в разі тяжкого перебігу захворювання, і при виникненні рецидивної кровотечі сягає відповідно від $(8,67 \pm 2,6)$ до $(19,98 \pm 5,19)$ ($p < 0,01$) та від $(43,3 \pm 5,4)$ до $(68,2 \pm 8,6)$ нмоль/л відповідно в хворих на кровоточиву виразку шлунка. У хворих на кровоточиву виразку ДПК ці показники не такі значущі, але виявлений високий вихідний рівень стабільних метаболітів NO та адреналіну. Нами ще раз підтверджено кореляційний зв'язок між рівнем активності і-NOS періульцерозної ділянки та динамікою стабільних метаболітів NO сироватки крові. При вираженій активності і-NOS періульцерозної ділянки виявлене зростання досліджуваного показника від $(6,66 \pm 1,3)$ до $(10,3 \pm 2,2)$ нмоль/мл ($p < 0,01$) ($r = 0,9$).

Нами розроблений технічно нескладний, дешевий за витратами і ефективний спосіб визначення ризику рецидиву шлунково-кишкової кровотечі

виразкового генезу (пат. України на корисну модель 59395), що полягає у визначенні рівня стабільних метаболітів NO сироватки крові і який можна застосувати у якості скринінгового навіть в умовах районної лікарні.

Дані проведеного дослідження дозволяють зробити висновок про перебіг виразкової ГДК на фоні імунодепресивного стану хворих, що особливо проявляється в різкому зниженні показників секреторного IgA, який формує імунну відповідь на слизових оболонках шлунково–кишкового тракту до $(1,48 \pm 0,15)$ г/л ($p < 0,01$). У пацієнтів із тяжкими ступенями крововтрати спостерігається різке падіння показника IgA до $(1,92 \pm 0,45)$ г/л ($p < 0,01$) та коливання показників IgM та IgG на нижній границі фізіологічних значень. Падіння показників секреторної ланки спостерігається при виразках, величина яких 2–3 см і більше і складає на третю добу лікування $(0,9 \pm 0,2)$ г/л ($p < 0,01$). При ендоскопічній картині активної струменевої кровотечі встановлено зниження рівня IgA до $(1,78 \pm 0,6)$ г/л ($p < 0,01$). Найбільше порушення секреторної ланки гуморального імунітету спостерігається в випадках виникнення рецидивних кровотеч, при масивному обсіменінні періульцерозної ділянки розриву умовно–патогенними та патогенними мікроорганізмами типу *Streptococcus β-haemoliticus* та *Klebsiella pneumoniae* і складає на третю добу лікування до $(1,1 \pm 0,6)$ г/л ($p < 0,01$). У цих випадках спостерігається високий рівень IgM – $(15,0 \pm 1,39)$ г/л ($p < 0,01$), що можна розцінювати як прояв автоімунних процесів. Про автоімунізацію організму хворого на СМВ свідчить високий рівень IgM у випадках гіперплазії G–клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка, виражених запальних процесів в антральному відділі шлунка, явищ кишкової метаплазії в слизовій оболонці тіла шлунка, лімфоплазмоцитарній інфільтрації слизової оболонки ДПК. Цікавим є факт значного пригнічення місцевого секреторного імунітету в разі вираженої активності i–NOS періульцерозної ділянки – $(0,8 \pm 0,2)$ г/л ($p < 0,01$) зі збереженням його на рівні до $(1,02 \pm 0,4)$ г/л ($p > 0,05$) на третю добу лікування. Наведені зміни імунного статусу при зростанні активності запальних процесів у слизовій оболонці шлунка можна розцінити як автоімунний компонент хронічного гастриту, що підтверджується даними літератури (Г. В. Дзяк, Є. А.

Коваль, В. Є. Казмирчук, Л. В. Ковальчук, В. Є. Кудрявцева, Ю. А. Гайдар) та даними наших попередніх досліджень (В. П. Кришень, М. В. Трофімов).

Дослідження клітинної ланки імунної системи дозволяє зробити висновки про імунодефіцитний фон хворих із виразковими ГДК з явищами автоімунізації. Про це свідчить загальна лімфопенія цих хворих, яка зумовлена падінням загального числа Т-клітин і зростанні популяції В-клітин до $(22,5 \pm 9,1)\%$ ($p_k < 0,05$). Всі ці зміни особливо виражені у випадках тяжкого ступеня крововтрати, виникнення рецидивної кровотечі, активної кровотечі, виразкових дефектах значних розмірів. Падіння загальної популяції Т-клітин при зростанні популяції В-клітин до $(56,0 \pm 4,2)\%$ ($p_T < 0,01$, $p_k < 0,01$) та НК-клітин з $(26,2 \pm 4,8)$ до $(38,1 \pm 2,7)\%$ ($p_T < 0,01$, $p_k < 0,01$) спостерігається при вираженій активності і-NOS періульцерозної ділянки, виражених атрофічних та запальних процесах в слизовій оболонці шлунка, при гіперплазії G-клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка. При обсіменінні періульцерозної ділянки мікроорганізмами типу *Streptococcus* β -haemoliticus та *Klebsiella pneumoniae* спостерігається низький рівень загальної популяції Т-клітин та підвищення субпопуляції Т-хелперів від $(30,3 \pm 1,1)$ до $(37,3 \pm 2,8)\%$ ($p_T < 0,05$, $p_k < 0,01$) і значення показника субпопуляції Т-супресорів у межах норми при зростанні популяції В-клітин до $(19,6 \pm 1,2)$ до $(27,0 \pm 2,8)\%$ ($p_T < 0,01$, $p_k < 0,01$). Рівень НК-клітин зростає при тяжких формах крововтрати, виникненні рецидиву кровотечі, дефектах розміром 2–3 см і більше до $64,3 \pm 4,3\%$ ($p_T < 0,01$, $p_k < 0,01$), а у випадках активної кровотечі та обсіменінні слизової оболонки ділянки розриву мікроорганізмами типу *Streptococcus* β -haemoliticus та *Klebsiella pneumoniae* до $(19,0 \pm 5,1)\%$ ($p_T < 0,01$, $p_k < 0,01$). Стан імунної системи при вказаних змінах слизової оболонки шлунка та, що найголовніше, періульцерозної ділянки підтверджує наші дані щодо системності змін в організмі хворого з виразковою ГДК.

Найбільша імунодепресія виявлена нами в хворих, яким було виконано резекційне оперативне втручання – падіння рівня IgA з $(1,2 \pm 0,18)$ до $(0,8 \pm 0,15)\%$ ($p_T > 0,05$, $p_k < 0,01$). Установлено загальне зниження як субпопуляції Т-

хелперів, так і субпопуляції T–супресорів при зниженні рівня В–клітин та NK–клітин до $(12,3 \pm 3,9)$ та $(11,2 \pm 6,8)\%$ ($p_I < 0,01$, $p_K < 0,01$). Цей факт можна пояснити тим, що виконання резекційної операції супроводжується значною операційною травмою та крововтратою при проведенні втручання. Органозаощадне втручання не супроводжується значною операційною травмою та проводиться на тлі компенсації крововтрати і не призводить до таких нищівних змін системи захисту.

Але для комплексного вирішення поставлених задач неможливо обмежитись суто клінічними дослідженнями. Наприклад, глибоке спеціальне дослідження субстрату джерела кровотечі в момент активної триваючої кровотечі, як і дослідження деяких інтимних механізмів розвитку рецидиву кровотечі, виконати в клінічних умовах просто неможливо. Тому для вирішення поставлених у науковій роботі задач ми виконали експериментальне дослідження. Нашою метою було формування у піддослідних тварин гострої та хронічної медикаментозної і стресової кровоточивої виразки з подальшим дослідженням морфологічного субстрату джерела кровотечі і стану функціональних систем організму тварини. Формування медикаментозної кровоточивої виразки призводить до значних патофізіологічних змін в організмі піддослідної тварини. При патоморфологічному дослідженні виразкового субстрату спостерігається відторгнення мас некротизованого епітелію з фібринними нашаруваннями, скупченнями солянокислого гематину, порушенням структури епітелію трубчастих залоз, інфільтрацією періульцерозної ділянки клітинними елементами. Пошкодження проникають у підслизовий шар стінки шлунка. У зоні некрозу спостерігається набряк строми, скупчення клітинних елементів і значна дилатація судин підслизового шару. Фіксується значне зростання показника середнього виразкового ступеня від $(3,0 \pm 0,4)$ до $(3,3 \pm 0,4)$ бали та виразкового індексу від 2,7 до 2,97%. Відбувається різке зростання активності і–NOS періульцерозної ділянки в означених випадках – і становить відповідно 50 та 70% досліджуваних тварин із вираженою активністю вказаного ферменту в слизовій оболонці навколо джерела кровотечі. У тварин із формуванням хронічних кровоточивих виразок виявлене зростання активності і–NOS не тільки в періульцерозній ділянці, а й у

гладенькій мускулатурі судин підслизового сплетіння, що не спостерігається при формуванні гострої кровоточивої виразки. У тварин з хронічною медикаментозною кровоточивою виразкою виявлене значне зростання рівня стабільних метаболітів NO сироватки крові порівняно з попередніми групами експериментальних тварин: $(45,9 \pm 4,3)$ нмоль/мл при рівні цього показника в групі інтактних щурів $(3,7 \pm 0,9)$ нмоль/мл ($p < 0,01$). Виявлено корелятивний зв'язок між рівнем активності і-NOS періульцерозної ділянки та рівнем стабільних NO сироватки крові від $(11,7 \pm 2,5)$ нмоль/мл при формуванні гострої стресової кровоточивої виразки до $(56,8 \pm 5,4)$ нмоль/мл при моделюванні хронічної стресової кровоточивої виразки, що зайвий раз підтверджує дані наших клінічних досліджень.

На підставі проведеного аналізу клінічного матеріалу, даних ендоскопічного, морфологічного, імуногістохімічного, мікробіологічного, імунологічного, спектрофлуориметричного досліджень та результатів експерименту нами розроблені принципи хірургічної тактики при виразкових ГДК, що лягли в основу діагностично-лікувальних алгоритмів. Усі хворі досліджуваної групи з підозрою на шлунково-кишкову кровотечу з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту були негайно госпіталізовані в хірургічний стаціонар. Транспортування хворих із ГДК проводиться тільки у положенні лежачи. Хворим призначався суворий постільний режим, на ділянку епігастрію місцево призначався холод (міхур із льодом або холодною водою), перорально вводили холодний розчин 5% амінокапронової кислоти.

У приймальному відділенні стаціонару при первинному огляді хворого з підозрою на ГДК проводяться термінові загально-клінічні дослідження: загальний аналіз крові з дослідженням гематокриту, сечі, біохімічне дослідження крові, коагулограма. Розраховуємо об'єм крововтрати (мл) або дефіцит ОЦК за формулою Moore та встановлюємо ступінь крововтрати за класифікацією Американської колегії хірургів (P. L. Marino, 1998 р.).

Після госпіталізації хворим протягом 15 хвилин проводиться ЕГДС для встановлення джерела кровотечі, визначення стану місцевого ендоскопічного

гемостазу та проведення заходів ендоскопічної зупинки кровотечі або профілактики виникнення рецидиву кровотечі.

Показанням до виконання екстреної ЕГДС є підозра на наявність кровотечі з верхніх відділів травного тракту (блювота кров'ю або “кавовою гущиною”, maelena). Залежно від тяжкості стану всі хворі розподіляються на три групи, що має важливе клінічне значення для подальшої лікувальної тактики:

I група – пацієнти з достовірними ознаками активної триваючої кровотечі (блювота кров'ю яскраво–червоного кольору, стрімке падіння артеріального тиску, рідкий кал чорного кольору);

II група – хворі без ознак триваючої кровотечі, але з явищами вираженої післягеморагічної анемії, геморагічного шоку з порушенням вітальних функцій;

III група – хворі з ознаками кровотечі, що відбулася, в анамнезі та з нетяжкими явищами післягеморагічної анемії.

Хворим I групи ЕГДС проводиться в умовах операційної з метою можливого швидкого виконання оперативного втручання за відсутності ефекту від застосування ендоскопічних методів гемостазу.

Хворим II групи дослідження та ендоскопічні заходи проводять в умовах реанімаційної зали в присутності анестезіолога. При зупиненій кровотечі і загальному тяжкому стані хворого, зумовленому наявністю тяжкої супутньої патології, ендоскопічне дослідження проводиться в умовах реанімаційного відділення.

Хворим III групи дослідження проводиться в спеціальних умовах оглядового кабінету ендоскопічного відділення. При наданні допомоги таким хворим чітка організація роботи є надзвичайно важливою.

Протипоказаннями до виконання ендоскопічного дослідження вважаються ознаки профузної кровотечі у хворих I групи, яким необхідно проводити оперативне втручання екстреного характеру з метою зупинки кровотечі. При нестабільній гемодинаміці (АТ менше 90 мм рт. ст.) у пацієнта без клінічних ознак кровотечі, що триває, обстеження можна виконувати після її стабілізації на фоні інфузійної терапії. Якщо при ЕГДС в шлунку виявляли значну кількість

кров'яних згустків, ендоскоп витягали і промивали шлунок великим об'ємом холодної води з амінокапроною кислотою до чистої води.

При оцінці ендоскопічної картини джерела кровотечі ми використовували класифікацію активності кровотечі за Forrest J.A.H.

При ендоскопічній картині активної кровотечі (Forrest I) проводимо ендоскопічну тимчасову або остаточну зупинку кровотечі.

При остаточній зупинці кровотечі проводимо ендоскопічний моніторинг контролю гемостазу через 2–4 години.

Тимчасова зупинка кровотечі дає можливість підготувати хворих, що знаходяться в тяжкому стані, до відстроченого оперативного втручання.

Неефективність методів ендоскопічного гемостазу є показанням до проведення екстреного оперативного втручання.

При зупиненій кровотечі з високим ризиком виникнення її рецидиву (Forrest II) проводиться ендоскопічна профілактика виникнення рецидиву, комплекс консервативної терапії з ендоскопічним моніторингом через 4–6 годин.

При низькому ризику виникнення рецидивної кровотечі (Forrest IIc) проводять вищезазначені заходи і виконують контроль ендоскопічного гемостазу через 12–24 год. У разі відсутності ендоскопічних стигматів кровотечі, але при наявності кровотечі в анамнезі контроль гемостазу проводять також через 12–24 год.

Нами розроблений метод лікування гастродуоденальної кровотечі виразкового генезу (пат. України на корисну модель 59404). При ендоскопічній зупинці активної кровотечі проводиться електрокоагуляція джерела кровотечі монополярним електродом та ін'єкція 0,9% розчину хлориду натрію у кількості 10–40 мл безпосередньо під виразковий субстрат слизової оболонки шлунка та ДПК з додатковим введенням 10% розчину терліпресину ацетату у кількості 4–6 мл, який є синтетичним аналогом вазопресину, природного гормону задньої долі гіпофізу. При його ферментативному розщепленні відбувається виражений вазоконстриктивний ефект, що приводить до зменшення кровонаповнення періульцерозної зони і припинення кровотечі. Але вказаний спосіб не є

патогенетично обґрунтованим, тому що дія терліпресину обмежується лише вазоконстрикторним ефектом. Згідно з нашими даними, що наведені в попередніх розділах, джерелом вазодилатації та кровонаповнення періульцерозної зони є виражена активність і-NOS вказаної ділянки. Тому без впливу на цю важливу ланку патогенезу неможливий стійкий тривалий ефект ендоскопічних методів гемостазу. Нами розроблений спосіб лікування кровотечі з гастродуоденальних виразок (пат. України на корисну модель 66577). В основу способу покладено ін'єкційне введення в періульцерозну ділянку 0,5% розчину метиленового синього, який є препаратом, що селективно пригнічує активність індукцибельної NO-синтази, призупиняє процеси вазодилатації, стимулює вазоконстрикцію і тим самим створює умови для тривалого зменшення кровонаповнення періульцерозної зони.

Нами розроблений спосіб профілактики рецидиву гастродуоденальної кровотечі виразкового генезу (пат. України на корисну модель 61097). Запропонований спосіб здійснюють наступним чином. В інструментальний канал ендоскопу вводять електрод, притискають до області пошкодження (кровоточива чи тромбована судина, згусток крові) та проводять електрокоагуляцію. Витягають електрод, вставляють ін'єктор, виконують введення голки апарату під субстрат і вводять 0,9 % розчин хлориду натрію в кількості 10–20 мл і 4 мл 10% розчину терліпресину ацетату.

Для тривалої профілактики виникнення рецидиву кровотечі в разі велетенських виразок величиною 2,5 см і більше для створення стійкої вазоконстрикції підслизового сплетіння ми використовували спосіб профілактики рецидиву кровотечі з гастродуоденальних виразок (пат. України на корисну модель 66575). В основі способу лежить патогенетичний принцип гальмування активності і-NOS періульцерозної зони метиленовим синім. Запропонований спосіб здійснюють наступним чином. В інструментальний канал ендоскопу вводять електрод, притискають до джерела кровотечі (кровоточива чи тромбована судина, згусток крові) та проводять електрокоагуляцію. Витягають електрод, вставляють ін'єктор, виконують введення голки апарату під субстрат і вводять

0,9% розчину хлориду натрію в кількості 10–40 і 5 мл 0,25% розчину метиленового синього.

Усім хворим при надходженні до стаціонару призначають консервативну терапію, яка відрізняється від вже існуючих схем (В.В. Бойко та співавт., 2004; П.Д. Фомін та співавт., 2012) лікування виразкових ГДК введенням у терапію антибактеріальних препаратів та імуномодуляторів галавіт за схемою – 1 та 2 доба по 200 мг двічі на добу внутрішньом'язово; 3–5 доба по 100 мг 1 раз на добу внутрішньом'язово протягом 5–10 днів. Препарат галавіт (амінодигідрофталазіндіон натрію) був нами обраний тому, що, за даними багатьох авторів, він має не тільки імуномодельючий, а й гастропротективний ефект і призначається в комплексі лікування виразкової хвороби шлунка й ДПК та починає діяти через 4–6 год після введення. Основна дія препарату направлена на відновлення секреторної ланки гуморального імунітету. Галавіт – імуномодулятор широкого спектру дії. Він збільшує кількість макрофагів, активує фагоцитоз, крім того, стимулює процеси регенерації.

Показанням до оперативного лікування виразкових ГДК є:

- активна (триваюча) кровотеча при неефективності методів ендоскопічного гемостазу;
- рецидивна кровотеча на тлі неефективної комплексної консервативної терапії;
- високий ризик виникнення рецидивної кровотечі на тлі тяжкого ступеня крововтрати.

У цих ситуаціях тільки своєчасна операція залишається єдиним надійним лікувальним заходом досягнення стійкого гемостазу. При виконанні оперативних втручань перевагу віддаємо органозаощадним операціям: висіченню виразки та проведенню екстериторизації. При кровоточивій виразці ДПК особливістю органозаощадної операції є проведення дуоденопластики – операції відновлення цілісності ДПК після висічення виразки. Нами розроблений спосіб гастродуоденопластики при кровоточивій виразці дванадцятипалої кишки (пат. України на винахід 107252), при застосуванні якого зменшується тривалість

операції, виконується необхідна умова більш органічного з'єднання тканин, досягається адекватне виведення виразкового дефекту за контур травного каналу, проводиться ефективна профілактика виникнення рецидивної кровотечі.

Запропонований спосіб здійснюють наступним чином. Виконують верхньо–серединну лапаротомію. Мобілізують дванадцятипалу кишку за Кохером. Виконують поздовжнє розсічення дванадцятипалої кишки в ділянці виразкового інфільтрату. При виявленні активної кровотечі (Forrest Ia) виконують зупинку кровотечі шляхом прошивання кровоточивої судини. При відсутності активної кровотечі на момент проведення дуоденотомії (Forrest IIa та Forrest IIb) наступним етапом продовжують дуоденотомний розтин на дванадцятипалу кишку і пілоричну ділянку антрального відділу шлунка. Надалі проводять висічення та екстериторизацію виразки шляхом накладання косо–поздовжніх швів із подвійним вколом і вколом по обидва боки виразкового дефекту з виведенням виразки за контур травного каналу і формуванням м'язово–слизового валу. Потім зашивають дуоденотомну рану дворядними швами в поперечному напрямку для профілактики виникнення її стенозу по типу Гейнеке–Мікулича. Використання даного способу екстериторизації кровоточивої виразки дванадцятипалої кишки з наступною дуоденопластиком дозволяє зменшити тривалість операції до $(49 \pm 3,8)$ хв., що є принциповим в ситуації невідкладної хірургічної допомоги хворому на активну кровотечу.

Таким чином, проведене комплексне дослідження дозволило розширити наші уявлення при перебіг виразкових ГДК та визначити лікувальну тактику, методи проведення місцевого ендоскопічного гемостазу, проведення оперативної зупинки кровотечі, профілактики і прогнозування виникнення рецидиву кровотечі, що дозволяє істотно поліпшити результати консервативного та оперативного лікування хворих, а саме: знизити кількість післяопераційних ускладнень з 27,4% в групі порівняння до 7,7%, післяопераційну летальність з 7,5 до 4,1%, а кількість рецидивних кровотеч довести до 4,2% випадків проти 10,8% в групі порівняння ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

У процесі виконання дисертаційної роботи розроблений новий науково-обґрунтований напрям невідкладної хірургії – вибір методу лікувальної тактики при кровоточивих гастродуоденальних виразок на основі дослідження клініко-ендоскопічних характеристик; морфологічного профілю слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту; рівня активності індуцибельної NO-синтази та мікробіологічного пейзажу периульцерозної ділянки, динаміки стабільних метаболітів оксиду азоту сироватки крові, оцінки стану гуморального, клітинного імунітету; стану місцевої ендокринної системи шлунково-кишкового тракту та симпатoadреналової системи; прогнозування рецидивних кровотеч; застосування ефективних методів консервативної терапії, місцевого ендоскопічного гемостазу, прогнозування і профілактики виникнення рецидиву кровотечі та оперативного лікування.

1. Виразкова кровотеча з верхніх відділів травного каналу в останні роки характеризується чіткою тенденцією до збільшення частоти її виникнення на 4,7% щороку, особливо вперше виявленої виразки, ускладненої кровотечею, без виразкового анамнезу (на 17,4%); збільшенням частоти виявлення тяжкої крововтрати (до 39,7%); зникненням звичної сезонності загострення захворювання; зменшенням до 17,9% частоти виявлення клінічних ознак кровотечі; збільшенням кількості пацієнтів похилого і старечого віку до 79,7%.

2. За даними багаторічного та всебічного аналізу результатів клініко-ендоскопічних спостережень відзначене збільшення в останні 5 років частоти виявлення виразкового дефекту діаметром 3–5 см і більше до 15,6%, особливо у пацієнтів похилого і старечого віку; ендоскопічних ознак активної кровотечі (F1a) від 4,1 до 7,2%; рецидивної кровотечі – до 14,4%; зміщення строків його виникнення з 4–6 переважно до 3–5 діб (у 66,6%) з моменту госпіталізації, що свідчить про доцільність впровадження запропонованого спеціального комплексу організаційно-тактичних питань для проведення діагностично-лікувальної програми.

3. За нашими даними, найнебезпечнішою локалізацією джерела кровотечі за її струменевого характеру (F1a) є тіло шлунка по малій кривині та задня стінка ампули ДПК (у 50,4% спостережень), що об'єктивно ускладнює досягнення місцевого ендоскопічного гемостазу. Частота виявлення тяжкої крововтрати за такої локалізації джерела кровотечі 47,9%. Найпоширенішим супутнім захворюванням є ішемічна хвороба серця (у 71,3% пацієнтів), що зумовлює складність і високий ризик оперативного припинення кровотечі і впливає на результат лікування.

4. У 51 (52,6%) хворого за наявності гастродуоденальної виразки, ускладненої кровотечею, нами встановлені системні структурні запальні та атрофічні зміни слизової оболонки шлунка, найбільш виражені – в антральному відділі, що корелює з тяжкістю клінічного перебігу захворювання ($r=0,9$). За активної кровотечі, тяжкої крововтрати, виникнення рецидиву кровотечі запалення слизової оболонки антрального відділу шлунка III–IV ступеня виявляли у 70,6% хворих.

5. У хворих при шлунково–кишковій кровотечі виразкового генезу виявлене мікробне забруднення періульцерозної зони слизової оболонки з переважанням *Streptococcus β-haemoliticus* та *Klebsiella pneumoniae*, а за ускладненого перебігу захворювання, виникнення рецидивної кровотечі, тяжкої крововтрати та активної кровотечі – збільшення його інтенсивності відповідно у 30,6 та 36,1% спостережень. У 75% спостережень виділені збудники, чутливі до цефалоспоринів III покоління та фторхінолонів, що треба мати на увазі під час призначення консервативної терапії.

6. У 54,6% хворих встановлена виражена активність i-NOS у періульцерозній зоні слизової оболонки, а за інтенсивної струменевої кровотечі, тяжкої крововтрати, наявності дефектів діаметром 2–3 см і більше, виникнення рецидиву кровотечі мікроорганізми *Streptococcus β-haemoliticus* (106 КУО/г) та *Klebsiella pneumoniae* (105 КУО/г) виявляли у 88,9% спостережень.

7. У 72,6% хворих відзначене підвищення рівня серотоніну до ($7,87 \pm 1,23$) мкмоль/мл ($p < 0,01$), адреналіну – до ($0,7 \pm 0,1$) нмоль/л ($p < 0,01$), а за

тяжкої крововтрати, інтенсивної струменевої кровотечі, виникнення рецидиву кровотечі, вираженої активності і-NOS у періульцерозній зоні – відповідно до $(22,67 \pm 5,12)$ мкмоль/мл ($p < 0,01$) та $(48,8 \pm 15,3)$ нмоль/л ($p < 0,05$), що є прогностичним маркером виникнення рецидиву кровотечі.

8. За даними комплексного обстеження хворих встановлена лінійна залежність ($r=0,99$) між динамікою підвищення на 3-тю добу лікування рівня стабільних метаболітів оксиду азоту у сироватці крові та активністю і-NOS у періульцерозній зоні слизової оболонки, що за вираженої активності цього ферменту та виникнення рецидивної кровотечі становила $(4,74 \pm 1,5)$ нмоль/мл ($p < 0,01$) та $10,3 \pm 3,8$ нмоль/мл ($p < 0,01$), що дає можливість прогнозувати виникнення цього грізного ускладнення.

9. Перебіг шлунково-кишкової кровотечі виразкового генезу відбувається на тлі вторинного імунодефіциту з аутоімунними реакціями, вираженість яких корелює з тяжкістю перебігу захворювання, частотою рецидивів кровотечі, запально-атрофічними змінами слизової оболонки шлунка і ДПК, підвищенням активності і-NOS у періульцерозній зоні. Найбільш виражені зміни відзначали у пацієнтів після виконання резекційного оперативного втручання. Пригнічення імунної відповіді, особливо секреторної ланки імунітету, вмісту IgA до $(0,8 \pm 0,1)$ г/л ($p < 0,05$), супроводжувалося забрудненням періульцерозної зони *Streptococcus β-haemoliticus* (106 КУО/г) та *Klebsiella pneumoniae* (105 КУО/г), що сприяє, за нашими спостереженнями, виникненню рецидивної кровотечі.

10. Під час моделювання гострої та хронічної виразки, ускладненої кровотечею, в експерименті відзначали більш виражене системне та тканинне ураження при формуванні хронічної виразки. За даними гістологічного дослідження періульцерозної зони відзначали переважання кількості міжепітеліальних лімфоцитів, значну лейкоцитарну інфільтрацію з формуванням множинних лімфатичних фолікулів та суттєве підвищення активності і-NOS у 70% спостережень, наслідком чого були дилатація артеріол, розширення капілярів, венул, локальне повнокров'я, множинні діapedезні крововиливи, що є

найбільш небезпечним чинником та підґрунтям для виникнення рецидивної кровотечі.

11. При локалізації виразки в тілі шлунка по малій кривині, задній стінці ампули ДПК збільшення кількості мікроорганізмів, зокрема, *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus β-haemolyticus* у біоптатах періульцерозної зони понад 10⁶–10⁷ КУО/г, виражена активність і-NOS у періульцерозній зоні, збільшення вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту понад 70% у порівнянні з вихідним свідчило про високий ризик виникнення рецидиву кровотечі.

12. Лікувальна тактика при виникненні шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу ґрунтована на аналізі результатів клініко–ендоскопічних досліджень, оцінці стану пацієнта, наявності супутніх захворювань, даних щодо прогнозування рецидиву кровотечі і передбачає застосування патогенетично–обґрунтованих методів локального ендоскопічного гемостазу, попередження виникнення рецидиву кровотечі (ін’єкція в періульцерозну зону 10% розчину терліпресину ацетату або 0,5% розчину метиленового синього) та засобів консервативної терапії, зокрема антибактеріальних та імуномодуючих препаратів.

13. Найнебезпечнішим є виконання оперативного втручання у строки до 12 год після госпіталізації пацієнта, при виникненні рецидивної кровотечі на тлі масивної крововтрати, при цьому післяопераційна летальність в групі порівняння становила 23,2%. Післяопераційні ускладнення виникли у 27,4% пацієнтів групи порівняння, найчастіше – неспроможність швів гастроентероанастомозу (у 50%) після виконання резекційної операції, що становила 14,1% в структурі всіх хірургічних втручань у цій групі.

14. Хірургічне лікування шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу застосовують за неефективності комбінованих гемостатичних заходів, за даними дослідження, його частота становила 8,3%. Перевагу віддавали здійсненню стандартних органощадних втручань: ваготомії, пілоропластики з висіченням джерела кровотечі, також застосовували оригінальну, запатентовану нами методику оперативного лікування виразки з подвійним вколом та вколом

по обидва боки дефекту і формуванням надійного “захисного” м’язово–слизового валу для виведення дна виразки за контур травного каналу і дієвого попередження виникнення рецидиву кровотечі.

15. За даними проведеного багатоформатного багаторічного дослідження, на підставі застосування аналізу результатів імуногістохімічного, мікробіологічного, імунологічного та спектрофлуориметричного досліджень, їх комплексного аналізу та впровадження запропонованих нами методів лікування, попередження виникнення рецидиву кровотечі і прогнозування його виникнення, застосування органощадних методів оперативного втручання в основній групі забезпечило зменшення частоти виникнення рецидивної кровотечі з 10,5 до 4,2%, післяопераційних ускладнень – з 27,4 до 7,7%, післяопераційної летальності – з 7,5 до 4,1%, за сталої загальної летальності, зменшення загальної тривалості лікування хворих у стаціонарі з $(16,9 \pm 7,1)$ до $(10,3 \pm 1,2)$ дня.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У комплексі консервативного лікування шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу, поряд з гемостатичною та противиразковою терапією, доцільно призначати антибактеріальні препарати групи цефалоспоринів III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефомандол) або групи фторхінолонів (ципрофлоксацин) в стандартних дозах та імуномодулятори (галавіт за схемою: 1–ша та 2–га доба – по 200 мг двічі на добу внутрішньом’язово; 3–5–та доба – по 100 мг 1 раз на добу внутрішньом’язово протягом 5–10 діб).

2. Припинення активної кровотечі найбільш ефективно при застосуванні методів місцевого ендоскопічного гемостазу, спрямованих на виражену констрикцію судин підслизового прошарку слизової оболонки навколо джерела кровотечі, зокрема, введення 5 мл 1% розчину терліпресину ацетату.

3. Для профілактики рецидиву кровотечі найбільш ефективним вважаємо застосування селективних інгібіторів активності і–NOS у періульцерозній зоні (0,25% розчин метиленового синього), спрямоване на тривале припинення дилатації судин підслизового прошарку та зменшення кровонаповнення тканин навколо джерела кровотечі.

4. Скринінгове дослідження динаміки стабільних метаболітів оксиду азоту у сироватці крові у хворих за шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу ефективно, не потребує застосування складного обладнання і дорогих реактивів, спеціальної підготовки медичного персоналу, дозволяє досить швидко і надійно прогнозувати перебіг захворювання у більшості медичних закладів.

5. За надзвичайно високого ризику виконання оперативного втручання з приводу шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу доцільне широке застосування комбінованих методів місцевого ендоскопічного гемостазу, основні зусилля слід спрямувати на попередження рецидиву кровотечі з огляду на патогенетично обґрунтовані показники: вік пацієнта, тяжкість крововтрати, розмір та локалізацію дефекту, тривалість догоспітального періоду, стан місцевого ендоскопічного гемостазу, інтенсивність мікробного забруднення та

активність і–NOS у періульцерозній зоні, динаміку вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту у сироватці крові, тривалість застосування нестероїдних протизапальних засобів.

6. З приводу активної шлунково–кишкової кровотечі за неефективності методів місцевого ендоскопічного гемостазу рекомендуємо виконувати переважно органощадне оперативне втручання. За наявності виразки дванадцятипалої кишки, ускладненої кровотечею, слід віддавати перевагу висіченню країв та дна дефекту слизової оболонки з подальшим створенням м'язово–слизового захисного валу, що попереджає виникнення неспроможності швів гастродуоденоанастомозу, сприяє адекватному виведенню виразкового субстрату за контур травного каналу і, завдяки подвійному прошиванню періульцерозної зони, суттєво зменшує частоту виникнення рецидиву кровотечі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Фомін П. Д. Оптимізація лікувальної тактики у хворих з виразковими гастродуоденальними кровотечами / П. Д. Фомін, С. Й. Запорожан // Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту. – 2010. – № 14 (1). – С. 71 – 73.
2. Эволюция хирургической тактики и методов лечения острых язвенных гастродуоденальных кровотечений / Е. Н. Шепетько, А. В. Заплавский, С. С. Лобода, В. В. Ефремов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. – 2012. – Т. XXII, № 5, приложение 40. – С. 171.
3. Трансформация хирургической тактики и непосредственные результаты лечения острых язвенных дуоденальных кровотечений / Е. Н. Шепетько, В. В. Ефремов, А. В. Игнатов, С. Ю. Козак // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. – 2013. – № 5. – С. 30.
4. Шуляренко В. А. Тактика і перспективи лікування хворих з виразковими гастродуоденальними кровотечами / В. А. Шуляренко, В. І. Мамчич, Я. П. Фелештинський // Хірургія України. – 2012. – № 2. – С. 30 – 34.
5. Снісар А. В. Медико–соціальні результати хірургічного лікування виразкової хвороби, що ускладнилась кровотечею / А. В. Снісар // Мед. перспективи. – 2012. – № 1. – С. 156 – 158.
6. Березницький Я. С. Причини розвитку незадовільних результатів та медико–соціальна реабілітація хворих та інвалідів після хірургічного лікування виразкової хвороби та її ускладнень / Я. С. Березницький, А. В. Снісар // Укр. журн. хірургії. – 2011. – № 4(132). – С. 9 – 15.
7. Гинзбург В. Г. Принципы модернизации организационной структуры и функционирования хирургической службы региона на этапе ее реформирования / В. Г. Гинзбург, Я. С. Березницький, В. Н. Лехан // Мед. перспективи. – 2012. – № 1. – С. 14 – 18.
8. Гуцу Е. В. Эволюция результатов лечения больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением / Е. В. Гуцу, А. Н. Долгий // Науковий конгрес «IV міжнародні Пироговські читання», присвячений 200–річчю М. І.

Пирогова. XXII з'їзд хірургів України: матеріали конф., 2–5 червня 2010 р.: тези доп. – Вінниця, 2010. – С. 236.

9. Van Leerdam M. E. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding / M. E. Van Leerdam // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2008. – N 22. – P. 209 – 224.

10. Mortality and need of surgical treatment in acute upper gastroduodenal bleeding: a one year study in a tertiary center with a 24 hours / day – 7 days/ week endoscopy call. Has anything changed? / A. Botianu, D. Matei, M. Tantau, M. Acalovski [et al.] // *Chirurgia (Bucur).* – 2013. – P. 312 – 318.

11. Predicting mortality in patients with in-hospital nonvariceal upper GI bleeding: a prospective, multicenter database study / R. Marmo, M. Koch, L. Cipolletta [et al.] // *Gastrointest Endoscop.* – 2014. – Vol. 79. – P. 741.

12. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit / S. A. Hearnshaw, R. F. Logan, D. Lowe [et al.] // *Gut.* – 2011. – Vol. 60. – P. 1327.

13. Beyer–Westendorf J. Increase of gastrointestinal bleeding with new oral anticoagulants: problems of a meta-analysis / J. Beyer–Westendorf, S. Pannach // *Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 145, N 5. – P. 1162 – 1163.

14. Girelli C. M. A very obscure gastrointestinal bleeding / C. M. Girelli, B. Nardo, G. Bernasconi // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 142, N 4. – P. 3 – 4.

15. Lin K. J. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy / K. J. Lin, S. Hernández–Díaz, L. A. García–Rodríguez // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 141, N 1. – P. 71 – 79.

16. Стандарти організації та професійно орієнтовані протоколи надання медичної допомоги хворим з невідкладною хірургічною патологією органів живота; за ред. Я. С. Березницького, П. Д. Фоміна. – К., 2010. – 470 с.

17. Международные клинические рекомендации по ведению пациентов с неварикозными кровотечениями из верхних отделов желудочно–кишечного тракта // *Ann. Inter. Med.* – 2010. – Vol. 152, N 2. – P. 101 – 113.

18. Лобанков В. М. Хирургическая эпидемиология язвенной болезни в Беларуси в период с 1990 го 2004 год / В. М. Лобанков // Вестн. хирург. гастроэнтерологии. – 2007. – № 1. – С. 50 – 55.

19. Alkhatib A. A. Obscure gastrointestinal bleeding in a patient with orthotopic heart transplantation. / A. A. Alkhatib, R. W. Stuart, R. L. Weiss // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139, N 2. – P. 8 – 9.

20. The risk of peptic ulcer bleeding mortality in relation to hospital admission on holidays: a cohort study on 8,222 cases of peptic ulcer bleeding. / K. K. Tsoi, P. W. Chiu, F. K. Chan [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 107. – P. 405.

21. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding / A. N. Barkun, M. Bardou, E. J. Kuipers [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2010. – Vol. 152. – P. 101.

22. Laine. L. Management of patients with ulcer bleeding / L. Laine, D. M. Jensen // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 107. – P. 345.

23. Abraham N. S. Novel oral anticoagulants and gastrointestinal bleeding: a case for cardiogastroenterology / N. S. Abraham // Clin. Gastroenterol. Hepatology. – 2013. – Vol. 11, N 4. – P. 324 – 328.

24. Yen H. H. Obscure gastrointestinal bleeding for 10 years in a 31-year-old man / H. H. Yen, C. J. Chen, M. H. Lee // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 140, N 2. – P. 3 – 4.

25. Sharma M. Gastrointestinal bleeding in an infant / M. Sharma, P. Rai, A. Thawrani // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 144, N 1. – P. 15 – 16.

26. Leung W. K. Obscure gastrointestinal bleeding: where do we go from here? / W. K. Leung, D. Y. Graham // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138, N 5. – P. 1655 – 1658.

27. Factors associated with positive findings from capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding / N. C. Shahidi, G. Ou, S. Svarta [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatology. – 2012. – Vol. 10, N 12. – P. 1381 – 1385.

28. Алиев Ф. И. Основные принципы местного консервативного лечения острых эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненных

кровотечениями, у больных с сочетанной черепно–мозговой травмой / Ф. И. Алиев // Харк. хірург. школа. – 2010. – № 1. – С. 99 – 101.

29. Динамические эндоскопии как способ профилактики рецидивов язвенных гастродуоденальных кровотечений / С. В. Силуянов, М. Б. Сохикян, А. Т. Хадман, Р. Ш. Сардаров // Укр. журн. хірургії. – 2011. – № 6(15). – С. 32 – 36.

30. Курбонов К. М. Послеоперационное пищеводно–желудочное кровотечение / К. М. Курбонов, Н. М. Даминова, Х. Х. Курбонов // Клін. хірургія. – 2008. – № 7. – С. 83 – 87.

31. Шапошников А. В. Язвенная болезнь. Статистические наблюдения / А. В. Шапошников [Материалы Рос. гастроэнтеологической недели. 22–24 октября 2007. Москва] // Рос. журн. гастроэнтер. – 2007. – № 5. – С. 39.

32. Гостищев В. К. Проблема выбора тактики лечения при гастродуоденальных кровотечениях / В. К. Гостищев, М. А. Евсеев // Хирургия. – 2007. – № 7. – С. 7 – 17.

33. Фомин П. Д. Стандарты лечебно–диагностического алгоритма у больных с острым желудочно–кишечным кровотечением язвенной этиологии / П. Д. Фомин, В. В. Ганжий, В. К. Логачев // Мед. перспективи. – 2012. – № 1. – С. 123 – 127.

34. Фомін П. Д. Кровотечі з верхніх відділів ШКТ: причини, фактори ризику, діагностика, лікування / П. Д. Фомін, В. І. Нікішаєв // Здоров'я України. – 2010. – № 5. – С. 8 – 10.

35. Профилактика тромбоэмболических осложнений у больных пожилого и старческого возраста при язвенном желудочно–кишечном кровотечении / Ю. В. Грубник, И. В. Московченко, В. А. Фоменко, В. А. Карлюга // Клін. хірургія. – 2007. – № 11–12. – С. 17 – 18.

36. Малишевський О. І. Особливості фібринолітичної та протеолітичної активності слизової оболонки при хелікобактер–негативній дуоденальній виразці у хворих літнього та старечого віку / О. І. Малишевський // Клін. анатомія та оперативна хірургія. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 10 – 15.

37. Іващук О. І. Ефективність ендоскопічної ін'єкційної терапії у хворих літнього та старечого віку на гостро кровоточиву дуоденальну виразку залежно від хелікобактерної інвазії / О. І. Іващук, І. О. Малишевський // Укр. журн. хірургії. – 2011. – № 2. – С. 109 – 115.

38. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper gastrointestinal bleeding / J. R. Saltzman, Y. P. Tabak, B. H. Nyett [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2011. – Vol. 74. – P. 1215.

39. Wysocki J. D. A nationwide analysis of risk factors for mortality and time to endoscopy in upper gastrointestinal haemorrhage / J. D. Wysocki, S. V. Srivastav, N. S. Winstead // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 36. – P. 30.

40. Некоторые этиологические и патогенетические факторы язвенной болезни желудка–кишечного тракта, осложненные кровотечением / В. В. Бойко, Е. М. Климова, Т. И. Кордон [и др.] // *Сучасна хірургія і колопроктологія.* – 2012. – № 4(4). – С. 26 – 32.

41. Фомин П. Д. Роль прогнозирования раннего рецидива кровотечения в выборе тактики хирургического лечения дуоденальных кровоточащих язв / П. Д. Фомин, Е. Н. Шепетько, С. Н. Козлов // *Науковий конгрес «IV міжнародні Пироговські читання», присвяч. 200-річчю М. І. Пирогова. XXII з'їзд хірургів України: матеріали конф., 2–5 червня 2010 р.: тези доп.* – Вінниця, 2010. – С. 200 – 201.

42. The risk of peptic ulcer bleeding mortality in relation to hospital admission on holidays: a cohort study on 8,222 cases of peptic ulcer bleeding / K. K. Tsoi, P. W. Chiu, F. K. Chan [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107. – P. 405.

43. Easler J. J. A case of obscure gastrointestinal bleeding / J. J. Easler, G. I. Papachristou // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol.142, N 4. – P. 700.

44. Ku M. C. Gastrointestinal bleeding in a type 1 neurofibromatosis patient / M. C. Ku, C. M. Tsai, Y. S. Tyuan // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 141, N 2. – P. 437.

45. Прорив вітчизняних хірургів, озброєних інноваційними технологіями / Є. М. Шепетько, Л. Я. Ковальчук, І. Я. Дзюбановський, В. І. Нікішаєв // *Голос України.* – 2013. – № 109. – С. 18.

46. Шепетько Є. М. Тактика лікування хворих з гостро кровоточивими дуоденальними виразками / Є. М. Шепетько, В. В. Єфремов // Актуальні питання хірургії: наук.–практ. конф., присвячена 75-річчю від дня народження Заслуженого лікаря України, професора Федора Григоровича Кулачека. Чернівці, 21 червня 2013 року: матеріали конф. – Чернівці, 2013. – С. 138 – 139.

47. Шичкин Н. А. Клинические аспекты кровоточащих гастродуоденальных язв: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 – хирургия / Н. А. Шичкин; Смоленская гос. мед. академия. – Смоленск, 2007. – 36 с.

48. Does this patient have a severe upper gastrointestinal bleed? / F. D. Srygley, C. J. Gerardo, T. Tran, D. A. Fisher // J. A. M. A. – 2012. – Vol. 307. – P. 1072.

49. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding / C. Villanueva, A. Colomo, A. Bosch [et al] // N. Engl. J. Med. – 2013. – N 11. – P. 368.

50. Treatment of anemia in patients with heart disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians / A. Qaseem, L. L. Humphrey, N. Fitterman [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2013. – Vol. 159. – P. 770.

51. Лікування виразкової шлунково–кишкової кровотечі / В. А. Шуляренко, З. З. Парацій, В. І. Семіног, І. С. Унгурян // Клін. хірургія. – 2012. – № 10 (додаток). – С. 69.

52. Криворучко И. А. Выбор хирургической тактики у больных язвой желудка, осложненной острым кровотечением / И. А. Криворучко, Н. А. Сыкал // Харк. хірург. школа. – 2010. – № 2 (40). – С. 37 – 39.

53. Шапринський В. О. Тактика і результати лікування гострої крововтрати виразково–ерозивного ураження гастродуоденальної зони застосування препаратів гастро агресивної дії / В. О. Шапринський, В. Д. Романчик, В. М. Коваль // Клін. хірургія. – 2014. – № 9. – С. 10 – 13.

54. Randomized controlled trial of standard versus high-dose intravenous omeprazole after endoscopic therapy in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. / W. H. Chan, L. W. Khin, Y. F. Chung [et al.] // Br. J. Surg. – 2011. – Vol. 98. – P. 640.

55. Pallin D. J. Is nasogastric tube lavage in patients with acute upper GI bleeding indicated or antiquated? / D. J. Pallin, J. R. Saltzman // *Gastrointest. Endosc.* – 2011. – Vol. 74. – P. 981.

56. Red blood cell transfusion is associated with increased rebleeding in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. / S. Restellini, O. Kherad, V. Jairath [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 37. – P. 316.

57. Шепетько Е. Н. Отдаленные результаты острых язвенных дуоденальных кровотечений после консервативного и оперативного лечения / Е. Н. Шепетько, В. В. Єфремов, Ю. С. Козак // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2013. – № 5. – С. 30.

58. Шепетько Е. Н. Ранние послеоперационные осложнения в хирургическом лечении осложненных постбульбарных и юкстапапиллярных язв / Е. Н. Шепетько, А. Е. Шепетько // *Укр. журн. хірургії.* – 2011. – № 4(13). – С. 41 – 47.

59. Коваленко Б. С. Современная тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях / Б. С. Коваленко, С. А. Колесников, А. А. Копылов // *Укр. журн. хірургії.* – 2011. – № 6 (15). – С. 144 – 146.

60. Шапринський В. О. Гастродуоденальні кровотечі, зумовлені прийомом медикаментозних препаратів / О. В. Шапринський, В. Д. Романчук // *Мед. перспективи.* – 2012. – № 1. – С. 150 – 152.

61. Шапринський В. О. Виразкова хвороба ускладнена гострою рецидивною кровотечею – стандартизація показань до оперативного втручання / О. В. Шапринський, О. Є. Каніковський, О. А. Камінський // *Науковий конгрес «IV міжнародні «Пироговські читання», присвячений 200-річчю М. І. Пирогова. XXII з'їзд хірургів України: матеріали конф., 2–5 червня 2010 р.: тези доп.* – Вінниця, 2010. – Т. 2. – С. 232.

62. Бокерия Л. А. Острые гастродуоденальные кровотечения в сердечно-сосудистой хирургии / Л. А. Бокерия, М. Б. Ярустовский, Е. А. Шилова. – М.: *Медицина*, 2004. – 234 с.

63. Ганжий В. В. Актуальность амбулаторной реабилитации больных с острыми желудочно–кишечными кровотечениями / В. В. Ганжий, Е. В. Кичангин // Клін. хірургія. – 2007. – № 2–3. – С. 127.

64. Ганжий В. В. Алгоритм хирургической тактики при желудочно–кишечных кровотечениях язвенной этиологии / В. В. Ганжий, Т. С. Гавриленко // Клін. хірургія. – 2007. – № 2–3. – С. 127 – 128.

65. Застосування інгібіторів фібринолізу у хворих з гастродуоденальною виразковою кровотечею / Я. С. Березницький, Н. Д. Чухрієнко, К. О. Ярошенко, М. Ф. Вітвицький // Укр. журн. хірургії. – 2011. – № 3(12). – С. 55 – 59.

66. Ярошенко К. О. Удосконалення комплексу діагностичних та лікувальних заходів при гостро кровоточивих виразках пілородуоденальної зони: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.03 «Хірургія» / К. О. Ярошенко. – Дніпропетровськ, 2013. – 24 с.

67. Вибір обсягу оперативних втручань у хворих з гастродуоденальною кровотечею виразкового генезу / С. О. Тилік, М. Ф. Вітвицький, А. М. Гайтеров, К. О. Ярошенко // Науковий конгрес «IV міжнародні Пироговські читання», присвячений 200–річчю М. І. Пирогова. XXII з'їзд хірургів України: матеріали конф., 2–5 червня 2010 р.: тези доп. Вінниця, 2010. – С. 173.

68. Ярошенко К. О. Гемостатична терапія у хворих з гастродуоденальною виразковою кровотечею / К. О. Ярошенко [Актуальні питання клінічної хірургії: Всеукр. наук.–практ. конф., м. Дніпропетровськ 26–27 квітня 2012 р.] // Мед. перспективи. – 2012. – Т. 17, № 1, ч.1. – С. 138 – 142.

69. Велигоцкий Н. Н. Хирургия осложненных дуоденальных язв и дуоденопластика / Н. Н. Велигоцкий. – Х.: АФОС, 2009. – 87 с.

70. Криворучко И. А. Выбор хирургической тактики у больных язвой желудка, осложненной острым кровотечением / И. А. Криворучко, Н. А. Сыкал // Харк. хірург. школа. – 2010. – № 2 (40). – С. 37 – 39.

71. Клименко В. П. Хірургічне лікування кардіальних виразок шлунка, ускладнених кровотечею: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.03 «Хірургія» / В. П. Клименко. – Х., 2009. – 19 с.

72. Фомін П. Д. Оптимізація лікувальної тактики у хворих з кровоточивими гастродуоденальними виразками на ранніх етапах надання медичної допомоги / П. Д. Фомін, С. Й. Запорожан // Шпитал. хірургія. – 2012. – № 4. – С. 5 – 11.

73. Касумов Н. А. Хирургическое лечение осложнений язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и рефлюкс эзофагита / Н. А. Касумов, В. А. Фаттах–Пур, В. М. Эфендиев // Вестн. хирург. гастроэнтерология. – 2009. – № 2. – С. 12 – 18..

74. Винокуров М. М. Алгоритм хирургического лечения больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением / М. М. Винокуров, М. А. Капитонова // Наука и образование. – 2007. – № 3. – С. 102 – 107.

75. Хирургическое лечение кардиальных язв желудка, осложненных кровотечением / В. В. Бойко, В. П. Клименко, С. А. Савви [и др.] // Медицина сьогодні і завтра. – 2007. – № 4. – С. 114 – 117.

76. Особенности клинического течения и диагностики кровоточащих язв кардиального отдела желудка / В. В. Бойко, С. В. Сушков, В. П. Клименко [и др.] // Медицина сьогодні і завтра. – 2008. – № 1. – С. 51 – 54.

77. Лікування кровотеч з гострих гастродуоденальних виразок / О. В. Шапринський, В. Д. Романчук, В. Б. Білощицький, В. П. Ковальчук // Сучасна хірургія і колопроктологія. – 2012. – № 4(4). – С. 43 – 46.

78. Діагностика та лікування хворих з рецидивними гастродуоденальними кровотечами виразкової етіології: метод. рекомендації / В. О. Шапринський, В. В. Петрушенко, О. А. Каменський, І. В. Павлік. – Вінниця, 2009. – 204 с.

79. Гастродуоденальні виразкові кровотечі та їх лікування / М. Д. Василюк, Т. П. Василик, С. М. Василюк [та ін.] // Вісн. Укр. мед. стомат. академії. – 2011. – Т. 11, вип. 1(33). – С. 26 – 29..

80. The role of endoscopy in the management of acute non–variceal upper GI bleeding / J. H. Hwang, D. A. Fisher, T. Ben–Menachem [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2012. – Vol. 75. – P. 1132.

81. Impact of nasogastric lavage on outcomes in acute GI bleeding. / E. S. Huang, S. Karsan, F. Kanwal [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2011. – N 74. – P. 971.

82. Significantly higher rates of gastrointestinal bleeding and thromboembolic events with left ventricular assist devices / C. W. Shrode, K. V. Draper, R. J. Huang [et al.] // Clin. Gastroenter. Hepatology. – 2014. – Vol. 12, N 9. – P. 1461 – 1467.

83. Нікішаєв В. І. Ендоскопічна діагностика та мініінвазивна ендохірургія при кровотечах з гастродуоденальних виразок та варикозно–розширених вен стравоходу і шлунка: автореф. дис. ... д–ра мед. наук: спец. 14.01.03 «Хірургія» / В. І. Нікішаєв. – К., 2003. – 38 с.

84. Удосконалені алгоритми діагностики та лікування гострої шлунково–кишкової кровотечі: метод. рекомендації / П. Д. Фомін, Я. С. Березницький, В. В. Бойко [та ін.]. – К., 2012. – 108 с.

85. Кондратенко П. Г. Острые гастродуоденальные кровотечения. Лечебно–диагностический алгоритм / П. Г. Кондратенко, Е. Е. Раденко // Мед. перспективи. – 2012. – № 1. – С. 128 – 131.

86. Стрессовые язвы: профилактика и лечение / Э. П. Яковенко, А. Л. Левчук, А. В. Яковенко [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2009. – № 5. – С. 48 – 51.

87. Вплив гелікобактерної інфекції на результати хірургічного лікування виразкового пілородуоденального стенозу / В. А. Шуляренко, З. З. Параций, О. В. Шуляренко, Б. І. Слонецький // Хірургія України. – 2005. – № 4(16). – С. 104 – 108.

88. Аруин Л. И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии / Л. И. Аруин // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2006. – № 5. – С. 40 – 49.

89. Хирургическая тактика при язвенном пилородуоденальном стенозе в стадии декомпенсации / М. П. Захараш, А. Ю. Иоффе, А. Р. Бекмурадов [и др.] // Клін. хірургія. – 2007. – № 7. – С. 5 – 7.

90. Некоторые патогенетические механизмы формирования пилородуоденального стеноза при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Г. Н. Соколова, А. Г. Акжигитов, В. Б. Потапова [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2008. – № 6. – С. 22 – 26.

91. Комплексне лікування хворих із цирозами печінки, ускладненими кровотечами / В. В Грубник, Ю. В. Грубник, О. М. Загороднюк [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2009. – №3. – С. 9 – 12.

92. Хирургическое лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого и старческого возраста. /Н. Д. Томнюк, И. А. Рябков, П. Т. Жиго [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 3. – С. 64 – 65.

93. Risk factors for in-hospital mortality in cirrhotic patients with oesophageal variceal bleeding / R. M. Cerqueira, L. Andrade, M. R. Correia [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 24. – P. 551.

94. Predictive factors for rebleeding and death in alcoholic cirrhotic patients with acute nonvariceal bleeding: a multivariate analysis / J. E. Krige, U. K. Kotze, G. Distiller [et al.] // World. J. Surg. – 2009. – Vol. 33. – P. 21 – 27.

95. Current diagnosis and treatment: Surgery. – 13, Doherty G (Ed). – New York: McGraw-Hill Companies, 2010. –493 p.

96. Ерозивно-виразкові гострі гастродуоденальні кровотечі міокарда: вплив на госпітальну летальність, можливості профілактики та ендоскопічного гемостазу / В. Г. Мішалов, К. М. Амосова, П. Л. Бик [та ін.] // Серце і судини. – 2009. – №3. – С. 35 – 41.

97. Anderson M. A. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures / M. A. Anderson, T. Ben-Menachem // Gastrointest. Endosc. – 2009. – Vol. 70. – P. 1060.

98. Comparing the Blatchford and pre-endoscopic Rockall score in predicting the need for endoscopic therapy in patients with upper GI hemorrhage / S. H. Pang, J. Y. Ching, J. Y. Lau [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2010. – Vol. 71. – P. 1134.

99. Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNEED Score and Prospective Comparison with the Rockall Score / R. Marmo, M. Koch, L. Cipolletta, [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105. – P. 1284.

100. Иоффе И. В. Тактика хирургического лечения острого желудочно–кишечного кровотечения на фоне острого инфаркта миокарда / И. В. Иоффе, Д. К. Шубладзе // Клін. хірургія. – 2010. – № 2. – С. 12 – 14.

101. Маев И. В. Современные представления о заболеваниях желудочно–кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori* / И. В. Маев // Терапевт. архив. – 2006. – Т. 78, № 2. – С. 10 – 15.

102. Циммерман Я. С. Клиническая гастроэнтерология / Я. С. Циммерман. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. – 416 с.

103. Чернин В. В. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки: руководство для врачей / В. В. Чернин. – М.: Мед. информ. агентство, 2010. – 528 с.

104. Дзюбановський І. Я. Шлунок та дванадцятипала кишка // Хірургія: підручник; за ред. Л. Я. Ковальчука. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2010. – Розділ 4.2. – С. 390 – 401.

105. Гастродуоденальні гострокровоточиві виразки, що спричинені медикаментозними препаратами / В. О. Шапринський, В. В. Каміський, В. Ф. Білощицький, В. Д. Романчук // Харк. хірург. школа. – 2012. – № 3. – С. 64 – 67.

106. Протас Ю. В. Гістологічні та серологічні особливості перебігу кишкової метаплазії у хворих на хронічний атрофічний гастрит, асоційований з *H. pylori* / Ю. В. Протас // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 5(55). – С. 53 – 58.

107. Зак М. Ю. Вплив токсигенних штамів *H. pylori* на морфологічні зміни в слизовій оболонці шлунка у пацієнтів з хронічним атрофічним гастритом / М. Ю. Зак // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 5(55). – С. 37 – 42.

108. Association of autoimun type atrophic corpus gastritis with *Helicobacter pylori* infection / L. I. Veijola, A. M. Oksanen, P. I. Sipponen, H. I. Rautelin // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, N 1. – P. 83 – 88.

109. Gastric secretory function in cats with *Helicobacter pylori* associated gastritis / K. W. Simpson, D. Strauss–Ayali, R. K. Straubinger [et al.] // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118, N 4. – P. 1308.

110. Мосійчук Л. М. Оптимізація діагностики хронічного атрофічного гастриту сучасними неінвазивними методами / Л. М. Мосійчук, М. Ю. Зак // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4(54). – С. 52 – 57.

111. Лапина Т. Л. Хронический гастрит и рак желудка: последовательные ли независимые события? / Т. Л. Лапина // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 5(55). – С. 53 – 58.

112. Хирургическая патоморфология (гистотопография) декомпенсированного дуоденального стеноза. Технологические особенности радикальной дуоденопластики / В. И. Оноприев, В. М. Дурлештер, М. Т. Дидигов [и др.] // Вест. хирург. гастроэнтерол. – 2006. – № 1. – С. 143.

113. Ковальчук Л. Я. Кислотопродукуюча функція залоз шлунка при I типі шлункових виразок до та після хірургічного лікування за даними внутрішньошлункової комп'ютерної рН-метрії / Л. Я. Ковальчук, А. Д. Беденюк, Ю. М. Футуйма // Шпитал. хірургія. – 2007. – № 2. – С. 8 – 11.

114. Rapoport S. I. The influence of antisecretory agents on the antral gastric mucosa in patients with duodenal ulcer / S. I. Rapoport, N. T. Raikhlin, M. B. Khutsishvili // Klin. Med. – 2006. – Vol. 84. – P. 32 – 35.

115. Gastirtis OLGA – staning & gastric cancer risk: a twelve year clinico–pathological follown–up study / M. Rugge, M. de Boni, G. Penelli [et al.] // Minevra Gastroenterol. Dietol. – 2010. – Vol. 56, N 1. – P. 13 – 17.

116. Risk factors for progressin to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis / L. Vanuella, E. Lahner, J. Osborn [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2010. – Vol. 29, N 2. – P. 829 – 835.

117. Marusawa H. Mechanisms of H. pylori infection – inducted gastric carcinogenesis / H. Marusawa // Gun to Kagaku Ryoho. – 2010. – Vol. 37, N 1. – P. 23 – 27.

118. Vakil N. Eradication therapy for Helicobacter pylori // N. Vakil, F. Megraud // Gastroenterol. – 2007. – Vol. 133. – P. 985 – 1001.

119. Tsutsumi R. Focal Adhesion Kinase Is a Substrate and Downstream Effector of SHP-2 Complexed with Helicobacter pylori CagA / R. Tsutsumi, A. Takahashi // *Mol. Cell. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 261 – 276.

120. Primary antibiotic resistance and effectiveness of Helicobacter pylori triple therapy in ulcero-inflammatory pathologies of the upper digestive tract / B. Aguemon, M. Struelens, J. Deviere [et al.] // *Acta Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 68. – P. 287 – 293.

121. Зак М. Ю. Класифікація хронічного гастрита: от Сиднейської системи к системі OLGA / М. Ю. Зак // *Сучасна гастроентерологія.* – 2010. – № 6(56). – С. 116 – 126.

122. Особливості морфологічних та гістотопографічних змін в слизовій оболонці шлунка у пацієнтів з хронічним атрофічним гастритом при хелікобактерній інфекції / О. С. Островський, Л. М. Мосійчук, М. Ю. Зак // *Гастроентерологія.* – Дніпропетровськ, 2009. – Вип.42. – С. 232 – 241.

123. Зак. М. Ю. Хронічний гастрит і предрак шлунка: практ. руководство / М. Ю. Зак, Л. М. Мосійчук; під ред. Ю. О. Філіппова. – Дніпропетровськ, 2011. – 69 с.

124. Улучшение исходов заболевания и качества жизни больных с пищеводно-желудочными кровотечениями портальной генеза в результате применения эндоскопических методов гемостаза / В. А. Кащенко, Е. Ю. Калинин, В. В. Сенько и [др.] // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* – 2009. – №3. – С. 83 – 86.

125. Бойко В. В. Портальная гипертензия и ее осложнения / В. В. Бойко, В. И. Никишаев, В. И. Русин. – Х.: ФОП Мартыняк, 2008. – 335 с.

126. Діагностика та лікування хворих з рецидивними гастродуоденальними кровотечениями: монографія / В. О. Шапринський, В. В. Петрушенко, В. В. Камінський, І. В. Павлик. – Вінниця, 2009. – 222 с.

127. Прогнозування рецидиву дуоденальних кровотеч виразкової етіології та їх комплексне лікування / В. О. Шапринський, В. В. Петрушенко, В. П. Сливка [та ін.] // *Актуальні питання сучасної медицини: зб. наук. робіт, присвячений 200-річчю М. І. Пирогова.* – Вінниця; 2010. – Вип. №8. – С. 92 – 94.

128. Морфологічні зміни слизових оболонок шлунка та 12-палої кишки при виразковій хворобі, ускладненій рецидивною шлунково-кишковою кровотечею / В. О. Шапринський, І. В. Павлик, В. В. Масьонз, І. В. Голубєв // Вісн. морфології. – 2007. – № 13(1). – С. 109 – 114.

129. Прогнозирование качества жизни у больных с высоким риском кровотечения язвенного генеза / Л. Я. Ковальчук, О. М. Гусак, А. Д. Беденюк, А. Я. Господарский // Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь, 11–12 ноября 2010 г. – Витебск, 2010. – С. 84 – 85.

130. Дзюбановський І. Я. Морфологічні особливості слизової оболонки стінки шлунка після моделювання кровотечі та ішемічно-реперфузійного пошкодження шлунка і застосування тіотріазоліну / І. Я. Дзюбановський, А. А. Гудима, М. І. Антонюк // Шпитал. хірургія. – 2010. – № 4. – С. 35 – 40.

131. Интраоперационная и морфологическая характеристика осложненных рецидивных ранее ушитых перфоративных дуоденальных язв: тезисы региональной науч.-практ. конф. врачей хирург. профиля; редкол.: Е. Г. Шарапова [и др.]. – Нальчик, 2006. – С. 19 – 20.

132. Астахов С. Ф. Хирургическое лечение больных с осложненными каллезными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 – хирургия / С. Ф. Астахов; Ростовский гос. мед. ун-т. – Ростов-на-Дону, 2009. – 22 с.

133. Моторно-эвакуаторная функция желудка до и после «функциональных операций» при язвенном пилородуоденальном стенозе / Д. М. Кадыров, Д. М. Курбонов, Ф. Д. Кодиров [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. XVIII, № 5. – С. 24.

134. Ковальчук Л. Я. Прогнозування клінічного перебігу виразкової хвороби шлунка / Л. Я. Ковальчук, О. М. Кіт, Л. В. Шкробот // Вісн. наук. досліджень. – 2010. – № 4. – С. 91 – 95.

135. Ковальчук Л. Я. Результати функціонального стану шлунка в періоди хірургічного лікування ускладнених власне шлункових виразок / Л. Я. Ковальчук, А. Д. Беденюк, Ю. М. Футуйма // Шпитал. хірургія. – 2006. – № 2. – С. 5 – 10.

136. Функціональний стан шлунка в ранньому післяопераційному періоді після хірургічного лікування гастродуоденальних виразок / Л. Я. Ковальчук, А. Д. Беденюк, Ю. М. Футуйма, Р. Ю. Рузібаєв // Здобутки клін. і експерим. медицини: зб. матеріалів конф., 13 червня 2008 р. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – С. 57 – 58.

137. Журавлев Г. Ю. Моторно–эвакуаторная функция желудка и ДПК в связи с оперативным лечением язвенной болезни / Г. Ю. Журавлев // Науч.–мед. вестн. Центрального Черноземья. – 2006. – № 24. – С. 15.

138. Кондратенко П. Г. Острое кровотечение в просвет органов пищеварительного канала: практ. руководство / П. Г. Кондратенко, Н. Л. Смирнов, Е. Е. Раденко. – Донецк, 2006. – 419 с.

139. Курбонов Х. Х. Эндоскопическая диагностика и лечение послеоперационных желудочно–кишечных кровотечений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.00.27 “Хирургия”/ Х. Х. Курбонов. – М., 2009. – 30 с.

140. Outpatient management of patients with low–risk upper–gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation / A. J. Stanley, D. Ashley, H. R. Dalton [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 42.

141. Петров Д. Ю. Эффективность применения эндоскопической аргоно–плазменной коагуляции при язвенных гастродуоденальных кровотечениях: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.27 “Хирургия”/ Д. Ю. Петров. – М., 2009. – 19 с.

142. Иоффе И. В. Секреторная функция желудка у больных при хронической почечной недостаточности и гастродуоденальном кровотечении / И. В. Иоффе, И. Г. Новосколбцева // Клін. хірургія. – 2011. – № 10. – С. 21 –23.

143. Евсюкова И. И. Формирование диффузной нейроэндокринной системы в онтогенезе человека / И. И. Евсюкова // Журн. эволюционной биохимии и физиологии. – 2006. –Т. 42, № 1. – С. 3 – 10.

144. Исламова Е. А. Клинико–диагностическое значение клеток диффузной нейроэндокринной системы желудка в оценке течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Е. А. Исламова, М. А. Осадчук // Рос. журн.

гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. XVIII, № 5. – С. 23.

145. Морфологические изменения пилорического сфинктера при пилоростенозе у больных язвенной болезнью / В. Б. Потапова, Г. Н. Соколова, А. А. Акжигитов, Б. Д. Комаров // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2007. – № 4. – С. 113 – 116

146. Иващук О. І. Ефективність ендоскопічної ін'єкційної терапії у хворих літнього та старечого віку на гостро кровоточиву дуоденальну виразку залежно від хелікобактерної інвазії / О. І. Иващук // Укр. журн. хірургії. – 2011. – № 2(11). – С. 54 – 60.

147. Шимчук С. Ф. Роль диффузной нейроэндокринной системы в процессе злокачественной трансформации хронического НР–ассоциированного гастрита / С. Ф. Шимчук // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 1. – С. 92 – 92.

148. Циммерман Я. С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori* – инфекцией: состояние проблемы и перспективы / Я. С. Циммерман // Клин. медицина. – 2006. – № 3. – С. 9 – 19.

149. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение. Приняты X съездом НОГР 5 марта 2010 г.). – М., 2010. – 10 с.

150. Duggan J. M. Gastrointestinal hemorrhage: should we transfuse less? / J. M. Duggan // Dig. Dis. Sci. – 2009. – Vol. 54. – P. 1662.

151. Effect of erythromycin before endoscopy in patients presenting with nonvariceal bleeding: a prospective, randomized, double–blind, placebo–controlled trial / I. Altraif, F. A. Handoo, A. Aljumah [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2011. – Vol. 73. – P. 245.

152. Bai Y. Meta–analysis: erythromycin before endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding / Y. Bai, J. F. Guo, Z. S. Li // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2011. – N 4. – P. 166.

153. Nishizawa T. Quinolone-based third-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication / T. Nishizawa, H. Suzuki, T. Hibi // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2009. – Vol. 44. – P. 119 – 124.

154. Niv Y. *Helicobacter pylori* recurrence in developed and developing countries: meta-analysis of ¹³C-urea breath test follow-up after eradication / Y. Niv, R. Hazazi // *Helicobacter.* – 2008. – Vol. 13. – P. 56 – 61.

155. Kumar A. Histopathological changes in gastric mucosa colonized by *H. pylori* / A. Kumar, R. Bansal, V. P. Pathak // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 2006. – Vol. 49. – P. 352 – 356.

156. Khayat O. Prospective study of 420 biopsies realised in patients with duodenal ulcer with positive *Helicobacter pylori* / O. Khayat, A. Kilani, A. Chedly-Debbiche // *Tunis Med.* – 2006. – Vol. 84. – P. 340 – 343.

157. *Helicobacter pylori* gastritis in children is associated with a regulatory T-cell response / P. R. Harris, S. W. Wright, C. Serrano [et al.] // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 134, N 2. – P. 491 – 499.

158. Kamneva N. V. Incidence of the gene CagA and amount of microbial bodies of *Helicobacter pylori* in biopsy materials—what is the correlation? / N. V. Kamneva, A. N. Panov // *Eksp. Klin. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 4. – P. 22 – 24.

159. Sa1900 proton pump inhibitor use in patients with *Helicobacter* gastritis is associated with a high prevalence of corpus-predominant gastritis and intestinal metaplasia / K. Kumar, E. Coss, R. Iqbal [et al.] // *Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 144, N 5. – P. 330.

160. Past rifampicin dosing determines rifabutin resistance of *Helicobacter pylori* / S. Suzuki, H. Suzuki, T. Nishizawa [et al.] // *Digestion.* – 2009. – Vol. 79. – P. 1 – 4.

161. Клінічні, морфологічні і мікробіологічні особливості перебігу синдрому Маллорі – Вейсса / В. П. Кришень, М. В. Трофімов, Т. В. Новікова, // *Клін. хірургія.* – 2007. – № 1. – С. 25 – 29.

162. Кришень В. П. Особливості ендоскопічного лікування синдрому Маллорі – Вейсса / В. П. Кришень, М. В. Трофімов, В. В. Васильченко // *Клін. хірургія.* – 2007. – № 5–6. – С. 19.

163. Пат. 40249 Україна, МПК А61В10/00. Ендоскопічний пристрій для взяття матеріалу на мікробіологічне дослідження / В. І. Нікішаєв; заявник і власник Укр. наук.–практ. центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф. – № 200813600; заявл. 25.11.2008; опуб. 25.03.2009, Бюл.№6.

164. Ковальчук Л. Я. Особливості локального кровообігу слизової оболонки гастродуоденальної зони при ускладненій виразковій хворобі дванадцятипалій кишки та після хірургічного лікування / Л. Я. Ковальчук, А. Д. Беденюк, Ю. М. Футуйма / [Актуальні питання невідкладної хірургії: зб. наук. робіт за матеріалами ювілейної наук.–практ. конф., Харків, 1–2 квітня 2010 р.] // Хірург. перспектива. – 2010. – № 1. – С. 80 – 86.

165. Регионарный кровоток, моторно–эвакуаторная и кислотообразующая функции желудка и двенадцатиперстной кишки при осложненной язвенной болезни желудка / Л. Я. Ковальчук, А. Д. Беденюк, Ю. М. Футуйма, И. И. Чонка // Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь, 11–12 ноября 2010 г. – Витебск, 2010. – С. 247 – 249.

166. Ковальчук Л. Я. Біоритм і кровоток при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки / Л. Я. Ковальчук, Л. М. Хоромський, Р. В. Свистун // Шпитал. хірургія. – 2006. – № 3. – С. 5 – 7.

167. Ковальчук Л. Я. Зміни локального кровообігу шлунка залежно від локалізацій виразки та методу оперативного лікування / Л. Я. Ковальчук, А. Д. Беденюк, Ю. М. Футуйма // Вісн. наук. досліджень. – 2006. – № 1. – С. 62 – 64.

168. Ковальчук Л. Я. Локальний кровообіг слизової оболонки шлунка після хірургічного лікування шлункових виразок / Л. Я. Ковальчук, Ю. М. Футуйма // Здобутки клініч. і експерим. медицини. – 2006. – № 1. – С. 62 – 64.

169. Дзюбановський І. Я. Хірургічне лікування виразкових гастродуоденальних кровотеч / І. Я. Дзюбановський, Ю. С. Семенюк, В. Г. Мініч // Харк. хірург. школа. – 2010. – № 2. – С. 45 – 48.

170. Дзюбановский И. Я. Хирургическая тактика лечения больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / И. Я. Дзюбановский, Ю. С.

Семенюк, В. Г. Минич // Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь, 11–12 ноября 2010 г. – Витебск, 2010. – С. 96 – 97.

171. Луцевич Э. В. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений. От хирургии к терапии? / Э. В. Луцевич, И. Н. Белов // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2008. – №1. – С. 4 – 7.

172. Guidelines for endoscopic ultrasonography / S. Mesenas, T. H. Ang, C. Khor [et al.] // Annals Academy of Medicine. – 2010. – Vol. 39, N 6. – P. 489 – 492.

173. Cervical esophageal perforations at the time of endoscopic ultrasound: a prospective evaluation of frequency, outcomes and patient management / M. A. Eloubeidi, A. Tamhane, T. L. Lopes [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 38. – P. 349 – 354.

174. Assenza M. Iatrogenic intramural haematoma of the duodenum caused by endoscopic therapy of bleeding peptic ulcer. A case report / M. Assenza, G. Ricci, A. Antoniozzi // Policlinico Umbertoo. – 2007. – Vol. 17. – P. 28 – 34.

175. The glu298asp polymorphism in the nitric oxide synthase 3 gene is associated with the risk of ischemic stroke in two large independent case-control studies / K. Berger, F. Stogbauer, M. Stoll [et. al] // Hum. Genet. – 2007. – Vol.121. – P. 169 – 178.

176. Early morbidity of endoscopic ultrasound: 13 years' experience at a referral centr / B .B. Migueres, M. Delacroi, D. Vigouroux [et al.] // Endoscopy. – 2006. – Vol. 38. – P. 349 – 354.

177. Endoscopic ultrasound–guided tissue sampeling by combined fine needle aspiration and trucut nrrdle biopsy: a prospective study / J. Wittmann, G. Kosjan, S. Sgouros [et al.] // Cytopathology. – 2006. – Vol. 63. – P. 876 – 877.

178. Загребельная И. В. Применение оксида азота в медицинской практике / И. В. Загребельная // Международный медицинский журнал. – 2009. – №.4. – С. 100 – 104.

179. Корнеева Е. Микроциркуляция крови и косметика // Косметика и Медицина. 2006. № 4. С. 4-19.

180. Титов В. Н. Оксид азота в реакции эндотелий зависимой вазодилатации. Основы единения эндотелия и гладкомышечных клеток в паракринной регуляции метаболизма / В. Н. Титов // Клин. лаб. диагностика. – 2007. – № 2. – С. 23 – 39.

181. Досенко В. Є. Роль алельного поліморфізму генів ендотеліальної NO-синтази та протеасоми в патогенезі серцево-судинних захворювань: молекулярно-генетичні аспекти: автореф. дис... канд. біол. наук спец. 14.03.04 – «Патологічна фізіологія» / В. Є. Досенко — К., 2006. – 42 с.

182 Мальцев П. А. Монооксид азота в лечении абсцессов и флегмон мягких тканей челюстно-лицевой области: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.27 “Хирургия”/ П. А. Мальцев. – Спб., 2009. – 19 с.

183. Corpas F. J. Constitutive arginine-dependent nitric oxide synthase activity in different organs of pea seedlings during plant development / F. J. Corpas // *Planta*. – 2010. – Vol. 224, N 2. – P. 246 – 254.

184. Valderrama R. Nitrosative stress in plants / R. Valderrama // *FEBS Let.* – 2007. – Vol. 581, N 3. – P. 453–461.

185. E. van Faassen Radicals for life: The various forms of nitric oxide / E van Faassen, A. Vanin. – Amsterdam: Elsevier, 2007. – 148 p.

186. The expression of inducible nitric oxide synthase in the human fallopian tube during the menstrual cycle and in ectopic pregnancy / M. Al-Azemi, B Refaat, S. Amer [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94, N 3. – P. 833 – 840.

187. Endogenous nitric oxide protects bacteria against a wide spectrum of antibiotics / I. Gusarov, K. Shatalin, M. Starodubtseva, E. Nudler // *Science*. – 2009. – Vol. 325, N 5946. – P. 1380 – 1384.

188. Bokhari Ali R. The role of nitric oxide in tendon healing / Ali R. Bokhari, A.C. George, D. Murrell // *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. – 2012. – Vol. 21, N 2. – P. 238 – 244.

189. Olesen J. Nitric oxide-related drug targets in headache / J. Olesen // *Neurotherapeutics*. – 2010. – Vol.7, N 2. – P. 183 – 190.

190. A pilot study on the use of a plasma skin regeneration device (Portrait PSR3) in full facial rejuvenation procedures / S. Kilmer, N. Semchyshyn, G. Shah, R. Fitzpatrick // *Lasers Med. Sci.* – 2007. – N 22. – P. 101.

191. A histopathologic evaluation of the Plasma Skin Regeneration System (PSR) versus a standard carbon dioxide resurfacing laser in an animal model / R. Fitzpatrick, E. Bernstein, S. Iyer, [et al.] // *Lasers Surg. Med.* – 2008. – N 40. – P. 93.

192. Foster K.W. Advances in plasma skin regeneration / K. W. Foster, R. L. Moy, E. F. Fincher // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2008. – N 7. – P. 169.

193. Low molecular weight heparin mediated regulation of nitric oxide synthase during burn wound healing / S. Lukshan, T. Priyanka, J. Meenakshi [et al.] // *Ann. Burns Fire Disasters.* – 2011. – Vol. 24, N 1. – P. 24 – 29.

194. Beneficial effects of concomitant neuronal and inducible nitric oxide synthase inhibition in ovine burn and inhalation injury / M. Lange, A. Hamahata, P. Enkhabasar [et al.] // *Ann. Burns Fire Disasters.* – 2011. – Vol. 35, N 6. – P. 626 – 631.

195. Nitric oxide mechanism of action on isceral nociceptors / J. Castro, A. Harrington, P. A. Hughes [et al.] // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 140, N 5. – P. 536.

196. Farrugia G. Carbon monoxide, hydrogen sulfide, and nitric oxide as signaling molecules in the gastrointestinal tract / G. Farrugia, J. H. Szurszewski // *Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 147, N 2. – P. 303 – 313.

197. Варианты нестабильной стенокардии в свете современных представлений о механизмах повреждения эндотелия / Е. Е. Гогин, А. К. Груздев, И. А. Лазарев [и др.] // *Тер. архив.* – 1998. – № 4. – С. 21 – 28.

198. Дзяк Г. В. Прогностическое значение полиморфизма G-894T промотора гена эндотелиальной NO-синтазы у женщин с преэклампсией в анамнезе / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник, Т. Г. Останина // *Питання клін. та експерим. медицини.* – Донецьк, 2011. – Т. 3, вип. 15. – С. 18 – 23.

199. Мороз Т. С. Ендотеліальна дисфункція у дітей з порушенням серцевого ритму та провідності та шляхи їх патогенетичної медикаментозної корекції: автореф. дис... канд. мед. наук спец. 14.01.10 «Педіатрія» / Т. С. Мороз. – К., 2009. – 12 с.

200. Коробейникова Э. М. Оценка состояния нитроксидазической вазорелаксации по содержанию нитратов в сыворотке крови больных ИБС / Э. М. Коробейникова, Ю. В. Кудревич // Клин. лаб. диагностика. – 2001. – № 10. – С. 2 – 3.

201. Марков Х. М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза / Х. М. Марков // Кардиология. – 2009. – № 11. – С. 64 – 72.

202. Марков Х. М. Оксид азота и атеросклероз. Фармакотерапия атеросклероза и оксид азота / Х. М. Марков // Кардиология. – 2011. – № 3. – С. 14 – 18.

203. Лазебник Л. Б. Роль NO в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / Л. Б. Лазебник, В. Н. Дроздов, Е. Н. Барышников // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2005. – № 2. – С. 4 – 11.

204. Возможности экзогенного оксида азота в предупреждении послеоперационной раневой инфекции / А. Б. Ларичев, В. К. Шило, А. В. Лисовский, А. Л. Чистяков // Хирургия. – 2011. – № 7. – С. 31 – 35.

205. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота / Е. Б. Манухина, Х. Ф. Дауни, Р. Т. Маллет, И. Ю. Малышев // Вестн. РАМН. – 2007. – № 2. – С. 25 – 33.

206. Характер взаимосвязи оксида азота с ангиотензинпревращающим ферментом и малоновым диальдегидом у больных с атерогенным стенозом внутренней сонной артерии / П. П. Голиков, В. Л. Леманев, В. В. Ахметов [и др.] // Клин. медицина. – 2004. – № 7. – С. 15 – 19.

207. Роменская В. А. Иммуномодулирующая терапия цитокинами в комплексном лечении язвенной болезни / В. А. Роменская // Кубан. науч. мед. вестн. – 2006. – № 7–8. – С. 192 – 197.

208. Anestidou L. The role of bronchial circulation in the acute lung injury from burn and smoke inhalation / D. I. Traber, H. K. Hawkins, P. Enkhabasar [et al.] // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 20, N 2. – P. 163 - 166.

209. Sripirom P. Nitric oxide disturbance and chronic liver disease / P. Sripirom, T. Chitapanarux // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 138, N 5. – P. 457.

210. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide / R. M. J. Palmer, K. U. Rees, O. S. Ashtin [et al.] // *Biochem. Biophys.* – 2007. – Vol. 153. – P. 1251 – 1256.

211. Marella M. A. Nitric oxide: Function, formation and therapeutic potential / M. A. Marella, M. Kirk, M. O. Maxey // *J. TIBS*. – 2006. – N1 4. – P. 488 – 492.

212. Nakamura M. P450 isoforms in murine macrophage cell line, RAW 264.7, and changes in the levels of P 450 isoforms by treatment of cells / M. Nakamura, S. Imaoka, F. Amano // *J. Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2008. – Vol. 135, N 5. – P. 347 – 351.

213. Radomski W. W. The antiaggregating properties in endothelium: interaction prostacyclin and nitric oxide / W. W. Radomski, R. M. J. Palmer, S. Moncada // *Br. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 92, N 4. – P. 639 – 646.

214. Dibona G. F. Peripheral and central interactions the rennin-angiotensin system and the renal sympathetic regulation: in control of renal function // *Am. J. Physiol. Renal.* – 2007. – Vol. 118, N 4. – P. 155 – 168.

215. Nitric oxide mediates the warburg effect in gastric epithelial and cancer cells / H. Matsui, Y. Nagano, O. Shimokawa [et al.] // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134, N 4. – P. 745.

216. Nitric oxide, antioxidant capacity, nitric oxide synthase and xanthine oxidase plasma levels in a control of burn patients / D. Fillipou, V. P. Papandopoulos, A. Triga [et al.] // *Burns*. – 2007. – Vol. 33, N 8. – P. 1001 – 1007.

217. NO-donating pravastatin derivative, NCX6550 reduces thrombocyte and monocyte adhesion and reactive oxygen species in atherosclerosis / G. Dever, C. M. Spickett, S. Kennedy [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2007. – Vol. 320. – P. 419 – 426.

218. McGawn C. C. Beneficial effects of statins on the microcirculation: the role of nitric oxide / C. C. McGawn, Z. L. S. Brookes // *Br. J. Anaesth.* – 2007. – Vol. 98. – P. 163 – 175.

219 Regulation of eNOS activity by somatostatin analog releasing nitric oxide / P. Cordelier, J. P. Esteve, S. Najib [et al.] // *J. Biol.* – 2006. – Vol.281. – P. 19156 – 19171.

220. Complex dysfunction and tolerance to nitroglycerine; an approach based on mitochondrial-targeted antioxidants / F. K. Esplugues // *Circulat. Res.* – 2006. – Vol.99. – P.1067 – 1075.

221. Roles of prostaglandins, nitric oxide and enterobacteria in pathogenesis of ischemic enteritis in rats / Y. Komatsu, K. Amagase, Y. Nakamori [et al.] // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136, N 5. – P. 574.

222. Пат. 2452416 Россия, МКП А61 В17/42. Способ комплексного лечения спаечного процесса в малом тазу / Е. Д. Дубинская, А. С. Гаспаров, В. А. Брулев; заявитель и патентовладелец Дубинская Екатерина Дмитриевна. – №2010152002/14; заявл. 20.12.10; опубл. 10.06.12, Бюл. №16.

223. Первый опыт применения инфузии метиленового синего при септическом шоке / М. Ю. Киров, О. В. Евгенов, Е. М. Егорова [и др.] // *Вестн. интенсив. терапии.* – 2009. – № 4. – С. 28 – 30.

224. Neuronal nitric oxidesynthase inhibition atienautes cardiopulmonary dysfanctions after combined burn and smoke inhibition in sheep / M. Westphal, P. Enkhabasar F. Schmalstieng [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36, N 4. – P. 1196 – 1204.

225. Effects of nebulized NG–nitro–L–arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome / F. Gomez, J. Barbera, J. Roca [et al.] // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43. – P. 1084 – 1091.

226. Cárdenas A. The not so good effects of nitric oxide Inhibition with methylene blue in cirrhosis and cscites / A. Cárdenas , M. Curry, N. H. Afdhal // *Springer.* – 2011. – Vol. 52, N 4. – P. 939 –940.

227. Miclescu A. Methylene blue, an old drug with new indication? / A. Miclescu, L. Wikiund // *J. Roman Anesezie Terapie Intensive.* – 2010. – Vol. 17, N 1. – P. 35 – 41.

228. Does *Helicobacter pylori* eradication therapy for peptic ulcer prevent gastric cancer? / K. Mabe, M. Takahashi, H. Oizumi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, N 9. – P. 4290 – 4297.

229 Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // *Gut.* – 2007. – Vol. 56. – P. 772 – 781.

230. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on ulcer recurrence after simple closure of perforated duodenal ulcer / A. El-Nakeeb, A. Fikry, T. M. Abd El-Hamed [et al.] // *International. J. surg.* – 2009. – Vol.17, N 4. – P. 126 – 129.

231. Eisig J. N. *Helicobacter pylori* recurrence in patients with duodenal ulcer: Clinical, endoscopic, histologic, and genotypic aspects. A 10-year Brazilian series / J. N. Eisig, S. Zaterka, F. M. Silva // *Helicobacter.* – 2006. – Vol. 11. – P. 431 – 435.

232. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: морфофункциональные, нейроэндокринные и клинические параллели / С. И. Рапопорт, Н. И. Жернакова, К. И. Прощаев [и др.] // *Клин. медицина.* – 2008. – Т. 86, № 5. – С. 28 – 29.

233. Гастрин–17 и пепсиноген I в оценке состояния слизистой оболочки желудка / Е. Г. Бурдина, Е. М. Майорова, Е. В. Григорьева [и др.] // *Рос. мед. журн.* – 2006. – № 2. – С. 9 – 11.

234. Solcia E. Gastric endocrine cells: types, function and growth / E. Solcia, G. Rindi, R. Buffa // *Regul. Pept.* – 2009. – Vol. 93. – P. 31 – 35.

235. Степанов Ю. М. Желудочно–кишечные кровотечения / Ю. М. Степанов, В. И. Валевский, А. В. Косинский. – Д.: Лира, 2011. – 232 с.

236. Діброва Ю. А. Обґрунтування органо– та пілорозберігаючих оперативних втручань в хірургічному лікуванні виразок шлунка: автореф. дис. ... д–ра мед. наук: спец. 14.01.03. «Хірургія» / Ю. А. Діброва. – К., 2011. – 36 с.

237. Шевченко Б. Ф. Зміни концентрації гастроінтестинальних гормонів під час хірургічного лікування пептичної виразки / Б. Ф. Шевченко, О. В. Косинський // *Клін. хірургія.* – 2007. – № 5–6. – С. 87 – 88.

238. Косинський О. В. Обґрунтування вибору методів хірургічного лікування хворих на ускладнену пептичну виразку пілородуоденальної зони: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.03. «Хірургія» / О. В. Косинський. – К., 2011. – 40 с.

239. Роль ацетилхоліну у патогенезі виразок гастродуоденальної зони – причина підвищеної кислотопродукції чи основа реалізації компенсаторно-приспосувальних механізмів? / Е. Ф. Барінов, П. Г. Кондратенко, О. М. Сулаєва, Є. Є. Раденко // Укр. журн. хірургії. – 2011. – № 5. – С. 23 – 33.

240. Peptic ulcer of the stomach and duodenum: morphofunctional, neuroendocrinal and clinical parallels / S. I. Rapoport, N. I. Zhernakova, K. I. Proshchayev, I. V. Kvetnoy // Klin. med. – 2008. – N 5. – P. 28 – 30.

241. Blackshaw L .A. The pharmacology of gastrointestinal nociceptive pathways / L. A. Blackshaw, G. F. Gebhart // Curr. Opin. Pharmacol. – 2009. – N 2. – P. 642 – 649.

242. Gordon N. M. Serotonin: a real blast for T cells / N. M. Gordon // Blood. – 2007. – Vol. 109, N 8. – P. 3130 – 3131.

243. Gershon M. D. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome / M. D. Gershon // J. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 39. – P. 184 – 193.

244. Gershon M. D. The serotonin signaling system: From basic understanding to drug development for functional GI disorders / M. D. Gershon, J. Task // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – P. 397 – 414.

245. Arnold C. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract / C. Arnold // Schweiz Rundsch Med. Prax. – 2007. – Vol. 96. – P. 19 – 28.

246. Interstitial cells of Cajal in the gut a gastroenterologist's point of view / L. M. Negreanu, P. Assor, B. Mateescu, C. Cirstoiu // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14. – P. 6285 – 6288.

247. Human mast cells are capable of serotonin synthesis and release / N. M. Kushnir-Sukhov, J. M. Brown, Y. Wu [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 119. – P. 498 – 499.

248. Enteroendocrine cell dysgenesis and malabsorption, a histopathologic and immunohistochemical characterization / C. Galen, N. S. Chandra, G. F. Douglas [et al.] // *Human Pathology*. – 2007. – Vol. 38, N 4. – P. 570 – 580.

249. Gastroparesis and functional dyspepsia: excerpts from the AGA/ANMS meeting / H. P. Parkman, M. Camilleri, G. Farrugia [et al.] // Blackwell Publishing Ltd. – 2009. – Vol. 9. – P. 1365 – 1371.

250. Guanglin C. Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion / C. Guanglin, L. W. Helge // *World J. Gastroenterol*. – 2007. – Vol. 13, N 4. – P. 493 – 496.

251. Ekblad E. Innervation of the gastric mucosa / E. Ekblad, Q. Mei, F. Sundler // *Microsc. Res. Tech*. – 2010. – Vol. 58. – P. 241 – 257.

252. От нейрона к мозгу / Дж. Николлс, А. Мартин, Б. Валлас, П. Фукс [пер. с англ.]. – Изд. 2-е. – М.: Издательство ЛКИ, 2008. – 57 с.

253. Eiden L. A New Tra of Catecholamines in the Laboratory and Clinic / L. Eiden. – Academic Press, 2013. – 512 p.

254. Ятрогенные осложнения инфузионной терапии у больных, находящихся в критических состояниях / В. И. Черний, Т. П. Кабанько, В. С. Балацко [и др.] // *Український журнал хірургії*. – 2008. – № 1. – С. 47 – 50.

255. Петч. Б. Гемостазиология / Б. Петч, К. Мадленер, Е. Сушко. – К: Здоровье, 2006. – 287 с.

256. Масивні акушерські кровотечі / В. В. Камінський, О. В. Голяновський, Р. О. Ткаченко, А. В. Чернов / Під ред. В.В. Камінського. – К.: РВА «Тріумф», 2010. – 232 с.

257 Профилактика и терапия массивной кровопотери в акушерстве / А. В. Пырегов, А. В. Куликов, И. И. Баранов, В. Н. Серов // *Анестезиология и реаниматология*. – 2010. – № 6. – С. 58 – 64.

258. Барышев Б.А. Кровезаменители. Компоненты крови: справочник для врачей. – СПб.: Изд-во Н-Л., 2010. – 204 с.

259. Sihler K. C., Massive transfusion / K. C. Sihler, L. M. Napolitano // *Chest*. – 2009. – Vol. 136, N6. – P. 1654 – 1667.

260. Bolliger D. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution / D. Bolliger, K. Grlinger, K. Tanaka // *Anesthesiology*. — 2010. — Vol. 113, N5. — P. 1205 – 1219.

261. Guidelines on the management of massive blood loss. British Committee for Standards in Haematology / D. Stainsby, S. MacLennan, D. Thomas [et al.] // *Br. J. Haematology*. – 2006. – Vol. 135. – P. 634 – 641.

262. Volume replacement in intensive care medicine / B. Nohe, A. Ploppa, V. Schmidt [et al.] // *Anaesthesist*. — 2011. — Vol. 60, N5. — P. 457 – 473.

263. Бойко В. В. Патофізіологічні зміни, що супроводжують загальну крововтрату / В. В. Бойко, С. В. Сушков, О. О. Павлов // *Укр. журн. малоінвазив. та ендоск. хірургії*. – 2007. – № 2(11). – С. 19 – 20.

264. Инфузионная терапия в периоперационном периоде / С. Г. Решетников, А. В. Бабаянц, Д. Н. Проценко, Б. Р. Гельфанд // *Интенсивная терапия: научно-практический журнал*. – 2008. – Специальный выпуск. – С. 12 – 26.

265. Казимирчук В. Е. Клиническая иммунология и аллергология / В. Е. Казимирчук, Л. В. Ковальчук, Д. В. Мальцев. – К.: Феникс, 2009. – 523 с.

266. Черний В. И. Нарушения иммунитета при критических состояниях. Особенности диагностики / В. И. Черний, А. Н. Нестеренко // *Внутренняя медицина*. – 2007. – № 3. – С. 9 – 19.

267. Ярилин А. А. Иммунология: учебник. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 752 с.

268. Чепель Э. Основы клинической иммунологии / Перевод с англ. 5-е издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 416 с.

269. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.

270. Мирутко Д. Д. *Helicobacter pylori*: патогенность, иммунный ответ организма и перспективы иммуномодулирующей терапии / Д. Д. Мирутко, А. В. Сапотницкий // *Вестник БДМУ*. – 2009. – № 4. – С. 4–6.

271. Новиков Д. К. Противовирусный иммунитет / Д. К. Новиков // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. – 2002. – № 1. – С. 5 – 15.

272. Нелюбин В.Н. Иммунопатогенетические особенности развития хронического воспаления у больных с гастродуоденальной патологией, обусловленной *Helicobacter pylori* и вирусами герпеса: автореф. дис... д-ра. мед. наук: спец. 15.10.27 «Гастроэнтерология» – М., 2011. – 41 с.

273. Степченко А.А., Филиппенко Н.Г., Прибылова Н.Н., Поветкин С.В. Уровень про и противовоспалительных цитокинов, фенотип окислительного метаболизма у больных язвенной болезнью, ассоциированной с различными штаммами *Helicobacter pylori* // Курский научнопрактический вестник «Человек и его здоровье». - 2010. - № 3. - С. 134139.

274. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1) // Сибирский медицинский журнал. - 2008. - № 6. - С. 58.

275. Пачкунова М. Состояние некоторых провоспалительных цитокинов при ревматоидном артрите / М. Пачкунова, Т. Данилова, Е. Феофанова // Врач. – 2011. – № 10. – С. 24 – 26.

276. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / под ред. В. Т. Ивашкина. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2006. – 208 с.

277. Місцевий імунітет травного таркту / А. А. Стасенко, В. Ф. Саєнко, Ю. А. Діброва, О. М. Литвиненко. – К.: Три крапки, 2005. – 216. с.

278. Парахонский А. П. Патогенетическое обоснование иммунофармакотерапии при хроническом гастрите и язвенной болезни / А. П. Парахонский, С. С. Цыганок // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 12. – С. 31 – 31.

279. Язвенная болезнь и хронический гастрит, ассоциированные с инфекцией *H. Pylori*: дыхательная лазерная диагностика и современная терапия / В. Ивашкин, Е. Баранская, Е. Степанов [и др.] // Врач. – 2008. – №9. – С. 5 – 11.

280. Мунтян С. О. Зміни еритроцитарних індексів у хворих на виразкові гастродуоденальні кровотечі в постгеморагічному періоді / С. О. Мунтян, В. В. Васильченко, А. М. Власенко // Мед. перспективи. – 2006. – Т. 11, № 3. – С. 118 – 122.

281. Діброва Ю. А. Особенности иммунитета у пациентов при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Ю. А. Диброва, А. А. Стасенко // Клін. хірургія. – 2009. – № 3. – С. 9 – 14.

282. Диагностика и лечение заболеваний желудочно–кишечного тракта, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* / А. Б. Жебрун, Л. Б. Лазебник, С. Б. Ткаченко [и др.] // Практ. рук–во для врачей. – М., 2006. – 94 с..

283. Исаков В. А. Маастрихт-3 – 2005: Флорентийская мозаика противоречий и компромиссов / В. А. Исаков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. – № 1. – С. 78-83.

284. Велигоцкий Н. Н. Антигеликобактерная терапия больных с рецидивной осложненной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки: показания, принципы проведения, эффективность / Н. Н. Велигоцкий, Г. Ю. Бука // Клін. хірургія. – 2009. – № 1. – С. 5 – 8.

285. Бодяка В. Ю. Зміни біохімічного складу слизової оболонки дванадцятипалої кишки в лікуванні шлунково–кишкової кровотечі / В. Ю. Бодяка // Клін. хірургія. – 2007. – № 1. – С. 52 – 53.

286. Іоффе І. В. Аутоімунні зміни у хворих з численними виразками шлунка та дванадцятипалої кишки та їх патогенетичне значення у комплексі хірургічного лікування / І. В. Іоффе // Клін. хірургія. – 2005. – № 1. – С. 8 – 10.

287. Опарин А.Н. Психосоматические механизмы нарушения иммунной системы при язве ДПК // Сучасна гастроентерол. – 2008. – Т. 42, № 2. – С. 23–25.

288. Мироджов Г. К. Частота и резистентность цитотоксин ассоциированных (Cag A) штаммов *helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам при хроническом гастрите и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Г. К. Мироджов, Д. М. Ишанкулова, А. Д. Дустов // Клин. медицина. – 2006. – Т. 84, № 5. – С. 51 – 54.

289. Меньшикова Е. А. Иммунологическая реактивность и содержание гастрин–17, пепсиногенов в периферической крови у жителей Севера / Е. А. Меньшикова, Л. К. Добродеева, О. В. Кривоногова // Экология человека. – 2009. – № 7. – С. 11 – 14.

290. Кишкун А. А. Гормональные и генетические исследования в клинической практике / А. А. Кишкун. – М.: Лабора, 2007. – 400 с.

291. Иммуномоделирующая терапия у больных, радикально оперированных по поводу рака желудка, осложненного острым кровотечением / Е. Н. Шепетько, Д. А. Гармаш, Н. Г. Бычкава, А. К. Курбонов // Клін. хірургія. – 2010. – № 11–12. – С. 61 – 62.

292. Кінах М. В. Зміни рівня прозапальних цитокінів і фактору некрозу пухлин при крововтраті різного генезу / М. В. Кінах, В. В. Михайлович, О. Я. Ястремська // Клін. хірургія. – 2008. – № 7. – С. 46 – 48.

293. Цитокіни, як біомаркери тяжкості стану потерпілих і прогнозування тяжкості перебігу опікової хвороби / О. М. Коваленко, Д. В. Мальцев, В. Є. Казимирчук [та ін.] // Клін. хірургія. – 2011. – № 10. – С. 58 – 64.

294. Пептические язвы, патогенетические подходы к терапии / Э. П. Яковенко, А. В. Яковенко, Н. А. Агафонова [и др.] // Фарматека. – 2008. – № 13. – С. 62 – 68.

295. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial / K. Fukase, M. Kato, S. Kikuchi [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – P. 392 – 397.

296. Reduced gastric TH17 response in children is associated with decreased *Helicobacter pylori*-induced gastritis / C. Serrano, S. W. Wright, D. Bimczok [et al.] // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140, N 5. – P. 326.

297. Dysbiotic manifestations during eradication therapy of *Helicobacter pylori* and their corrections / E. Eremina, V. M. Bondarenko, S. I. Zvereva [et al.] // *Zhurnal mikrobiol. Epidemiol. immunobiol.* – 2008. – Vol. 3. – P. 62 – 66.

298. Sa1886 lymphocytic gastritis is not associated with *Helicobacter pylori* infection / J. A. Nielsen, C. A. Roberts, D. Lager [et al.] // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 144, N 5. – P. 327.

299. *Helicobacter pylori* gastritis in children is associated with a regulatory T–cell response / P. R. Harris, S. W. Wright, C. Serrano [et al.] // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 134, N 2. – P. 491 – 499.

300. Sa1900 proton pump inhibitor use in patients with *Helicobacter* gastritis is associated with a high prevalence of corpus–predominant gastritis and intestinal metaplasia / K. Kumar, E. Coss, R. Iqbal, B. L. Cryer [et al.] // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 144, N 5. – P. 330.

301. Особливості порушень деяких гематологічних показників у хворих з рецидивною шлунково–кишковою кровотечею виразкової етіології / В. О. Шапринський, І. В. Пвалик, О. Л. Бебело, І. В. Шапринська // *Вісн Вінниц. нац. мед. ун–ту ім. М. І. Пирогова*. – 2007. – № 11(1/2). – С. 414 – 418.

302. Шапринський В.О. Аналіз та комплексна оцінка чинників, які впливають на розвиток рецидиву шлунково-кишкової кровотечі виразкової етіології / В. О. Шапринський, О. А. Камінський, В. Ф. Білошицький, І. В. Павлик // *Харківська хірургічна школа*. - 2007. – № 2. – С. 246 – 252.

303. Gale R. P. E. Donnall Thomas (1920–2012): Bone Marrow Transplants Pioneer and Nobel Laureate / R. P. Gale // *Transplantation*. - 2013 – Vol. 95, N 2 – P. 257 – 258.

304. Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for nonmalignant diseases. / R. K. Burt, Y. Loh, Pearce W. [et al.] // *JAMA*. – 2008. – Vol. 299, N 8. – P. 925 – 936.

305. Трансплантация костного мозга. Применение при лечении онкологических и других заболеваний. Книга для пациентов, родителей и помощников / Т. В. Мелешенко. – Москва: ММТК–СТРОЙ, 2010. – 89 с.

306. Douglas Martin. Dr. Georges Mathé, Transplant Pioneer, Dies at 88 *The New York Times* (20 October 2010).

307. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study / A. Gratwohl, C. P. Marcelo, M. Aljurf [et al.] // *The Lancet Haematology*. – 2015. – Vol. 2, N 3. - P.91 – P.100.

308. Haematopoietic stem cell donor registries: World Marrow Donor Association recommendations for evaluation of donor health / N. Sacchi, P. Costeas, L. Hartwell [et al.] // *Bone marrow transplantation*. – 2008. – Vol. 42, N 1. – P. 9 – 14.

309. Foscarnet in the management of cytomegalovirus infections in hematopoietic stem cell transplant patients / A. Bacigalupo, A. Boyd, J. Slipper [et al.] // *Expert review of anti-infective therapy*. – 2012. – Vol. 10, N 11. – P. 1249 – 1264.

310. Meijer E. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: molecular monitoring and early treatment of high-risk patients / E. Meijer, J. J. Cornelissen // *Current opinion in hematology*. – 2008. – Vol. 15, N 6. – P. 576 – 585.

311. Visceral varicella zoster virus (VZV) after allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) in pediatric patients with chronic graft-versus-host disease (cGVHD). / D. C. Peritz, C. Duncan, K. Kurek [et al.] // *Journal of pediatric hematology/oncology*. – 2008. – Vol. 30, N 12. – P. 931 – 934.

312. Visceral varicella zoster virus infection after allogeneic stem cell transplantation. / N. Doki, S. Miyawaki, M. Tanaka [et al.] // *Transplant infectious disease: an official journal of the Transplantation Society*. – 2013. – Vol. 15, N 3. – P. 314 – 318.

313. Frequent detection of herpes simplex virus antigen in skin and peripheral blood CD34+ mononuclear cells from patients with graft-versus-host disease / G. Akpek, R. Joseph, C. Günay [et al.] // *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. – 2013. – Vol. 19, N 4. – P. 529 – 537.

314. Хірургічне лікування виразкових гастродуоденальних кровотеч та корекція постгеморагічних анемії гемопоетичними стовбуровими клітинами / П. Д. Фомін, Є. М. Шепетько, О. О. Смікодуб, В. В. Єфремов // *Укр. журн. хірургії*. – 2011. – № 6(15). – С. 73 – 79.

315. Маев И. В. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1 β при геликобактериозе / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Т. С. Оганесян // *Российский*

журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 5. – С. 4 – 11.

316. Association of MDR1 gene and *Helicobacter pylori* in the development of gastric cancer and gastritis / F. Eren, N. Imeryuz, E. Bas [et al.] // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140, N 5. – P. 312.

317 Reinfection rate and endoscopic changes after successful eradication of *Helicobacter pylori* / R. Kum Hei, Sun Young Yi, Youn Ju Na [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 14. – P. 251 – 255.

318. Pd1(+) regulatory T cells are increased in *Helicobacter pylori*-associated Gastritis / M. Calvino, S. Benito-Martínez, A. G. McNicholl [et al.]// *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140, N 5. – P. 470.

319. Поветкина В. Н. Особенности магниевого баланса у стрессустойчивых и стресснеустойчивых крыс и его роль в механизмах формирования ацетатной и стрессовой язвы желудка / В. Н. Поветкина, Л. Н. Рогова // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2011 – № 2. – С. 142 – 143.

320. Экспериментальное изучение противоязвенной активности травы некоторых видов рода *Salvia L.* на модели спиртово-преднизолоновой язвы желудка у крыс / А. А. Цуркан А. В. Бурмака О. А. Кораблева О. М. Семенченко // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2014. – № 2. – С. 12 – 15.

321. Шараева Э. Н. Морфофункциональное состояние желудка белых крыс при экспериментальных язвах: автореф. дис. ... канд. биол. наук: спец. 16.00.02 «Патология, онкология и морфология животных» / Э. Н. Шараева. – Улан-Удэ, 2009. – 14 с.

322. Шараева Э. Н. Морфофункциональное состояние желудка белых крыс при экспериментальных язвах: автореф. дис. ... канд. биол. наук: спец. 16.00.02 «Патология, онкология и морфология животных» / Э. Н. Шараева. – Улан-Удэ, 2009. – 14 с.

323. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3447-IV / *Відомості Верховної Ради України*. – 2006. – № 27. – С. 230.

324. Schulze K. Imaging and modelling of digestion in the stomach and the duodenum / K. Schulze // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2006. – Vol. 18. – P. 172 – 183.

325. Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // *Official Journal of the European Communities.* – 2010. – L 276. – p. 33 – 79.

326. Annual Statistics of Scientific Procedures on Living Animals Great Britain 2012 / LONDON: The Stationery Office, 2013. – 56 p.

327. Максарова Д. Д. Морфофункциональная характеристика повреждений желудка, печени белых крыс и кроликов и их коррекция модифицированным фитобактериальным средством: автореф. дис. ... канд. биол. наук: спец. 16.00.01 «Диагностика болезней и терапия животных» / Д. Д. Максарова. – Благовещенск, 2012. – 16 с.

328. Пат. 2472231 Россия, МПК G09B23/28. Способ экспериментального моделирования стресс-индуцированного развития острого язвенного кровотечения / О. В. Семячкина-Глушкова, В. А. Будникова, А. В. Кузнецова [и др.]; заявитель и патентовладелец ГУ «Саратовский государственный университет». – №2011124711/14; заявл. 16.06.2011; опубл. 10.01.2013., Бюл. № 1.

329. Сухомлин Т. А. Стан NO-ергічної системи легень у щурів в умовах опікової хвороби / Т. А. Сухомлин, Л. Г. Нетюхайло // *Таврический медико-биологический вестник.* – 2012. – № 3. – С. 17 – 20.

330. Early *Helicobacter pylori* eradication restores sonic hedgehog expression in the gastric mucosa of Mongolian gerbils / T. Nishizawa, H. Suzuki, I. Nakagawa [et al.] // *Digestion.* – 2009. – Vol. 79. – P. 99 – 108.

331. Іващук О. І. Експериментальна модель хронічної пептичної виразки за цибулинної частини дванадцятипалої кишки / О. І. Іващук, В. Ю. Бодяка // *Клін. антомія та оперативна хірургія.* – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 72 – 74.

332. Пат. 66659 Україна, МПК A51 B17/00. Спосіб моделювання гострої дуоденальної кровотечі / О. І. Іващук, В. Ю. Бодяка; заявники і патентовласники Іващук Олександр Іванович, Бодяка Володимир Юрійович. – №2003087961; заявл. 26.08.03; опубл. 17.05.04, Бюл. № 5.

333. Пат. 74916 Україна, МПК G09 B23/28. Спосіб моделювання хронічної пептичної виразки за цибулинного відділу дванадцятипалої кишки / О. І. Іващук, В. Ю. Бодяка; заявники і патентовласники Іващук Олександр Іванович, Бодяка Володимир Юрійович. – №200402989; заявл. 11.02.04; опубл. 15.02.06, Бюл. №2.

334. Пат. 68796 Україна, МПК G09 B23/28. Спосіб моделювання хронічної виразки дванадцятипалої кишки / О. І. Іващук, В. Ю. Бодяка; заявники і патентовласники Іващук Олександр Іванович, Бодяка Володимир Юрійович. – №2003109641; заявл. 27.10.03; опубл. 16.08.04, Бюл. № 8.

335. Пат. 68156 Україна, МПК A51 B17/00. Фістула та спосіб її накладання на шлунок / О. І. Іващук, В. Ю. Бодяка; заявники і патентовласники Іващук Олександр Іванович, Бодяка Володимир Юрійович. – №2003109640; заявл. 27.10.03; опубл. 15.07.04, Бюл. № 7.

336. Пат. 60769 Україна, МПК A61 B17/00. Фістула і спосіб її накладання на тонкий кишечник / О. І. Іващук, В. Ю. Бодяка; заявник і патентовласник Буковинський державний медичний університет. – №2003021433; заявл. 18.02.03; опубл. 15.10.03, Бюл. № 10.

337. Пат. 2383061 Росія, МПК G09B23/28. Способ моделирования острой язвы желудка / А. Ф. Исмагилова; заявитель и патентовладелец Исмагилова Алсу Фануровна. – №2008144334/14; заявл. 10.11.2008; опубл. 27.02.2010., Бюл. № 2.

338. Винокуров М. М. Алгоритм хирургического лечения больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением / М. М. Винокуров, М. А. Капитонова // Наука и образование. – 2007. – № 3. – С. 102 – 107.

339. Маев И. В. Диагностика, лечение и профилактика острых желудочно–кишечных кровотечений / И. В. Маев, А. А. Самсонов, И. Н. Никушкина // Фарматека. – 2009. – № 1. – С. 62 – 67.

340. Пугаев А. В. Анализ результатов хирургического лечения осложненных пилородуоденальных язв после различных операций / А. В. Пугаев, М. Г. Негребов, Г. Э. Погосян // Мед. помощь. – 2006. – № 4. – С. 25 – 28..

341. Гостищев В. К. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии / В. К. Гостищев, М. А. Евсеев. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2008. – 379 с.

342. Репин В. Н. Хирургическая тактика и результаты лечения больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями и кровоточащим раком желудка / В. Н. Репин, Л. М. Костылев, О. С. Гудков // Мед. альманах. – 2009. – № 3. – С. 52 – 53.

343. Фарбер А. В. Стандарты лечебно–диагностической помощи при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / А. В. Фарбер, Е. Л. Никонов // Кремлевская медицина. Клин. вестник. – 2009. – № 2. – С. 42 – 49.

344. Краснов О. А. Хирургическая тактика лечения больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в сочетании с хроническим калькулезным холециститом / О. А. Краснов // Анналы хирургии. – 2008. – № 5. – С. 30 – 33.

345. Шапринський В. О. Тактика лікування хворих на виразкову хворобу ускладнену гострою рецидивною шлунково–кишковою кровотечею / В. О. Шапринський, І. В. Павлик, О. А. Камінський // Харк. хірург. школа. – 2007. – № 4. – С. 188 – 194.

346. Павлик І. В. Оптимізація тактики комплексного лікування хворих з рецидивними гастродуоденальними кровотечениями виразкової етіології / І. В. Павлик // Матеріали до XIII університетської наук.–практ. конф. молодих вчених та фахівців. – Вінниця, 2007. – С. 48 – 49.

347. 25–річні результати лікування гострих шлункових кровотеч у спеціалізованому центрі / В. Д. Братусь, П. Д. Фомін, Є. М. Шепетько [та ін.] // Матеріали ІХ з'їзду Всеукр. лік. товариства (ВУЛТ), 10–12 травня 2007 р. – Вінниця, 2007. – С. 310.

348. Особливоті виразкових гастродуоденальних кровотеч у хворих на цукровий діабет / В. Д. Братусь, П. Д. Фомін, Є. М. Шепетько [та ін.] // Матеріали ІХ з'їзду Всеукр. лік. товариства (ВУЛТ), 10–12 травня 2007 р. – Вінниця, 2007. – С. 309.

349. Братусь В. Д. Інфузійна–трансфузійна терапія хворих із виразковими гастродуоденальними кровотечениями / В. Д. Братусь, П. Д. Фомін, С. Й. Запорожан // Шпитал. хірургія. – 2009. – № 2. – С. 18 – 21.

350. Тутченко М. І. Хронічна кровотеча при виразковій хворобі шлунку та дванадцятипалої кишки в до- та «хелікобактерний» період / М. І. Тутченко, В. С. Андрієць, // Укр. журнал хірургії. – 2011. – № 1. – С. 105 – 108.

351. Тутченко М. І. Досвід лікування шлунково-кишкових кровотеч / М. І. Тутченко, В. П. Бабій // Укр. журн. малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2007. – № 1. – С. 26 – 27.

352. Ермолов А. С. Выбор метода гемостаза при желудочно-кишечном кровотечении / А. С. Ермолов, Т. П. Пинчук, Ю. С. Тетерин // Эндоскопическая хирургия. – 2012. – № 3. – С. 3 – 8.

353. Бодяка В. Ю. Ендоскопічна ін'єкційна терапія в профілактиці раннього рецидиву кровотечі у хворих старше 60 років з гострокровоточивою дуоденальною виразкою / В. Ю. Бодяка // Шпитал. хірургія. – 2006. – № 2. – С. 19 – 23.

354. Тимербулатов В. М. Гемостаз при острых желудочно–кишечных кровотечениях / В. М. Тимербулатов, Ш. В. Тимербулатов, Р. Б. Сагитов // Хирургия. – 2010. – № 3. – С. 20 – 26.

355. Эндоскопическая склеротерапия при кровотечении из варикозно измененных вен пищевода и желудка / И. С. Стародубцев, О. И. Стародубцев, Э. Ф. Самарец [и др.] // Клін. хірургія. – 2007. – № 5–6. – С. 8 – 10.

356. Івашук О. І. Застосування ендоскопічної ін'єкційної терапії для попередження раннього рецидиву кровотечі у хворих старше 60 років з виразкою дванадцятипалої кишки, ускладненою гострою кровотечею / О. І. Івашук, В. Ю. Бодяка, С. І. Івашук [Актуальні питання абдомінальної та судинної хірургії. Клінічні проблеми трансплантації органів: матеріали конф., 17–19 травня 2006 р.] // Клін. хірургія. – 2006. – № 4 – 5. – С. 14.

357. Meta-analysis: predictors of rebleeding after endoscopic treatment for bleeding peptic ulcer / P. García-Iglesias, A. Villoria, D. Suarez [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 34. – P. 888.

358. A modified Glasgow Blatchford Score improves risk stratification in upper gastrointestinal bleed: a prospective comparison of scoring systems / D. W. Cheng, Y. W. Lu, T. Teller [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 36. – P. 782.

359. Турубара Ю. И. Эндоскопические методы гемостаза при гастродуоденальных язвенных кровотечениях в специализированном клиническом санатории / Ю. И. Турубара, Л. Е. Тарасюк // *Вестник физиотерапии и курортологии.* – 2011. – № 4. – С. 79 – 80.

360. Ендоскопічне лікування кровотеч та ерозивно–виразкових уражень шлунково–кишкового тракту / В. П. Польовий, Р. І. Сидорчук, В. М. Георгіца, Х. Н. Нурдінов // *Сучасна хірургія і колопроктологія.* – 2012. – № 4(4). – С. 36 – 38.

361. The AIMS65 score compared with the Glasgow–Blatchford score in predicting outcomes in upper GI bleeding / B. H. Hyet, M. S. Abougergi, J. P. Charpentier [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2013. – Vol. 77. – P. 551.

362. Sarin N. Time to endoscopy and outcomes in upper gastrointestinal bleeding / N. Sarin, N. Monga, P. C. Adams // *Can. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 23. – P. 489.

363. Tsoi K. K. Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: how urgent is it? / K. K. Tsoi, T. K. Ma, J. J. Sung // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – N 6. – P. 463.

364. Ананко А. А. Тактика диагностики и лечения острых желудочно–кишечных кровотечений на современном этапе / А. А. Ананко // *Укр. медичний часопис.* – 2006. – № 6 – С. 55 – 60.

365. Сацукевич В. Н. Острые желудочно–кишечные кровотечения из хронических гастродуоденальных язв / В. Н. Сацукевич, Д. В. Сацукевич // *Кремлевская медицина. Клин. вестн.* – 2006. – № 2. – С. 34 – 36.

366. Кондратенко П. Г. Эндоскопический гемостаз при острокровотоочащих опухолях верхних отделов пищеварительного тракта / П. Г. Кондратенко, Н. Л. Смирнов // *Харк. хірург. школа.* – 2011. – № 1(15). – С. 315 – 317.

367. Возможности эндоскопического гемостаза у больных с гастродуоденальными кровотечениями / М. П. Королев, Л. Е. Федотов, М. В.

Антипова, Е. А. Павлова // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – № 6. – С. 47 – 50.

368. Predicting mortality in patients with in-hospital nonvariceal upper GI bleeding: a prospective, multicenter database study / R. Marmo, M. Koch, L. Cipolletta [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2014. – Vol. 79. – P. 741.55.

369. Лебедев Н. В. Лечение больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / Н. В. Лебедев, А. Е. Климов // *Хирургия.* – 2009. – № 11. – С. 10 – 13.

370. Кондратенко П. Г. Роль і місце мініінвазивних ендохірургічних втручань у комплексному лікуванні хворих на гостру виразкову гастродуоденальну кровотечу / П. Г. Кондратенко, Є. Є. Раденко // *Шпитал. хірургія.* – 2006. – № 4. – С. 95 – 97.

371. Шавалеев Р. Р. Эндоскопическая остановка кровотечения при болезни Дьюлафуа / Р. Р. Шавалеев, П. Г. Корнилаев, Р. Ф. Ганиев // *Хирургия.* – 2009. – № 2. – С. 80 – 82.

372. Винокуров М. М. Применение аргоноплазменной коагуляции при эндоскопической остановке язвенных гастродуоденальных кровотечений / М. М. Винокуров, М. А. Капитонова // XI Моск. междунар. конгр. по эндоскоп. хирургии: тез. докл. – М.: НЦХ РАМН, 2007. – С. 88 – 89.

373. Эндоскопический гемостаз с использованием аргоноплазменной коагуляции при острых желудочно–кишечных кровотечениях: первый клинический опыт / Е. Д. Федоров, Р. В. Плахов, М. Е. Тимофеев, А. И. Михалев // *Клин. эндоскопия.* – 2007. – № 1. – С. 12 – 15.

374. Применение эндоскопической аргоноплазменной коагуляции в лечении больных с острыми желудочно–кишечными и пищеводными кровотечениями различной этиологии: пособие для врачей / А. М. Машкин, А. А. Хойрыш, А. В. Ефанов, Н. Н. Федосеева. – Тюмень, 2007. – 37 с.

375. Подшивалов В. Ю. Эндоскопия кровоточащих гастродуоденальных язв / В. Ю. Подшивалов // *Хирургия.* – 2006. – № 4. – С. 35 – 44.

376. Гастродуоденоскопия в диагностике и лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений / Н. В. Лебедев, А. Е. Климов, Н. В. Войташевская [и др.] // Хирургия. – 2007. – № 3. – С. 17 – 21.

377. W1915 endoscopic argon plasma coagulation for the treatment of gastric antral vascular ectasia (GAVE) in patients with hemorrhagic diathesis due to liver cirrhosis / R. M. Zagari, L. Fuccio, M. Serrani [et al.] // Gastroenterology 2008. – Vol. 134, N 4. – P. 733.

378. Chernousov A. F. Endoscopic hemostasis of erosive–ulcerous gastroduodenal bleeding with fibrin glue at critically ill patients / A. F. Chernousov, T. V. Khororykh, G. A. Urzhumtseva // Khirurg. – 2006. – Vol. 8. – P. 17 – 20.

379. Endoscopic factors predisposing to rebleeding following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers / I. K. Chung, E. J. Kim, M. S Lee. [et al.] // Endoscopy. – 2010. – Vol. 33. – P. 969 – 975.

380. Использование радиоволнового эндоскопического гемостаза в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений / А. И. Черепанин, А. С. Шкода, К. А. Покровский [и др.] // Анналы хирургии. – 2011. – № 6. – С. 47 – 50.

381. Ендоскопічний гемостаз в комплексному лікуванні виразкових гастродуоденальних кровотеч / Б. О. Матвійчук, Я. А. Король, С. Л. Рачкевич [та ін.] // Медичні перспективи. – 2012. – № 1. – С. 132 – 134.

382. Шапкин Ю. Г. Лазерная фотокоагуляция кровоточащей язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / Ю. Г. Шапкин, Г. Н. Маслякова, С. В. Капралов // Хирургия. – 2006. – № 5. – С. 23 – 25.

383. Malick K. J. Clinical applications of argon plasma coagulation in endoscopy / K. J. Malick // Gastroenterol. Nurs. – 2006. – Vol. 29. – P. 386 – 391.

384. Di Carlo I. Emergency gastric ulcer complications in elderly. Factors affecting the morbidity and mortality in relation to therapeutic approaches / I. Di Carlo, A. Toro, F. Sparatore // Minerva Chir. – 2006. – Vol. 61. – P. 325 – 332.

385. Peptic ulcer bleeding in the elderly: relative roles of Helicobacter pylori and non–steroidal anti–inflammatory drugs / D. J. Cullen, G. M. Hawkey, D. C. Greenwood [et al.] // Gut. – 2007. – Vol. 41. – P. 459 – 462.

386. Hizawa K. Late-onset life threatening hemorrhage of omeprazole-resistant duodenal ulcer managed by interventional radiology: report of a case / K. Hizawa, N. Miura, H. Hasegawa // Intern. Med. – 2006. – Vol. 45. – P. 861 – 863.

387. Sadic J. Bleeding peptic ulcer – time trends in incidence, treatment and mortality in Sweden / J. Sadic, A. Borgström, J. Manjer // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 30. – P. 392 – 398.

388. Дзюбановський І. Я. Гострі шлунково–кишкові кровотечі у хворих з гострим коронарним синдромом. Аналіз летальності та факторів ризику / І. Я. Дзюбановський, Л. Є. Вітович // Здобутки клінічної та експериментальної медицини: зб. матеріалів конф. – Тернопіль, 2011. – С. 49.

389. Особливості лікувальної тактики при виразкових гастродуоденальних кровотечах на сучасному етапі / Б. О. Матвійчук, Я. А. Король, С. Т. Федоренко, С. Л. Рачкевич // Практ. медицина. – 2010. – Т. XVI, № 4. – С. 65 – 69.

390. Передатестаційний цикл зі спеціальності “Хірургія”: метод. розробки практичних і семінарських занять / Б. О. Матвійчук, В. В. Михайлович, Я. А. Король [та ін.]. – Львів, 2011. – 83 с.

391. Рачкевич С. Л. Мультидисциплінарний підхід до лікування хворих на кровотечі з верхніх відділів шлунково–кишкового тракту не виразкового генезу / С. Л. Рачкевич // Мед. перспективи. – 2012. – Т. XII, № 1. – С. 164 – 167.

392. Інноваційні технології лікування та профілактики гострих шлунково–кишкових кровотеч при портальній гіпертензії / С. Л. Рачкевич, О. І. Кушнірук, М. Р. Буняк [та ін.] // Сучасна хірургія та проктологія. – 2010. – № 4 (4). – С. 39 – 43.

393. Методы оптимизации интенсивной терапии при острых желудочно–кишечных кровотечениях / Е. Н. Клигуненко, Е. Ю. Сорокина, О. В. Кравец [и др.] [Актуальні питання клінічної хірургії: Всеукр. наук.–практ. конф., м. Дніпропетровськ 26–27 квітня 2012 р.] // Медичні перспективи. — 2012. – Т. 17, № 1,1. – С. 145 –147.

394. Грубник Ю. В. Лапароскопические органосохраняющие операции у больных осложненной язвой двенадцатиперстной кишки / Ю. В. Грубник, И. В.

Московиченко, В. А. Фоменко // Арх. клин. и эксперим. хирургии. – 2007. – Т. 16, № 2. – С. 19 – 21.

395. Грубник Ю. В. Ендоскопічні та лапароскопічні втручання в лікуванні хворих похилого і старечого віку з кровоточивою виразкою дванадцятипалої кишки / Ю. В. Грубник, В. В. Грубник, И. В. Московиченко // Шпитал. хірургія. – 2007. – № 1. – С. 67 – 69.

396. Грубник Ю. В. Операции у больных с осложненной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки / Ю. В. Грубник, В. В. Грубник, И. В. Московиченко // Укр. журн. лапароскопічної та малоінвазивної хірургії. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 26 – 27.

397. Особенности локального эндоскопического гемостаза в лечении больных пожилого и старческого возраста с желудочно–кишечными кровотечениями / Ю. В. Грубник, И. В. Московиченко, О. Б. Зубков [и др.] // Арх. клин. и эксперим. медицины. – 2007. – Т. 16, № 1. – С. 35 – 37

398. Долгушкин А. Н. Использование лапароскопической методики в хирургическом лечении осложненных форм язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / А. Н. Долгушкин, П. А. Журавлев // Альманах клин. медицины. – 2007. – № 16. – С. 63 – 64.

399. Антонов А. Е. Хирургические аспекты условно–радикального лечения осложненной язвенной болезни / А. Е. Антонов, В. А. Лазаренко, Ю. П. Новомлинец // Вестн. новых мед. технологий. – 2006. – Т. 13, № 3. – С. 150 – 152.

400. Романенков С. И. Резекция желудка при пилородуоденальном стенозе язвенной этиологии / С. И. Романенков // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. XVIII, № 5. – С. 37.

401. Шомахова Б. Ю. Определение показаний к органосохраняющему хирургическому лечению язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, осложненной стенозом, по эндоскопическим критериям / Б. Ю. Шомахова, А. В. Оноприев // Кубан. науч. мед. вестн. – 2006. – № 3–4. – С. 125 – 130.

402. Топчиев М. А. Мониторинг, прогноз и новые технологии в хирургическом лечении язвенной болезни / М. А. Топчиев, Д. Н. Завьялов, А. А. Жидовинов // Вестн. Волгоградского госуд. мед. ун-та. – 2009. – № 2. – С. 45 – 48.

403. 112. Оноприев В. И. Органосохраняющие технологии в лечении декомпенсированного рубцово–язвенного стеноза двенадцатиперстной кишки / В. И. Оноприев, В.М. Дурлештер, М. Т. Дидигов // Вестн. хирург. гастроэнтерологии. – 2007. – № 4. – С. 31 – 38.

404. Пат. 98208 Україна, МПК А61 В17/03. Спосіб пілородуоденопластики з тампонуванням при кровотечі із виразки задньої стінки пілородуоденальної зони / С. О. Мунтян, А. М. Сахно, І. С. Шадрін; заявник і патентовласник Дніпропетр. клін. об'єднання швидкої мед. допомоги. – №201010867; заявл. 09.09.10; опубл. 25.04.12, Бюл. № 3.

405. Інноваційні технології хірургічного лікування гострих шлунково–кишкових кровотеч / Л. Я. Ковальчук, Є. М. Шепетько, В. О. Шапринський, [та ін.]; під. ред. Є. М. Шепетько. – К.: Фенікс, 2014. – 424 с.

406. Бальян А. С. Радикальная дуоденопластика при осложненных постбульбарных раннее ушитых перфоративных дуоденальных язвах: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 – хирургия / А. С. Бальян; Кубанский гос. мед. ун-т. – Краснодар, 2007. – 20 с.

407. Дидигов М. Т. Хирургическое лечение декомпенсированного рубцово–язвенного стеноза двенадцатиперстной кишки / М. Т. Дидигов, В. М. Дурлештер // Вестн. хирург. гастроэнтерологии. – 2009. – № 2. – С. 59 – 66.

408. Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2006. – 304 с.