

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені М. І. ПИРОГОВА**

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**СОБКО ВАДИМ СЕРГІЙОВИЧ**

УДК: 616.34-002.44:616-005.1/.-08

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.03 «Хірургія»  
(медичні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата наук

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

Науковий керівник:  
**Петрушенко Вікторія Вікторівна,**  
доктор медичних наук, професор

Київ – 2019

## АНОТАЦІЯ

*Собко В.С.* Ендоскопічний гемостаз при виразкових кровотечах у хворих з геморагічним шоком. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 «Хірургія». – Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, Київ, 2019.

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

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

періульцелярних тканин в умовах розвитку геморагічного шоку в експерименті, а також методи корекції цих змін.

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

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

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

Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчально-методичний процес кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, роботу відділення абдомінальної хірургії, центру шлунково-кишкових кровотеч Вінницької обласної клінічної лікарні імені М. І. Пирогова.

**Зміст роботи.** Перший етап експериментальної частини дослідження проведений на 7 кролях обох статей масою 3–5 кг.

Ефективність та стабільність гемостазу оцінювалась шляхом визначення рівня гемоглобіну та еритроцитів у кролів на 1, 7 та 14 добу, а також щоденної пульсоксиметрії. Рівень гемоглобіну у першу добу експерименту достовірно знизився в середньому на 14 г/л (12 %) від вихідного рівня ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). При цьому у подальшому спостерігалась стійка позитивна динаміка відновлення рівня гемоглобіну. Рівень гемоглобіну на 7-му добу підвищився на 3 % відносно показника на першу добу ( $p < 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса), а на 14-у добу – на 7 % ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). Рівень еритроцитів також знизився у першу добу на 8 % ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) відносно нормальних значень, що пов'язано із моделюванням кровотечі. На 14 добу рівень еритроцитів склав 96 % від вихідного і підвищився на 5 % від показника першого дня експерименту ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). Показники сатурації крові киснем не зазнавали пікових знижень впродовж усього терміну спостереження. Спостерігалось достовірне зниження сатурації крові з 98,9 до 97,7 % ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) на першу та другу добу експерименту; ми пов'язали це із крововтратою при моделюванні шлунково-кишкової кровотечі.

У ході II етапу експериментального дослідження оцінювались репаративні можливості аутоплазми, збагаченої тромбоцитами, при лікуванні шлункових виразок на тлі розвитку геморагічного шоку. У другий етап дослідження було включено 77 білих лабораторних щурів обох статей віком до 1 року і вагою від 118 до 226 г (середні значення –  $183 \pm 16$  г). У ході дослідження оцінювався вплив геморагічного шоку на метаболічні процеси періульцелярних тканин у тварин із виразкою шлунку, а також ефективність проведення локальної стимулюючої терапії шляхом періульцелярного введення аутоплазми, збагаченої тромбоцитами. Динаміка загоєння виразок оцінювалась за допомогою вимірювання площі виразкових дефектів та оцінки динаміки протікання біохімічних процесів у періульцелярних тканинах в усіх контрольних часових точках. Також оцінювались гістологічні

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

На 1 добу дослідження жодних статистично достовірних відмінностей між показниками у групах не було. Натомість, вже на 7 добу дослідження було продемонстровано достовірно менші показники площі та глибини виразкових дефектів ( $p < 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) у основній групі 3, у порівнянні, як і з групою порівняння, так із основними групами 1 та 2. Тобто, вже на 7 добу дослідження проявляється стимулюючий ефект плазми, збагаченої тромбоцитами. Ще більш достовірні відмінності ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) мають місце на 14 добу.

Крім того, було продемонстровано відсутність повністю загоєних дефектів на 14 добу у групі порівняння та у основних групах 1 та 2.

Натомість, у основній групі 3 мали місце 4 (57,1 %) випадки повного загоєння виразок. При статистичному аналізі даний показник достовірно відрізнявся від аналогічного показника у інших групах ( $p < 0,05$ , точний двосторонній критерій Фішера). Це пояснюється тим, що плазма, збагачена тромбоцитами, володіє здатністю стимулювати ріст та регенерацією біологічних тканин за рахунок факторів росту та диференціації, чи містяться у гранулах тромбоцитів.

Встановлено, що стимулююча терапія у вигляді локального періульцелярного введення плазми, збагаченої тромбоцитами, дозволяє загальмувати процеси вільнорадикального окиснення ліпідів, активувати захисні функції слизової оболонки та прискорити процеси репарації у періульцелярній зоні. Морфологічно це супроводжується зменшенням клітинних елементів запальної реакції та активацією елементів

фібробластичного ряду, що, в свою чергу проявляється прогресивним зменшенням площі виразкових дефектів.

Клінічна частина дисертаційної роботи полягала у проспективному дослідженні пацієнтів, які лікувались з приводу виразкових гастро-дуоденальних кровотеч в клініці ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова на базі відділення абдомінальної хірургії Вінницької обласної клінічної лікарні імені М. І. Пирогова з 2013 по 2017 роки.

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

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

*Sobko V.* Endoscopic hemostasis in ulcerous bleeding in patients with hemorrhagic shock. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for a PhD degree in medical sciences in specialty 14.01.03 «Surgery». – Vinnytsia National Medical University named after M. I. Pyrogov, State Institution «O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology» National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2019.

**Scientific novelty.** The work determined and analyzed the factors that adversely affect the prognosis of treatment of patients with hemorrhagic shock in because of ulcerative gastroduodenal bleeding. On the basis of the analysis of the above factors a prognostic model for determining the effectiveness of therapy for such patients has been developed. In practical activity the model is implemented ilike a public program "GI bleeding", which is available on the site of the Department of Endoscopic and Cardiovascular Surgery VNMU n.a. M. I. Pyrogov (<http://endocvs.vn.ua/wp-content/uploads/order297>). The novelty of the model is

also that in addition to the forecast, the user is also offered a plan for the treatment of the patient in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 297 of 02.04.2010.

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

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

**The practical value of the results.** As a result of this work, a prognostic model for determining the effectiveness of therapy for patients with hemorrhagic shock because of ulcerative gastroduodenal bleeding was created and implemented as a program of "GI bleeding". The value of the program in practical activity is also the selection of the appropriate model of treatment of the patient based on the analysis of the data entered.

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

**The content of the work.** In the first stage of the experimental part of the study we use 7 rabbits of both sexes weighting 3–5 kg.

The effectiveness and stability of hemostasis was evaluated by measuring the level of hemoglobin and erythrocytes in rabbits at 1, 7 and 14 days, as well as daily oximetry. The hemoglobin level in the first day of the experiment has significantly decreased by an average of 14 g/l (12 %) from the baseline level ( $p < 0,01$ , chi square criterion). At the same time, there was a steady positive dynamics in the recovery of hemoglobin levels. The level of hemoglobin on the 7th day increased by 3 % relative to the index for the first day ( $p < 0,05$ , t-Student's criterion), and for the 14th day – by 7 % ( $p < 0,01$ , chi square criterion) The level of erythrocytes also decreased by 8 % in the first day ( $p < 0,01$ , chi square criterion) relative to the normal values associated with the simulation of bleeding. At 14 days, the level of erythrocytes was 96 % of the baseline and increased by 5 % from the index of the first day of the experiment ( $p < 0,01$ , chi square criterion). Indications for oxygen saturation of blood did not undergo peak reductions during the entire observation period. There was a significant decrease in blood saturation from 98,9 to 97,7 % ( $p < 0,01$ , chi square criterion) for the first and second day of the experiment; we linked it with blood loss during the modeling of the gastrointestinal bleeding.

During the II stage of the experimental study reparative possibilities of platelet enriched autoplasm were evaluated in the treatment of chronic ulcers against the backdrop of hemorrhagic shock. In the second phase of the study 77 white laboratory rats of both sexes under the age of 1 year and weighing from 118 to 226 g (mean values  $183 \pm 16$  g) were included. The study assessed the effect of hemorrhagic shock on the metabolic processes of periulcetal tissues in animals with stomach ulcers, as well as the effectiveness of local stimulation therapy by periulcetric administration of autoplasm enriched with platelets. The dynamics of healing of ulcers was evaluated by measuring the area of ulcer defects and assessing the dynamics of biochemical processes in periulcillary tissues at all control time points. Histological changes in the ulcer on the seventh, eleventh and eighteenth day of the experiment were also evaluated. The activity of NADPH-oxidase and superoxide dismutase, respectively, was evaluated to evaluate the pro-



and antioxidant system of the gastric mucosa. The processes of free radical oxidation of lipids were evaluated by content of malodialdehyde in the mucous membrane of the stomach, and proteins by the content of the carbonyl groups of proteins. If you compare the area and depth of ulcer defects in all groups at each time point, then we can see the following picture.

There was no statistically significant difference between the groups in the 1 day of study. On the other hand, already at day 7 of the study, there were significantly lower indicators of the area and depth of ulcer defects ( $p < 0,05$ , chi square criterion) in experimental group 3, comparing with the comparison group, with experimental groups 1 and 2. That is, already at day 7 of the study, the stimulating effect of plate-enriched platelets appears. Even more reliable differences ( $p < 0,01$ , chi square criterion) take place on the 14th day.

In addition, the absence of completely healed defects was demonstrated for 14 days in the comparator group and in the experimental groups 1 and 2. The absence of healing of ulcer defects can be explained by the chronization of the process.

Instead, in the experimental group 3, 4 (57,1 %) cases of complete healing of ulcers occurred. In statistical analysis, this indicator was significantly different from that of other groups ( $p < 0,05$ , Fisher's exact two-sided criterion). This is due to the fact that plasma enriched with platelets has the ability to stimulate the growth and regeneration of biological tissues due to growth and differentiation factors, or contained in platelet granules.

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

The clinical part of the dissertation was a prospective study of patients treated for ulcerative gastro-duodenal bleeding in the clinic of endoscopic and cardiovascular surgery at Vinnitsa National Medical University named after Pirogov on the basis of the department of abdominal surgery of the Vinnytsia Regional Clinical Hospital n.a. Pirogov from 2013 to 2017 years.

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

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

Список публікацій здобувача:

**Статті у наукових фахових виданнях України:**

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

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

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

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

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

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

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

**Стаття у науковому виданні іншої держави**

7. Usenko O., Petrushenko V., Radoha Y., Grebeniuk D., Taran I., **Sobko V.** Healing of Chronic Gastric Ulcers That Have a Poor Regeneration in Case of Local Injection of Platelet-Rich Plasma. Digestive Surgery. 2016. Vol. 33. Suppl. 1. P. 19. *(Здобувач проводив підбір пацієнтів та подальшу статистичну обробку отриманих результатів).*

### Тези наукових доповідей:

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

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

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

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

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

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

14. Собко В. С. Мініінвазивна хірургія і лікування гемангіом печінки. Перший крок в науку – 2018: XV Міжнародна наукова конференція студентів

та молодих вчених, м. Вінниця, 18–20 квітня 2018 року: тези доповіді. Вінниця, 2018. С. 372.

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

16. Собко В. С. Ефективність ендоскопічного гемостазу при гастродуоденальних кровотечах виразкового генезу, що супроводжуються геморагічним шоком. Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія: Х симпозиуму, м. Коблево, 13–14 вересня 2018 року: тези доповіді. Коблево, 2018. С. 42–43.

#### **Патент:**

17. Петрушенко В. В., Гребенюк Д. І., **Собко В. С.**, Радьога Я. В. Патент на корисну модель № 114893 Україна, МПК G01N 33/50, А61В 17/00. Спосіб ендоскопічної реparatorно-гемостатичної ін'єкційної терапії шлунково-кишкових кровотеч; власник Петрушенко В. В., Гребенюк Д. І., Собко В. С., Радьога Я. В., Таран І. В. № u 2016 09959; заявлено 29.09.2016; опубліковано 27.03.2017; Бюл. № 6. *(Здобувачем запропоновано спосіб реparatorно-гемостатичного ендоскопічного лікування виразок шлунку, ускладнених кровотечею та розвитком геморагічного шоку).*

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	15
ВСТУП .....	16
РОЗДІЛ 1. АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ ВИРАЗКОВИХ КРОВОТЕЧ, ОЦІНКА РИЗИКУ РЕЦИДИВУ КРОВОТЕЧІ, СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОЛОГОФІЗІОЛОГІЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ОРГАНІВ І ТКАНИН ПРИ РОЗВИТКУ ГЕМОРАГІЧНОГО ШОКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	22
1.1. Актуальність проблеми виразкових кровотеч. Ступені крововтрати .....	22
1.2. Завдання ендоскопії при ВГДК та методи ендоскопічного гемостазу .....	24
1.3. Фактори ризику рецидиву кровотечі .....	26
1.4. Патоморфологічні особливості виразкових дефектів при розвитку геморагічного шоку. Вплив геморагічного шоку на репаративні процеси у виразці .....	31
1.5. Роль тромбоцитів у репаративних процесах .....	34
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	37
2.1. Характеристика груп експериментальних тварин .....	37
2.2. Характеристика методів експериментальної частини роботи .....	40
2.3. Характеристика контингенту пацієнтів, обстеженого у дослідженні .....	48
2.4. Характеристика методів клінічної частини дослідження .....	63
2.5. Характеристика методів статистичної обробки отриманих в ході дослідження даних .....	68

РОЗДІЛ 3. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЕНДОСКОПІЧНОЇ РЕПАРАТИВНО-ГЕМОСТАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ) .....	69
3.1. Оцінка гемостатичної ланки запропонованої методики репаративно-гемостатичної терапії виразкових кровотеч в умовах розвитку геморагічного шоку у кролів .....	69
3.2. Оцінка репаративної ланки запропонованої методики репаративно-гемостатичної терапії виразкових кровотеч в умовах розвитку геморагічного шоку у щурів .....	71
РОЗДІЛ 4. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВИРАЗКОВИМИ ГАСТРО-ДУОДЕНАЛЬНИМИ КРОВОТЕЧАМИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РОЗВИТКУ ГЕМОРАГІЧНОГО ШОКУ .....	100
РОЗДІЛ 5. ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ МЕТОДІВ ЕНДОСКОПІЧНОГО ГЕМОСТАЗУ .....	108
РОЗДІЛ 6. КОМП'ЮТЕРНА МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЦИДИВУ КРОВОТЕЧІ ТА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ПРИ ГЕМОРАГІЧНОМУ ШОЦІ .....	119
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ .....	125
ВИСНОВКИ .....	146
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	148
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	149
ДОДАТОК 1. Список опублікованих праць .....	175
ДОДАТОК 2. Впровадження .....	179
ДОДАТОК 3. Карта реєстрації клінічних даних пацієнта .....	183

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АВ – ацетатна виразка

ВГДК – виразкова гастро-дуоденальна кровотеча

ВОЛ – вільнорадикальне окиснення ліпідів

ВОБ – вільнорадикальне окиснення білків

ВХ – виразкова хвороба

ГШ – геморагічний шок

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДПК – дванадцятипала кишка

ППІ – інгібітор протонної помпи

ІХС – ішемічна хвороба серця

КГБ – карбонільні групи білків

ЛЦ – лімфоцити

МДА – малоновий диальдегід

НПЗП – нестероїдний протизапальний препарат

ОЦК – об'єм циркулюючої крові

ПЯЛ – поліморфноядерні лейкоцити

ПЦ – плазмоцити

РК – рецидив кровотечі

СО – слизова оболонка

СОД – супероксиддисмутаза

ФБ – фібробласти

PRP – плазма, збагачена тромбоцитами (Platelet-rich plasma)



## ВСТУП

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

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

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

Важливими проблемами у лікуванні виразкових гастро-дуоденальних кровотечі є профілактика рецидиву кровотечі та досягнення стійкого гемостазу. Так, при рецидиві кровотечі загальна летальність зростає вдвічі, а

післяопераційна летальність сягає 40 % (Beales I., 2017; Cook D., 2018; Ebrahem R., 2017, Шепетько Є. М., 2018).

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

За даними вітчизняних науковців, у віці 20–59 років у 47 % летальних випадків причиною смерті є некомпенсований геморагічний шок, в той час як у віці старше 60 років пацієнти помирають від гострої серцево-судинної недостатності на тлі геморагічного шоку та постінфарктного кардіосклерозу (Запорожан С. Й., 2013).

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

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**  
Дисертаційну роботу виконано на кафедрі ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету імені

М. І. Пирогова відповідно до плану наукового дослідження «Розробка та удосконалення нових технологій у лікуванні хірургічних хворих із шлунково-кишковими кровотечами» (номер державної реєстрації 0117U000437).

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

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

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

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

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

4. Розробити модель прогнозування рецидиву кровотечі та вибору способу лікування пацієнтів при геморагічному шоці згідно протоколів надання допомоги хворим із виразковими кровотечами, затвердженими МОЗ України.

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

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

**Методи дослідження:** клінічні та лабораторні обстеження з метою визначення важкості крововтрати та ступеня геморагічного шоку; експериментальні методи моделювання шлунково-кишкових кровотеч;

методи параметричного та непараметричного статистичного аналізу отриманих даних.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Дисертаційна робота містить нове вирішення наукового завдання, що передбачає покращення результатів ендоскопічного гемостазу у пацієнтів із геморагічним шоком на тлі виразкових гастро-дуоденальних кровотеч. У роботі було визначено та проаналізовано фактори, що несприятливо впливають на прогноз лікування таких хворих. На основі аналізу вищевказаних факторів розроблено прогностичну модель визначення ефективності терапії таких пацієнтів. У практичну діяльність модель втілена у вигляді програми «GI bleeding», що доступна на сайті кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (<http://endocvs.vn.ua/wp-content/uploads/order297>). Новизна моделі полягає також у тому, що, окрім прогнозу, користувачу пропонується ще й план лікування пацієнта згідно наказу МОЗ України №297 від 02.04.2010.

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

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

**Практичне значення одержаних результатів.** В результаті проведеної роботи створено прогностичну модель визначення ефективності терапії пацієнтів із геморагічним шоком на тлі виразкових гастро-дуоденальних кровотеч та втілено її у вигляді програми «GI bleeding». Цінність програми у практичній діяльності полягає також у підборі відповідної моделі лікування пацієнта на основі аналізу введених даних.

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

Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчально-методичний процес кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, роботу відділення абдомінальної хірургії, центру шлунково-кишкових кровотеч Вінницької обласної клінічної лікарні імені М. І. Пирогова.

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

Автором було оцінено 317 клінічних випадків виразкової кровотечі. Здобувач також приймав активну участь у клінічному обстеженні та лікуванні переважної більшості пацієнтів, самостійно проводив ендоскопічні дослідження, застосовував методики ендоскопічного гемостазу. Дисертантом самостійно виконано статистичну обробку зібраного матеріалу, проведено

аналіз та інтерпретацію результатів дослідження та оформлено розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, підготовані матеріали до друку.

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

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

## РОЗДІЛ 1

# АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ ВИРАЗКОВИХ КРОВОТЕЧ, ОЦІНКА РИЗИКУ РЕЦИДИВУ КРОВОТЕЧІ, СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОЛОГОФІЗІОЛОГІЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ОРГАНІВ І ТКАНИН ПРИ РОЗВИТКУ ГЕМОРАГІЧНОГО ШОКУ (огляд літератури)

### 1.1. Актуальність проблеми виразкових кровотеч. Ступені крововтрати

Незважаючи на велику кількість досліджень виразкової хвороби, проблема виразкових кровотеч залишається актуальною уже більше 100 років. Попри сучасні підходи до лікування, втілені у рішеннях Маастрихтської групи, частота ускладнень виразкової хвороби, зокрема кровотечі, має тенденцію до зростання [18, 23, 84].

Згідно літературних даних, спостерігається зміна нозологічних форм при кровотечах із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту – збільшення частоти виразкових кровотеч з  $(50,5 \pm 7,2)$  до  $(63,7 \pm 8,4)$  % випадків [84], при цьому кровотечі виразкового генезу складають близько 50–70 % від усіх випадків неварикозних кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту [18, 84]. Збільшення питомої ваги виразкових кровотеч багато авторів пов'язують із активним застосуванням нестероїдних протизапальних засобів [84, 89, 109]. За даними МОЗ України, спостерігається збільшення кількості хворих з виразковими кровотечами впродовж останніх років: у 2010 році таких пацієнтів було 21261 чоловік, а у 2012 – 21917 (на 3 % більше). Захворюваність на виразкову кровотечу в Україні становить 138 випадків на 100 000 населення, це менше, ніж в Росії та Азербайджані – 146 та 172 випадки на 100 000 населення відповідно. За даними П. Д. Фоміна, щорічно на стаціонарному лікуванні перебуває більше 50 000 пацієнтів [46, 47]. Так, у США та Європі поширеність виразкових гастро-дуоденальних кровотеч складає від 48 до 160 випадків на 100 000 населення на рік із загальною

летальністю від 10 до 14 %. У 2014 році вартість стаціонарного лікування пацієнта з неускладненою ВГДК у США складала 3816 доларів (2,7 доби), ускладненої ВГДК – 5932 доларів (4,4 доби) [119]. Прямі медичні витрати на госпітальне лікування пацієнтів з виразковою хворобою (ВХ) шлунку та дванадцятипалої кишки (ДПК) ускладненою кровотечею в США в 2007 році склали більше 2,2 млрд. доларів [119, 146]. Перебіг захворювання ускладнюється в часи соціально-економічних криз та потрясінь. Несприятливим фактором прогнозу захворювання також є старіння населення [89, 119, 146], зокрема збільшення середнього віку в Україні на  $7,2 \pm 1,8$  років впродовж останнього десятиріччя [22, 107]. Тому проблема виразкових гастро-дуоденальних кровотеч виходить за рамки суто медичної проблеми і набуває соціального характеру.

У більшості регіонів України допомога хворим із ШКК надається у спеціальних центрах. Перший центр допомоги хворим із ШКК був організований у Києві у 1982 році. Функціонування таких спеціалізованих центрів, у яких чергує бригада, що складається із хірурга, ендоскопіста та анестезіолога, дозволило досягти рівня загальної летальності до 2,4–2,8 % [45, 47]. При цьому оперативна активність не перевищує 11%. Більшість оперативних втручань (86,4 %) проводяться у хворих з профузними кровотечами у перші години госпіталізації. Післяопераційна летальність у цій категорії хворих складає 15–50 %, а у пацієнтів із рецидивними кровотечами цей показник сягає 80 % [47, 59].

Об'єм крововтрати вираховується за рівнем гемоглобінемії, еритроцитемії, показниками гематокриту. Найбільш чітко важкість кровотечі характеризують пульс та тиск пацієнта [90, 93, 136]. На загальноклінічних ознаках ґрунтується найбільш поширена класифікація крововтрати, розроблена Американською Колегією хірургів (P. L. Magino, 1998 р.). Класифікація наведена у таблиці 1.1.



Таблиця 1.1

## Класифікація крововтрати за P. L. Marino, 1998 р.

Клас	Клінічні симптоми	Об'єм крововтрати, %
I	Ортостатична тахікардія	15
II	Ортостатична гіпотензія	20–25
III	Артеріальна гіпотензія в положенні лежачи на спині, олігоурія	30–40
IV	Порушення свідомості, колапс	більше 40

Клас I відповідає втраті не більше 15 % об'єму циркулюючої крові (ОЦК). При цьому клінічні симптоми відсутні, або наявна тільки ортостатична тахікардія (збільшення ЧСС на 20 і більше уд./хв при переході з горизонтального у вертикальне положення).

Клас II відповідає втраті 20–25 % ОЦК. Основною клінічною ознакою є зниження АТ на 15 і більше мм.рт.ст. при переході з горизонтального у вертикальне положення. Діурез збережений.

Клас III відповідає втраті 30–40 % ОЦК. Проявляється гіпотензією в положенні лежачи, олігоурією.

Клас IV – втрата більше 40 % ОЦК. Характеризується колапсом, порушенням свідомості аж до коми [107].

## 1.2. Завдання ендоскопії при ВГДК та методи ендоскопічного гемостазу

Сьогодні діагностика та лікування пацієнтів із ШКК неможлива без виконання езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС). Саме широке впровадження ЕГДС в клінічну практику дозволяє верифікувати джерело кровотечі у 72–98 % випадків [23, 45, 81, 170].

Завдання, які стоять перед ендоскопістом при проведенні ЕГДС [24, 35]:

- встановити джерело кровотечі, його точну анатомічну локалізацію та візуальні характеристики;
- встановити ступінь активності кровотечі;
- визначити ризик рецидиву кровотечі;
- встановити покази до проведення ендоскопічного гемостазу, при необхідності виконати первинний гемостаз або профілактику рецидиву кровотечі;

Найважливішою метою ендоскопіста є оцінка активності кровотечі та стану локального гемостазу [24, 45]. Відповідні фактори об'єднані у класифікацію J.A.H. Forrest [80], затверджену методичними рекомендаціями МОЗ України (2012 р.), і наведені у таблиці 1.2.

Таблиця 1.2

### Класифікація J.A.H. Forrest

Стадія за Forrest	Активність кровотечі
<b>I</b>	<b>Кровотеча, що триває</b>
I-A	Струменева кровотеча
I-B	Кровотеча у вигляді підтікання крові
<b>II</b>	<b>Зупинена кровотеча</b>
II-A	Тромбована судина в дні виразки
II-B	Дно виразки вкрите тромбом
II-C	Дно виразки вкрите геморагічним нальотом
<b>III</b>	<b>Відсутність ознак кровотечі – дно виразки вкрите фібрином</b>

Використання методик ендоскопічного гемостазу дозволило знизити рівень відкритих оперативних втручань на 72 % [23, 24, 45, 67, 81, 93].

Види ендоскопічного гемостазу [23, 34, 81, 93, 178]:

*Ін'єкційний гемостаз*

В основу принципу ін'єкційного гемостазу покладено механізм гідравлічного стиснення судини, що кровить. Також для ін'єкційної терапії

застосовуються препарати із вазоконстрикторною та/або коагулюючою дією. Для ін'єкційної терапії застосовують дистильовану воду, фізіологічний або розчин адреналіну, 96% етиловий спирт, розчин полідоканолу, фібриновий клей.

#### *Термічні методи ендоскопічного гемостазу*

Пристрої для термічного гемостазу поділяються на апарати контактного (моно- та біполярна електрокоагуляція, термокаутеризація) та безконтактного типу (аргоноплазмова, радіочастотна і лазерна коагуляція).

#### *Механічний гемостаз*

На сьогодні кліпування є методом вибору в терапії видимих судин з високим ризиком рецидиву кровотечі.

Недоліками методики накладання кліпси є технічна складність виконання маніпуляції при великих виразках та при тангенціальному розташуванні джерела кровотечі.

### **1.3. Фактори ризику рецидиву кровотечі**

У 20 % хворих зупинити кровотечу не вдається, а частота рецидиву кровотечі, навіть після успішного ендоскопічного гемостазу, сягає 30–45 %; це спонукає до виконання екстрених оперативних втручань з післяопераційною летальністю в 35–40 % [34, 81, 95, 103].

Рецидив кровотечі (РК) – це її відновлення після спонтанної, ендоскопічної чи хірургічної зупинки [45, 95, 113, 136, 150]. Першопричиною рецидиву виразкової кровотечі є прогресуючий ішемічний некроз періульцелярної зони на тлі зниження парціального тиску кисню в тканинах, і, як наслідок, розвитку ішемії. Застосування системної гемостатичної, антисекреторної терапії та ендоскопічного гемостазу не гарантує профілактику розвитку РК [67, 95, 107]. Наслідком РК є декомпенсація системної гемодинаміки з погіршенням перфузії та необоротними порушеннями мікроциркуляції, що призводить до поглиблення гемічної та циркуляторної гіпоксії з формуванням декомпенсованого метаболічного

ацидозу [11, 15]. РК є пусковим моментом розвитку синдрому поліорганної недостатності [67, 95, 107].

На теперішній час існує велика кількість досліджень щодо вивчення факторів ризику РК [95, 107, 109, 133]. Проте думки науковців щодо вагомості тих чи інших факторів дуже різняться. Так, дискутується вплив на РК кровотечі таких чинників, як стать пацієнта, його вік, наявність виразкового анамнезу [89, 93, 133].

На думку багатьох дослідників, найбільш несприятливими факторами розвитку рецидиву виразкової кровотечі є ознаки геморагічного шоку на догоспітальному етапі, супутня патологія серцево-судинної системи, печінки, нирок, дисеміновані злоякісні захворювання [11, 15, 89, 133, 177]. Важливим також є рівень гемоглобінемії. Так, при зниженні гемоглобіну нижче 100 г/л, ризик РК підвищується вдвічі [89, 133]. Також існує прямий сильний кореляційний зв'язок між РК та важкістю крововтрати: при тяжкій (>30 % ОЦК) крововтраті РК виникає у 10 разів частіше, ніж при легкій [89, 93, 133].

Вплив клінічних факторів на розвиток РК інтерпретовано у прогностичних шкалах, наприклад, шкалі Blatchford (2000), наведеній у таблиці 1.3.

Значення, вираховане за цією шкалою, може бути в межах від 0 до 23. Мінімальною межею високого РК вважають показник у 6 балів.

На прогноз рецидиву кровотечі також сильно впливають фактори, які можна оцінити при проведенні ендоскопічного дослідження. Локалізація виразкового дефекту також впливає на РК: частіше РК виникає при локалізації виразки на задній стінці цибулини ДПК або в її постбульбарному відділі. В шлунку небезпечною ділянкою вважається тіло по малій кривині, що пояснюється арозією більш крупних судин з басейну лівої шлункової артерії [8, 25, 47, 56, 58, 73, 181].

## Прогностична шкала Blatchford (2000)

Показник	Кількість балів
Сечовина, ммоль/л	
6,5–8	2
8–10	3
10–25	4
>25	6
Гемоглобін (г/л), чоловіки	
120–130	1
100–120	3
<100	6
Гемоглобін (г/л), жінки	
100–120	1
<100	6
САТ, мм.рт.ст.	
100–109	1
90–99	2
<90	3
Інші показники	
Пульс >100	1
Мелена	1
Втрата свідомості	2
Захворювання печінки	2
Серцева недостатність	2

Протягом останнього часу стало можливим прогнозування РК із застосуванням ендоскопічної доплерографії: позитивний сигнал сканера свідчить про наявність в дні виразки судини [73, 82]. Точність такого методу

складає 89 %. Проте, визначення судини можливе лише при відсутності в дні виразки будь-яких домішок (згортків крові, харчових мас).

Визначення ризику кровотечі, яке базується лише на ендоскопічних факторах, є однобічним і недостатньо точним. Тому існують прогностичні шкали, які враховують як клінічні, так і ендоскопічні фактори РК [25, 56, 58, 81, 84]. Наприклад, прогностична шкала Rockall (1996), наведена у таблиці 1.4.

Таблиця 1.4

## Прогностична шкала Rockall (1996)

Параметр	0 балів	1 бал	2 бали	3 бали
Вік (років)	< 60	60–79	> 80	–
Шок	Відсутній: САТ > 100 мм. рт. ст. Ps < 100 уд./хв	Тахікардія: САТ > 100 мм. рт. ст. Ps ≥ 100 уд./хв	Гіпотензія САТ < 100 мм. рт. ст.	–
Супутні захворювання	Відсутні		ІХС, серцева недостатність, інші серйозні захворювання	Печінкова, ниркова недостатність, дисеміновані зляжісні пухлини
Діагноз (після ендоскопії)	Синдром Маллорі-Вейса, відсутні дефекти слизової або ознаки недавньої кровотечі	Всі інші діагнози	Зляжісна пухлина верхніх відділів ШКТ	

## Продовження таблиці 1.4

Ознаки недавньої кровотечі	Відсутні або наявне плоска пігментна пляма		У верхніх відділах ШКТ кров, пристінковий тромб, видима судина	
----------------------------------	--	--	---	--

Кореляція між показниками за Rockall, РК та летальністю наведена у таблиці 1.5.

Таблиця 1.5

## Кореляція між показниками за Rockall, РК та летальністю

Кількість балів	РК (%)	Летальність (%)
0	5	0
1	3	0
2	5	0,2
3	11	3
4	14	5
5	24	11
6	33	17
7	44	27
≥8	42	41

Також існують повідомлення про вплив на розвиток РК таких факторів, як наявність *H. pylori*, рівень фактору некрозу пухлин в сироватці крові, стан апудоцитів, кількість тромбоцитів, рівень фібриногену, протромбінового індексу [82, 95].

Аналіз даних літератури показав відсутність єдиної думки щодо перевагах і абсолютної надійності якого-небудь з перерахованих способів прогнозу РК. Разом з тим відкритим залишається питання вибору способу

ендоскопічного гемостазу з метою зупинки масивної ВГДК та профілактики її рецидиву.

#### **1.4. Патоморфологічні особливості виразкових дефектів при розвитку геморагічного шоку. Вплив геморагічного шоку на репаративні процеси у виразці**

При гострій крововтраті неспецифічних змін зазнають усі органи та системи організму. Насамперед, це стосується головного мозку, серця, легень, печінки та наднирників [9, 11, 16, 17, 127].

Порушення мозкового кровообігу розвиваються вже при зменшенні АТ на 50 % від належного. Воно супроводжується зменшенням кровонаповнення головного мозку внаслідок недостатнього притоку крові. Розвивається ішемія речовини мозку [11, 16, 17]. Цей процес сприяє утрудненню відтоку венозної крові з розширенням вен та капілярів. Внаслідок проникнення через капіляри більшої кількості крові, ніж ті здатні прийняти, в судинах мікроциркуляторного русла спостерігається секвестрація крові зі стазом еритроцитів. Відбувається внутрішньосудинне з'єднання еритроцитів у конгломерати, чому передують і сприяють агрегація тромбоцитів. Нерідко при гострій крововтраті в головному мозку та внутрішніх органах розвивається внутрішньосудинне згортання крові. Важливим моментом при геморагічному шоці є плазморагія, яка розвивається внаслідок порушення судинної проникності. Наслідком виходу рідини із судин є згущення крові. Застійна кров набуває судинозвужувальних властивостей, внаслідок чого посилюється опір току крові, що сприяє ще більшій агрегації формених елементів, секвестрації та згортанню крові. це все в значній мірі потенціює ішемію головного мозку [11, 16, 17].

Крім гемодинамічного розвивається також і цитотоксичний набряк головного мозку. При цьому спостерігається збільшення вмісту внутрішньоклітинної рідини вторинно, після клітинного пошкодження. Тут



важливу роль відіграють осмотичний, біохімічний, реологічний та інші фактори, які викликають пошкодження клітин головного мозку [11, 16, 17].

За даними більшості праць, присвячених вивченню геморагічного шоку, на світлооптичному рівні у головному мозку виявляється перецелюлярний набряк, гостре набухання та зморщування нейронів, наявні нервові клітини з ознаками ішемії. При тривалій крововтраті з'являються клітини-тіні, а в деяких відділах головного мозку спостерігається повне зникнення нейронів. В клітинах Пуркін'є мозочка ішемічні зміни розвиваються найшвидше [11, 16, 17].

Біохімічні зміни міокарду при гострій крововтраті призводять до пошкодження мембрани кардіоміоцитів та порушення провідності серця. Розвивається так звана міофібрилярна дегенерація, фібриляція шлуночків, екстрасистолія та АВ-блокада [11, 16, 17]. Додатковими аритмогенними факторами є надлишок катехоламінів, велика кількість вільних жирних кислот, а також пригнічення активності Са-атфази. Морфологічно виявляються дистрофічні зміни та ішемія міокарду. Найбільш вразливими є субендокардіальні відділи, де можуть розвиватись навіть мікроінфаркти. В ділянці ендокарду з'являються плями Мінакова. Існує також точка зору, що однією з причин серцевої недостатності при гострій крововтраті є інфільтрація міокарду нейтрофілами.

В легенях при гострій масивній крововтраті розвивається картина гострого респіраторного дистрес-синдрому або так званого «acute lung injury», який нерідко є причиною смерті при геморагічному шоці [11, 16, 17].

В основі розвитку респіраторного дистрес-синдрому при гострій крововтраті лежить активація токсичними продуктами мезентеріальної лімфи ендотелію та макрофагів легень. За умов глибокої гіпоксії в кишківнику виробляється велика кількість різноманітних речовин (цитокіни, фактор некрозу пухлин, деякі ліпідні фракції), які з лімфою потрапляють в легені і сприяють накопиченню в легеневій тканині нейтрофілів, викликають їх активацію та апоптоз. Крім того, виникає апоптоз самих альвеолярних клітин

та ендотелію легневих капілярів. Цьому процесу сприяє високий рівень катехоламінів: адренергічна стимуляція активує позаклітинну кіназу легневих нейтрофілів, що призводить до розвитку гострого легеневого враження. Важливу роль у розвитку респіраторного дистрес-синдрому при геморагічному шоці відіграє підвищення рівня сироваткового та легеневого феритину. Крім того, при гострій крововтраті змінюється прокоагулянтний стан легень, внаслідок чого в легеневій тканині відкладаються фібринові депозити. Важливу роль при цьому відіграє фактор некрозу пухлин. Це ще один механізм гострого легеневого пошкодження при крововтраті, крім нейтрофільної акумуляції [11, 16, 17].

Вже через 6 годин після крововтрати в легенях спостерігається спазм бронхіол та венул, розвиваються сладж-синдром та лейкостаз, лімфоцитарна інфільтрація та набряк ендотеліальних клітин. Через 12-24 години до вищезгаданих змін приєднується пошкодження сурфактантної системи: втрата ламінарних тіл великими альвеоцитами, дезорганізація сурфактанту, мікроателектази, інтраальвеолярний набряк [17].

При геморагічному шоці об'єм капілярів в легенях зменшується на 43 %, об'єм еритроцитів – на 27 %, площа альвеол не змінюється, площа капілярів має тенденцію до зниження. Токсичні продукти, що вивільнюються нейтрофілами, викликають некроз легеневої тканини, порушення архітектури легені, потовщення міжальвеолярних перетинок, крововиливи в легені та набряк (вважається, що крововилив – перша ознака гострого враження легень при крововтраті). У великій кількості визначаються апоптотичні тільця, спостерігається набухання нейтрофілів та макрофагів, лізис їхніх клітинних мембран, а також руйнування альвеолярних клітин. При гострій крововтраті збільшується кількість *mu* $\kappa$ -клітин в міжальвеолярних перетинках та навколо бронхіол, а також в періваскулярних просторах. Разом з тим, у субплевральних ділянках кількість *mu* $\kappa$ -клітин не змінюється. Цей факт вказує на роль *mu* $\kappa$ -клітин в розвитку запального процесу, який викликає гостре легеневе враження при масивній крововтраті [11, 17].

Хронічна виразка є результатом некрозу слизової оболонки шлунка чи дванадцятипалої кишки, в першу чергу, як наслідок ішемії, з припиненням надходження поживних речовин та утворенням активних форм кисню. Некроз тканин та подальше вивільнення із пошкоджених клітин метаболітів арахідонової кислоти, в тому числі лейкотрієнів В, стимулюють локальну міграцію лейкоцитів та макрофагів, які фагоцитують некротизовані тканини та вивільняють прозапальні цитокіни. Виділення цитокінів, в свою чергу, локально активує фібробласти, ендотеліальні та епітеліальні клітини, що призводить до відновлення пошкоджених тканин [34].

Морфологічно виразка складається з двох компонентів: країв виразки, оточених непошкодженою слизовою оболонкою, та дна виразки, вкритого грануляційною тканиною, багатою сполучнотканинними елементами, макрофагами, фібробластами та проліферуючими капілярами [34].

При розвитку геморагічного шоку з'являється патогістологічний феномен запусівання судин. Форменні елементи крові та плазмі часто відсутні як в артеріолах, так і у венулах. Також у великій кількості знаходять апоптотичні тільця, у наявних нейтрофілів спостерігається набухання [11, 16].

Основними стимуляторами міграції клітин та реепітелізації виразкового дефекту є фактори росту, які продукуються тромбоцитами, пошкодженими тканинами та макрофагами.

### **1.5. Роль тромбоцитів у репаративних процесах**

Наукові дослідження останніх десятиліть вказують на те, що тромбоцити, крім участі у гемостазі, виконують ряд додаткових функцій [34, 50, 51, 54, 55, 61, 69, 114, 134, 147]. Так, відновлення пошкоджених тканин ініціюється агрегацією тромбоцитів, утворенням фібринового згустку та вивільненням факторів росту з тромбоцитів, пошкоджених клітин та екстрацелюлярного матриксу [34, 114, 147]. Тромбоцити є потужним джерелом факторів росту в організмі, таких як епідермальний фактор росту

(PD-EGF), трансформуючий ростовий фактор бета ( $TGF-\beta_1, \beta_2$ ), тромбоцитарний фактор росту (PDGF A + B), інсуліноподібний фактор  $TGF-I, II$ , судинно-ендотеліальний фактор росту (VEGF ECGF), основний фактор росту фібробластів (bFGF) [34, 55, 69, 114, 134].

Таким чином, тромбоцити, принаймні частково, можуть впливати на процеси загоєння тканини.

Поряд із розробкою нових фармакологічних стратегій для перерозподілу тромбоцитів в організмі та направленню їх до місця ушкодження з метою концентрації тут факторів росту, існує методика штучної доставки тромбоцитів до зони ураження. Методика використовується з 1970-х років і полягає у створенні плазми збагаченої тромбоцитами (PRP, Platelet-rich plasma) та наступного введення її в пошкоджені тканини [34, 50, 51, 61, 147].

Плазму, збагачену тромбоцитами, отримують з крові пацієнта шляхом її центрифугування, в результаті якого кров розділяється на три шари: верхній – плазму бідну на тромбоцити, середній – плазму, збагачену тромбоцитами, нижній – інші формені елементи крові. На даний момент існує велика кількість протоколів приготування PRP, що несуттєво відрізняються обладнанням, швидкістю центрифугування та концентрацією тромбоцитів у вихідному матеріалі [34, 55, 69].

В сучасній літературі представлена велика кількість даних, що демонструють успішне використання плазми, збагаченої тромбоцитами, в експериментах та у клінічній регенеративній медицині [34, 50, 51, 54, 55, 61, 69, 114, 134, 147, 167, 176].

В літературі нами було знайдено ряд експериментальних та клінічних досліджень, присвячених використанню PRP при хронічних виразках шлунка, що погано регенерують [34]. Результати даних досліджень демонструють ефективність локального ендоскопічного застосування PRP у прискоренні репаративних процесів у стінці шлунку. Проте, дані дослідження проводилися у пацієнтів без ускладненого перебігу виразок [34].

Таким чином, можливість застосування плазми, збагаченої тромбоцитами, у пацієнтів із виразками, ускладненими кровотечею та геморагічним шоком потребує детального експериментального, а у разі його ефективності – і клінічного дослідження.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Характеристика груп експериментальних тварин

Експериментальне дослідження проводилося з дозволу комітету з біоетики на базі віварію Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. Умови дослідження відповідали «Положенню про використання тварин в біомедичних дослідках», Гельсинській декларації про гуманне ставлення до тварин (1964–2000 р.), GCP (1996 р., 2016 р.), Правилам проведення робіт з використанням експериментальних тварин (1977 р.), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях від 18.03.1986 р., Директиві ЄС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

Перша частина дослідження проведена на 7 кролях обох статей масою 3–5 кг.

Усім лабораторним тваринам на першому етапі дослідження за запропонованою методикою було змодельовано профузну кровотечу із судин передньої та задньої стінок шлунку. Після моделювання кровотечі передньої стінки шлунку виконували стандартну ін'єкційну гемостатичну терапію шляхом обколювання джерела кровотечі фізіологічним розчином у об'ємі, необхідним для зупинки кровотечі. Обколювання виконували в чотирьох точках на відстані до 0,5 см від дефекту судини.

Після моделювання кровотечі задньої стінки шлунку виконували стандартну ін'єкційну гемостатичну терапію шляхом обколювання джерела кровотечі фізіологічним розчином у об'ємі, необхідним для зупинки кровотечі та додатковим обколювання дефекту PRP. Обколювання виконували в чотирьох точках на відстані до 0,5 см від дефекту судини. Після цього в чотирьох точках на відстані до 0,5 см від дефекту судини аналогічно виконували введення аутоплазми, збагаченої тромбоцитами.

Таким чином, у групу дослідження включено 7 випадків кровотечі із судини задньої стінки шлунку, при яких проводився гемостаз із використанням аутоплазми, збагаченої тромбоцитами.

У групу порівняння включено 6 випадків кровотечі із судини передньої стінки шлунку, при яких проводилась стандартна ін'єкційна гемостатична терапія.

У другий етап дослідження було включено 77 білих лабораторних щурів обох статей віком до 1 року і вагою від 118 до 226 г (середні значення –  $183 \pm 16$  г). У ході дослідження оцінювався вплив геморагічного шоку на метаболічні процеси періульцелярних тканин у тварин із виразкою шлунку, а також ефективність проведення локальної стимулюючої терапії шляхом періульцелярного введення аутоплазми, збагаченої тромбоцитами.

Усім тваринам було змодельовано ацетатні виразки (АВ) шлунку. На третю добу експерименту, коли, згідно літературних даних, завершували формуватися виразкові дефекти стінки шлунку, у 49 тварин проводили моделювання геморагічного шоку шляхом забору крові з бокової вени хвоста. Об'єм крові визначався індивідуально і дорівнював 1,5 % від маси тварини, що відповідало крововтраті 20–25 % ОЦК. Отриману кров використовували для приготування аутоплазми, збагаченої тромбоцитам.

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

Ще 7 інтактних щурів були контрольними для оцінки біохімічних процесів у слизовій оболонці стінки шлунка.

У якості контрольних часових точок обрано четверту, одинадцяту та вісімнадцяту добу експерименту, що відповідає моменту проведення локальної стимулюючої терапії, а також сьомій та чотирнадцятій добі з моменту її (рис. 2.1).

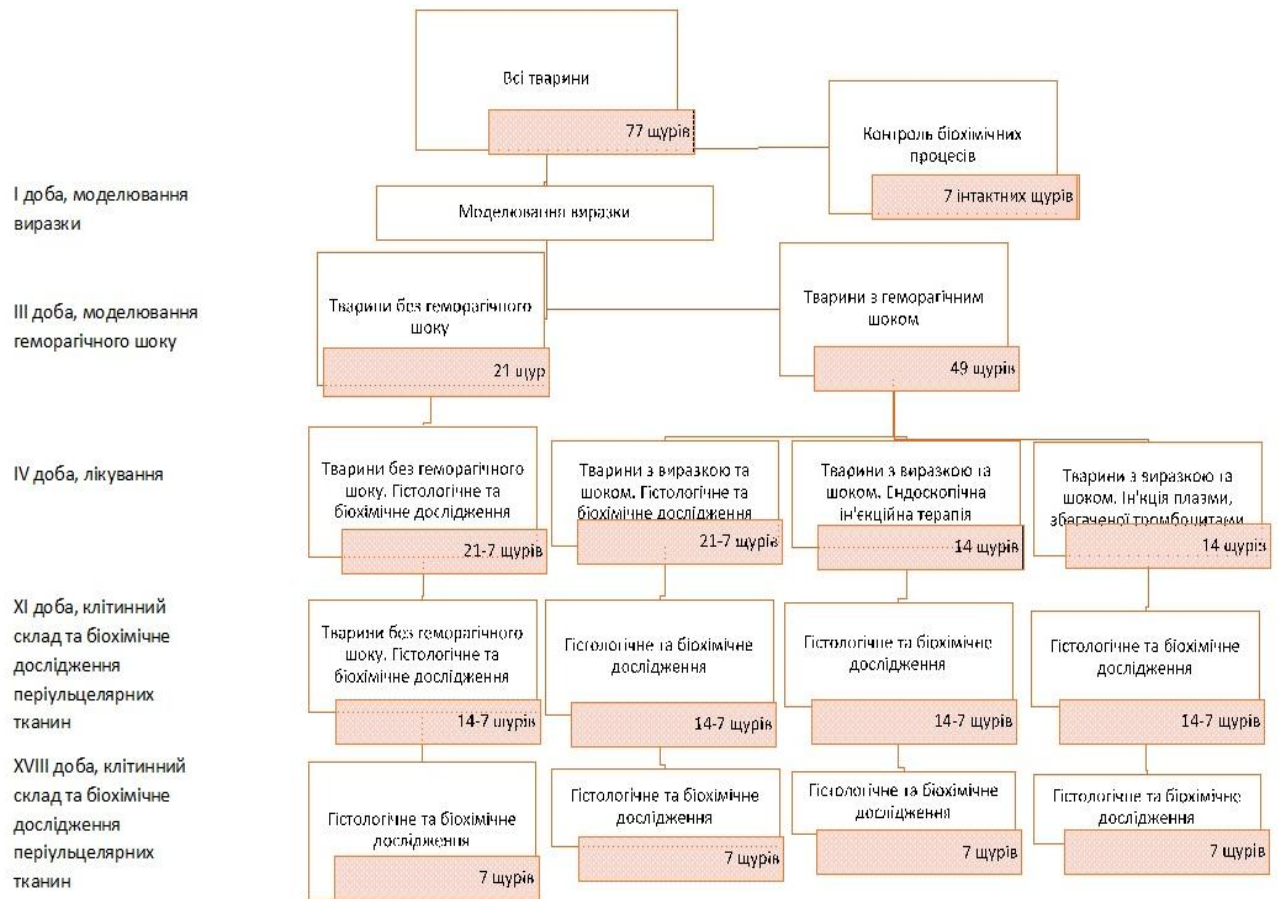


Рис. 2.1. Загальний дизайн дослідження.

Динаміка загоєння виразок оцінювалась за допомогою вимірювання площі виразкових дефектів та оцінки динаміки протікання біохімічних процесів у періульцелярних тканинах в усіх контрольних часових точках. Також оцінювались гістологічні зміни у виразці на сьому, одинадцяту та вісімнадцяту добу експерименту.



## 2.2. Характеристика методів експериментальної частини роботи

Запропонована методика ендоскопічної репаративно-гемостатичної ін'єкційної терапії (Патент України на корисну модель № 114893) вивчалася у двох серіях експериментів.

Так як сформувані хронічний виразковий дефект із кровотечею в експерименті неможливо, нами було вирішено досліджувати окремо ефективність гемостатичного та репаративного компонентів запропонованої методики.

Відомі способи ендоскопічної ін'єкційної терапії з метою гемостазу із використанням фізіологічного розчину, гіпертонічного розчину натрію хлориду, розчину глюкози, а також їх комбінації з розчином адреналіну. Недолік відомих способів полягає у тому, що розчини, які використовуються для ендоскопічної ін'єкційної терапії шлунково-кишкових кровотеч, хоча і створюють достатній гідравлічний тиск на судину, що кровить, проте, не володіють здатністю стимулювати репаративні процеси.

Отже, ми поставили перед собою завдання розробити спосіб ендоскопічної ін'єкційної терапії шлунково-кишкових кровотеч із додатковим використанням біологічного компонента, який би стимулював локальні репаративні процеси.

Поставлене завдання здійснюється способом, який полягає у тому, що за допомогою ендоскопічного ін'єкційного пристрою виконують стандартну ендоскопічну ін'єкційну гемостатичну терапію шлунково-кишкової кровотечі, який відрізняється тим, що джерело кровотечі додатково обколюють в кількох точках аутоплазмою, збагаченою тромбоцитами.

Після ін'єкції аутоплазма тривалий час залишається в місці ін'єкції і створює тривалий гідравлічний тиск на судину, що кровить.

Аутоплазма, збагачена тромбоцитами, а саме тромбоцити, що містяться в ній у великій кількості, є одним з найбільших джерел факторів росту в організмі, а, отже, може впливати на процеси загоєння тканини. Так, в тромбоцитах містяться: епідермальний фактор росту тромбоцитів (PD-EGF),

тромбоцитарний фактор росту (PDGF), кістковий морфогенетичний білок (BMP), трансформуючий фактор росту (TGF), інсуліноподібний фактор росту (IGF), фактор росту ендотелію судин (VEGF), фактор росту ендотеліальних клітин (ECGF), основний фактор росту фібробластів (bFGF). Крім того в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитів містяться адгезивні білки (фібриноген, фібронектин, вітронектин, тромбоспондин-1), фактори згортання (фактор V, фактор XI, білок S, антитромбін), фібринолітичні фактори (плазміноген, інгібітор урокіназа,  $\alpha$ -2 антиплазмін), протеази та антипротеази (TIMP-4, металопротеїназа-4,  $\alpha$ -1 антитрипсин), основні білки (тромбоцитарний фактор 4,  $\beta$ -тромбоглобулін, ендостатини), мембранні глікопротеїни (CD<sub>40</sub>-лиганд, P-селектин). Також, в щільних гранулах тромбоцитів містяться біологічно активні молекули: серотонін, гістамін, допамін, АДФ, АТФ, Ca<sup>2+</sup>, катехоламіни. Ці речовини стимулюють проліферацію ендотеліальних клітин та утворення капілярів, а також процес репарації пошкоджених тканин в цілому. Крім того, застосування аутоплазми, збагаченої тромбоцитами, дозволяє уникнути побічних реакцій, так як використовується аутологічний матеріал.

На першому етапі експериментальної роботи проводилась оцінка гемостатичного компоненту запропонованої методики. Даний спосіб був застосований в експерименті на 7 кролях обох статей масою 3–5 кг.

Забір 8 мл крові виконували із вушної вени. В стерильні пробірки з гепарином натрію із розрахунку 10 ОД на 1 мл досліджуваної крові проводили забір крові. Кров піддавали центрифугуванню на центрифугу Місcomed CM-3 зі швидкістю 2500 обертів на хвилину (700g) протягом 8 хв. В результаті центрифугування отримували розподіл вмісту пробірки на 2 шари: верхній, що містив аутоплазму збагачену тромбоцитами, нижній – інші клітинні елементи крові. Верхній шар відбирався в окремий шприц.

Під тіопенталовим наркозом, із розрахунку 150 мг на кг маси тіла в умовно стерильних умовах після обробки операційного поля йодом та спиртом тричі, виконували верхньо-серединну лапаротомію. На передній

стітці тіла шлунку знаходили умовно безсудинну ділянку, в якій і виконували гастротомію. Під контролем транслюмінації в затемненому операційному полі по передній та задній стінках шлунку ближче до малої та великої кривини відшукували судину діаметром близько 1 мм, що розташовувалися у слизовій оболонці та/або підслизовому шарі. Для визначення належності судини до слизової оболонки та/або підслизового шару керувалися наступним. Судини, що лежать поверхнево при візуалізації з використанням транслюмінації контуруються більш чітко, ніж судини розташовані більш глибоко. Таким чином, при транслюмінації стінки шлунку з боку серозної оболонки, судини слизової оболонки та підслизового шару ідентифікувалися нами по більшій чіткості візуалізації. З використанням бінокулярного стоматологічного збільшувача (збільшення в 3,5 рази) та мікрохірургічного інструментарію в проекції судини поперечно до їх ходу виконували розсічення слизової оболонки до 2–3 мм. З мінімальним пошкодженням цілісності оточуючих тканин виділяли судину, після чого її брали на трималку. Виконували резекцію близько 1–2 мм циркулярної частини судини, створюючи діастаз між краями судини. При цьому судина пересікалася косо, що збільшувало діаметр вихідного отвору і створювало умови для тривалої кровотечі.

Після моделювання кровотечі передньої стінки шлунку виконували стандартну ін'єкційну гемостатичну терапію шляхом обколювання джерела кровотечі фізіологічним розчином у об'ємі, необхідним для зупинки кровотечі. Обколювання виконували в чотирьох точках на відстані до 0,5 см від дефекту судини.

Після моделювання кровотечі задньої стінки шлунку виконували стандартну ін'єкційну гемостатичну терапію шляхом обколювання джерела кровотечі фізіологічним розчином у об'ємі, необхідним для зупинки кровотечі. Обколювання виконували в чотирьох точках на відстані до 0,5 см від дефекту судини. Після цього в чотирьох точках на відстані до 0,5 см від

дефекту судини аналогічно виконували введення аутоплазми, збагаченої тромбоцитами.

Дослід закінчувався ушиванням гастротомічного розрізу дворядним швом, промиванням черевної порожнини розчином декасану та пошаровим ушиванням лапаротомної рани. Шкіра оброблялася спиртом та йодом. Асептична пов'язка, в зв'язку із особливостями утримання кролів, не накладалася.

Ефективність та стабільність гемостазу оцінювалась шляхом визначення рівня гемоглобіну та еритроцитів у кролів на 1, 7 та 14 добу, а також щоденної пульсоксиметрії.

У ході другого етапу дослідження оцінювався вплив геморагічного шоку на репаративні та біохімічні процеси у періульцелярних тканинах у тварин із виразкою шлунку, а також вивчали ефективність проведення локальної стимулюючої терапії шляхом періульцелярного введення аутоплазми, збагаченої тромбоцитами.

Досліди були проведені на 77 білих лабораторних щурах. З метою спустошення шлунку всі тварини мали вільний доступ до води, проте за 12 годин перед дослідом щурів не годували.

Всі досліди виконувались в умовно стерильних умовах, з метою знечуження використовували кетамін із розрахунку 0,22 мл на 100 г маси тіла щура.

Сім інтактних щурів були контрольними для оцінки біохімічних процесів у слизовій оболонці стінки шлунка.

Решті 70 щурам виконували моделювання виразкового дефекту передньої стінки шлунка. Моделювання здійснювали наступним чином.

Після обробки операційного поля всім тваринам виконували верхньо-серединну лапаротомію. Проводилась оцінка стану стінок шлунку, черевної порожнини, наявність у ній ексудату. Усім тваринам проводили моделювання виразкових вражень за методикою Susumu Okabe, 2005 – ацетатна виразка І типу. Моделювання виконували шляхом субмукозного

введення в м'язовій частині передньої стінки шлунка у щурів 0,03 мл 20 % оцтової кислоти. Витік оцтової кислоти з ін'єкційного отвору стінки шлунку профілакували шляхом пальцевого притискання місця ін'єкції протягом 45 секунд. В результаті ми отримували виразковий дефект передньої стінки шлунку правильної овальної форми. На користь моделі саме хронічної виразки свідчило ураження м'язового шару стінки шлунку.

Основний етап моделювання виразки зображено на рис. 2.2.

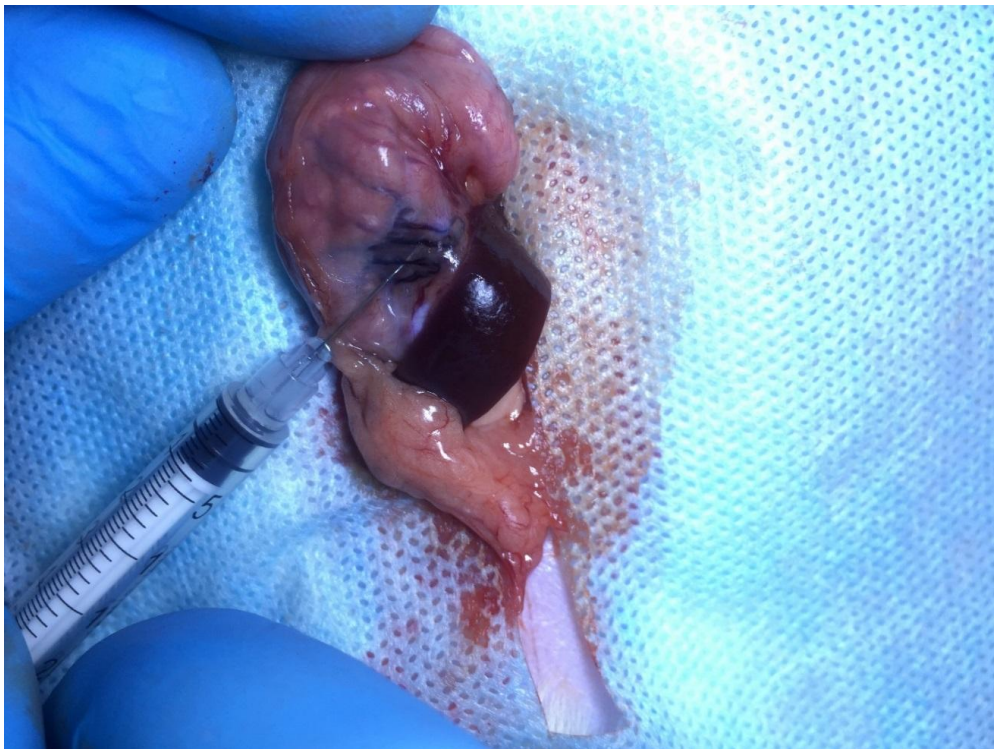


Рис. 2.2. Введення 20 % оцтової кислоти в стінку шлунка.

На третю добу експерименту, коли, за літературними даними, формуються стійкі ацетатні виразкові дефекти стінки шлунку із проникненням в м'язовий шар, у 49 піддослідних тварин (обидві дослідні групи) моделювали геморагічний шок. Решта щурів (n=21) входили в групу порівняння – ацетатна виразка без геморагічного шоку і без стимуляції репарації.

З метою моделювання геморагічного шоку проводили забір крові з бокової вени хвоста. Для розширення хвостових вен, хвіст піддослідної тварини попередньо обробляли ксилолом. Отриману кров використовували

для приготування аутоплазми, збагаченої тромбоцитами. Після обробки хвоста піддослідної тварини хлоргексидином, проводили забір крові в стерильні пробірки з гепарином натрію із розрахунку 10 ОД на 1 мл досліджуваної крові. Об'єм крові визначався індивідуально і дорівнював 1,5% від маси тварини, що відповідало крововтраті 20–25 % ОЦК.

Плазму, збагачену тромбоцитами, готували наступним чином.

Кров піддавали центрифугуванню на центрифугі Micromed CM-3 зі швидкістю 2500 обертів на хвилину (700g) протягом 8 хв. В результаті центрифугування отримували розподіл вмісту пробірки на 2 шари: верхній, що містив аутоплазму, збагачену тромбоцитами, нижній – інші клітинні елементи крові. Верхній шар відбирався в окремий шприц.

Для оцінки якості отриманого тромбоцитарного концентрату у 7 вибірково обраних зразках визначали рівень тромбоцитів. Він переважав такий у крові тварин і становив  $(1235 \pm 315) \times 10^9/\text{л}$ . До введення PRP в стінку шлунку отримана плазма зберігалась при температурі  $+4\text{--}+8^\circ\text{C}$ . Температурний режим контролювався за допомогою Min/Max термометра.

На четверту добу експерименту усім тваринам під кетаміновим наркозом виконували лапаротомію, вимірювали площу виразкового дефекту та біохімічні показники слизової оболонки навколо виразкового дефекту.

Площа виразкових дефектів вимірювалась без виконання гастротомії. Для цього проводили транслюмінацію стінки шлунка шляхом проведення світлового пучка по оптоволоконному кабелю, введеному через рот піддослідної тварини в порожнину шлунку. Після візуалізації виразки (усі дефекти мали овальну форму) вимірювали довжину великої та малої осей виразкового дефекту, тобто її поздовжній та поперечний розміри. Площу виразки розраховували за наступною формулою 2.1:

$$S = \frac{3,14 \times a \times b}{4} \text{ (Формула 2.1)}$$

де S – площа виразкового дефекту,  $\text{мм}^2$ ; a – довжина великої осі виразкового дефекту, мм; b – довжина малої осі виразкового дефекту, мм.

Показники площі фіксувалися для кожної тварини окремо (тварини ідентифікувались за допомогою маркування барвником).

З метою оцінки гістологічних та біохімічних змін у виразці та періульцелярних тканинах із експерименту виводили по 7 тварин із групи порівняння та із великої групи (n=49) щурів із ацетатною виразкою та геморагічним шоком. Тварин виводили з експерименту шляхом ін'єкції надмірної дози кетаміну.

Після цього решта тварин із ацетатною виразкою та геморагічним шоком (n=42) випадковим чином розподілялася по трьом дослідним групам.

З тваринами першої дослідної групи (14 щурів) жодних маніпуляцій не проводили.

Тваринам другої дослідної групи (14 щурів) періульцелярно на відстані 0,2 см від краю виразкового дефекту шлунку в чотирьох точках проводили введення фізіологічного розчину в об'ємі 1 мл, рівномірно розподіляючи його між усіма точками введення.

Тваринам третьої дослідної групи (14 щурів) за аналогічною методикою вводили PRP (рис. 2.3). Вводили весь об'єм PRP, отриманий від даної тварини, який ділили на чотири приблизно рівні частини.



Рис. 2.3. Періульцелярне введення аутоплазми, збагаченої тромбоцитами.

Динаміку загоєння виразки, зміни біохімічних показників, а також гістологічні зміни оцінювали на сьому, одинадцяту та вісімнадцяту добу експерименту, що відповідає третій, десятій та чотирнадцятій добі після проведення місцевої метаболічної терапії. З цією метою на кожній часовій точці з експерименту виводили по 7 тварин з кожної дослідної групи, проводили прижиттєве вимірювання площі виразкових дефектів, макро- та мікроскопічне дослідження, біохімічне дослідження.

Для оцінки патоморфологічних змін слизової оболонки шлунка вивчали експериментальний матеріал з подальшою фіксацією його в 10 % розчині нейтрального формаліну. Препарати готували за стандартною методикою, гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм фарбували гематоксиліном та еозином, суданом III, пікрофуксином за ван Гізоном, основним коричневим за Шубічем, комбінацією основного коричневого та міцного зеленого барвника, ШИК-реакції з альціановим синім. Мікроскопію та фотографування гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа Olympus BX 41 при збільшеннях у 40, 100, 200 і 400 разів. Отримували та обробляли знімки, проводили морфометрію та статистичну обробку за допомогою програми «QuickPHOTO MICRO 2.3». Вміст клітинних елементів визначали з розрахунку на одиницю умовної площі (1 мм<sup>2</sup>).

Біохімічні методи дослідження виконані в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, сертифікованої МОЗ України (свідоцтво МОЗ України про переатестацію № 002/10 від 11 січня 2010 р.; № 049/15 від 02.03.2015 р.).

Для оцінки біохімічних показників слизової оболонки стінки шлунка навколо виразкового дефекту видаляли шлунок, робили розтин по великій кривизні, промивали його в фізіологічному розчині калію хлориду. Виділяли слизову оболонку шлунку, перфузували холодним 1,15 % розчином калію хлориду та гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло) в середовищі 1,15 %



калію хлориду (співвідношення 1:3). Гомогенати центрифугували упродовж 30 хв при 600 g, відбирали аліквоти постядерного супернатанту в мікропробірки Eppendorf і до проведення досліджень зберігали при температурі 15–25 °С.

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

Активність NADPH-оксидази визначали за поглинанням NADPH при 340 виражали в нмоль/хв. на 1 мг протеїну, активність супероксиддисмутази визначали за здатністю гальмувати окиснення кверцетину, виражали в у.о./мг протеїну.

Вміст малонового діальдегіду – за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, вміст карбонільних груп білків – за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином, ці показники виражали в нмоль/мг протеїну.

### **2.3. Характеристика контингенту пацієнтів, обстеженого у дослідженні**

Перша частина клінічної частини дисертаційної роботи полягала у проспективному дослідженні пацієнтів, які лікувались з приводу виразкових гастро-дуоденальних кровотеч в клініці ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова на базі відділення абдомінальної хірургії Вінницької обласної клінічної лікарні імені М. І. Пирогова з 2013 по 2017 роки.

З метою вивчення впливу геморагічного шоку на перебіг виразкових гастро-дуоденальних кровотеч проаналізовано 317 випадків.

Переважає більшість пацієнтів була чоловічої статі – 224 хворих (70,7 %). Осіб жіночої статі було 93 (29,3 %). Середній вік пацієнтів склав 56±17 років (від 19 до 96 років).

З 317 пацієнтів 255 (80,4 %) страждали на хронічну виразку шлунку чи дванадцятипалої кишки, у 51 (16,1 %) виявлено гострі виразки, у 11 (3,5 %) – пептичні виразки анастомозу.

Варіанти локалізації виразки наведено в таблиці 2.1.

**Таблиця 2.1.**

**Варіанти локалізації виразки**

Локалізація виразки	Абсолютна кількість спостережень	Відносна кількість спостережень, %
Кардіальний відділ шлунку	9	2,8
Тіло шлунку	27	8,5
Кут шлунку	19	6,0
Антральний відділ шлунку	34	10,7
Пілоричний відділ шлунку	5	1,6
Цибулина ДПК	208	65,6
Позацибулинний відділ ДПК	4	1,3
Пептична виразка анастомозу	11	3,5
Всього	317	100

Як видно з таблиці 2.1, у переважної більшості пацієнтів виразка локалізувалась у цибулині ДПК (68,0 %). Також часто (26,1 %) виразки локалізувались у тілі, куті або антральному відділі шлунку. Найбільш рідкісними місцями виявлення виразки були позацибулинний відділ ДПК та пілоричний відділ шлунку – 1,3 та 1,6 % відповідно.

За ступенем крововтрати пацієнти були розподілені на 4 групи – крововтрата легкого, середнього, важкого та вкрай важкого ступеня. Оцінку

рівня крововтрати проводили за методом Marino. Розподіл пацієнтів за ступенем крововтрати наведено на рисунку 2.4.



Рис. 2.4. Розподіл пацієнтів за ступенем крововтрати.

Найменша кількість пацієнтів була із крововтратою вкрай важкого ступеня. Групи пацієнтів з легкою, середнього ступеня важкості та важкою крововтратою не суттєво відрізнялись між собою за чисельністю.

Середній показник гемоглобіну склав  $88,2 \pm 26,3$  г/л (мінімальний 26 г/л, максимальний 157 г/л). Середній показник кількості еритроцитів склав  $(2,97 \pm 0,78) \times 10^{12}/л$ .

З 317 пацієнтів геморагічний шок був відсутній у 155 випадках (48,9 %), ГШ I ступеня зареєстрований у 82 випадках (25,9 %), II ступеня – у 53 пацієнтів (16,7 %), III ступеня – у 21 хворого (6,6 %) і IV ступеня – у 6 (1,9 %). Розподіл пацієнтів за вираженістю геморагічного шоку наведений у таблиці 2.2.

Абсолютна більшість пацієнтів ( $n=304$ ; 95,9 %) мала клінічно значиму супутню патологію. Найбільш поширеними нозологіями серед супутніх були: ішемічна хвороба серця (ІХС) ( $n=122$ ; 38,5 %), метаболічна кардіоміопатія ( $n=59$ ; 18,6 %), гіпертонічна хвороба ( $n=34$ ; 10,7 %), порушення ритму серця ( $n=12$ ; 3,8 %).

Таблиця 2.2.

## Розподіл пацієнтів за вираженістю геморагічного шоку

Геморагічний шок	Абсолютна кількість спостережень	Відносна кількість спостережень, %
Відсутній	155	48,9
I ступінь	82	25,9
II ступінь	53	16,7
III ступінь	21	6,6
IV ступінь	6	1,9
Всього	317	100

Більше одного супутнього захворювання зареєстровані у 52 пацієнтів (17,2 %). Серед супутньої патології зустрічалися також ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), цукровий діабет, цироз печінки, хронічний панкреатит, захворювання нирок. У 13 пацієнтів (4,1 %) не виявлено клінічно значимої супутньої патології. Декомпенсовані супутні захворювання були виявлені у 29 пацієнтів (9,1 %). Дані щодо частоти супутньої патології підсумовані в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3.

## Частота супутньої патології

Супутня патологія	Абсолютна кількість спостережень	Відносна кількість спостережень, %
ІХС	122	38,5
Метаболічна кардіопатія	59	18,6
Гіпертонічна хвороба	34	10,7
Порушення ритму	12	3,8
Цукровий діабет	8	2,5
ХОЗЛ	5	1,6
Ожиріння	3	0,9

**Продовження таблиці 2.3.**

Цироз печінки	3	0,9
Хронічний панкреатит	2	0,6
Захворювання нирок	1	0,3
Інша патологія	3	0,3
Множинна супутня патологія	52	17,2
Відсутня	13	4,1
Всього	317	100

За тривалістю догоспітального етапу кровотечі пацієнти розподілились наступним чином (див. таблицю 2.4 та рисунок 2.5).

**Таблиця 2.4.****Розподіл пацієнтів за тривалістю догоспітального етапу**

Тривалість догоспітального етапу, год	Абсолютна кількість спостережень	Відносна кількість спостережень, %
менше 6	55	17,4
6–24	91	28,7
24–72	101	31,9
72–120	32	10,1
більше 120	38	12,0
Всього	317	100

Таким чином, найбільша кількість пацієнтів була доставлена у центр ШКК в період від 24 до 72 год від початку кровотечі (101 чол., 31,9 %). У період від 6 до 24 год від початку кровотечі за допомогою звернувся 31 пацієнт (28,7 %). Найменша кількість пацієнтів госпіталізована в проміжок від 72 до 120 год – 32 хворих (10,1 %).

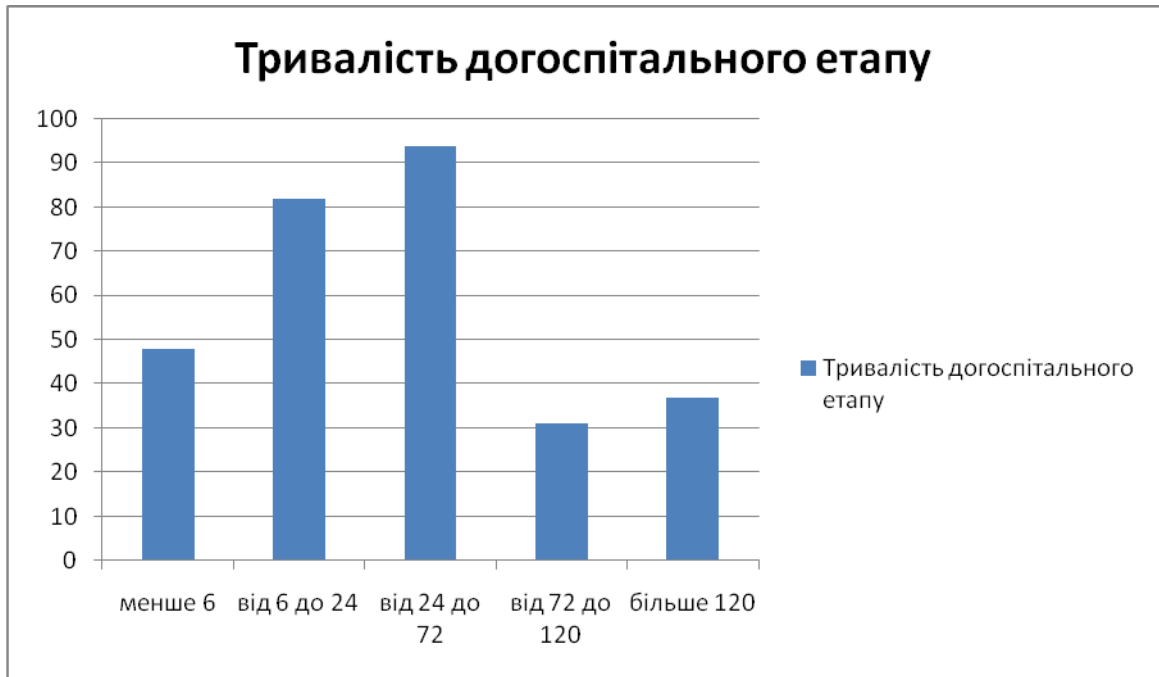


Рис. 2.5. Тривалість догоспітального етапу.

Виразковий анамнез заперечувала абсолютна більшість хворих – 201 чоловік (63,4 %). Більше 10 років виразкового анамнезу відзначали 50 пацієнтів (15,8 %). Найменша кількість хворих мали виразковий анамнез тривалістю менше 1 року – 11 чоловік (3,5 %). Детальний розподіл пацієнтів за тривалістю виразкового анамнезу наведений у таблиці 2.5.

**Таблиця 2.5.**

**Розподіл пацієнтів за тривалістю виразкового анамнезу**

Тривалість виразкового анамнезу, років	Абсолютна кількість спостережень	Відносна кількість спостережень, %
відсутній	176	60,3
менше 1	11	3,5
1–3	25	7,9
3–5	16	5,0
5–10	14	4,4
більше 10	50	15,8
Всього	317	100

Рецидив кровотечі був зафіксований у 42 пацієнтів (13,2 %). За часом рецидиву від моменту госпіталізації пацієнти розподілились наступним чином (див. таблицю 2.6).

**Таблиця 2.6.**

**Розподіл пацієнтів за часом розвитку рецидиву кровотечі**

Час рецидиву від госпіталізації, год.	Абсолютна кількість спостережень	Відносна кількість спостережень, %
менше 24	13	31,0
24–72	16	38,1
більше 72	13	31,0
Всього	42	100

Найбільш поширеною скаргою була загальна слабкість. Її відзначали усі 317 пацієнтів (100 %). Мелену відзначили 292 хворих (92,1 %), запаморочення – 295 (93,1 %), нудоту – 262 (82,6 %), блювання вмістом типу кавової гущі – 82 хворих (25,9 %), блювання свіжою кров'ю – 70 пацієнтів (22,1 %).

Систолічний АТ варіював від 0 до 180 мм.рт.ст., середній систолічний АТ склав  $110 \pm 21$  мм.рт.ст. Діастолічний АТ змінювався від 0 до 100 мм.рт.ст., середній діастолічний АТ склав  $67 \pm 14$  мм.рт.ст. Частота пульсу коливалась від 30 до 160 уд./хв із середньою частотою пульсу  $91 \pm 13$  уд./хв. Частота дихання коливалась від 15 до 24 вдихів за хв із середнім значенням  $18 \pm 2$  вдихів за хв.

Усім пацієнтам проведена ургентна езофагогастроуденоскопія. Локалізація виразки в шлунку мала місце у 96 хворих (30,2 %), при чому найчастіше виразковий дефект розташовувався в ділянці малої кривини антрального відділу та кута шлунку (52 хворих, 16,4 %). В ДПК виразка виявлена у 210 пацієнтів (66,2 %), найчастіше – в ділянці передньої стінки цибулини ДПК (77 пацієнтів, 24,3 %) та в ділянці задньої її стінки (68 пацієнтів, 21,5 %).

Переважна кількість пацієнтів мала розмір виразки від 0,5 до 1,0 см (205 чоловік, 64,7 %), найрідше (18 пацієнтів, 5,6 %) зустрічались гігантські виразки розміром більше 3 см. Розподіл пацієнтів за розмірами виразкового дефекту наведений у таблиці 2.7.

Таблиця 2.7.

**Розподіл пацієнтів за розмірами виразки**

Розмір виразки, см.	Абсолютна кількість спостережень	Відносна кількість спостережень, %
менше 0,5	33	10,4
0,5–1	205	64,7
1,1–3	61	19,3
більше 3	18	5,6
Всього	317	100

За ступенем активності кровотечі при первинному ендоскопічному обстеженні хворі розподілились наступним чином (див. таблицю 2.8).

Таблиця 2.8

**Розподіл пацієнтів за ступенем активності кровотечі**

Ступінь активності виразкової кровотечі за Forrest	Абсолютна кількість спостережень	Відносна кількість спостережень, %
I a	19	6,0
I b	75	23,6
II a	57	18,0
II b	120	37,9
II c	19	6,0
III	27	8,5
Всього	317	100



Таким чином, найбільша кількість пацієнтів (n=120; 37,9 %) мали виразку з фіксованим тромбом в її дні. Найрідше зустрічалась активна струменева кровотеча (n=19; 6,0 %). Середній час проведення ініціальної ендоскопії від госпіталізації склав 40 хвилин.

Усі 317 пацієнтів отримували медикаментозну терапію, яка базувалась на стандартах надання допомоги хворим із виразковими гастро-дуоденальними кровотечами. Терапія обов'язково включала в себе інгібітори протонної помпи за наступною схемою: болюсне введення 80 мг препарату з подальшим інфузійним введенням зі швидкістю 8 мг на годину. Далі пацієнти отримували інгібітор протонної помпи в дозі 40 мг двічі на добу в переважній кількості випадків (n=275; 86,8 %) пацієнти отримували пантопразол. Препарати омепразолу призначались у 41 випадку (12,9 %). Езомепразол був призначений в 1 випадку (0,3 %). В переважній кількості випадків (n=266, 83,9 %) медикаментозна терапія була розпочата до первинної ендоскопії. Лише консервативну терапію отримували 257 пацієнтів (81,1 %).

Ендоскопічний гемостаз був проведений у 61 пацієнта (19,2 %). Ін'єкційна ендоскопічна терапія була проведена у 21 пацієнта (34,4 %), аргоноплазмова коагуляція – у 30 пацієнтів (49,2 %), їх комбінація – у 4 хворих (6,6 %). Механічний ендоскопічний гемостаз проведений у 6 випадках (9,8 %). Розподіл пацієнтів за видом ендоскопічного гемостазу наведений на рисунку 2.6.

Рецидив кровотечі після ендоскопічного гемостазу був зафіксований у 5 пацієнтів (8,2%).

Хірургічне лікування було проведено 35 хворим (11,0 %): секторальна резекція шлунку (n=6; 17,6 %), висічення виразки з пілоропластиком (n=4; 11,8 %), резекція гастроєюноанастомозу з реконструкцією за Ру (n=1; 2,9 %), екстеріоризація виразки (n=17; 49,2 %), резекція шлунку за Більрот-1 (n=6, 11,8 %). Вид та обсяг оперативного втручання визначався індивідуально для

кожного пацієнта з врахуванням інтраопераційних даних. Серед оперованих хворих рецидив кровотечі не зафіксований в жодному випадку.

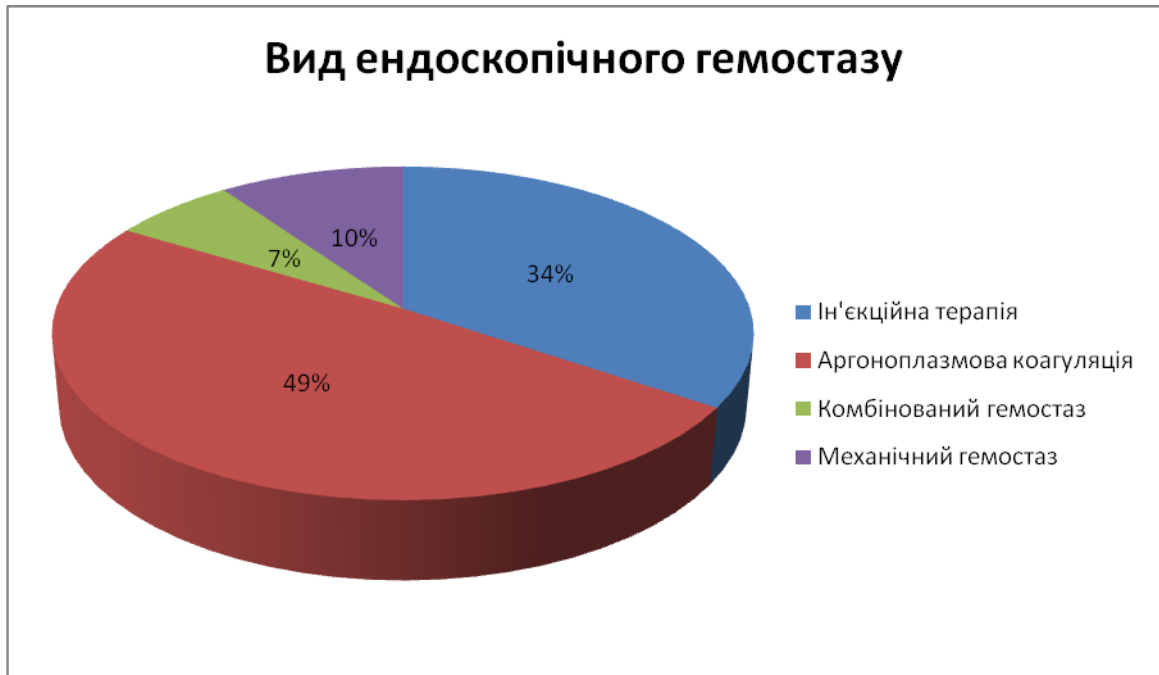


Рис. 2.6. Вид ендоскопічного гемостазу.

На основі проведеного аналізу визначено клінічні та лабораторні зміни, що з'являються у пацієнтів при розвитку ГШ, особливості лікування та прогнозування рецидиву кровотеч у таких хворих.

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

Критерії включення:

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

критерієм розвитку шоку є зниження систолічного артеріального тиску нижче 75 % від належного.

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

Критерії виключення:

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

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

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

Розподіл пацієнтів у групах був рівномірним. Гендерний склад груп наведений у таблиці 2.9, статистично достовірних відмінностей у статевому складі груп не виявлено.

Таблиця 2.9.

## Гендерний склад груп

Стать пацієнта	Перша основна група	Друга основна група	Третя основна група	Група порівняння
Чоловіки	22 (68,7 %)	13 (72,2 %)	8 (66,7 %)	68 (72,3 %)
Жінки	10 (31,3 %)	5 (27,8 %)	4 (33,3 %)	26 (27,7 %)
Всього	32 (100 %)	18 (100 %)	12 (100 %)	94 (100 %)

Середній вік пацієнтів першої основної групи склав  $56,3 \pm 13,2$  років; другої основної групи –  $59,2 \pm 14,4$  роки; третьої основної групи –  $58,8 \pm 15,2$  років; групи порівняння –  $56,5 \pm 16,1$  років.

За ступенем крововтрати пацієнти також розподілились у групах рівномірно (таблиця 2.10).

Таблиця 2.10.

## Розподіл пацієнтів за ступенем крововтрати

Ступінь крововтрати	Перша основна група	Друга основна група	Третя основна група	Група порівняння
Легкий	4 (12,5 %)	3 (16,6 %)	2 (16,7 %)	14 (14,8 %)
Середній	9 (28,2 %)	5 (27,8 %)	3 (25,0 %)	26 (27,7 %)
Важкий	13 (40,5 %)	7 (39,0 %)	5 (41,6 %)	39 (41,5 %)
Вкрай важкий	6 (18,8 %)	3 (16,6 %)	2 (16,7 %)	15 (16,0 %)

Розподіл пацієнтів різних груп за вираженістю геморагічного шоку наведений на рисунку 2.7.

Аналіз супутньої патології пацієнтів різних груп також не показав суттєвих відмінностей. Найбільш поширеними супутніми нозологіями серед пацієнтів незалежно від групи були ішемічна хвороба серця, метаболічна кардіоміопатія, гіпертонічна хвороба, а також порушення ритму серця.

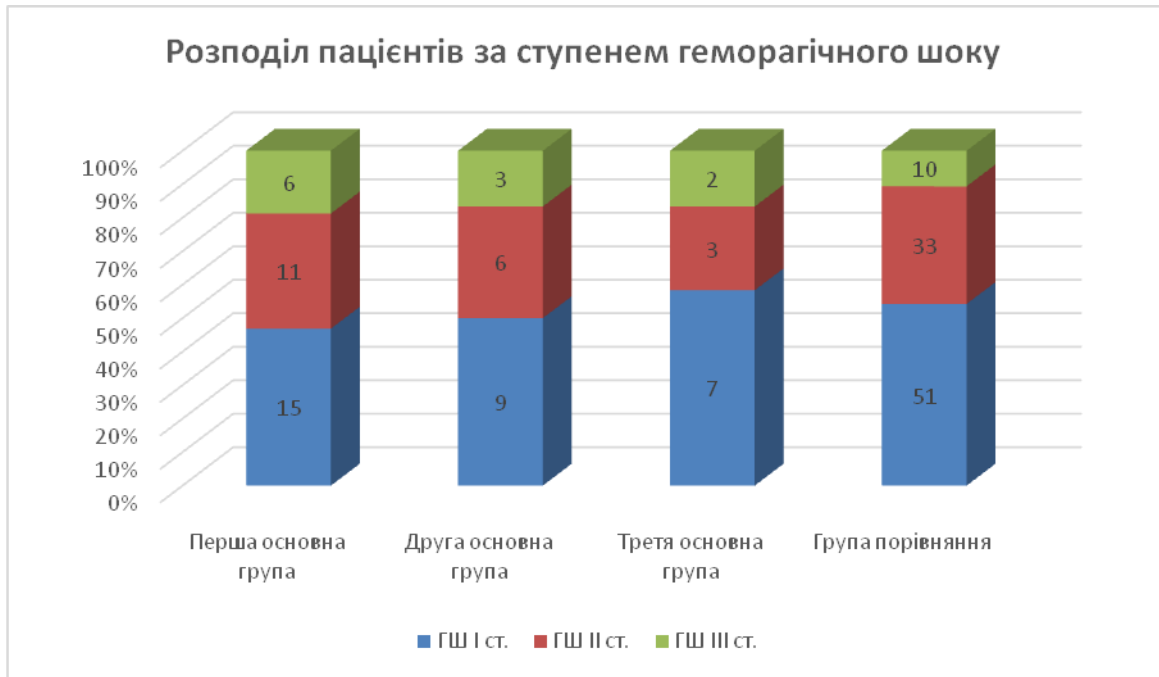


Рис. 2.7. Розподіл пацієнтів за ступенем геморагічного шоку.

Ургентне ендоскопічне дослідження верхніх відділів травного тракту виконано абсолютно усім пацієнтам (критерій включення №4). Локалізація виразки у пацієнтів різних груп мала наступні особливості – рис. 2.8.

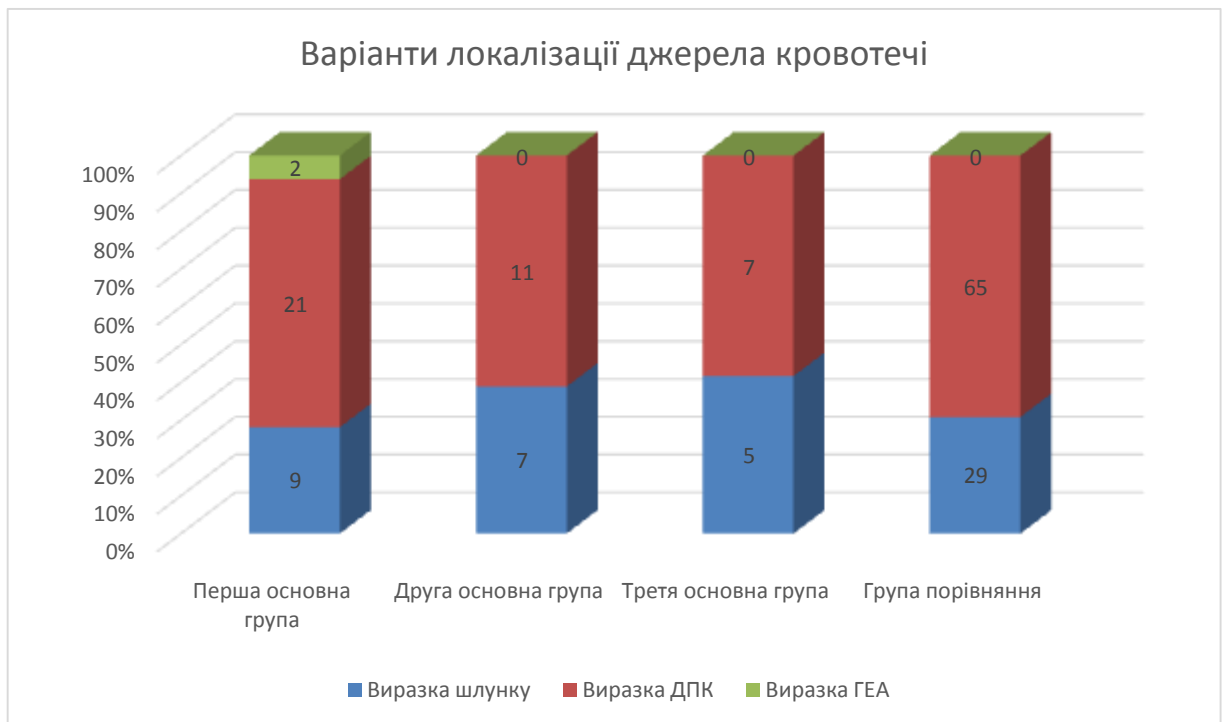


Рис. 2.8. Варіанти локалізації джерела кровотечі.

У кожній з груп виразка шлунку найбільш часто була локалізована в ділянці малої кривини, виразка ДПК – на задній та передній її стінках. Виразка гастро-ентероанастомозу була джерелом кровотечі лише у 2 хворих, які були включені в першу основну групу.

Як видно з рисунку 2.9, група порівняння містила меншу кількість пацієнтів з великими та гігантськими виразками, ніж будь-яка з основних груп. Проте статистична достовірність цієї різниці встановлена не була. Середній розмір виразки у пацієнтів першої основної групи склав  $1,21 \pm 0,21$  см, у пацієнтів другої основної групи –  $1,33 \pm 0,19$  см, в третій основній групі –  $1,08 \pm 0,23$  см, у групі порівняння –  $1,2 \pm 0,14$  см. Відповідно, площа виразкового дефекту у пацієнтів першої основної групи дорівнювала  $1,15 \pm 0,35$  см<sup>2</sup>, в другій основній групі –  $1,39 \pm 0,28$  см<sup>2</sup>, в третій основній групі –  $1,12 \pm 0,41$  см<sup>2</sup>, в групі порівняння –  $1,13 \pm 0,15$  см<sup>2</sup>.

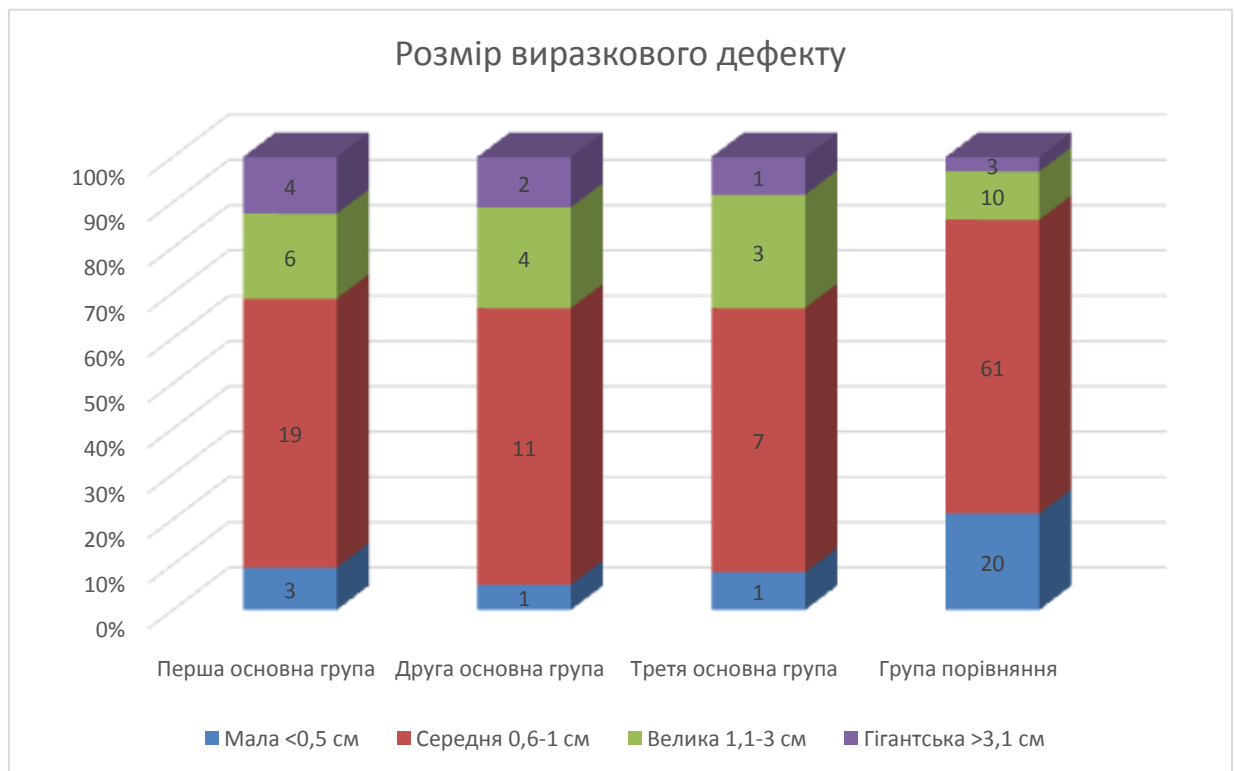


Рис. 2.9. Розмір виразкового дефекту.

Розподіл пацієнтів за ступенем активності кровотечі наведений в таблиці 2.11.

Таблиця 2.11.

## Розподіл пацієнтів за ступенем активності кровотечі

Група пацієнтів	Forrest 1A	Forrest 1B	Forrest 2A	Forrest 2B	Forrest 2C	Forrest 3
Перша основна	10 (31,2 %)	6 (18,8 %)	9 (28,1 %)	7 (21,9 %)	0	0
Друга основна	6 (33,3 %)	3 (16,7 %)	4 (22,2 %)	5 (27,8 %)	0	0
Третя основна	1 (8,3 %)	3 (25,0 %)	3 (25,0 %)	4 (33,4 %)	1 (8,3 %)	0
Порівняння	4 (4,2 %)	6 (6,4 %)	31 (33,0 %)	38 (40,4 %)	8 (8,5 %)	7 (7,4 %)

Відмінності складу груп, показані у таблиці 2.11, пов'язані із вибором лікувальної тактики залежно від результатів ендоскопічного дослідження: при активній кровотечі або при нестабільному гемостазі з високим ризиком рецидиву кровотечі (відповідає стадіям Forrest 1A-2A) ми частіше вдавались до ендоскопічного гемостазу.

Усі 156 пацієнтів, які приймали участь у клінічному дослідженні, отримували медикаментозну терапію, яка базувалась на стандартах надання допомоги хворим із виразковими гастро-дуоденальними кровотечами. Терапія обов'язково включала в себе інгібітори протонної помпи. В переважній кількості випадків (n=149; 95,5 %) медикаментозна терапія була розпочата до первинної ендоскопії. Також усім пацієнтам проводилась інфузійна терапія, яка включала в себе сольові та колоїдні розчини. 86 пацієнтів (55,1 %) в якості одного з компонентів інфузійної терапії отримували свіжозаморожену плазму. Об'єм та склад інфузійної терапії призначався згідно наказу МОЗ України №297 від 02.04.2010 «Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Хірургія».

Порівняння ефективності лікування у кожній з груп проводили на основі аналізу частоти рецидиву кровотечі, летальності, а також тривалості перебування хворого в стаціонарі. Також до критеріїв ефективності лікування було віднесено швидкість загоєння виразкового дефекту.

#### **2.4. Характеристика методів клінічної частини дослідження**

Усі маніпуляції в рамках клінічного дослідження виконувались після підписання письмової інформованої згоди пацієнта.

Усі діагностичні та лікувальні процедури пацієнтам надавались згідно клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим із гострою шлунково-кишковою кровотечею (наказ МОЗ України № 297 від 02.04.2010).

З метою фіксування та подальшої обробки даних, зібраних в ході дослідження, була розроблена карта реєстрації клінічних даних пацієнта (додаток А).

Карта має наступні розділи:

1. Паспортна частина включає в себе номер карти стаціонарного хворого, гендерну належність, вік, дати госпіталізації та виписки (або смерті), а також тип відділення, в якому лікувався хворий. Також в цьому розділі зазначається діагнози хворого та дані що стосуються шлунково-кишкової кровотечі (рецидив, ступінь крововтрати та геморагічного шоку).

2. У другому розділі карти реєстрації клінічних даних пацієнта вказуються дані анамнезу захворювання, а саме: тривалість догоспітального етапу та виразкового анамнезу, кратність звернення з приводу виразкової гастро-дуоденальної кровотечі та наявність оперативних втручань з приводу виразок в анамнезі.

3. Третій розділ включає в себе результати клінічних та лабораторних методів дослідження: скарги хворого при дослідженні, частота пульсу, дихання та показники артеріального тиску. Тут же вказуються результати лабораторних методів дослідження: гематокрит, гемоглобін, рівень еритроцитів, кольоровий показник, протромбіновий індекс, фібриноген та



сечовина плазми крові, а також парціальний тиск газів крові. Всі вищевказані дані третього розділу фіксувались на момент госпіталізації пацієнта у відділення, а також у випадку розвитку рецидиву шлунково-кишкової кровотечі. Також в цьому розділі вказується, скільки годин пройшло від моменту зафіксованого гемостазу до рецидиву кровотечі, якщо останній мав місце. Також в третьому розділі карти реєстрації клінічних даних пацієнта вказуються дані ендоскопічного дослідження: час ініціальної та контрольної гастроскопії, локалізація виразкового дефекту, його розміри, а також стан активності кровотечі за класифікацією Forrest (1974).

4. Четвертий розділ карти реєстрації клінічних даних пацієнта містить дані щодо проведеного лікування: противиразкові препарати, тип ендоскопічного гемостазу та оперативного лікування (якщо такі були проведені; для оперативного лікування – на яку добу перебування в стаціонарі). В цьому ж розділі вказується, чи мав місце рецидив кровотечі після кожного виду лікування, а також тривалість перебування хворого в стаціонарі та результат проведеного лікування.

Дизайн карти реєстрації клінічних даних пацієнта розроблено з врахуванням необхідності подальшої статистичної обробки внесених даних, карта займає 2 сторінки аркушу формату А4.

Для обрахунку частоти пульсу та дихання використовувався секундомір. Пульс визначався на обох променевих артеріях в положенні пацієнта лежачи впродовж 60 секунд. У випадку, коли пульс на променевих артеріях не визначався (пацієнти з важким та вкрай важким геморагічним шоком), проводився підрахунок частоти серцевих поштовхів шляхом аускультатії серця.

Частота дихання визначалась шляхом підрахунку кількості вдихів пацієнта за одну хвилину.

Артеріальний тиск визначали в положенні пацієнта лежачи, використовуючи наплічні ручні тонометри.

Для виконання лабораторних досліджень проводився забір зразків крові у вакуумні пробірки та подальше транспортування їх в лабораторію при температурі навколишнього середовища.

Для проведення гематологічного та біохімічних аналізів крові використовувались стандартні лабораторні методики.

Ендоскопічне дослідження верхніх відділів травного тракту проводилось усім пацієнтам. Обстеження включало в себе огляд стравоходу, шлунку та дванадцятипалої кишки, проводилось в умовах ендоскопічного кабінету або оглядового кабінету відділення абдомінальної хірургії в положенні пацієнта лежачи на лівому боці. Знечулення при виконанні ЕГДС не застосовувалось. Деяким пацієнтам перед ендоскопією проводилось зрошення порожнини ротоглотки розчином лідокаїну 10 %. Покази до місцевого використання лідокаїну визначались індивідуально.

Ендоскопічне обстеження проводилось за допомогою апаратів Olympus Pentax. Розмір (діаметр) виразки оцінювали за допомогою біопсійних щипців, ширина яких у розкритому вигляді складає 7 мм. Для зручності оцінки протяжності дефекту на біопсійні щипці за допомогою хірургічного маркера було нанесено мітки через кожні 5 мм їхньої довжини, всього 10 міток. Враховуючи форму виразкового дефекту, яка в більшості випадків була округлою, його площу визначали за формулою 2.2:

$$S = \frac{3,14 \times a^2}{4} \quad (\text{Формула 2.2})$$

де  $S$  – площа виразкового дефекту,  $\text{см}^2$ ;  $a$  – діаметр виразкового дефекту,  $\text{см}$ .

Вимірювання розмірів та розрахунок площі виразкового дефекту проводили на першу, сьому та чотирнадцяту добу експерименту.

З метою гістологічної оцінки періульцелярних тканин з краю виразки за допомогою ендоскопічних біопсійних щипців на першу, сьому та чотирнадцяту добу було взято зразок тканини. Біоптати фіксувались у 10 % розчину формаліну впродовж щонайменше 24 годин. Окрім загальної оцінки

гістологічної картини в отриманих зразках визначали кількість паличкоядерних нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів та фібробластів на одиницю площі тканини.

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

Ін'єкційний ендоскопічний гемостаз із використанням фізіологічного розчину проводили за стандартною методикою. Введення препарату виконували за допомогою одноразових ін'єкційних пристроїв виробництва Olympus.

Аргоноплазмова коагуляція джерела кровотечі проводилися за стандартною методикою на аргоноплазмовому коагуляторі Söring Arco 3000.

Гемостатично-репаративну ін'єкційну терапію виконували за наступною методикою.

Для приготування PRPy кожного пацієнта виконували забір крові із кубітальної вени в об'ємі 8 мл. Плазма, збагачена тромбоцитами, готувалася у стерильних гепаринізованих скляних пробірках, вміст гепарину, в яких складав 14–20 ОД на 1 мл крові. Центрифугування крові здійснювали зі швидкістю 1500 об./хв (приблизно 700g) протягом 8 хв, що давало на виході близько 4,5–5 мл плазми збагаченої тромбоцитами.

В результаті центрифугування отримували розділення крові на два шари: верхній мутний шар – плазма збагачена тромбоцитами, нижній – еритроцити та лейкоцити з незначною домішкою тромбоцитів, які знаходилися зверху. Весь верхній шар та близько 2 мм верхньої частини нижнього шару відбирали в окремий стерильний шприц.

Пробірки із центрифугованим матеріалом, розділеним на два шари зображена на рис. 2.10.



Рис. 2.10. Сепарована кров у пробірці після центрифугування.

Із кожного шприца забирали 0,1 мл плазми збагаченої тромбоцитами та відправляли на гематологічне дослідження для підрахунку кількості тромбоцитів. Середня кількість тромбоцитів у PRP склала  $(1206 \pm 27,1) \times 10^9/\text{л}$ .

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

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

## 2.5. Характеристика методів статистичної обробки отриманих в ході дослідження даних

Аналіз даних статистичних карт хворих проводився за допомогою програми IBM SPSS Statistics.

Для всіх показників обчислювалися середні арифметичні величини ( $M$ ), середні квадратичні відхилення ( $\sigma$ ) як міра дисперсії вибірок, похибки середніх величин ( $m$ ). Дані представлені у вигляді  $M \pm \sigma$ .

Достовірність відмінностей параметричних величин із нормальним розподілом оцінювали за допомогою  $t$ -критерію Стьюдента. Якщо величина  $t$ -критерію дорівнює 2,0 та більше, то можна стверджувати, що різниця показників не випадкова, залежить від певної причини, імовірність помилки виявити неіснуючі відмінності не перевищує 5 % ( $p < 0,05$ ).

Достовірність відмінностей непараметричних величин у великих групах оцінювали за допомогою критерію  $\chi^2$ .

У невеликих групах або у випадку, коли окремі частоти були в проміжку від 6 до 20 включно, для оцінки достовірності використовували критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса на безперервність.

У випадку порівняння груп із кількістю спостережень меншою ніж 20, або у випадку, коли окремі частоти були меншими або дорівнювали 5, для оцінки достовірності використовували точний двосторонній критерій Фішера. Кореляційно-регресійний аналіз проводився за допомогою коефіцієнтів Пірсона та Спірмена.

Для оцінки достовірності відмінностей непараметричних величин при невідомому розподілі використовували  $U$ -критерій Манна-Уїтні.

Основні положення розділу відображені у працях автора [29, 32, 36, 161].

**РОЗДІЛ 3**  
**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЕНДОСКОПІЧНОЇ**  
**РЕПАРАТИВНО-ГЕМОСТАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ**  
**(ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

**3.1. Оцінка гемостатичної ланки запропонованої методики репаративно-гемостатичної терапії виразкових кровотеч в умовах розвитку геморагічного шоку у кролів**

В ході аналізу результатів першого етапу експериментального дослідження встановлено, що кровотеча припинялася після проведення ін'єкційної терапії в усіх випадках.

Ефективність та стабільність гемостазу оцінювалась шляхом визначення рівня гемоглобіну та еритроцитів у кролів на 1, 7 та 14 добу, а також щоденної пульсоксиметрії. Результати лабораторних методів дослідження представлені у таблиці 3.1.

**Таблиця 3.1.**

**Результати лабораторних методів дослідження**

Лабораторний показник	Перед початком експерименту	Перша доба	7-а доба	14-а доба
Гемоглобін, г/л	112±2	98±2	102±2	105±2
Еритроцити, Т/л	6,3±0,1	5,8±0,2	5,9±0,2	6,1±0,1
Сатурація, %	99±0,5	98±0,4	99±0,4	99±0,4

Як видно з таблиці, рівень гемоглобіну у першу добу експерименту достовірно знизився в середньому на 14 г/л (12 %) від вихідного рівня ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Сйтса). При цьому у подальшому спостерігалась стійка позитивна динаміка відновлення рівня гемоглобіну. Рівень гемоглобіну на 7-му добу підвищився на 3 % відносно показника на першу добу ( $p < 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Сйтса), а на 14-у добу – на 7 % ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Сйтса).

Рівень еритроцитів також знизився у першу добу на 8 % ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) відносно нормальних значень, що пов'язано із моделюванням кровотечі. На 14 добу рівень еритроцитів склав 96 % від вихідного і підвищився на 5 % від показника першого дня експерименту ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

Динаміка лабораторних показників відображена на рисунках 3.1 та 3.2.

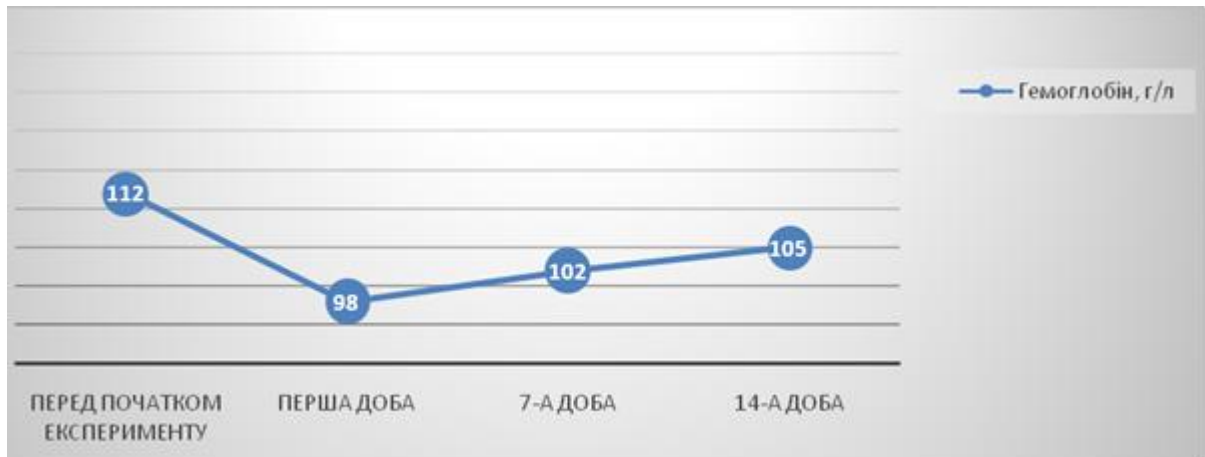


Рис. 3.1. Динаміка рівня гемоглобіну

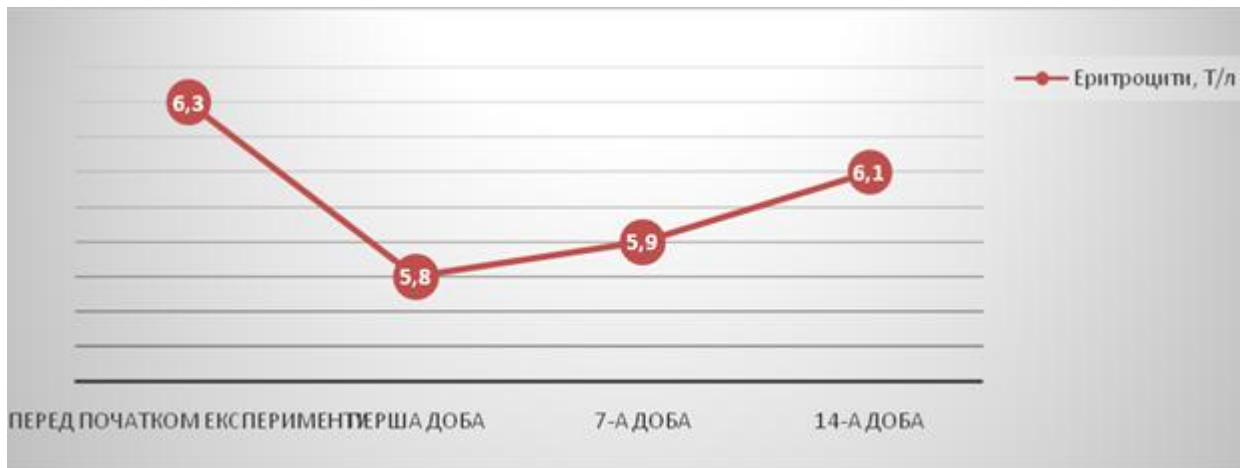


Рис. 3.2. Динаміка показників еритроцитів.

Також усім піддослідним тваринам щоденно виконували пульсоксиметрію з метою діагностики кровотечі в проміжку між днями забору крові для лабораторних аналізів. Показники сатурації крові киснем не зазнавали пікових знижень впродовж усього терміну спостереження.

Спостерігалось достовірне зниження сатурації крові з 98,9 до 97,7 % ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) на першу та другу добу експерименту; ми пов'язали це із крововтратою при моделюванні шлунково-кишкової кровотечі. Динаміка результатів наведена на рисунку 3.3.

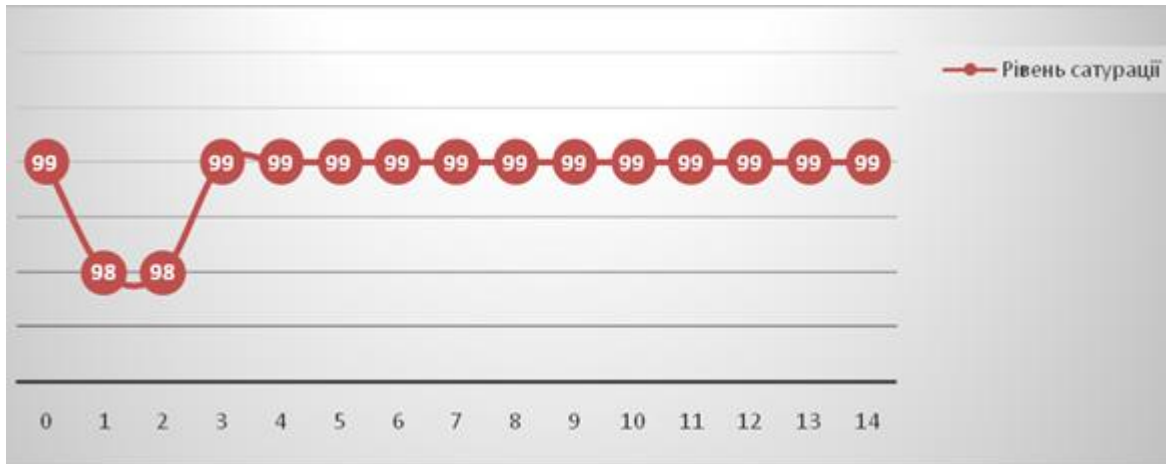


Рис. 3.3. Динаміка показників сатурації крові киснем.

Як видно з таблиці, рівень еритроцитів та гемоглобіну знизився вже на першу добу, що пов'язано із фактом моделювання шлунково-кишкової кровотечі. У подальшому вказані показники мали тенденцію до зростання. Рівень сатурації щодня був у межах 98–99 %, без пікових знижень. Це свідчить про відсутність крововтрати, а, отже, і про надійність гемостазу.

Таким чином, надійність гемостатичної ланки у запропонованій методиці дає змогу вивчати її вплив на репаративні механізми у виразці.

### **3.2. Оцінка репаративної ланки запропонованої методики репаративно-гемостатичної терапії виразкових кровотеч в умовах розвитку геморагічного шоку у щурів**

У ході II етапу експериментального дослідження оцінювались репаративні можливості аутоплазми, збагаченої тромбоцитами, при лікуванні хронічних виразок на тлі розвитку геморагічного шоку.



Впродовж усього експерименту жодного летального випадку зафіксовано не було. Всі тварини були рухливі, активно харчувалися, адекватно реагували на зовнішні подразники.

Макроскопічно на четверту добу в усіх щурів виявлено сформовані виразкові дефекти передньої стінки шлунку овальної форми із заглибленим дном, вкритим фібринозним нальотом та характерним запальним валом (рис. 3.4).

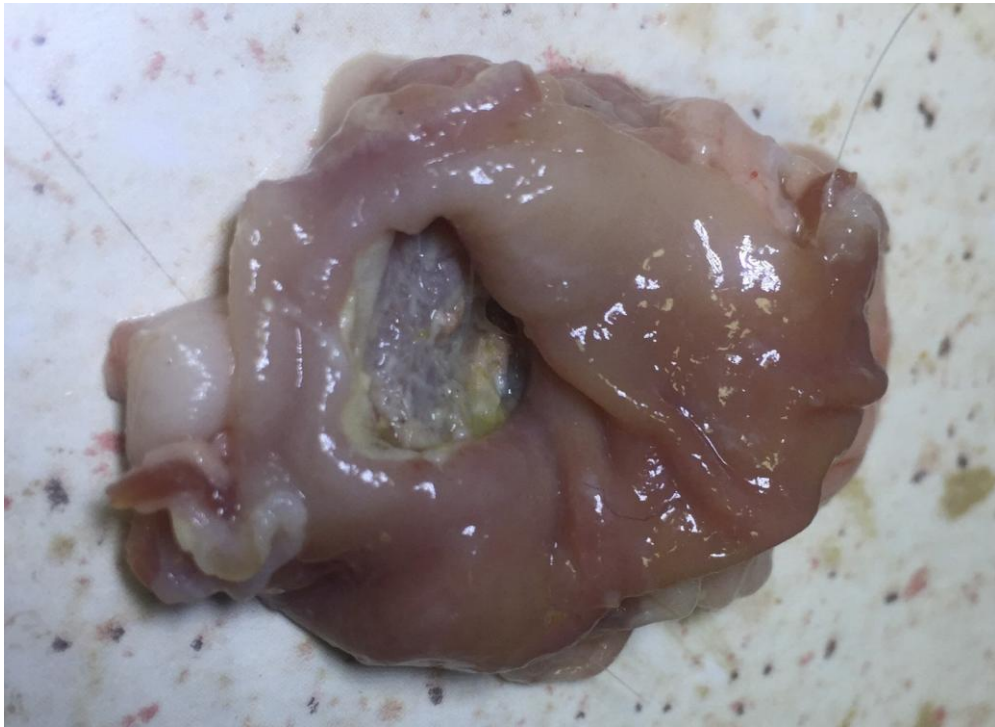


Рис. 3.4. Фото ацетатної виразки шлунку, 4-а доба експерименту.

Випадків перфорації стінок шлунку, вираженого злукового процесу в ділянці передньої стінки шлунка із залученням печінки та тонкої або товстої кишки не спостерігалось. У п'яти тварин (3 із групи ацетатної виразки та 2 із групи ацетатної виразки із геморагічним шоком) виявлено незначні злуки між місцем ін'єкції оцтової кислоти в шлунок та великим чепцем. Такі зрощення були несуттєвими та не заважали проведенню маніпуляцій на передній стінці шлунка в ділянці виразкового дефекту.

При мікроскопічному дослідженні на четверту добу експерименту у гістологічному матеріалі, отриманому від щурів групи порівняння була

виявлена картина, що відповідає хронічній виразці шлунку. Дно заглиблене, містить зрушені епітеліальні та лімфоцитодоподібні клітини без структурного впорядкування. Під некротизованими ділянками, серед грануляційної тканини, візуалізуються мілкі зони фібриноїдного некрозу. Розширення судин мікроциркуляторного русла у власній пластинці слизової оболонки у поєднанні зі стазом еритроцитів у їх просвітах вказувало на дисциркуляторні порушення. В дні виразки, в ділянках, прилеглих до шару грануляційної тканини, судинні стінки були пухкими, розволоненими, місцями просякнуті лейкоцитарним ексудатом з лейкостазами у просвітах. Зустрічалися скупчення гемосидерофагів. Візуалізувалися множинні дрібні крововиливи, переважно діapedезного типу. Грануляційна тканина в дні виразок складалася з вузького поверхневого шару, що містить судинні петлі та щільно розташовані запальні елементи, переважно лейкоцити (рис. 3.5), щільну сітку фібрину та ряд горизонтальних фібробластів, що лежать на поверхні судинних петель. Тут було також виявлено набухання ендотелію, просякання судинних стінок фібринозними масами та лейкоцитами, випадіння в просвіті судин згортків фібрину, облітерацію їх просвіту. Контури судин при цьому були нечіткими, розпливчастими, стінка їх була частково некротизована, дифузно фарбувалася. Більш глибокий шар вертикальних судин значно перевищував по своїй товщині поверхневий шар. Він містив вертикально розташовані судини з витягнутими вздовж них фібробластами. Між судинами містилось багато аморфної проміжної речовини, в якій візуалізувалися макрофаги, дрібні одноядерні клітини моноцитарного ряду та велика кількість поліморфноядерних лейкоцитів, що розташовувалися переважно в поверхневих ділянках цього шару. В глибоких ділянках цього шару, на межі із горизонтальними фібробластами, часто зустрічалися в невеликій кількості еозинофіли, поодинокі одноядерні клітини і окремі плазмоцити. Глибше залягав шар горизонтально розташованих фібробластів, який містив вертикально розташовані судини та скупчення малочислених плазмоцитів та дрібних одноядерних клітин моноцитарного

ряду. Цей шар на поперечних зрізах виглядав в кілька разів тонше шару вертикальних судин. На поздовжніх зрізах виявлено концентрацію клітинних елементів фібробластичного ряду, які були орієнтовані перпендикулярно до дна виразки. Серозна оболонка в зоні виразки була потовщеною.

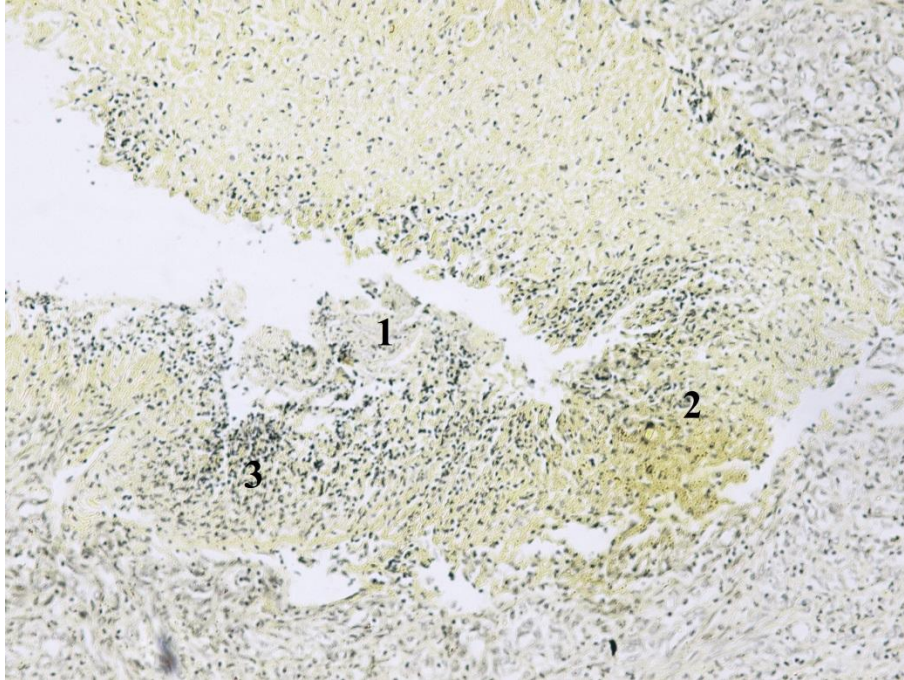


Рис. 3.5. Мікрофото. Ацетатна виразка шлунку, 4-а доба експерименту. В дні виразки візуалізуються злушені епітеліоцити без структурного впорядкування (1). Серед грануляційної тканини під некротизованими ділянками візуалізуються дрібні зони фібриноїдного некрозу (2) та щільно розташовані запальні елементи (3). Фарбування за ван-Гізон, збільшення  $\times 400$ .

При мікроскопічному дослідженні на четверту добу експерименту у гістологічному матеріалі, отриманому від щурів із моделлю АВ та ГШ була виявлена картина, в цілому аналогічна до такої у щурів АВ. Проте, гістологічна картина мала ряд особливостей, характерних для тканин після розвитку геморагічного шоку. Було виявлено феномен запусівання судин, який є характерним для ГШ: в деяких судинах як формені елементи, так і плазма були повністю відсутні. В стінках як венозних, так і артеріальних судин власної пластинки слизової оболонки розвинувся набряк, ендотелій

місцями був вакуолізований та десквамований – характерні ознаки, що також розвиваються при геморагічному шоку.

Після виконання лапаротомії та ревізії черевної порожнини як на одинадцять, так і на вісімнадцять добу, в усіх групах жодного випадку перитоніту внаслідок перфорації стінки шлунка виявлено не було. В окремих випадках виявлені незначні зрощення передньої стінки шлунка із великим чепцем в місцях ін'єкційних проколів стінки шлунка. Проте, в жодному випадку зрощення не перешкождали прижиттєвій візуалізації та вимірюванню площі виразкових дефектів. Масивного злукового процесу не було виявлено в жодному випадку.

При мікроскопії виразки на одинадцять добу не було виявлено суттєвих структурних відмінностей між групою порівняння та основними групами 1 та 2.

В гістологічних зразках цих груп було виявлено перевагу деструктивно-запальних змін у слизовій оболонці шлунку. Так, встановлено наявність некрозу та десквамації епітелію слизової оболонки в зоні виразкового дефекту, в прилеглих до виразки субепітеліальних шарах слизової оболонки виявлено інфільтрацію сегментоядерними лейкоцитами та лімфоцитами. Подекуди встановлено фовеолярну гіперплазію слизової оболонки, набряк власної пластинки та дисциркуляторні зміни в просвіті судин. На поперечному зрізі виразка мала форму усіченої піраміди, при цьому проксимальний край виразки був підритий, слизова оболонка нависала над дефектом. Дистальний край виразкового дефекту пологий. Такий вигляд країв зумовлений напрямом перистальтики.

На даному терміні спостереження для виразкових дефектів була характерна поверхневість: зовнішній шар у дні та краях виразки був представлений фібринозно-гнійним або гнійним ексудатом. Під ним розташовувалася зона фібриноідного некрозу, глибше якої був наявний шар грануляційної тканини, а ще глибше – фібробласти (рис. 3.6).

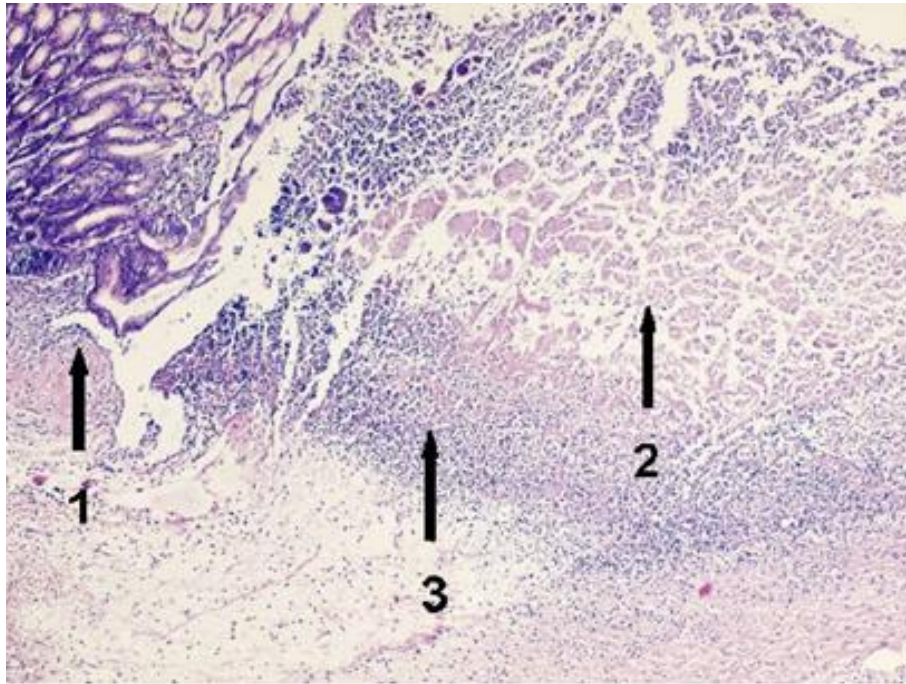


Рис. 3.6. Мікрофото. Край ацетатної виразки шлунка (1), 11-а доба, з широкою зоною фібриноїдного некрозу (2) та лейкоцитарного ексудату (3). Фарбування – гематоксилін-еозин. Збільшення  $\times 100$ .

В дні виразки на фоні безструктурних мас нами було виявлено злуцнені епітеліоцити з лімфоцитодоподібними клітинами. Серед грануляційної тканини під некротизованими ділянками спостерігалися дрібні переривчасті зони фібриноїдного некрозу. Дисциркуляторні порушення були представлені у вигляді розширення судин мікроциркуляторного русла власної пластинки слизової оболонки з еритроцитарними стазами у просвітах. В окремих судинах були відсутні формені елементи і плазма. Стінки і венозних, і артеріальних судин власної пластинки слизової оболонки мали ознаки набряку, їх ендотелій місцями був вакуолізований та десквамований. В дні виразки, в ділянках, прилеглих до шару грануляційної тканини, судинні стінки були пухкі, розволонені, місцями просочені лейкоцитарним ексудатом. Крім того, були наявні скупчення гемосидерофагів, множинні дрібні крововиливи діapedезного типу.

Грануляційна тканина в дні виразки складалась із вузького поверхневого шару, що містив судинні петлі та щільно розташовані запальні

елементи (здебільшого лейкоцити), густої сітки фібрину та ряду горизонтальних фібробластів, які розташовуються на поверхні судинних петель (рис. 3.7). В цьому шарі було виявлено просякання стінок судин фібринозними масами та лейкоцитами, набрякання ендотелію, випадіння в просвіті судин згортків фібрину, облітерація їх просвіту. Контури судин були нечіткі, їх стінка некротизована, фарбується дифузно.

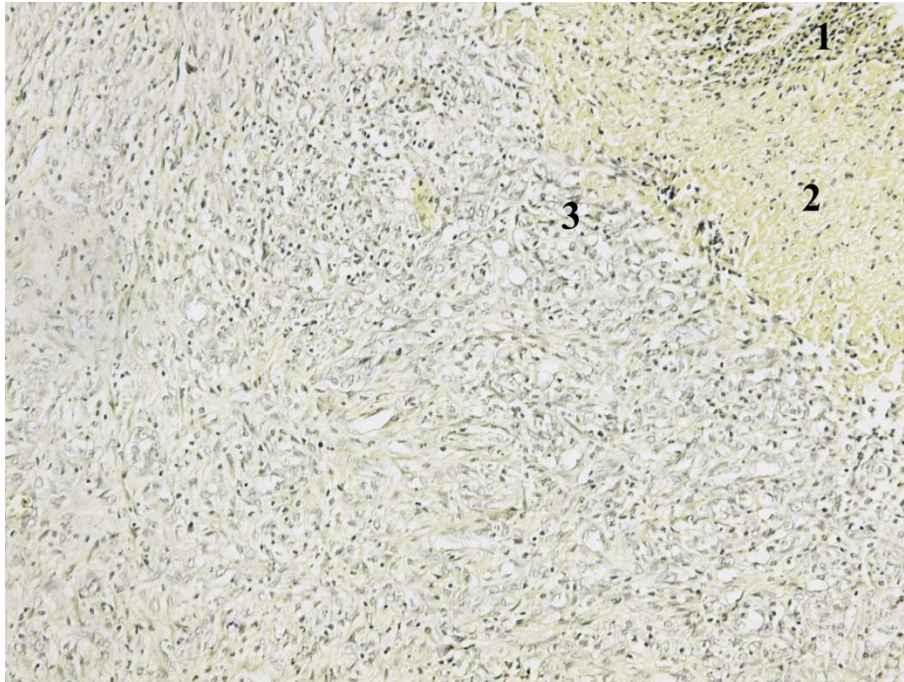


Рис. 3.7. Мікрофото. Зона фібриноїдного некрозу (1) з підлеглим шаром грануляційної тканини (2). Шар вертикальних судин (3). Ацетатна виразка 11-а доба. Фарбування за ван-Гізон. Збільшення  $\times 200$ .

Шар вертикальних судин мав товщину більшу, ніж у поверхневого, і складався з вертикальних судин з розташованими вздовж них фібробластами. Між судинами була наявна проміжна аморфна речовина з великою кількістю поліморфноядерних лейкоцитів, макрофагів та одноядерних клітин моноцитарного ряду. В глибоких ділянках цього шару, на межі з шаром горизонтальних фібробластів, зрідка зустрічалися еозинофільні лейкоцити, поодинокі одноядерні клітини, а також плазматичні клітини.

Найглибший шар – шар горизонтально розташованих фібробластів, складався з вертикально розташованих судин та дрібних одноядерних

клітини моноцитарного ряду, поодиноких плазмоцитів. Товщина цього шару була в декілька разів меншою за товщину шару вертикальних судин (рис. 3.8). Також тут були присутні ендотеліальні клітини, які формували стінки новоутворених судин в ділянці дна виразки.

Серозна оболонка в зоні виразки була потовщена, в частині зразків спаяна із сальником.

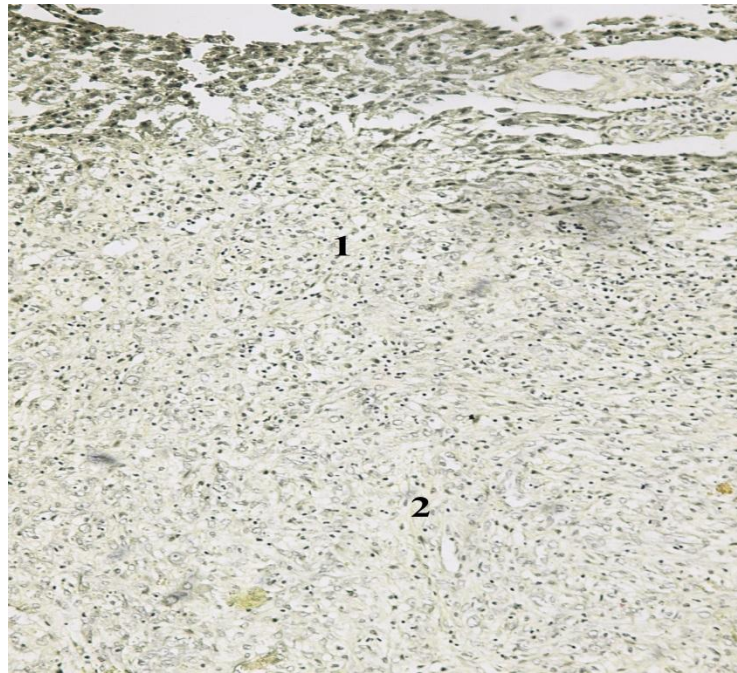


Рис. 3.8. Мікрофото. Шар горизонтально (1) та вертикально (2) розташованих судин. Ацетатна виразка 4-а доба. Фарбування за ван-Гізон. Збільшення  $\times 200$ .

Щодо гістологічних препаратів отриманих від щурів від третьої групи, то на одинадцять добу мікроскопічна картина була подібна до картини АВ: проксимальний край виразки нависав над її кратером, дистальний край плавно переходив до слизової оболонки. Шари гнійного ексудату та фібриноїдного некрозу були звернені в просвіт шлунка, під ними формувалася грануляційна тканини (рис. 3.9).

Проте, слід зазначити, що як глибина, так і ступінь запальної інфільтрації в порівнянні з групою порівняння та групами 1 та 2 була

достовірно менша (відповідно  $(0,189 \pm 0,010)$  мм,  $(0,407 \pm 0,011)$  мм,  $(0,416 \pm 0,012)$  та  $(0,415 \pm 0,01)$ ,  $p < 0,001$ ).

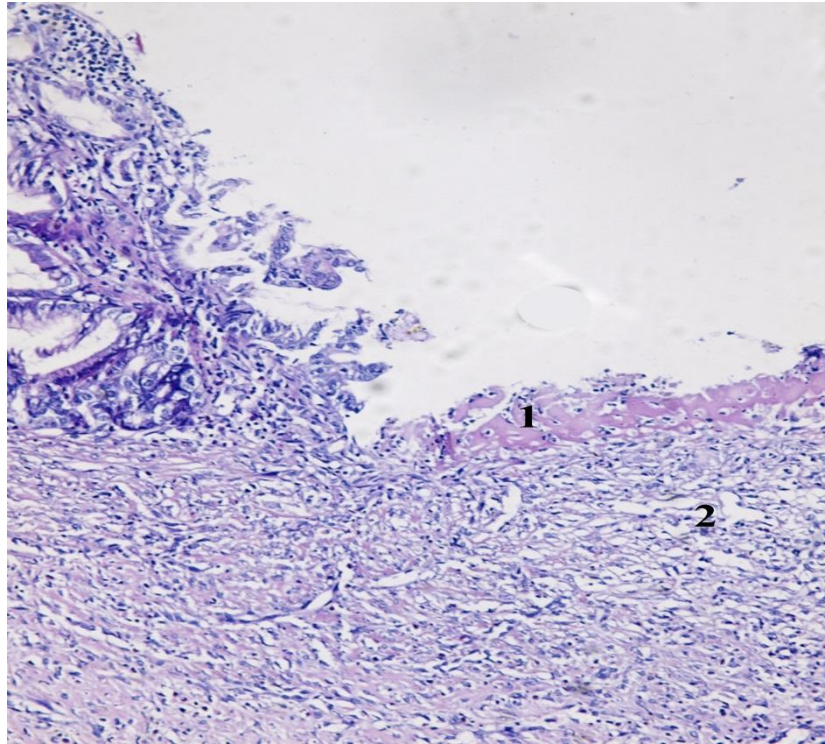


Рис. 3.9. Мікрофото. Під тонким шаром гнійного ексудату (1) наявна грануляційна тканина, представлена клітинними елементами та розширеними капілярами (2). Виразка шлунку, 11-а доба. Фарбування – гематоксилін-еозин. Збільшення  $\times 200$ .

В шарі вертикальних судин були виявлені окремі ділянки, що містили мало проміжної речовини. Тут відзначалося більш тісне розташування клітин макрофагального ряду, фібробластів та кровоносних судин. В таких ділянках «ущільнення» шар грануляційної тканини був більш тонкий, внаслідок чого шар горизонтальних фібробластів розташовувався ближче до поверхні виразки. В шарі великих фібробластів, що розташовувався вздовж судинних петель на поверхні грануляцій, зустрічалася велика кількість клітин, які втрачали свої великі розміри та нагадували зрілі фіброцити. Ядра таких клітин були вузькі, темного кольору. Такі зрілі клітини були оточені тяжами новоутворених колагенових волокон, що мали поверхневе розташування (рис. 3.10).



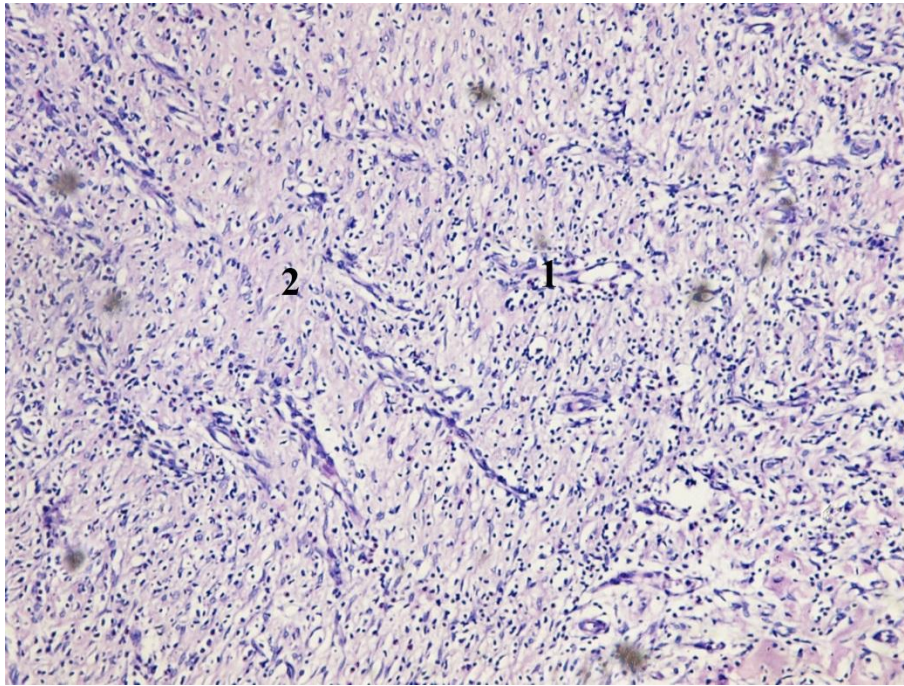


Рис. 3.10. Щільно розташовані зрілі фібробласти (1) оточені тяжами новоутворених колагенових волокон (2). Виразка шлунку, 11-а доба. Фарбування – гематоксилін-еозин. Збільшення  $\times 200$ .

На вісімнадцяту у щурів групи порівняння, а також основних груп 1 та 2 гістологічні зміни суттєво не відрізнялися від патоморфологічної картини одинадцятої доби. Зовнішній шар виразки був представлений фібринозно-гнійними або гнійними нашаруваннями. Глибше розташовувалася зона фібриноїдного некрозу, ще далі – шар грануляційної тканини та грубоволокниста фіброзна тканина. У порівнянні з попереднім терміном дещо зменшився ступінь запальної реакції. У рубцевій тканині наявні ділянки фібриноїдного некрозу як ознака прогресування виразки. За рахунок стоншення зони фібриноїдного некрозу та гнійного ексудату глибина дефекту зменшувалась. Під шаром фібриноїдного некрозу була присутня грануляційна тканина з типовим, перпендикулярним до поверхні виразки, розташуванням її капілярів, при цьому ендотеліальні клітини були різко набрякли.

На поздовжніх зрізах клітинні елементи фібробластичного ряду мали орієнтовний хід перпендикулярно до дна виразки. Ядра клітин мали овальну

та паличкоподібну форму. В просвітах судин клітинні елементи були відсутні, вмістом їх була щільна плазма крові.

Епітелій навколо виразки мав незначну регенеративну активність, також часто виявлялися ділянки атрофії, фовеолярної гіперплазії та утворення кіст.

В підслизовому шарі визначалася ніжноволокниста сполучна тканина. Її товщина місцями перевищувала товщину м'язової оболонки. Кровоносні судини підслизового шару були повнокровні, проте заповнені нерівномірно.

М'язова оболонка в ділянці виразки була дистрофічна, частково заміщена сполучною тканиною, в краях – склерозована.

Про гальмування репаративних процесів у виразці та її прогресування свідчать перевага деструктивних змін, зруйнований шар грануляційної тканини та поширення некрозу на рубцеву тканину.

Крім того, слід зауважити, що хоча у основних групах 1 та 2 загальна гістологічна картина відповідала такій у групі порівняння, проте запальна реакція була більш вираженою, а епітелій навколо виразки мав дещо меншу регенеративну активність.

Такі особливості можна пов'язати із розвитком геморагічного шоку.

При гістологічному аналізі виразкових дефектів третьої основної групи на вісімнадцяту добу цитоплазма епітелію навколо виразки була базофільна, помірно заповнена секретом та містила велику кількість рибонуклеїдів. Внаслідок проліферації клітини набули звивистого та спіралеподібного вигляду. Частина зразків у ділянці епітелізації дефекту мали вогнищеву метаплазію кишкового типу. Також спостерігалось відновлення секреторного складу шлункових епітеліоцитів з незначною атрофією слизової оболонки шлунку. При застосуванні плазми, збагаченої тромбоцитами, грануляційна тканина в даній часовій точці містила менше грубих сполучнотканинних волокон. При цьому молода сполучна тканина не мала великої кількості грануляцій через зменшену кількість судин та фібробластів. Вона характеризувалася більш швидкою епітелізацією. Також у зв'язку із

проліферацією міофібробластів відмічалось відновлення м'язового шару, при цьому гладком'язова тканина значно переважала над фіброзною (рис. 3.11).

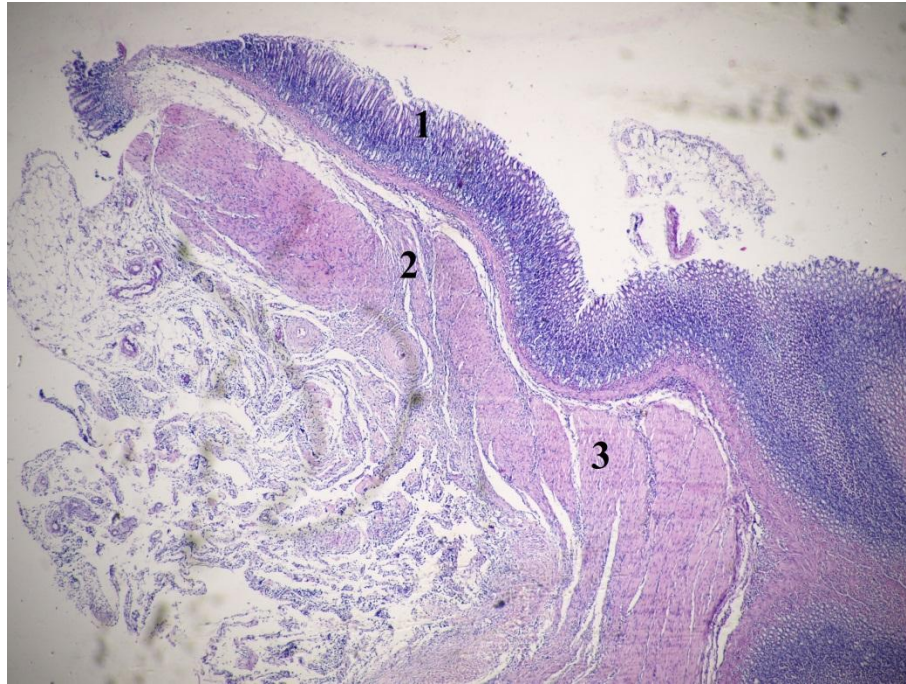


Рис. 3.11. Мікрофото. Епітелізований край виразки шлунку на 18 добу експерименту. Відновлення секреторного складу шлункових епітеліоцитів (1) та м'язового шару, при цьому гладком'язова тканина (3) значно переважає фіброзну (2). Фарбування гематоксилін-еозин. Збільшення  $\times 40$ .

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

Динаміка змін площі виразкових дефектів у всіх досліджуваних групах наведена у таблиці 3.2.

Як видно із таблиці 3.2, як у групі порівняння, так і в основних групах 1 та 2 протягом всього періоду дослідження не спостерігалось позитивної динаміки загоєння виразкових дефектів. Також було помічено, що в основних групах 1 та 2 мало місце незначне збільшення показників площі виразкових дефектів на цьому добу дослідження. Хоча числові значення площі і

підвищувалися, проте статистично достовірність відмінностей результатів підтверджена не була ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). Це можна пояснити погіршенням репаративних процесів, яке було спричинене геморагічним шоком.

Таблиця 3.2.

**Динаміка змін площі виразкових дефектів у всіх досліджуваних групах**

Група	Площа виразкового дефекту, мм <sup>2</sup> в різні терміни дослідження		
	4 доба	11 доба	18 доба
Група порівняння (АВ)	32,5±2,4	31,8±3,0	31,4±0,9
Основна група 1 (АВ+шок)	31,7±0,9	32,8±3,6	31,9±1,9
Основна група 2 (АВ+шок+0,9 % NaCl)	31,7±0,9	33,1±3,1	32,6±1,4
Основна група 3 (АВ+шок+PRP)	31,7±0,9	23,3±3,0	4,4±2,4

Щодо динаміки площі виразкових дефектів в основній групі 3, то ми можемо бачити прогресивне зменшення даного показника протягом періоду дослідження. Причому, різниця показників площі на 4 та 11 добу ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса), а також на 11 та 18 добу ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) була достовірною. Такий ефект можна пояснити тим, що плазма збагачена тромбоцитами володіє стимулюючим впливом на процеси репарації у тканинах.

Якщо порівнювати показники площі виразкових дефектів у всіх групах в кожній часовій точці, то можна побачити наступну картину.

На 4 добу дослідження жодних статистично достовірних відмінностей між показниками площі у групах не було ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). Натомість, вже на 11 добу було продемонстровано достовірно менші показники площі виразкових дефектів ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою

Єйтса) в основній групі 3, у порівнянні, як і з групою порівняння, так із основними групами 1 та 2. Тобто, вже на 11 добу дослідження проявляється стимулюючий ефект плазми збагаченої тромбоцитами. Також достовірні відмінності ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) мали місце на вісімнадцяту добу.

Кількісні показники повного загоєння виразкових дефектів у досліджуваних групах на 18 добу наведені у таблиці 3.3.

**Таблиця 3.3.**

**Кількісні показники повного загоєння виразкових дефектів у досліджуваних групах на 18 добу**

Дефекти	Групи			
	Група порівняння (АВ)	Основна 1 (АВ+шок)	Основна 2 (АВ+шок+ 0,9 % NaCl)	Основна 3 (АВ+шок+ PRP)
Загоєні	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (57,1 %)
Не загоєні	7 (100 %)	7 (100 %)	7 (100 %)	3 (42,9 %)
Всього	7 (100 %)	7 (100 %)	7 (100 %)	7 (100 %)

Дані таблиці 3.3 демонструють відсутність повністю загоєнних дефектів на 18 добу у групі порівняння та у дослідних групах 1 та 2. Відсутність загоєння виразкових дефектів можна пояснити хронізацією процесу.

Натомість, у дослідній групі 3 мали місце 4 (57,1 %) випадки повного загоєння виразок. При статистичному аналізі даний показник достовірно відрізнявся від аналогічного показника у інших групах ( $p < 0,05$ , точний двосторонній критерій Фішера). Це пояснюється тим, що плазма, збагачена тромбоцитами, володіє здатністю стимулювати ріст та регенерацією біологічних тканин за рахунок факторів росту та диференціації, чи містяться у гранулах тромбоцитів.

При морфометричному аналізі загоєння виразкових дефектів, нами були обрані показники щільності розташування у власній пластинці слизової оболонки поліморфноядерних лейкоцитів (ПЯЛ), лімфоцитів (ЛЦ), плазмоцитів (ПЦ), як елементів, що характеризують ступінь запальної інфільтрації, а також фібробластів (ФБ), як показника інтенсивності реparatorного процесу.

Динаміка зміни кількості клітинних елементів запальної реакції у зразках слизової оболонки стінки шлунка у всіх групах наведена на рисунках 3.12–3.14.

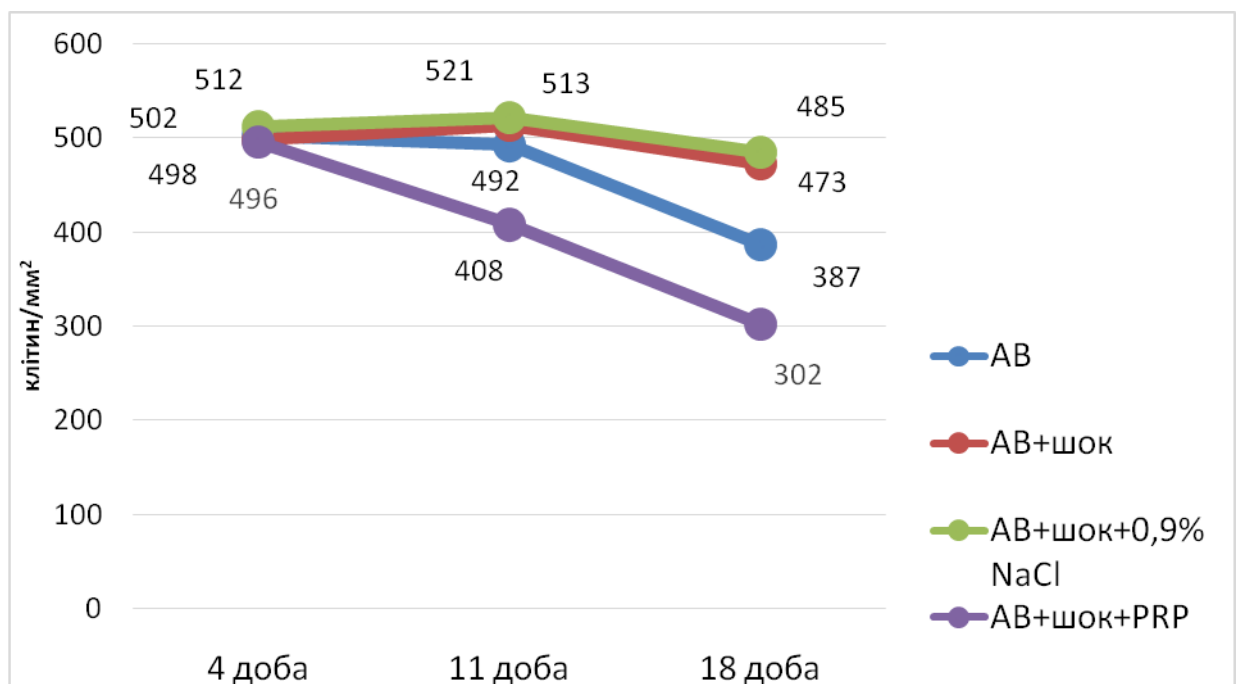


Рис. 3.12. Динаміка зміни кількості поліморфноядерних лейкоцитів (ПЯЛ) у зразках слизової оболонки шлунка щурів.

При аналізі діаграми динаміки змін кількості поліморфноядерних лейкоцитів у власній пластинці слизової оболонки шлунка можна побачити, що в усіх чотирьох групах спостерігається тенденція до зменшення кількості даних клітинних елементів. Найбільш швидко кількість поліморфноядерних лейкоцитів зменшується в основній групі 3. В усіх інших групах динаміка зниження є повільнішою. При цьому даний показник в третій основній групі достовірно відрізняється від аналогічного показника у інших групах як на 11-

у ( $p < 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса), так і на 18 добу ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

Слід зауважити, динаміка зміни кількості поліморфноядерних лейкоцитів в основних групах 1 і 2 характеризується незначним підйомом даного показника протягом перших 7 діб після моделювання геморагічного шоку та наступним зниженням його значень в період з 11 по 18 добу. В той же час як у групі порівняння, так і у основній групі 3 має місце прогресивне зниження аналогічного показника на всіх термінах дослідження.

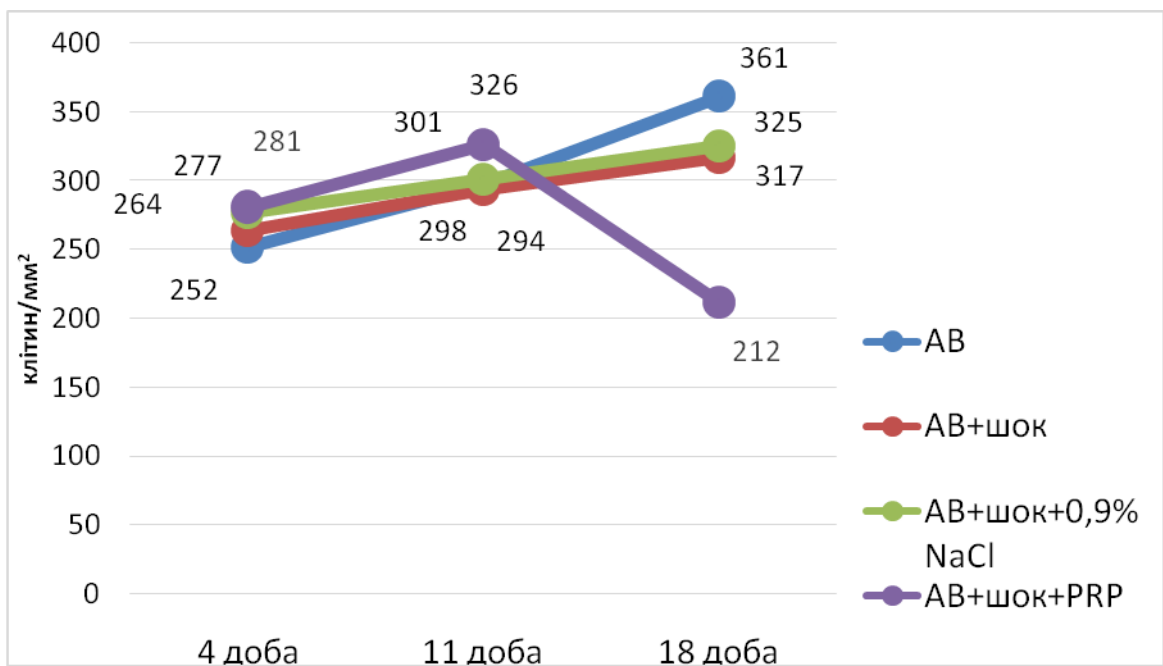


Рис. 3.13. Динаміка зміни кількості лімфоцитів у зразках слизової оболонки шлунку щурів.

Динаміка змін кількістю лімфоцитів та плазмоцитів у власній пластинці слизової оболонки шлунка дещо відрізняється від динаміки змін кількості поліморфноядерних лейкоцитів.

Так, протягом перших 7 діб після введення плазми, збагаченої тромбоцитами, у всіх групах спостерігається незначне збільшення кількості лімфоцитів та плазмоцитів. Протягом наступних 7 діб у групі порівняння і у основних групах 1 і 2 спостерігається подальше зростання кількості даних клітинних елементів. В основній групі 3 в цей період, навпаки,

спостерігається різке падіння кількості як лімфоцитів, так і плазмоцитів. При цьому, на 18 добу кількість цих клітинних елементів в основній групі 3 є достовірно меншою за аналогічний показник у інших групах ( $p < 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

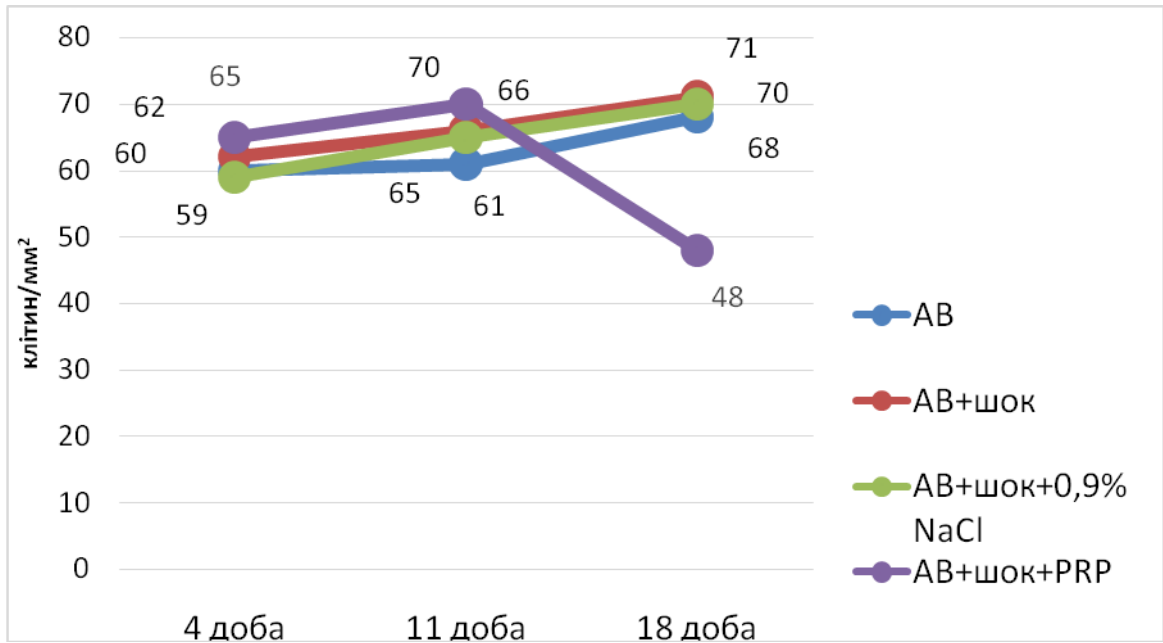


Рис. 3.14. Динаміка зміни кількості плазмоцитів у зразках слизової оболонки шлунку щурів.

Такий характер динаміки кількості клітинних елементів запальної відповіді свідчить про затяжний запальний процес у виразкових дефектах без стимуляції репаративних процесів. Особливо це стосується основних груп 1 і 2, в яких запальна реакція посилюється та пролонгується через розвиток геморагічного шоку.

Позитивна динаміка у третій основній групі з 11 по 18 добу пов'язана із локальним застосуванням плазми збагаченої тромбоцитами, а саме із тим фактом, що в даний період розпад тромбоцитів є максимальним, а, отже, і максимальним є вивільнення із їх гранул факторів росту та диференціації.

При аналізі динаміки зміни кількості фібробластів у зразках слизової оболонки шлунку були отримані наступні дані. В усіх чотирьох групах спостерігалось прогресивне збільшення кількості фібробластів, причому



різниця була достовірною для всіх груп як в перші 7 діб, так із 11 по 18 добу. Як на 11, так і на 18 добу даний показник у третій основній групі достовірно ( $p < 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Сїтса) відрізнявся від аналогічного показника в інших групах.

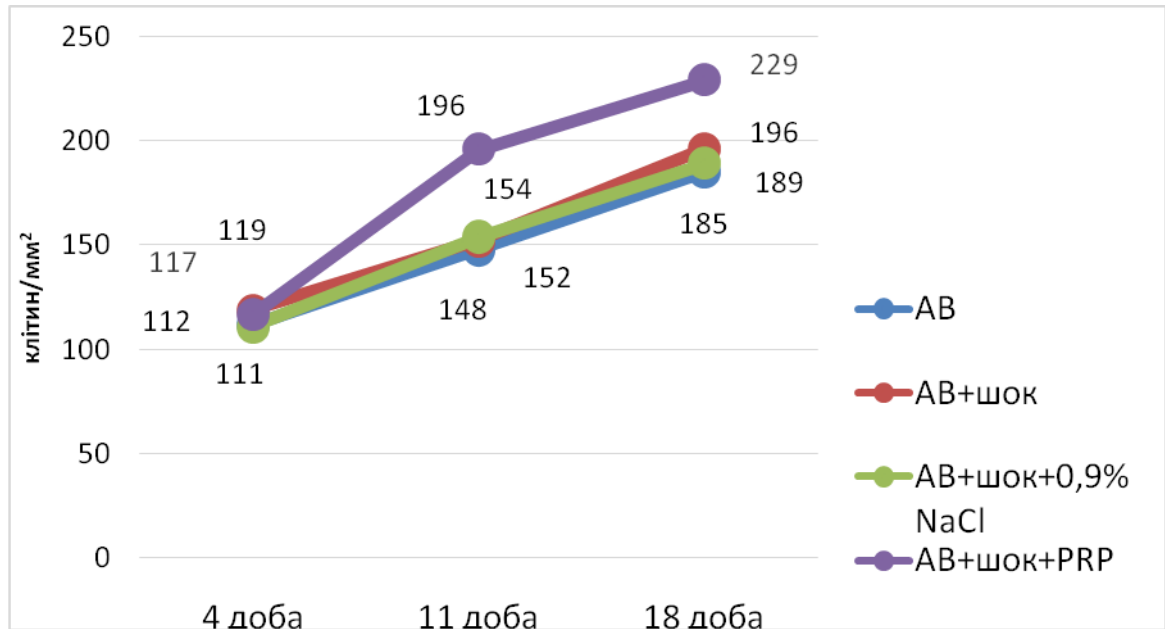


Рис. 3.15. Динаміка зміни кількості фібробластів у зразках слизової оболонки шлунку щурів.

Таке прогресивне збільшення елементів фібробластичного ряду у власній пластинці слизової оболонки шлунку можна пояснити вивільненням із гранул ін'єктованих локально тромбоцитів основного фактору росту фібробластів (bFGF), що позитивно впливає на процеси загоєння виразкових дефектів.

При аналізі динаміки змін біохімічного стану слизової оболонки шлунку навколо виразкових дефектів було продемонстровано наступне.

Динаміка змін активності NADPH-оксидази у слизовій оболонці шлунку в групах тварин наведена у таблиці 3.4.

У контрольній групі тварин активність NADPH-оксидази  $1,07 \pm 0,05$  нмоль/(хв x мг протеїну).

Таблиця 3.4.

**Динаміка змін активності NADPH-оксидази у слизовій оболонці шлунка  
у досліджуваних групах тварин**

Групи	Активність NADPH-оксидази, нмоль/хв. на 1 мг протеїну		
	4 доба	11 доба	18 доба
Група порівняння (АВ)	1,29±0,05	1,31±0,01	1,32±0,03
Основна 1 (АВ+шок)	1,56±0,07	1,48±0,08	1,33±0,03
Основна 2 (АВ+шок+0,9 % NaCl)	1,57±0,07	1,47±0,05	1,31±0,03
Основна 3 (АВ+шок+PRP)	1,55±0,05	1,33±0,05	1,15±0,03

У всіх досліджуваних групах і на всіх термінах дослідження показники активності NADPH-оксидази були вищі за показники в контрольній групі тварин (інтактні щурі).

На 4 добу всі три основні групи характеризувалися достовірно вищими ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) значеннями активності NADPH-оксидази, ніж у групі порівняння. При цьому показники основних груп достовірно не відрізнялися між собою ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

На 11 добу дослідження не було виявлено достовірної різниці значень досліджуваного показника між групою порівняння та третьою основною групою ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса), а також між основними групами 1 та 2 ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). При попарному статистичному порівнянні, показники у групі порівняння та дослідній групі 3 були статистично достовірно нижчими від аналогічних показників основних груп 1 та 2 ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

На 18 добу дослідження, за рахунок зменшення значень активності NADPH-оксидази у всіх основних групах, не було знайдено статистично достовірних відмінностей між групою порівняння і основними групами 1 та 2 ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). При цьому значення активності ферменту в основній групі 3 були достовірно менші за значення у всіх інших групах ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) і наближалися до показників контрольної групи.

При аналізі динаміки зміни активності NADPH-оксидази у кожній групі окремо протягом досліджуваного періоду були отримані наступні дані.

У групі порівняння хоча і спостерігалось прогресивне збільшення числових показників активності ферменту протягом експерименту, проте дане збільшення було статистично не достовірним ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

Високі показники активності NADPH-оксидази в першій основній групі на 4 добу дослідження можна пояснити впливом геморагічного шоку на систему про-антиоксидантного захисту із активуванням прооксидантних ензимів. Подальше прогресивне і достовірне ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) зниження активності досліджуваного показника вказує на активування компенсаторних можливостей організму та поступову нормалізацію захисних факторів.

Аналогічна тенденція прослідковувалася і другій основній групі. При порівнянні динаміки досліджуваного показника в основних групах 1 та 2 можна зробити висновок, що сам факт локальної ін'єкції фізіологічного розчину у періульцелярні тканини ніяким чином не впливає на стан системи про-антиоксидантного захисту слизової оболонки шлунку.

У третій основній групі аналогічно до інших дослідних груп динаміка активності NADPH-оксидази характеризувалася високими значеннями показника на 4 добу (вплив геморагічного шоку) та прогресивним і достовірним ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) зниження даного показника в наступні 14 діб. Проте, слід зауважити, що зменшення

активності ферменту відбувалося достовірно ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) швидше ніж у інших основних групах. Це пояснюється позитивним впливом плазми збагаченої тромбоцитами на стан системи про-антиоксидантного захисту слизової оболонки шлунку.

Динаміка змін активності супероксиддисмутази у слизовій оболонці шлунка у досліджуваних групах тварин наведена у таблиці 3.5.

**Таблиця 3.5.**

**Динаміка змін активності супероксиддисмутази у слизовій оболонці шлунка у досліджуваних групах тварин**

Групи	Активність супероксиддисмутази, ум.од./мг протеїну		
	4 доба	11 доба	18 доба
Група порівняння (АВ)	1,50±0,06	1,49±0,03	1,48±0,06
Основна 1 (АВ+шок)	1,24±0,05	1,35±0,06	1,52±0,08
Основна 2 (АВ+шок+0,9 % NaCl)	1,25±0,06	1,36±0,05	1,53±0,05
Основна 3 (АВ+шок+PRP)	1,23±0,05	1,51±0,02	1,75±0,08

У контрольній групі тварин активність супероксиддисмутази склала 1,82±0,05 ум.од./мг протеїну.

Як видно із таблиці 3.5, у всіх досліджуваних групах та в усіх контрольних часових точках показники активності СОД були нижчими ніж у інтактних щурів (контрольна група).

На 4 добу всі три основні групи характеризувалися достовірно нижчими ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) значеннями активності СОД, ніж у групі порівняння. При цьому достовірної різниці між показниками основних груп не було ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

На 14 добу досліджуваний показник у групі порівняння достовірно не відрізнявся від аналогічного у третій основній групі ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). Також статистично достовірна різниця по даному показнику не була доведена ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) для пари основних груп 1 та 2. При цьому, при попарному статистичному порівнянні, показники у групі порівняння та основній групі 3 були статистично достовірно вищими від аналогічних показників у основних групах 1 та 2 ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

На 18 добу дослідження, за рахунок збільшення значень активності СОД у всіх дослідних групах, не було знайдено статистично достовірних відмінностей між групою порівняння і основними групами 1 та 2 ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). При цьому значення активності ферменту у основній групі 3 були достовірно вищими за значення у всіх інших групах ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) і наближалися до показників контрольної групи.

При аналізі динаміки зміни активності СОД у кожній групі окремо протягом досліджуваного періоду було продемонстровано наступне.

У групі порівняння спостерігалось незначне прогресивне зниження числових показників активності ферменту протягом експерименту, проте статистично достовірних відмінностей між даним показником у всіх контрольних часових точках доведено не було ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

Низькі показники активності СОД у дослідній групі 1 на 4 добу дослідження можна пояснити впливом геморагічного шоку на систему про-антиоксидантного захисту із пригніченням антиоксидантних ензимів. Подальше прогресивне і достовірне ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) збільшення активності досліджуваного показника вказує на активування компенсаторних можливостей організму та поступову нормалізацію захисних факторів.

Практично ідентична картина мала місце і у дослідній групі 2. При порівнянні динаміки досліджуваного показника у дослідних групах 1 та 2 можна зробити висновок, що локальна ін'єкція фізіологічного розчину у періульцелярні тканини ніяким чином не впливає на стан системи про-антиоксидантного захисту слизової оболонки шлунку.

У дослідній групі 3 аналогічно до інших дослідних груп динаміка активності СОД характеризувалася низькими значеннями показника на 4 добу (вплив геморагічного шоку) та прогресивним і достовірним ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) збільшенням даного показника в наступні 14 діб. Проте, слід зауважити, що підвищення активності ферменту відбувалося достовірно ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) швидше ніж у інших дослідних групах. Це, на нашу думку, пояснюється позитивним впливом плазми збагаченої тромбоцитами на стан системи про-антиоксидантного захисту слизової оболонки шлунку.

Протилежність динаміки показників активності NADPH-оксидази та супероксиддисмутази свідчить про правильність проведеного нами дослідження, так як дані ензими є елементами протилежних та протиставних процесів оксидативного стресу та антиоксидантного захисту.

Отримані нами данні свідчать про те, що у слизовій оболонці періульцелярної зони у порівнянні із інтактною слизовою оболонкою іде модуляція системи про-антиоксидантного захисту в бік деструктивних змін, що характеризується активуванням прооксидантних та пригніченням антиоксидантних ензимів. Цим пояснюється хронізація виразкового процесу у стінці шлунка та тривале незагоєння виразкових дефектів.

Крім того, моделювання геморагічного шоку у щурів із виразковими дефектами збільшувало масштабність пертурбацій в системі про-антиоксидантних ензимів. Як було продемонстровано раніше, морфологічно це проявлялося посиленням запального процесу та пригніченням репаративних можливостей тканин періульцелярної зони.

Стимулююча терапія у вигляді локального періульцелярного введення PRP дозволяє зменшити оксидативний стрес, активувати систему антиоксидатних ферментів та прискорити процеси репарації у періульцелярній зоні. Морфологічно це супроводжується зменшенням клітинних елементів запальної реакції та активацією елементів фібробластичного ряду, що, в свою чергу, проявляється прогресивним зменшенням площі виразкових дефектів.

Динаміка змін вмісту малонового діальдегіду у слизовій оболонці шлунка у досліджуваних групах тварин наведена у таблиці 3.6.

**Таблиця 3.6.**

**Динаміка змін вмісту малонового діальдегіду у слизовій оболонці шлунку у досліджуваних групах тварин**

Групи	Вміст малонового діальдегіду, нмоль/мг протеїну		
	4 доба	11 доба	18 доба
Група порівняння (АВ)	8,16±0,30	8,21±0,26	8,24±0,14
Основна 1 (АВ+шок)	9,43±0,20	8,85±0,30	8,37±0,18
Основна 2 (АВ+шок+0,9 % NaCl)	9,52±0,21	8,92±0,24	8,39±0,33
Основна 3 (АВ+шок+PRP)	9,50±0,28	8,25±0,29	6,81±0,14

Вміст малонового діальдегіду у слизовій оболонці шлунку у контрольній групі тварин склав 6,62±0,25 нмоль/мг протеїну.

Як видно із таблиці 3.6, у всіх досліджуваних групах і на всіх термінах дослідження показники вмісту МДА були вищі за показники в контрольній групі тварин (інтактні щурі).

На 4 добу всі три дослідні групи характеризувалися достовірно вищими ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) значеннями вмісту МДА, ніж у групі

порівняння. При цьому показники у дослідних групах достовірно не відрізнялися між собою ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

На 11 добу дослідження нами не було виявлено достовірної різниці значень досліджуваного показника між групою порівняння та дослідною групою 3 ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса), а також між дослідними групами 1 та 2 ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). При цьому, при попарному статистичному порівнянні, показники у групі порівняння та дослідній групі 3 були статистично достовірно нижчими від аналогічних показників у дослідних групах 1 та 2 ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

На 18 добу дослідження, за рахунок зменшення значень вмісту МДА у всіх дослідних групах, не було знайдено статистично достовірних відмінностей між групою порівняння і дослідними групами 1 та 2 ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). При цьому показники у дослідній групі 3 були достовірно менші за показники у всіх інших групах ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) і наближалися до показників контрольної групи.

При аналізі динаміки зміни вмісту МДА у кожній групі окремо протягом досліджуваного періоду були отримані наступні дані.

У групі порівняння хоча і спостерігалось прогресивне збільшення числових показників протягом експерименту, проте дане збільшення було статистично не достовірним ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). Це можна пояснити тим, що обрана модель хронічної виразки шлунку характеризується тривалим перебігом (за літературними даними до 1 року). Такий хронічний процес завжди характеризується активацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, що, власне, і зумовлює його хронізацію.

Високі показники вмісту МДА у дослідній групі 1 на 4 добу дослідження можна пояснити впливом геморагічного шоку на процеси вільнорадикального окиснення ліпідів, а саме їх інтенсифікацією. Подальше



прогресивне і достовірне ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) зниження вмісту досліджуваного показника вказує на активування компенсаторних можливостей організму та поступову нормалізацію захисних факторів.

Аналогічна тенденція прослідковувалася і у дослідній групі 2. При порівнянні динаміки досліджуваного показника у дослідних групах 1 та 2 можна зробити висновок, що сам факт локальної ін'єкції фізіологічного розчину у періульцелярні тканини ніяким чином не впливає на процеси вільнорадикального окиснення ліпідів у слизовій оболонці шлунку.

У дослідній групі 3 аналогічно до інших дослідних груп динаміка вмісту МДА характеризувалася високими значеннями показника на 4 добу (вплив геморагічного шоку) та прогресивним і достовірним ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) зниження даного показника в наступні 14 діб. Проте, слід зауважити, що зменшення вмісту даного продукту ВОЛ відбувалося достовірно ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) швидше ніж у інших дослідних групах. Це, на нашу думку, пояснюється позитивним впливом плазми збагаченої тромбоцитами на стан слизової оболонки шлунку.

Динаміка змін вмісту карбонільних груп білків у слизовій оболонці шлунка у досліджуваних групах тварин наведена у таблиці 3.7.

Вміст карбонільних груп білків у слизовій оболонці шлунку у контрольній групі тварин склав  $2,32 \pm 0,08$  нмоль/мг протеїну.

Як видно із таблиці 3.7, у всіх досліджуваних групах та в усіх контрольних часових точках дослідження показники активності супероксиддисмутази були нижчими ніж у інтактних щурів.

На 4 добу всі три дослідні групи характеризувалися достовірно нижчими ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) значеннями активності СОД, ніж у групі порівняння. При цьому достовірної різниці між показниками дослідних груп не було ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

Таблиця 3.7.

**Динаміка змін вмісту карбонільних груп білків у слизовій оболонці шлунку у досліджуваних групах тварин**

Групи	Вміст карбонільних груп білків, нмоль/мг протеїну		
	4 доба	11 доба	18 доба
Група порівняння (АВ)	2,80±0,08	2,83±0,06	2,84±0,08
Основна 1 (АВ+шок)	3,25±0,06	2,92±0,07	2,76±0,08
Основна 2 (АВ+шок+0,9% NaCl)	3,28±0,07	2,96±0,11	2,80±0,10
Основна 3 (АВ+шок+PRP)	3,29±0,14	2,81±0,10	2,56±0,09

На 11 добу досліджуваний показник у групі порівняння достовірно не відрізнявся від аналогічного у дослідній групі 3 ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). Також статистично достовірна різниця по даному показнику не була доведена ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) для пари дослідних груп 1 та 2. При цьому, при попарному статистичному порівнянні, показники у групі порівняння та дослідній групі 3 були статистично достовірно нижчими від аналогічних показників у дослідних групах 1 та 2 ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

На 18 добу дослідження, за рахунок збільшення значень активності СОД у всіх дослідних групах, не було знайдено статистично достовірних відмінностей між групою порівняння і дослідними групами 1 та 2 ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). При цьому значення активності ферменту у дослідній групі 3 були достовірно вищими за значення у всіх інших групах ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) і наближалися до показників контрольної групи.

При аналізі динаміки зміни вмісту КГБ у слизовій оболонці періульцелярної зони у кожній групі окремо протягом досліджуваного періоду було продемонстровано наступне.

У групі порівняння спостерігалось незначне прогресивне зростання числових показників вмісту КГБ протягом експерименту, проте статистично достовірних відмінностей між даним показником у всіх контрольних часових точках доведено не було ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). На нашу думку, це пояснюється тим, що обрана модель хронічної виразки шлунку характеризується тривалим перебігом (за літературними даними до 1 року). Такий хронічний процес завжди характеризується активацією процесів вільнорадикального окиснення білків, що, власне, і зумовлює його хронізацію.

Високі показники вмісту КГБ у дослідній групі 1 на 4 добу дослідження можна пояснити впливом геморагічного шоку на процеси вільнорадикального окиснення ліпідів, а саме їх інтенсифікацією. Подальше прогресивне і достовірне ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) зниження вмісту досліджуваного показника вказує на активацію компенсаторних можливостей організму та поступову нормалізацію захисних факторів.

Практично ідентична картина мала місце і у дослідній групі 2. При порівнянні динаміки досліджуваного показника у дослідних групах 1 та 2 можна зробити висновок, що локальна ін'єкція фізіологічного розчину у періульцелярні тканини ніяким чином не впливає на процеси вільнорадикального окиснення білків у слизовій оболонці шлунку.

У дослідній групі 3 аналогічно до інших дослідних груп динаміка вмісту КГБ характеризувалася високими значеннями показника на 4 добу (вплив геморагічного шоку) та прогресивним і достовірним ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) зниження даного показника в наступні 14 діб. Проте, слід зауважити, що зменшення вмісту даного продукту ВОБ відбувалося достовірно ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) швидше ніж у інших

дослідних групах. Це, на нашу думку, пояснюється позитивним впливом плазми збагаченої тромбоцитами на стан слизової оболонки шлунку.

Однакова динаміка показників вмісту МДА та КГБ у періульцелярній зоні слизової оболонки шлунку свідчить про правильність проведеного нами дослідження, так як процеси ВОЛ та ВОБ ідуть паралельно.

Отримані нами данні свідчать про те, що у слизовій оболонці періульцелярної зони у порівнянні із інтактною слизовою оболонкою іде активація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та білків, що проявляється локальним накопиченням продуктів розпаду. Цим пояснюється хронізація виразкового процесу у стінці шлунка та тривале незагоєння виразкових дефектів.

Крім того, моделювання геморагічного шоку у щурів із виразковими дефектами збільшувало інтенсивність ВОЛ та ВОБ. Як було продемонстровано раніше, морфологічно це проявлялося посиленням запального процесу та пригніченням репаративних можливостей тканин періульцелярної зони.

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

Основні положення розділу відображені у працях автора [29, 36, 161].

**РОЗДІЛ 4****ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВИРАЗКОВИМИ ГАСТРО-ДУОДЕНАЛЬНИМИ КРОВОТЕЧАМИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РОЗВИТКУ ГЕМОРАГІЧНОГО ШОКУ**

Усіх пацієнтів було розділено на 2 групи. У першу групу включено 155 пацієнтів без ознак геморагічного шоку при госпіталізації. До другої групи включено 162 пацієнта, які мали клінічні ознаки геморагічного шоку при первинному огляді.

Першу групу склали 155 пацієнтів, середній вік яких склав  $57\pm 17$  років (від 19 до 89 років). Чоловіків – 98 (63,9 %), жінок – 57 (36,1 %).

Частота пульсу при госпіталізації у пацієнтів першої групи склала  $84\pm 8$  уд./хв (від 45 до 100 уд./хв). Систолічний АТ складав  $124\pm 14$  мм.рт.ст. (від 90 до 180 мм.рт.ст.). Діастолічний АТ –  $74\pm 10$  мм.рт.ст. (від 50 до 100 мм.рт.ст.). Частота дихання пацієнтів першої групи варіювала від 15 до 22 вдихів за хв із середнім значенням  $18\pm 2$  вдихи за хв.

Рівень гемоглобіну пацієнтів першої групи склав  $100,5\pm 24,9$  г/л (від 34 до 157 г/л). Кількість еритроцитів варіювала від  $1,12\times 10^{12}$ /л до  $4,82\times 10^{12}$ /л із середнім значенням  $(3,27\pm 0,71)\times 10^{12}$ /л. Кольоровий показник мав середнє значення  $0,9\pm 0,1$  (від 0,6 до 1,1). Кількість тромбоцитів варіювала від  $90,4\times 10^9$ /л до  $510,6\times 10^9$ /л із середнім значенням  $(203,6\pm 43,71)\times 10^9$ /л. Протромбіновий індекс змінювався в діапазоні від 78 до 100 % ( $88\pm 6$  %). Рівень фібриногену склав  $3,15\pm 0,53$  г/л (від 2,0 г/л до 4,0 г/л). Рівень сечовини плазми крові варіював від 5,8 до 18,1 ммоль/л із середнім значенням  $10,0\pm 3,8$  ммоль/л. Середня тривалість перебування в стаціонарі пацієнтів першої групи склала  $7,8\pm 4,8$  доби (від 1 до 43 діб).

Рецидив кровотечі у пацієнтів першої групи мав місце в 16 випадках (11,1 %). За часом виникнення рецидиву пацієнти розподілились наступним чином (див. рисунок 4.1):

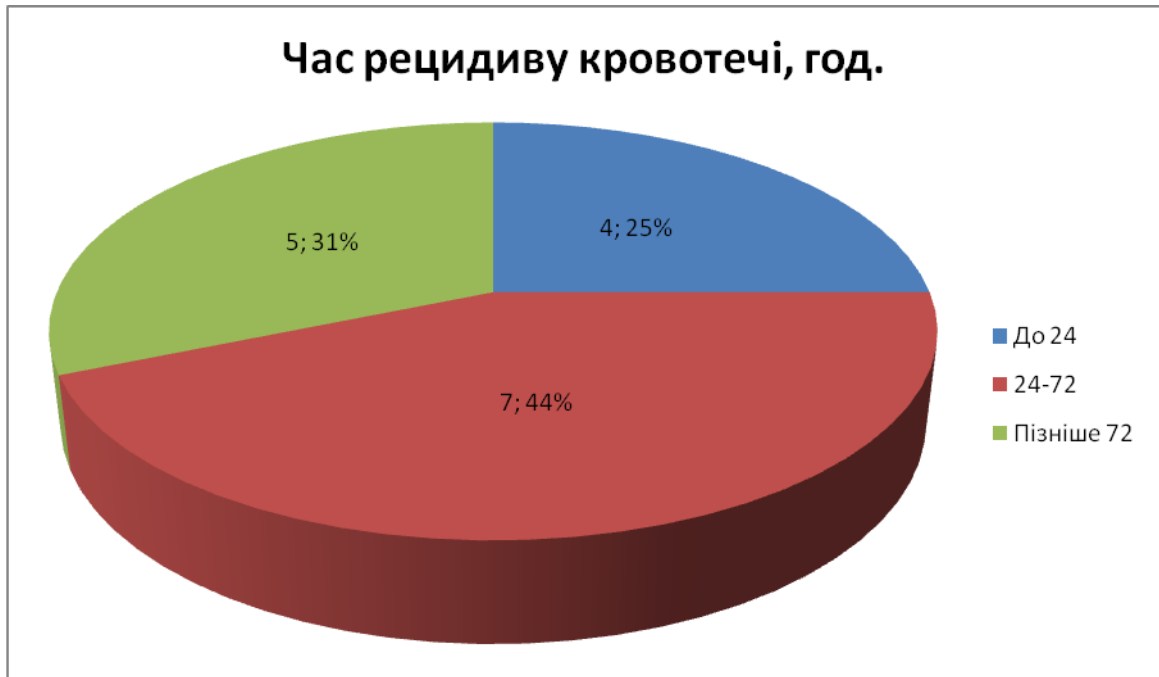


Рис. 4.1. Розподіл пацієнтів першої групи за часом виникнення РК.

Усі пацієнти першої групи отримували медикаментозну терапію, яка обов'язково включала в себе інгібітори протонної помпи або їх комбінацію із H<sub>2</sub>-гістаміноблокатором. Лише медикаментозну терапію отримували 134 пацієнта, з них рецидив кровотечі зафіксований у 15 випадках (11,1 %).

Ендоскопічний гемостаз серед пацієнтів першої групи був проведений у 21 випадку. Рецидив кровотечі зафіксований в 1 випадку (4,7 %).

Хірургічне лікування у пацієнтів першої групи проведено в 9 випадках, рецидивів кровотечі не зафіксовано.

Серед пацієнтів першої групи летальність склала 5,1 % (8 випадків).

Другу групу склали 162 пацієнта, середній вік яких склав 56±17 років (від 21 до 96 років). Чоловіків – 123 (75,9 %), жінок – 39 (24,1 %).

На гостру виразку страждали 22 пацієнта другої групи (13,6 %), на хронічну виразку – 138 пацієнтів (85,2 %), на пептичну виразку анастомозу – 2 хворих (1,2 %). У переважній кількості випадків виразковий дефект був локалізований у дванадцятипалій кишці (n=112; 69,2 %), рідше – в шлунку (n=48; 29,6 %).

Розподіл пацієнтів другої групи за ступенем крововтрати наведено на рис. 4.2.



Рис. 4.2. Розподіл пацієнтів другої групи за ступенем крововтрати.

Як видно з рисунку 4.2, найбільш часто зустрічався важкий ступінь крововтрати ( $n=64$ ; 39,5 %), найрідше – легкий ступінь ( $n=24$ ; 14,8 %).

Розподіл пацієнтів другої групи за ступенем геморагічного шоку наведено на рисунку 4.3.



Рис. 4.3. Розподіл пацієнтів другої групи за ступенем крововтрати.

Найбільша кількість пацієнтів (n=82; 50,6 %) госпіталізована у стані геморагічного шоку I ступеня, найменша (n=6; 3,7 %) – із геморагічним шоком IV ступеня.

Тривалість догоспітального етапу (час від появи перших ознак кровотечі до госпіталізації) другої групи наведений у таблиці 4.1.

**Таблиця 4.1.**

**Розподіл пацієнтів другої групи за тривалістю догоспітального етапу**

Догоспітальний етап, год.	Кількість хворих	Відсоток, %
менше 6	31	19,1
6–24	45	27,8
24–72	46	28,4
72–120	19	11,7
більше 120	21	13,0
Всього	162	100

Таким чином, у першу добу було госпіталізовано 45,1 % усіх пацієнтів другої групи, а впродовж перших трьох діб від початку кровотечі цей показник склав 75,3 %.

Частота пульсу при госпіталізації у пацієнтів другої групи склала  $98 \pm 13$  уд./хв (від 30 до 160 уд./хв). Систолічний АТ складав  $97 \pm 20$  мм.рт.ст. (від 0 до 160 мм.рт.ст.). Діастолічний АТ –  $59 \pm 17$  мм.рт.ст. (від 0 до 100 мм.рт.ст.). Частота дихання пацієнтів другої групи варіювала від 16 до 24 вдихів за хв із середнім значенням  $19 \pm 2$  вдихи за хв.

Рівень гемоглобіну пацієнтів другої групи склав  $76,3 \pm 22,2$  г/л (від 26 до 154 г/л). Кількість еритроцитів варіювала від  $0,85 \times 10^{12}$ /л до  $4,92 \times 10^{12}$ /л із середнім значенням  $(2,66 \pm 0,3) \times 10^{12}$ /л. Кольоровий показник мав середнє значення  $0,88 \pm 0,2$  (від 0,6 до 1,1). Кількість тромбоцитів варіювала від  $83,7 \times 10^9$ /л до  $486,2 \times 10^9$ /л із середнім значенням  $(182,5 \pm 46,56) \times 10^9$ /л.



Протромбіновий індекс змінювався в діапазоні від 40 до 100 % ( $86\pm 8\%$ ). Рівень фібриногену склав  $3,05\pm 0,56$  г/л (від 1,3 г/л до 4,6 г/л). Рівень сечовини плазми крові варіював від 3,7 до 42,8 ммоль/л із середнім значенням  $11,5\pm 7,2$  ммоль/л. Середня тривалість перебування в стаціонарі пацієнтів другої групи склала  $8,1\pm 4,3$  доби (від 1 до 22 діб).

За даними ендоскопічного дослідження, найчастіше ( $n=108$ ; 66,6 %) виразковий дефект був локалізований в дванадцятипалій кишці (найбільш часто на задній або передній її стінках), рідше – в шлунку ( $n=52$ ; 32,2 %). В 2 випадках виявлено виразку гастроєюноанастомозу (1,2 %).

Розміри виразки серед пацієнтів другої групи наступним чином (див. таблицю 4.2).

**Таблиця 4.2.**

**Розподіл пацієнтів другої групи за розмірами виразки**

Розмір виразки, см.	Абсолютна кількість спостережень	Відносна кількість спостережень, %
менше 0,5	16	9,9
0,5–1	99	61,1
1,1–3	35	21,6
більше 3	12	7,4
Всього	162	100

Як видно з таблиці, найбільша кількість хворих ( $n=99$ ; 61,1 %) мали виразкові дефекти розмірами від 0,5 до 1 см, найменше хворих ( $n=12$ ; 7,4 %) мали гігантські виразки розміром понад 3 см.

За ступенем активності кровотечі при первинному ендоскопічному обстеженні хворі розподілились наступним чином (див. таблицю 4.3).

Таким чином, найбільша кількість пацієнтів ( $n=55$ ; 34,0 %) мали виразку з фіксованим тромбом в її дні. Найрідше зустрічалась кровотеча Forrest II c ( $n=5$ ; 3,1 %).

Таблиця 4.3.

## Розподіл пацієнтів другої групи за ступенем активності кровотечі

Ступінь активності виразкової кровотечі за Forrest	Абсолютна кількість спостережень	Відносна кількість спостережень, %
I a	14	8,6
I b	43	26,5
II a	38	23,5
II b	55	34,0
II c	5	3,1
III	7	4,3
Всього	162	100

Рецидив кровотечі у пацієнтів другої групи мав місце в 26 випадках (16,0 %). За часом виникнення рецидиву пацієнти розподілились наступним чином (див. рисунок 4.4).



Рис. 4.4. Розподіл пацієнтів другої групи за часом рецидиву кровотечі.

Усі пацієнти групи геморагічного шоку отримували медикаментозну терапію, яка обов'язково включала в себе інгібітори протонної помпи. Лише медикаментозну терапію отримували 123 пацієнта, з них рецидив кровотечі зафіксований у 22 випадках (17,9 %).

Ендоскопічний гемостаз серед пацієнтів другої групи був проведений у 39 випадках. Рецидив кровотечі зафіксований у 4 випадках (10,3 %).

Хірургічне лікування у пацієнтів групи геморагічного шоку проведено в 26 випадках, рецидивів кровотечі не зафіксовано.

Серед пацієнтів другої групи летальність склала 12,3 % (20 випадків).

При порівняльному аналізі отриманих даних встановлено, що вік хворих не мав суттєвих відмінностей ( $p > 0,05$ , t-критерій Стьюдента). Гендерний розподіл в групах також не відрізнявся ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$ ). Натомість, частота серцевих скорочень у пацієнтів групи геморагічного шоку була достовірно вищою, ніж така у пацієнтів першої групи ( $p < 0,01$ , t-критерій Стьюдента). Така ж різниця встановлена і для показника САТ: серед пацієнтів другої групи цей показник був достовірно вищим ( $p < 0,01$ , t-критерій Стьюдента). Вказані відмінності є наслідком розвитку геморагічного шоку у пацієнтів другої групи.

При аналізі лабораторних показників встановлено, що рівень гемоглобінемії пацієнтів другої групи був достовірно нижчим відповідного показника пацієнтів першої групи ( $p < 0,01$ , t-критерій Стьюдента). Аналогічні відмінності виявлені також для показників гематокриту та кількості еритроцитів ( $p < 0,01$ , t-критерій Стьюдента). З цього можна зробити висновок, що пацієнти другої групи мали більш важку крововтрату, що призводила до розвитку геморагічного шоку.

Також виявлено, що у пацієнтів другої групи рівень сечовини плазми крові був достовірно вищим ніж такий показник у пацієнтів першої групи ( $p < 0,05$ , t-критерій Стьюдента). Тобто, з цього можна зробити висновок, що захворювання, які супроводжуються підвищенням рівня сечовини плазми крові (в першу чергу це хвороби печінки та нирок) призводять зниження

компенсаторних реакцій організму та, як наслідок, до більш стрімкого розвитку гемодинамічних порушень, які в свою чергу обумовлюють більш стрімкий розвиток геморагічного шоку. З іншого боку, розвиток геморагічного шоку сприяє поглибленню печінкової та ниркової недостатності внаслідок розвитку гіпоксії та призводить до ще більшого збільшення рівня сечовини плазми крові.

Інші лабораторні показники (кольоровий показник, протромбіновий індекс, кількість тромбоцитів, фібриноген плазми крові) не мали суттєвих відмінностей ( $p > 0,05$ , t-критерій Стьюдента).

Середня тривалість лікування пацієнтів обох груп також не мала суттєвих відмінностей ( $p > 0,05$ , t-критерій Стьюдента). Це пов'язано із більшою летальністю пацієнтів другої групи ( $p < 0,05$ , t-критерій Стьюдента) та з тим, що хворі з геморагічним шоком найчастіше помирали у перші дві доби стаціонарного лікування.

Основні положення розділу відображені у працях автора [28, 30, 31, 32, 37].

## РОЗДІЛ 5

### ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ МЕТОДІВ ЕНДОСКОПІЧНОГО ГЕМОСТАЗУ

Порівняння ефективності лікування у кожній з груп пацієнтів проводили на основі аналізу частоти рецидиву кровотечі, летальності, а також тривалості перебування хворого в стаціонарі. Також до критеріїв ефективності лікування було віднесено швидкість загоєння виразкового дефекту. Швидкість загоєння виразкового дефекту оцінювали не лише за інтенсивністю зменшення площі виразки, а й за активністю проліферації фібробластів в краях виразкового дефекту.

Серед пацієнтів першої основної групи рецидив виразкової гастродуоденальної кровотечі зафіксований у 3 випадках, що становить 9,3 %. Серед хворих, яким в якості гемостазу була проведена ендоскопічна ін'єкційна терапія, рецидив кровотечі також зафіксований у 3 випадках (16,7 %). У третій основній групі (пацієнти, яким періульцелярно вводили PRP) рецидив кровотечі зафіксовано в 1 випадку (8,3 %). У групі порівняння рецидив кровотечі був зафіксований у 20 випадках (21,2 %).

При проведенні статистичного аналізу із застосуванням критерію  $\chi^2$  з поправкою Єйтса на безперервність виявлено, що рецидив кровотечі розвивався достовірно частіше у групі порівняння, ніж у першій та третій основних групах ( $p < 0,05$ ). В той же час статистичної відмінності у частоті виникнення рецидиву кровотечі серед пацієнтів другої основної групи та групи порівняння виявлено не було ( $p > 0,05$ ) – таблиця 5.1.

У першій основній групі зафіксовано 1 летальний випадок, що складає 3,1 %. У другій основній групі також помер 1 пацієнт, летальність при цьому склала 5,6 %. У третій основній групі летальних випадків зареєстровано не було. Серед пацієнтів групи порівняння померло 12 хворих, що склало 12,8 % летальності. Причинами смерті у 9 випадках стала гостра серцево-судинна недостатність на тлі рецидиву кровотечі. Ще у 5 випадках причиною смерті

стало прогресування супутніх захворювань або ж розвиток гострої серцево-судинної недостатності внаслідок гострого інфаркту міокарда.

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

**Таблиця 5.1.**

**Порівняння частоти рецидиву ВГДК серед пацієнтів різних груп**

	Перша основна група	Друга основна група	Третя основна група	Група порівняння
Перша основна група		$p > 0,05^*$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
Друга основна група	$p > 0,05$		$p > 0,05$	$p > 0,05$
Третя основна група	$p > 0,05$	$p > 0,05$		$p < 0,05$
Група порівняння	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	

Примітка. \* – критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса на безперервність.

При порівнянні тривалості лікування статистично достовірних відмінностей також виявлено не було ( $p > 0,05$ , t-критерій Стюдента). Так, у першій основній групі середня тривалість перебування пацієнта в стаціонарі становила  $8,25 \pm 2,94$  діб, в другій основній групі –  $8,05 \pm 2,17$  діб, в третій

основній групі –  $8,11 \pm 2,23$  діб. У групі порівняння хворі перебували в стаціонарі в середньому  $8,14 \pm 4,35$  діб.

На ініціальній ендоскопії середній діаметр виразки у пацієнтів першої основної групи склав  $1,21 \pm 0,21$  см, у пацієнтів другої основної групи –  $1,33 \pm 0,19$  см, в третій основній групі –  $1,08 \pm 0,23$  см, у групі порівняння –  $1,2 \pm 0,14$  см. Динаміка змін розмірів виразкового дефекту на різних етапах дослідження показана на рисунку 5.1.

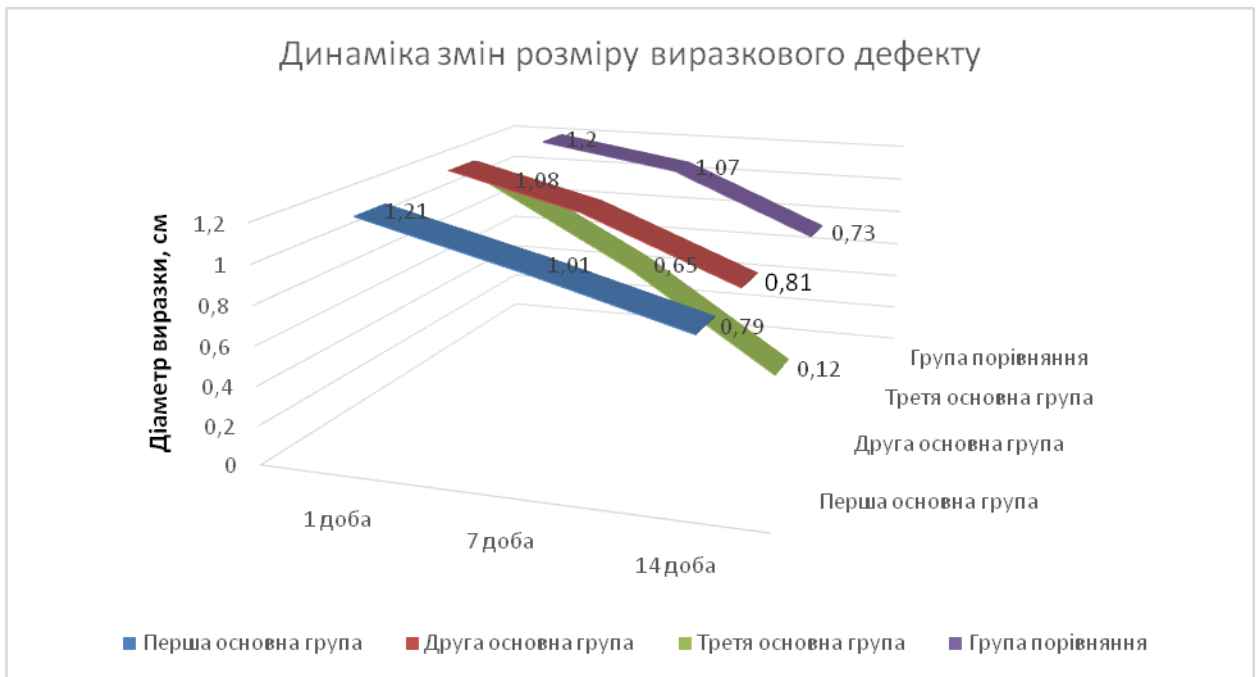


Рис. 5.1. Динаміка змін розміру виразкового дефекту.

Статистично достовірною різницею розмірів виразкового дефекту була доведена лише у пацієнтів третьої основної групи: на 14-у добу експерименту середній діаметр виразки був достовірно нижчий у порівнянні із ініціальною ендоскопією ( $p < 0,05$ , t-критерій Стюдента). В інших групах спостерігалась динаміка до стійкого зменшення розмірів виразки, проте достовірного зменшення розмірів виразки на 14-у добу експерименту досягнуто не було.

Площа виразкового дефекту на ініціальній ендоскопії у пацієнтів першої основної групи дорівнювала  $1,15 \pm 0,35$  см<sup>2</sup>, в другій основній групі –  $1,39 \pm 0,28$  см<sup>2</sup>, в третій основній групі –  $1,12 \pm 0,41$  см<sup>2</sup>, в групі порівняння –  $1,13 \pm 0,15$  см<sup>2</sup>.

Показники площ виразкових дефектів на всіх етапах клінічного дослідження наведені в таблиці 5.2. Також у таблиці показано середній показник різниці площ виразки первинної та поточної ендоскопії як критерій швидкості загоєння виразки.

Таблиця 5.2.

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

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

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



Жодних побічних дій чи небажаних явищ при застосуванні ендоскопічного гемостазу або репаративно-гемостатичної терапії зафіксовано не було.

Крім зміни площі виразкового дефекту на 1-у, 7-у та 14-у добу було вивчено відновлення структури періульцелярних тканин шляхом гістологічного аналізу біоптатів та підрахунку кількості фібробластів власної пластинки слизової оболонки краю виразкового дефекту.

На першу добу (при первинній ендоскопії) гістологічна картина була характерна для хронічної виразки. Дно та краї виразки представлені фібринозно-гнійним та гнійним ексудатом. В дні виразки на тлі безструктурних мас виявлено злуцнені епітеліоцити з лімфоцитодоподібними клітинами. Серед грануляційної тканини під некротизованими ділянками спостерігалися дрібні переривчасті зони фібриноїдного некрозу. В дні виразки, в ділянках, прилеглих до шару грануляційної тканини, судинні стінки пухкі, розволокнені, місцями просочені лейкоцитарним ексудатом (рис. 5.2).

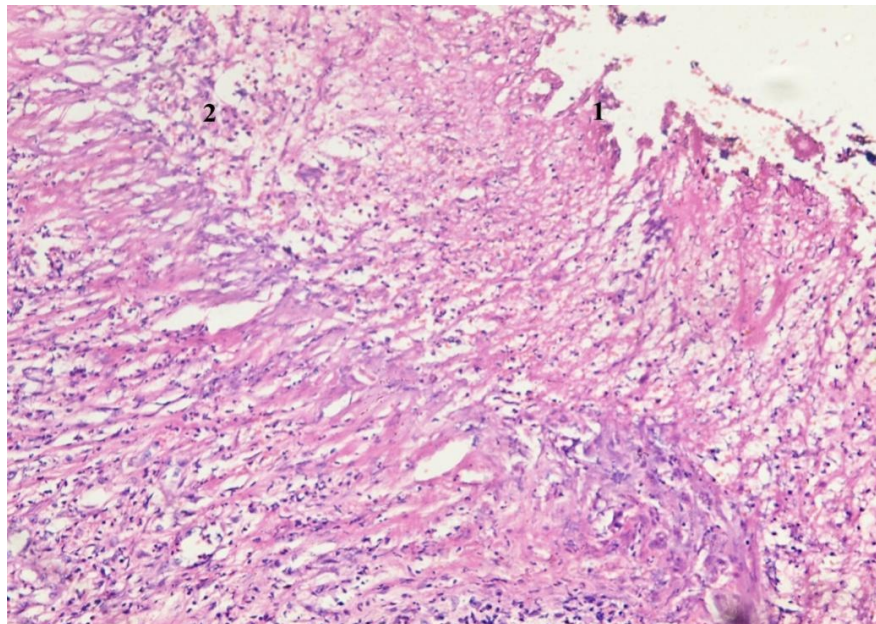


Рис. 5.2. Мікрофото краю виразки зі злуцненими епітеліоцитами та лімфоцитодоподібними клітинами (1), а також дрібними переривчастими зонами фібриноїдного некрозу під некротизованими ділянками (2). Виразка шлунку, 1 доба. Фарбування – гематоксилін-еозин. Збільшення –  $\times 200$ .

Крім того, виявлено зміни, викликані розвитком геморагічного шоку: розширення судин мікроциркуляторного русла власної пластинки слизової оболонки, їх зірчатість, відсутність формених елементів і плазми в судинах. Стінки як венозних, так і артеріальних судин власної пластинки слизової оболонки з ознаками набряку, їх ендотелій місцями вакуолізований та десквамований (рис. 5.3).

В періульцелярних субепітеліальних відділах слизової оболонки наявна інфільтрація сегментоядерними нейтрофілами та лімфоцитами, подекуди з фовеолярною гіперплазією слизової оболонки та набряком власної пластинки.

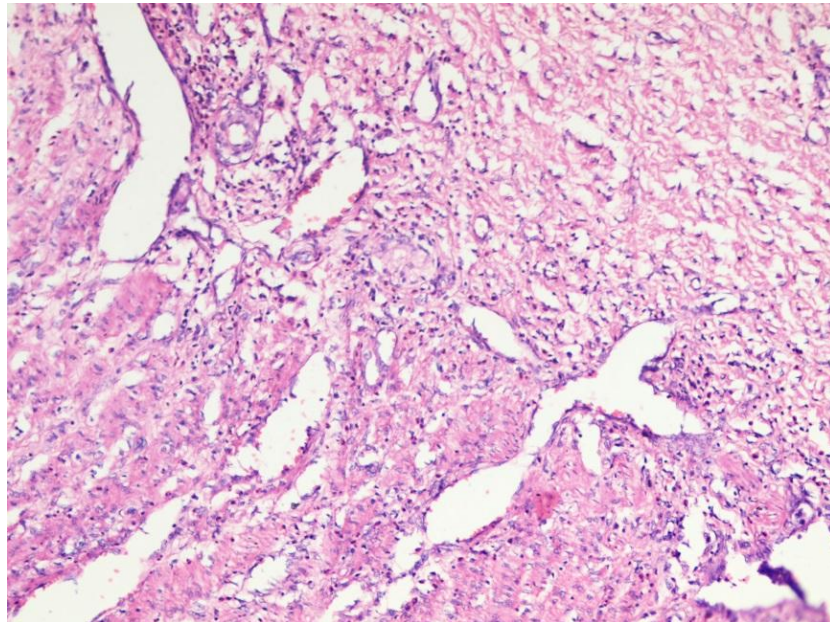


Рис. 5.3. Мікрофото. Розширення та зірчатість судин мікроциркуляторного русла власної пластинки слизової оболонки, відсутність формених елементів і плазми в судинах. Фарбування – гематоксилін-еозин. Збільшення  $\times 200$ .

Вузький поверхневий шар грануляційної тканини в дні виразки має судинні петлі з горизонтально розташованими на їх поверхні фібробластами, щільно розташовані лейкоцити та густу сітку фібрину. Також для грануляційної тканини характерно набухання ендотелію, просякання стінок судин лейкоцитами та фібринозними масами, дифузним випадінням в

просвіті судин згортків фібрину. Контури судин фарбуються дифузно, нечіткі, некротизовані.

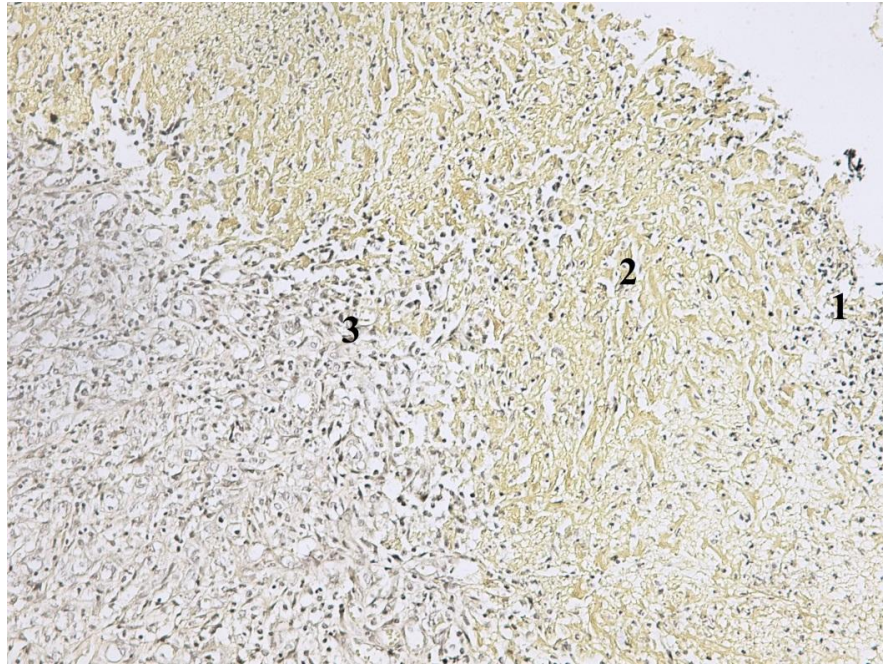


Рис. 5.4. Мікрофото. Зона фібриноїдного некрозу (1) з підлеглим шаром грануляційної тканини (2) та горизонтально розташованими фібробласти (3). Хронічна виразка шлунку, 1 доба. Фарбування – за ван-Гізон. Збільшення  $\times 400$ .

Результати підрахунку кількості клітинних елементів у біоптатах на 1 добу клінічного дослідження наведені в таблиці 5.3.

**Таблиця 5.3.**

**Кількість клітин власної пластинки СО в ділянці краю виразки,  
1 доба (на  $1 \text{ мм}^2$ )**

Клітини	Групи пацієнтів			
	Перша основна	Друга основна	Третя основна	Група порівняння
ПЯЛ	420 $\pm$ 10,7	423 $\pm$ 10,1	417 $\pm$ 9,8	413 $\pm$ 9,5
МФ	61,3 $\pm$ 6,1	60,7 $\pm$ 7,0	62,9 $\pm$ 6,2	64,9 $\pm$ 6,4
ЛЦ	260 $\pm$ 14,4	258 $\pm$ 13,7	261 $\pm$ 13,8	264 $\pm$ 13,2
ФБ	117 $\pm$ 10,7	119 $\pm$ 11,3	121 $\pm$ 11,1	118 $\pm$ 12,3

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

Цифрова інтерпретація гістологічної картини біоптатів на сьому добу клінічного дослідження наведена в таблиці 5.4.

**Таблиця 5.4.**

**Кількість клітин власної пластинки СО в ділянці краю виразки,  
7 доба (на 1 мм<sup>2</sup>)**

Клітини	Групи пацієнтів			
	Перша основна	Друга основна	Третя основна	Група порівняння
ПЯЛ	388±11,2	321±12,1	303±10,1	339±10,7
МФ	62,7±7,3	58,3±6,9	60,2±7,4	60,8±7,7
ЛЦ	251±12,1	208±12,8	197±11,8	210±12,3
ФБ	137±12,0	149±13,1	183±13,4	143±12,1

У кожній з груп на сьому добу клінічного дослідження спостерігалось достовірне зменшення кількості паличкоядерних нейтрофілів власної пластинки СО в ділянці краю виразки у порівнянні із ініціальною ендоскопією (t-критерій Стьюдента,  $p < 0,05$  у першій основній групі та групі порівняння,  $p < 0,01$  у другій та третій основних групах). При порівнянні кількості паличкоядерних нейтрофілів у біоптатах на сьому добу дослідження між групами встановлено статистично достовірну різницю у будь-якій парі груп ( $p < 0,05$ , t-критерій Стьюдента). Також на сьому добу клінічного дослідження у другій, третій основній групах та групі порівняння спостерігалось достовірне зменшення кількості лімфоцитів ( $p < 0,05$ , t-критерій Стьюдента), в той час як у першій основній групі статистично достовірного зниження кількості лімфоцитів зареєстровано не було ( $p > 0,05$ , t-критерій Стьюдента). Різниці кількості лімфоцитів власної пластинки слизової оболонки краю виразки у біоптатах другої, третьої основної груп та

групи порівняння встановлено не було ( $p > 0,05$ , t-критерій Стюдента), проте даний показник у кожній з цих груп був достовірно нижчим, ніж у першій основній групі ( $p < 0,05$ , t-критерій Стюдента).

Кількість макрофагів у біоптатах на сьому добу дослідження не зазнала істотних змін у будь-якій з груп та не мала суттєвих міжгрупових відмінностей (t-критерій Стюдента,  $p > 0,05$ ).

Щодо кількості фібробластів власної пластинки слизової оболонки, то на сьому добу достовірно збільшення вказаного показника було досягнуто у третій основній групі ( $p < 0,05$ , t-критерій Стюдента). У першій, другій основній групі та групі порівняння кількість фібробластів власної пластинки слизової оболонки також збільшилась, проте статистична достовірність встановлена не була. При аналізі цього показника на сьому добу клінічного дослідження між групами встановлено, що він достовірно вищий у третій основній групі ( $p < 0,05$ , t-критерій Стюдента), ніж у будь-якій з груп. Кількість фібробластів власної пластинки слизової оболонки на сьому добу дослідження у першій основній, другій основній групі та в групі порівняння статистично не відрізняється ( $p > 0,05$ , t-критерій Стюдента).

Таким чином, на сьому добу клінічного дослідження у кожній з груп було досягнуто елімінації запалення, що відображалось у достовірному зниженні кількості паличкоядерних нейтрофілів у біоптатах. Найкращий темп зменшення кількості ПЯЛ у біоптатах зафіксований при використанні PRP та ендоскопічної ін'єкційної терапії, найгірший – після аргоноплазмової коагуляції та при ізольованому консервативному лікуванні. Збільшення кількості фібробластів на сьому добу дослідження, як показник репаративної активності, було зареєстровано у пацієнтів після використання PRP, при цьому пацієнти третьої основної групи мали найкращу репаративну активність у порівнянні з пацієнтами інших груп.

Результати підрахунку кількості клітинних елементів у біоптатах на 14 добу клінічного дослідження наведені в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5.

**Кількість клітин власної пластинки СО в ділянці краю виразки,  
14 доба (на 1 мм<sup>2</sup>)**

Клітини	Групи пацієнтів			
	Перша основна	Друга основна	Третя основна	Група порівняння
ПЯЛ	302±10,3	264±10,1	240±11,2	297±11,7
МФ	60,9±7,5	61,1±7,6	58,8±7,0	62,1±8,1
ЛЦ	211±13,9	136±10,4	127±12,1	201±13,3
ФБ	157±13,1	167±12,7	218±13,9	163±13,2

У кожній з груп на чотирнадцяту добу клінічного дослідження спостерігалось достовірне зменшення кількості паличкоядерних нейтрофілів власної пластинки СО в ділянці краю виразки у порівнянні із ініціальною гістологічною картиною та з картиною на сьому добу дослідження ( $p < 0,01$ , t-критерій Стюдента). При порівнянні кількості паличкоядерних нейтрофілів у біоптатах на чотирнадцяту добу дослідження між групами встановлено статистично достовірну різницю у будь-якій парі груп ( $p < 0,05$ , t-критерій Стюдента). Також на чотирнадцяту добу клінічного дослідження в усіх основних групах спостерігалось достовірне зменшення кількості лімфоцитів у порівнянні з гістологічною картиною сьомого дня (t-критерій Стюдента,  $p < 0,05$  для першої основної групи,  $p < 0,01$  для другої та третьої основної групи). В той же час у групі порівняння на чотирнадцяту добу дослідження відсутнє статистично достовірне зменшення кількості лімфоцитів у біоптатах в порівнянні із картиною сьомої доби ( $p > 0,05$ , t-критерій Стюдента). При порівнянні кількості лімфоцитів у біоптатах на чотирнадцяту добу та при ініціальній ендоскопії виявлено статистично достовірне її зменшення в усіх групах (t-критерій Стюдента,  $p < 0,05$  для першої основної групи та групи порівняння,  $p < 0,01$  для другої та третьої основної групи).

Кількість макрофагів у біоптатах як на чотирнадцяту, так і на сьому добу дослідження не зазнала істотних змін у будь-якій з груп та не мала суттєвих міжгрупових відмінностей ( $p > 0,05$ , t-критерій Стьюдента).

Основні положення розділу відображені у працях автора [28, 31, 32, 37, 39, 162, 168].

**РОЗДІЛ 6**  
**КОМП'ЮТЕРНА МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЦИДИВУ**  
**КРОВОТЕЧІ ТА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ПРИ**  
**ГЕМОРАГІЧНОМУ ШОЦІ**

Було проаналізовано чинники, які впливали на невдачі в лікуванні пацієнтів із виразковими гастродуоденальними кровотечами. Критерієм невдалого лікування обрано факт рецидиву ВГДК в стаціонарі. З цією метою сформовано групу пацієнтів, у яких було діагностовано рецидив кровотечі, вона налічує 42 пацієнта. Середній вік у цій групі склав  $66 \pm 15$  років, що є вищим показником у порівнянні з рештою хворих ( $p < 0,01$ , t-критерій Стьюдента). Чоловіків із рецидивними кровотечами було 34 (81 %), жінок – 8 (19 %).

Частота пульсу при госпіталізації у пацієнтів групи рецидивних кровотеч склала  $99 \pm 11$  уд./хв (від 76 до 120 уд./хв). Систолічний АТ складав  $97 \pm 24$  мм.рт.ст. (від 60 до 180 мм.рт.ст.). Діастолічний АТ –  $54 \pm 14$  мм.рт.ст. (від 30 до 100 мм.рт.ст.). Частота дихання пацієнтів із рецидивними кровотечами варіювала від 15 до 24 вдихів за хв із середнім значенням  $19 \pm 2$  вдихи за хв.

При порівняльному аналізі отриманих даних встановлено, що частота серцевих скорочень у пацієнтів групи рецидивних кровотеч була достовірно вищою, ніж така у решти хворих ( $p < 0,05$ , t-критерій Стьюдента). Така ж різниця встановлена і для показника САТ: серед пацієнтів групи рецидивних кровотеч цей показник був достовірно вищим ( $p < 0,01$ , t-критерій Стьюдента).

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



із середнім значенням  $12,51 \pm 3,7$  ммоль/л. Середня тривалість перебування в стаціонарі пацієнтів другої групи склала  $10,05 \pm 4,1$  доби (від 2 до 22 діб).

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

Також проаналізовано розподіл пацієнтів за ступенем активності кровотечі при госпіталізації.

**Таблиця 6.1.**

**Розподіл пацієнтів групи рецидивних кровотеч  
за ступенем активності кровотечі**

Ступінь активності виразкової кровотечі за Forrest	Абсолютна кількість спостережень	Відносна кількість спостережень, %
I a	16	38,1
I b	12	28,6
II a	11	26,1
II b	2	4,8
II c	1	2,4
III	0	0
Всього	42	100

Таким чином, найбільша кількість пацієнтів ( $n=28$ ; 66,7 %) мали активну кровотечу при госпіталізації. Також зареєстровано 11 випадків (26,1 %) кровотечі Forrest II-а. Кровотеча Forrest III у групі пацієнтів із РК не

зустрічалась. Отже, частота виявлення ВГДК в стадії Forrest I та II-а серед пацієнтів групи рецидивних кровотеч була достовірно вищою ( $p < 0,01$ , t-критерій Стьюдента) ніж така у решти пацієнтів.

Таблиця 6.2.

**Порівняння показників пацієнтів групи рецидивних кровотеч  
із рештою хворих**

Показник	Група рецидивних кровотеч (N=42)	Група пацієнтів без РК (N=275)	Критерій Стьюдента
Вік, років	66±15	56±17	$p < 0,01$
Частота пульсу, ударів за хв	99±11	91±13	$p < 0,05$
САТ, мм.рт.ст.	97±24	110±21	$p < 0,01$
Гемоглобін, г/л	71,5±27,8	88,2±26,3	$p < 0,01$

Усі 42 пацієнта із РК мали супутню патологію. Декомпенсованою вона була у 19 хворих (45,2 %), що є достовірно вищим показником, ніж у решти пацієнтів ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Сїтса).

На основі аналізу вищевказаних факторів, а також з врахуванням шкали Rockall 1996 було розроблено алгоритм визначення ризику рецидиву кровотечі та прогнозу успішності консервативного лікування у пацієнтів із шлунково-кишковими кровотечами. В залежності від ступеня крововтрати та активності кровотечі згідно алгоритму користувачу буде запропоновано схему лікування пацієнта. Схема лікування пацієнта базується на клінічних протоколах надання медичної допомоги хворим із гострою шлунково-кишковою кровотечею, затверджених наказом МОЗ України №297 від 02.04.2010 р.

Алгоритм визначення важкості шлунково-кишкової кровотечі, прогнозу її рецидиву та моделі лікування:

*Змінні:*

*A (ціле, 0–120 років) – вік*

*S (натуральне, 0;1) – стать (0 – жіноча, 1 – чоловіча)*

*H (натуральне, 0–200 г/л) – гемоглобін*

*T (натуральне, 0–300 мм.рт.ст.) – систолічний артеріальний тиск;*

*P (натуральне; 0-300 уд/хв) – частота серцевих скорочень;*

*Вкажіть джерело кровотечі: (можливо вибрати один варіант )*

*D1 (ціле, 0;1) – синдром Меллорі-Вейса (0 – ні; 1 – так);*

*D2 (ціле, 0;1) – виразка шлунку (0 – ні; 1 – так);*

*D3 (ціле, 0;1) – виразка дванадцятипалої кишки (0 – ні; 1 – так);*

*D4 (ціле, 0;1) – кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу (0 – ні; 1 – так);*

*D5 (ціле, 0;1) – малігнізована пухлина верхніх відділів травного тракту (0 – ні; 1 – так);*

*D6 (ціле, 0;1) – пептична виразка анастомозу (0 – ні; 1 – так)*

*Вкажіть супутні захворювання (можливо вибрати декілька варіантів)*

*C1 (ціле, 0;1) – ІХС (0 – ні; 1 – так);*

*C2 (ціле, 0;1) – серцева недостатність (0 – ні; 1 – так);*

*C3 (ціле, 0;1) – інші важкі супутні захворювання (0 – ні; 1 – так);*

*C4 (ціле; 0;1) – печінкова недостатність (0 – ні; 1 – так);*

*C5 (ціле; 0;1) – ниркова недостатність (0 – ні; 1 – так);*

*C6 (ціле; 0;1) – дисеміновані злякісні захворювання (0 – ні; 1 – так);*

*F(ціле; 1–5) – ступінь активності кровотечі за Forrest*

*1 – 1A; 1B;*

*2 – 2A;*

*3 – 2B;*

*4 – 2C;*

*5 – 3.*

$N$  (натуральне; 0–15) – кількість балів у прогностичній шкалі,

Введіть значення змінних (крім  $N$ ).

$N=0$ .

Якщо  $A < 60$ ; то  $N=N$ ; інакше

Якщо  $A \geq 60$  та  $A < 80$ ; то  $N=N+1$ ; інакше

Якщо  $A \geq 80$ , то  $N=N+2$ .

Якщо  $P \geq 100$  та  $T \geq 100$ ; то  $N=N+1$ ; інакше

Якщо  $T \geq 100$ , то  $N=N$ ; інакше

Якщо  $T < 100$ , то  $N=N+2$ .

Якщо  $C4=1$  або  $C5=1$  або  $C6=1$ , то  $N=N+3$ ; інакше

Якщо  $C1=1$  або  $C2=1$  або  $C3=1$ , то  $N=N+2$ , інакше

$N=N$ .

Якщо  $D1=1$ , то  $N=N$ , інакше

Якщо  $D5=1$ , то  $N=N+2$ , інакше

$N=N+1$ .

Якщо  $F=1$  або  $F=2$  або  $F=3$ , то  $N=N+2$ , інакше

$N=N$

Якщо  $N < 3$ , то «Ризик рецидиву кровотечі низький, прогноз сприятливий», інакше

Якщо  $N \geq 3$  та  $N < 8$ , то

«Ризик рецидиву кровотечі помірний, прогноз сумнівний», інакше

«Ризик рецидиву кровотечі високий, прогноз несприятливий».

Якщо  $D2=1$ , то

Якщо  $F=1$ , то

«Цитата №1 наказу МОЗ України №297 від 02.04.2010».

Якщо  $F=2$ , то

«Цитата №2 наказу МОЗ України №297 від 02.04.2010».

Якщо  $F=3$ , то

«Цитата №3 наказу МОЗ України №297 від 02.04.2010».

Якщо  $F=4$  або  $F=5$ , то

*«Цитата №4 наказу МОЗ України №297 від 02.04.2010».*

*Якщо  $D3=1$ , то*

*Якщо  $F=1$ , то*

*«Цитата №5 наказу МОЗ України №297 від 02.04.2010».*

*Якщо  $F=2$ , то*

*«Цитата №6 наказу МОЗ України №297 від 02.04.2010».*

*Якщо  $F=3$  або  $F=4$ , то*

*«Цитата №7 наказу МОЗ України №297 від 02.04.2010».*

*Якщо  $D6=1$ , то*

*Якщо  $F=1$ , то*

*«Цитата №8 наказу МОЗ України №297 від 02.04.2010».*

*Якщо  $F=2$ , то*

*«Цитата №9 наказу МОЗ України №297 від 02.04.2010».*

*Якщо  $F=3$ , то*

*«Цитата №10 наказу МОЗ України №297 від 02.04.2010».*

*Якщо  $F=4$  або  $F=5$ , то*

*«Цитата №11 наказу МОЗ України №297 від 02.04.2010».*

Алгоритм визначення важкості шлунково-кишкової кровотечі, прогнозу її рецидиву та моделі лікування згідно наказу МОЗ України №297 від 02.04.2010 реалізовано в програмі мовою HTML. Програма названа «GI bleeding» та доступна на сайті кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. Користування програмою можливе пристроями на основі операційних систем Windows, Android, MacOS.

Основні положення розділу відображені у працях автора [39].

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

В ході аналізу результатів першого етапу експериментального дослідження встановлено, що кровотеча припинялася після проведення ін'єкційної терапії в усіх випадках.

Рівень гемоглобіну у першу добу експерименту достовірно знизився в середньому на 14 г/л (12 %) від вихідного рівня ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). При цьому у подальшому спостерігалась стійка позитивна динаміка відновлення рівня гемоглобіну. Рівень гемоглобіну на 7-му добу підвищився на 3 % відносно показника на першу добу ( $p < 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса), а на 14-у добу – на 7 % ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

Рівень еритроцитів також знизився у першу добу на 8 % ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) відносно нормальних значень, що пов'язано із моделюванням кровотечі. На 14 добу рівень еритроцитів склав 96 % від вихідного і підвищився на 5 % від показника першого дня експерименту ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

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

Таким чином, рівень еритроцитів та гемоглобіну знижувався на першу добу, що пов'язано із фактом моделювання шлунково-кишкової кровотечі. У подальшому вказані показники мали тенденцію до зростання. Рівень сатурації щодня був у межах 98–99 %, без пікових знижень. Це свідчить про відсутність крововтрати, а, отже, і про надійність гемостазу.

Впродовж другого етапу експерименту жодного летального випадку зафіксовано не було. Всі тварини були рухливі, активно харчувалися, адекватно реагували на зовнішні подразники.

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

Випадків перфорації стінок шлунку, вираженого злукового процесу в ділянці передньої стінки шлунку із залученням печінки та тонкої або товстої кишки не спостерігалось. У 5 тварин (3 із групи ацетатної виразки та 2 із групи ацетатної виразки із геморагічним шоком) виявлено незначні злуки між місцем ін'єкції оцтової кислоти в шлунок та великим чепцем. Такі зрощення були несуттєвими та не заважали проведенню маніпуляцій на передній стінці шлунку в ділянці виразкового дефекту.

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

У цій же часовій точці, у гістологічному матеріалі, отриманому від щурів із моделлю ацетатної виразки та геморагічного шоку була виявлена картина, в цілому аналогічна до такої у щурів із лише ацетатною виразкою. Проте, гістологічна картина мала ряд особливостей, характерних для тканин після розвитку геморагічного шоку. Було виявлено феномен запусівання судин, який є характерним для геморагічного шоку: в деяких судинах як формені елементи, так і плазма були повністю відсутні. В стінках як венозних, так і артеріальних судин власної пластинки слизової оболонки розвинувся набряк, ендотелій місцями був вакуолізований та десквамований – характерні ознаки, що також розвиваються при геморагічному шоку.

Після виконання лапаротомії та ревізії черевної порожнини як на одинадцять, так і на вісімнадцять добу, жодного випадку перитоніту внаслідок перфорації стінки шлунку виявлено не було. В окремих випадках виявлені незначні зрощення передньої стінки шлунку із великим чепцем в місцях ін'єкційних проколів стінки шлунку. Проте, зрощення не перешкоджали прижиттєвій візуалізації та вимірюванню площі виразкових дефектів.

При мікроскопії виразки на одинадцятую добу не було виявлено суттєвих структурних відмінностей між групою порівняння та основними групами 1 та 2.

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

Щодо гістологічних препаратів отриманих від щурів від третьої основної групи, то на одинадцятую добу в цілому мікроскопічна картина була подібна до картини АВ: проксимальний край виразки нависав над її кратером, дистальний край плавно переходив до слизової оболонки. Шари гнійного ексудату та фібринодного некрозу були звернені в просвіт шлунка, під ними формувалася грануляційна тканини.

Проте, слід зазначити, що як глибина, так і ступінь запальної інфільтрації в порівнянні з групою порівняння та основними групами 1 та 2 була достовірно менша ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Сйтса).

На 18-ту у щурів групи порівняння, а також основних груп 1 та 2 гістологічні зміни суттєво не відрізнялися від патоморфологічної картини одинадцятої доби. Зовнішній шар виразки був представлений фібринозно-гнійними або гнійними нашаруваннями. Глибше розташовувалася зона фібринодного некрозу, ще далі – шар грануляційної тканини та грубоволокниста фіброзна тканина. У порівнянні з попереднім терміном



дещо зменшився ступінь запальної реакції. У рубцевій тканині наявні ділянки фібриноїдного некрозу як ознака прогресування виразки. За рахунок стоншення зони фібриноїдного некрозу та гнійного ексудату глибина дефекту зменшувалась. Під шаром фібриноїдного некрозу була присутня грануляційна тканина з типовим, перпендикулярним до поверхні виразки, розташуванням її капілярів, при цьому ендотеліальні клітини були різко набряклі.

Про гальмування репаративних процесів у виразці та її прогресування свідчать перевага деструктивних змін, зруйнований шар грануляційної тканини та поширення некрозу на рубцеву тканину.

Крім того, слід зауважити, що хоча в основних групах 1 та 2 загальна гістологічна картина відповідала такій у групі порівняння, проте запальна реакція була більш вираженою, а епітелій навколо виразки мав дещо меншу регенеративну активність.

Такі особливості можна пов'язати із особливим характером патогенетичного процесу, а саме із розвитком геморагічного шоку.

При гістологічному аналізі виразкових дефектів третьої основної групи 3 на вісімнадцяту добу, цитоплазма епітелію навколо виразки була базофільна, помірно заповнена секретом та містила велику кількість рибонуклеїдів. Внаслідок проліферації клітини набули звивистого та спіралеподібного вигляду. Частина зразків у ділянці епітелізації дефекту мала вогнищеву метаплазію кишкового типу. Також спостерігалось відновлення секреторного складу шлункових епітеліоцитів з незначною атрофією слизової оболонки шлунку. При застосуванні PRP грануляційна тканина в даній часовій точці містила менше грубих сполучнотканинних волокон. При цьому молода сполучна тканина не мала великої кількості грануляцій через зменшену кількість судин та фібробластів. Вона характеризувалася більш швидкою епітелізацією. Також у зв'язку із проліферацією міофібробластів відмічалось відновлення м'язового шару, при цьому гладком'язова тканина значно переважала над фіброзною.

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

Щодо динаміки змін площі та глибини виразкових дефектів у всіх досліджуваних групах, то нами були отримані наступні дані.

Як у групі порівняння, так і в основних групах 1 та 2 протягом всього періоду дослідження не спостерігалось жодної динаміки загоєння виразкових дефектів. Також нами було помічено, що у основних групах 1 та 2 мало місце незначне збільшення показників площі та глибини виразкових дефектів на цьому добу дослідження, у порівнянні із показниками до стимулюючої терапії. Хоча числові значення площі та глибини підвищувалися, проте статистично достовірність відмінностей результатів підтверджена не була ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). Це, на нашу думку, можна пояснити погіршенням репаративних процесів, яке було спричинене геморагічним шоком.

Щодо динаміки площі та глибини виразкових дефектів в третій основній групі, то ми спостерігали прогресивне зменшення даних показників протягом періоду дослідження. Причому, різниця показників на 4 та 11 добу ( $p < 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса), а також на 11 та 18 добу ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) була достовірною. Такий ефект можна пояснити тим, що плазма, збагачена тромбоцитами, володіє стимулюючим впливом на процеси репарації у тканинах.

Якщо порівнювати показники площі та глибини виразкових дефектів у всіх групах в кожній часовій точці, то можна побачити наступну картину.

На 4 добу дослідження жодних статистично достовірних відмінностей між показниками у групах не було. Натомість, вже на 11 добу дослідження було продемонстровано достовірно менші показники площі та глибини виразкових дефектів ( $p < 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) у основній групі

3, у порівнянні, як і з групою порівняння, так із основними групами 1 та 2. Тобто, вже на 11 добу дослідження проявляється стимулюючий ефект PRP. Ще більш достовірні відмінності ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) мають місце на 18 добу.

Крім того, було продемонстровано відсутність повністю загоєних дефектів на 18 добу у групі порівняння та в основних групах 1 та 2. Відсутність загоєння виразкових дефектів можна пояснити хронізацією процесу.

Натомість, у третій основній групі мали місце 4 (57,1 %) випадки повного загоєння виразок. При статистичному аналізі даний показник достовірно відрізнявся від аналогічного показника у інших групах ( $p < 0,05$ , точний двосторонній критерій Фішера). Це пояснюється тим, що плазма, збагачена тромбоцитами, володіє здатністю стимулювати ріст та регенерацією біологічних тканин за рахунок факторів росту та диференціації, чи містяться у гранулах тромбоцитів.

При морфометричному аналізі загоєння виразкових дефектів, були обрані показники щільності розташування у власній пластинці слизової оболонки поліморфноядерних лейкоцитів, лімфоцитів, плазмоцитів, як елементів, що характеризують ступінь запальної інфільтрації, а також фібробластів, як показника інтенсивності реparatorного процесу.

При аналізі динаміки змін кількості поліморфноядерних лейкоцитів у власній пластинці слизової оболонки шлунка було продемонстровано, що в усіх чотирьох групах спостерігалася тенденція до зменшення кількості даних клітинних елементів. Найбільш швидко кількість поліморфноядерних лейкоцитів зменшувалася у третій основній групі. В усіх інших групах динаміка зниження є повільнішою. При цьому даний показник в третій основній групі достовірно відрізняється від аналогічного показника у інших групах як на 11 ( $p < 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса), так і на 18 добу ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

Слід зауважити, динаміка зміни кількості поліморфноядерних лейкоцитів у дослідних групах 1 і 2 характеризується незначним підйомом даного показника протягом перших 11 діб та наступним зниженням його значень в період з 11 по 18 добу. В той же час як у групі порівняння, такі у третій основній має місце прогресивне зниження аналогічного показника на всіх термінах дослідження.

Динаміка змін кількістю лімфоцитів та плазмоцитів у власній пластинці слизової оболонки шлунка дещо відрізнялася від динаміки змін кількості поліморфноядерних лейкоцитів.

Так, протягом перших 11 діб у всіх групах спостерігалось незначне збільшення кількості лімфоцитів та плазмоцитів. Протягом наступних 7 діб у групі порівняння і у основних групах 1 і 2 спостерігалось подальше зростання кількості даних клітинних елементів. В дослідній групі 3 в цей період, навпаки, спостерігалось різке падіння кількості як лімфоцитів, так і плазмоцитів. При цьому, на 18 добу скільки відомих клітинних елементів у дослідній групі 3 є достовірно меншою за аналогічний показник у інших досліджуваних групах ( $p < 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Сйтса).

На нашу думку, такий характер динаміки кількості клітинних елементів запальної відповіді свідчить про затяжний запальний процес у виразкових дефектах без стимуляції репаративних процесів. Особливо це стосується основних груп 1 і 2, в яких запальна реакція посилюється та пролонгується через розвиток геморагічного шоку.

Позитивна динаміка у третій основній групі з 11 по 18 добу пов'язана із локальним застосуванням плазми, збагаченої тромбоцитами, а саме із тим фактом, що в даний період розпад тромбоцитів є максимальним, а, отже, і максимальним є вивільнення із їх гранул факторів росту та диференціації.

При аналізі динаміки зміни кількості фібробластів у зразках слизової оболонки шлунка були отримані наступні дані. В усіх чотирьох групах спостерігалось прогресивне збільшення кількості фібробластів, причому різниця була достовірна для всіх груп як в перші 11 діб, так із 11 по 18 добу.

Як на 11, так і на 18 добу даний показник у третій основній групі достовірно ( $p < 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) відрізнявся від аналогічного показника в інших групах.

Таке прогресивне збільшення елементів фібробластичного ряду у власній пластинці слизової оболонки шлунка можна пояснити вивільненням із гранул ін'єктованих локально тромбоцитів основного фактору росту фібробластів (bFGF), що позитивно впливає на процеси загоєння виразкових дефектів.

При аналізі динаміки змін біохімічного стану слизової оболонки шлунка навколо виразкових дефектів було продемонстровано наступне.

У всіх досліджуваних групах і на всіх термінах дослідження показники активності NADPH-оксидази були вищі за показники в контрольній групі тварин (інтактні щурі).

На 4 добу всі три основні групи характеризувалися достовірно вищими ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) значеннями активності NADPH-оксидази, ніж у групі порівняння. При цьому показники основних груп достовірно не відрізнялися між собою ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

На 11 добу дослідження не було виявлено достовірної різниці значень досліджуваного показника між групою порівняння та третьою основною групою ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса), а також між основними групами 1 та 2 ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). При попарному статистичному порівнянні, показники у групі порівняння та дослідній групі 3 були статистично достовірно нижчими від аналогічних показників основних груп 1 та 2 ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

На 18 добу дослідження, за рахунок зменшення значень активності NADPH-оксидази у всіх основних групах, не було знайдено статистично достовірних відмінностей між групою порівняння і основними групами 1 та 2 ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). При цьому значення активності ферменту в основній групі 3 були достовірно менші за значення у всіх інших

групах ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Сйтса) і наближалися до показників контрольної групи.

При аналізі динаміки зміни активності NADPH-оксидази у кожній групі окремо протягом досліджуваного періоду були отримані наступні дані.

У групі порівняння хоча і спостерігалось прогресивне збільшення числових показників активності ферменту протягом експерименту, проте дане збільшення було статистично не достовірним ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Сйтса).

Високі показники активності NADPH-оксидази в першій основній групі на 4 добу дослідження можна пояснити впливом геморагічного шоку на систему про-антиоксидантного захисту із активуванням прооксидантних ензимів. Подальше прогресивне і достовірне ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Сйтса) зниження активності досліджуваного показника вказує на активування компенсаторних можливостей організму та поступову нормалізацію захисних факторів.

Аналогічна тенденція прослідковувалася і другій основній групі. При порівнянні динаміки досліджуваного показника в основних групах 1 та 2 можна зробити висновок, що сам факт локальної ін'єкції фізіологічного розчину у періульцелярні тканини ніяким чином не впливає на стан системи про-антиоксидантного захисту слизової оболонки шлунку.

У третій основній групі аналогічно до інших дослідних груп динаміка активності NADPH-оксидази характеризувалася високими значеннями показника на 4 добу (вплив геморагічного шоку) та прогресивним і достовірним ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Сйтса) зниження даного показника в наступні 14 діб. Проте, слід зауважити, що зменшення активності ферменту відбувалося достовірно ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Сйтса) швидше ніж у інших основних групах. Це пояснюється позитивним впливом плазми збагаченої тромбоцитами на стан системи про-антиоксидантного захисту слизової оболонки шлунку.

У всіх досліджуваних групах та в усіх контрольних часових точках показники активності СОД були нижчими ніж у інтактних щурів (контрольна група).

На 4 добу всі три основні групи характеризувалися достовірно нижчими ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) значеннями активності СОД, ніж у групі порівняння. При цьому достовірної різниці між показниками основних груп не було ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

На 11 добу досліджуваний показник у групі порівняння достовірно не відрізнявся від аналогічного у третій основній групі ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). Також статистично достовірна різниця по даному показнику не була доведена ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) для пари основних груп 1 та 2. При цьому, при попарному статистичному порівнянні, показники у групі порівняння та основній групі 3 були статистично достовірно вищими від аналогічних показників у основних групах 1 та 2 ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

На 18 добу дослідження, за рахунок збільшення значень активності СОД у всіх дослідних групах, не було знайдено статистично достовірних відмінностей між групою порівняння і основними групами 1 та 2 ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). При цьому значення активності ферменту у основній групі 3 були достовірно вищими за значення у всіх інших групах ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) і наближалися до показників контрольної групи.

При аналізі динаміки зміни активності СОД у кожній групі окремо протягом досліджуваного періоду було продемонстровано наступне.

У групі порівняння спостерігалось незначне прогресивне зниження числових показників активності ферменту протягом експерименту, проте статистично достовірних відмінностей між даним показником у всіх контрольних часових точках доведено не було ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

Низькі показники активності СОД у дослідній групі 1 на 4 добу дослідження можна пояснити впливом геморагічного шоку на систему про-антиоксидантного захисту із пригніченням антиоксидантних ензимів. Подальше прогресивне і достовірне ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) збільшення активності досліджуваного показника вказує на активування компенсаторних можливостей організму та поступову нормалізацію захисних факторів.

Практично ідентична картина мала місце і у дослідній групі 2. При порівнянні динаміки досліджуваного показника у дослідних групах 1 та 2 можна зробити висновок, що локальна ін'єкція фізіологічного розчину у періульцелярні тканини ніяким чином не впливає на стан системи про-антиоксидантного захисту слизової оболонки шлунку.

У основній групі 3 аналогічно до інших дослідних груп динаміка активності СОД характеризувалася низькими значеннями показника на 4 добу (вплив геморагічного шоку) та прогресивним і достовірним ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) збільшенням даного показника в наступні 14 діб. Проте, слід зауважити, що підвищення активності ферменту відбувалося достовірно ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) швидше ніж у інших дослідних групах. Це, на нашу думку, пояснюється позитивним впливом плазми збагаченої тромбоцитами на стан системи про-антиоксидантного захисту слизової оболонки шлунку.

Протилежність динаміки показників активності NADPH-оксидази та супероксиддисмутази свідчить про правильність проведеного нами дослідження, так як дані ензими є елементами протилежних та протиставних процесів оксидативного стресу та антиоксидантного захисту.

Отримані нами дані свідчать про те, що у слизовій оболонці періульцелярної зони у порівнянні із інтактною слизовою оболонкою іде модуляція системи про-антиоксидантного захисту в бік деструктивних змін, що характеризується активуванням прооксидантних та пригніченням



антиоксидантних ензимів. Цим пояснюється хронізація виразкового процесу у стінці шлунка та тривале незагоєння виразкових дефектів.

Крім того, моделювання геморагічного шоку у щурів із виразковими дефектами збільшувало масштабність пертурбацій в системі про-антиоксидантних ензимів. Як було продемонстровано раніше, морфологічно це проявлялося посиленням запального процесу та пригніченням репаративних можливостей тканин періульцелярної зони.

Стимулююча терапія у вигляді локального періульцелярного введення PRP дозволяє зменшити оксидативний стрес, активувати систему антиоксидантних ферментів та прискорити процеси репарації у періульцелярній зоні. Морфологічно це супроводжується зменшенням клітинних елементів запальної реакції та активацією елементів фібробластичного ряду, що, в свою чергу, проявляється прогресивним зменшенням площі виразкових дефектів.

У всіх досліджуваних групах і на всіх термінах дослідження показники вмісту МДА були вищі за показники в контрольній групі тварин (інтактні щурі).

На 4 добу всі три дослідні групи характеризувалися достовірно вищими ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) значеннями вмісту МДА, ніж у групі порівняння. При цьому показники у дослідних групах достовірно не відрізнялися між собою ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

На 11 добу дослідження нами не було виявлено достовірної різниці значень досліджуваного показника між групою порівняння та дослідною групою 3 ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса), а також між дослідними групами 1 та 2 ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). При цьому, при попарному статистичному порівнянні, показники у групі порівняння та дослідній групі 3 були статистично достовірно нижчими від аналогічних показників у дослідних групах 1 та 2 ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса).

На 18 добу дослідження, за рахунок зменшення значень вмісту МДА у всіх дослідних групах, не було знайдено статистично достовірних відмінностей між групою порівняння і дослідними групами 1 та 2 ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). При цьому показники у дослідній групі 3 були достовірно менші за показники у всіх інших групах ( $p < 0,01$  критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) і наближалися до показників контрольної групи.

При аналізі динаміки зміни вмісту МДА у кожній групі окремо протягом досліджуваного періоду були отримані наступні дані.

У групі порівняння хоча і спостерігалось прогресивне збільшення числових показників протягом експерименту, проте дане збільшення було статистично не достовірним ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). Це можна пояснити тим, що обрана модель хронічної виразки шлунку характеризується тривалим перебігом (за літературними даними до 1 року). Такий хронічний процес завжди характеризується активацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, що, власне, і зумовлює його хронізацію.

Високі показники вмісту МДА у дослідній групі 1 на 4 добу дослідження можна пояснити впливом геморагічного шоку на процеси вільнорадикального окиснення ліпідів, а саме їх інтенсифікацією. Подальше прогресивне і достовірне ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) зниження вмісту досліджуваного показника вказує на активування компенсаторних можливостей організму та поступову нормалізацію захисних факторів.

Аналогічна тенденція прослідковувалася і у дослідній групі 2. При порівнянні динаміки досліджуваного показника у дослідних групах 1 та 2 можна зробити висновок, що сам факт локальної ін'єкції фізіологічного розчину у періульцелярні тканини ніяким чином не впливає на процеси вільнорадикального окиснення ліпідів у слизовій оболонці шлунку.

У дослідній групі 3 аналогічно до інших дослідних груп динаміка вмісту МДА характеризувалася високими значеннями показника на 4 добу (вплив геморагічного шоку) та прогресивним і достовірним ( $p < 0,01$ , критерій

$\chi^2$  з поправкою Єйтса) зниження даного показника в наступні 14 діб. Проте, слід зауважити, що зменшення вмісту даного продукту ВОЛ відбувалося достовірно ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) швидше ніж у інших дослідних групах. Це, на нашу думку, пояснюється позитивним впливом плазми збагаченої тромбоцитами на стан слизової оболонки шлунку.

При аналізі динаміки зміни вмісту КГБ у слизовій оболонці періульцелярної зони у кожній групі окремо протягом досліджуваного періоду було продемонстровано наступне.

У групі порівняння спостерігалось незначне прогресивне зростання числових показників вмісту КГБ протягом експерименту, проте статистично достовірних відмінностей між даним показником у всіх контрольних часових точках доведено не було ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). На нашу думку, це пояснюється тим, що обрана модель хронічної виразки шлунку характеризується тривалим перебігом (за літературними даними до 1 року). Такий хронічний процес завжди характеризується активацією процесів вільнорадикального окиснення білків, що, власне, і зумовлює його хронізацію.

Високі показники вмісту КГБ у дослідній групі 1 на 1 добу дослідження можна пояснити впливом геморагічного шоку на процеси вільнорадикального окиснення ліпідів, а саме їх інтенсифікацією. Подальше прогресивне і достовірне ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) зниження вмісту досліджуваного показника вказує на активування компенсаторних можливостей організму та поступову нормалізацію захисних факторів.

Практично ідентична картина мала місце і у дослідній групі 2. При порівнянні динаміки досліджуваного показника у дослідних групах 1 та 2 можна зробити висновок, що локальна ін'єкція фізіологічного розчину у періульцелярні тканини ніяким чином не впливає на процеси вільнорадикального окиснення білків у слизовій оболонці шлунку.

У дослідній групі 3 аналогічно до інших дослідних груп динаміка вмісту КГБ характеризувалася високими значеннями показника на 1 добу

(вплив геморагічного шоку) та прогресивним і достовірним ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) зниження даного показника в наступні 14 діб. Проте, слід зауважити, що зменшення вмісту даного продукту ВОБ відбувалося достовірно ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса) швидше ніж у інших дослідних групах. Це, на нашу думку, пояснюється позитивним впливом плазми збагаченої тромбоцитами на стан слизової оболонки шлунку.

Однакова динаміка показників вмісту МДА та КГБ у періульцелярній зоні слизової оболонки шлунку свідчить про правильність проведеного нами дослідження, так як процеси ВОЛ та ВОБ ідуть паралельно.

Отримані нами данні свідчать про те, що у слизовій оболонці періульцелярної зони у порівнянні із інтактною слизовою оболонкою іде активація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та білків, що проявляється локальним накопиченням продуктів розпаду. Цим пояснюється хронізація виразкового процесу у стінці шлунка та тривале незагоєння виразкових дефектів.

Крім того, моделювання геморагічного шоку у щурів із виразковими дефектами збільшувало інтенсивність ВОЛ та ВОБ. Як було продемонстровано раніше, морфологічно це проявлялося посиленням запального процесу та пригніченням репаративних можливостей тканин періульцелярної зони.

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

У клінічній частині роботи при порівняльному аналізі лікування хворих з та без геморагічного шоку встановлено, що вік хворих не мав суттєвих відмінностей ( $p > 0,05$ , t-критерій Стьюдента). Гендерний розподіл в групах

також не відрізнявся ( $p > 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса). Натомість, частота серцевих скорочень у пацієнтів групи геморагічного шоку була достовірно вищою, ніж така у пацієнтів першої групи ( $p < 0,01$ , t-критерій Стюдента). Така ж різниця встановлена і для показника САТ: серед пацієнтів другої групи цей показник був достовірно вищим ( $p < 0,01$ , t-критерій Стюдента). Вказані відмінності є наслідком розвитку геморагічного шоку у пацієнтів другої групи.

При аналізі лабораторних показників встановлено, що рівень гемоглобінемії пацієнтів другої групи був достовірно нижчим відповідного показника пацієнтів першої групи ( $p < 0,01$ , t-критерій Стюдента). Аналогічні відмінності виявлені також для показників гематокриту та кількості еритроцитів ( $p < 0,01$ , t-критерій Стюдента). З цього можна зробити висновок, що пацієнти другої групи мали більш важку крововтрату, що призводила до розвитку геморагічного шоку.

Також виявлено, що у пацієнтів другої групи рівень сечовини плазми крові був достовірно вищим ніж такий показник у пацієнтів першої групи ( $p < 0,05$ , t-критерій Стюдента). Тобто, захворювання, які супроводжуються підвищенням рівня сечовини плазми крові (в першу чергу це хвороби печінки та нирок), призводять зниження компенсаторних реакцій організму та, як наслідок, до більш стрімкого розвитку гемодинамічних порушень, які в свою чергу обумовлюють більш стрімкий розвиток геморагічного шоку. З іншого боку, розвиток геморагічного шоку сприяє поглибленню печінкової та ниркової недостатності внаслідок розвитку гіпоксії та призводить до ще більшого збільшення рівня сечовини плазми крові.

Інші лабораторні показники (кольоровий показник, протромбіновий індекс, кількість тромбоцитів, фібриноген плазми крові) не мали суттєвих відмінностей ( $p > 0,05$ , t-критерій Стюдента).

Середня тривалість лікування пацієнтів обох груп також не мала суттєвих відмінностей ( $p > 0,05$ , t-критерій Стюдента). Це пов'язано із більшою летальністю пацієнтів другої групи ( $p < 0,05$ , t-критерій Стюдента)

та з тим, що хворі з геморагічним шоком найчастіше помирали у перші дві доби стаціонарного лікування.

Було проаналізовано фактори, які найбільш часто викликали невдачі в лікуванні пацієнтів із виразковими гастродуоденальними кровотечами. Критерієм невдалого лікування обрано факт рецидиву ВГДК в стаціонарі. З цією метою сформовано групу пацієнтів, у яких було діагностовано рецидив кровотечі, вона налічує 42 пацієнта. Середній вік у цій групі склав  $66 \pm 15$  років, що є вищим показником у порівнянні з рештою хворих ( $p < 0,01$ , t-критерій Стьюдента). Чоловіків із рецидивними кровотечами було 34 (81 %), жінок – 8 (19 %).

Частота пульсу при госпіталізації у пацієнтів групи рецидивних кровотеч склала  $99 \pm 11$  уд./хв (від 76 до 120 уд./хв). Систолічний АТ складав  $97 \pm 24$  мм.рт.ст. (від 60 до 180 мм.рт.ст.). Діастолічний АТ –  $54 \pm 14$  мм.рт.ст. (від 30 до 100 мм.рт.ст.). Частота дихання пацієнтів із рецидивними кровотечами варіювала від 15 до 24 вдихів за хв із середнім значенням  $19 \pm 2$  вдихи за хв.

При порівняльному аналізі отриманих даних встановлено, що частота серцевих скорочень у пацієнтів групи рецидивних кровотеч була достовірно вищою, ніж така у решти хворих ( $p < 0,05$ , t-критерій Стьюдента). Така ж різниця встановлена і для показника САТ: серед пацієнтів групи рецидивних кровотеч цей показник був достовірно вищим ( $p < 0,01$ , t-критерій Стьюдента).

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

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

Також проаналізовано розподіл пацієнтів за ступенем активності кровотечі при госпіталізації: найбільша кількість пацієнтів ( $n=28$ ; 66,7 %) мали активну кровотечу при госпіталізації. Також зареєстровано 11 випадків (26,1 %) кровотечі Forrest II-а. Кровотеча Forrest III у групі пацієнтів із РК не зустрічалась. Отже, частота виявлення ВГДК в стадії Forrest I та II-а серед пацієнтів групи рецидивних кровотеч була достовірно вищою ( $p < 0,01$ , t-критерій Стьюдента) ніж така у решти пацієнтів.

На основі аналізу вищевказаних факторів, а також з врахуванням шкали Rockall 1996 було розроблено алгоритм визначення ризику рецидиву кровотечі та прогнозу успішності консервативного лікування у пацієнтів із шлунково-кишковими кровотечами. В залежності від ступеня крововтрати та активності кровотечі згідно алгоритму користувачу буде запропоновано схему лікування пацієнта. Схема лікування пацієнта базується на клінічних протоколах надання медичної допомоги хворим із гострою шлунково-кишковою кровотечею, затверджених наказом МОЗ України №297 від 02.04.2010 р.

Алгоритм визначення важкості шлунково-кишкової кровотечі, прогнозу її рецидиву та моделі лікування реалізовано в програмі мовою HTML. Програма названа «GI bleeding» та доступна на сайті кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. Користування програмою

можливе пристроями на основі операційних систем Windows, Android, MacOS.

Порівняння ефективності різних методів лікування проводили на основі аналізу частоти рецидиву кровотечі, летальності, а також тривалості перебування хворого в стаціонарі. Також до критеріїв ефективності лікування було віднесено швидкість загоєння виразкового дефекту.

За оцінки ефективності різних методів ендоскопічного гемостазу були отримані наступні дані.

За проведення статистичного аналізу було виявлено, що рецидив кровотечі розвивався достовірно частіше у групі порівняння ( $n=20$ ; 21,2 %), ніж у першій ( $n=3$ ; 9,3 %) та третій ( $n=1$ ; 8,3 %) основних групах ( $p<0,05$ ). В той же час статистичної відмінності у частоті виникнення рецидиву кровотечі серед пацієнтів другої основної групи ( $n=3$ ; 16,7 %) та групи порівняння виявлено не було ( $p>0,05$ ).

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

При порівнянні тривалості лікування статистично достовірних відмінностей також виявлено не було ( $p>0,05$ , t-критерій Стьюдента).

При аналізі динамік змін розмірів виразкового дефекту на різних етапах дослідження статистично достовірна різниця розмірів виразкового дефекту була доведена лише у пацієнтів третьої основної групи: на 14-у добу експерименту середній діаметр виразки був достовірно нижчий у порівнянні із ініціальною ендоскопією ( $p<0,05$ , t-критерій Стьюдента). В інших групах спостерігалась динаміка до стійкого зменшення розмірів виразки, проте достовірного зменшення розмірів виразки на 14-у добу експерименту досягнуто не було. Загалом, площа виразкового дефекту у будь-якій з груп мала тенденцію до зниження.

Щодо гістологічної картини, то вона була наступною.



На першу добу (при первинній ендоскопії) в цілому гістологічна картина була характерна для хронічної виразки шлунку. Разом із тим, було виявлено зміни, викликані розвитком геморагічного шоку: розширення судин мікроциркуляторного русла власної пластинки слизової оболонки, їх зірчатість, відсутність формених елементів і плазми в судинах. Стінки як венозних, так і артеріальних судин власної пластинки слизової оболонки з ознаками набряку, їх ендотелій місцями вакуолізований та десквамований.

Загалом морфологічні зміни під час загоєння виразкових дефектів на всіх термінах були типовими.

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

На 7 добу клінічного дослідження у кожній з груп було досягнуто елімінації запалення, що відобразалось у достовірному зниженні кількості паличкоядерних нейтрофілів у біоптатах. Найкращий темп зменшення кількості ПЯЛ у біоптатах зафіксований при використанні PRP та ендоскопічної ін'єкційної терапії, найгірший – після аргоноплазмової коагуляції та при ізольованому консервативному лікуванні. Збільшення кількості фібробластів на сьому добу дослідження, як показник репаративної активності, було зареєстровано у пацієнтів після використання PRP, при цьому пацієнти третьої основної групи мали найкращу репаративну активність у порівнянні з пацієнтами інших груп.

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

Таким чином, результати морфологічного дослідження переконливо свідчать про те, що використання плазми, збагаченої тромбоцитами, при

лікуванні виразок шлунку та ДПК в умовах геморагічного шоку, дозволяє досягти надійного гемостатичного ефекту, а також призводить до більш швидшого пригнічення запалення та прискорює загоєння виразкових дефектів

## ВИСНОВКИ

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

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

2. За результатами експериментального дослідження, використання ендоскопічної ін'єкційної терапії, доповненої періульцелярним введенням плазми, збагаченої тромбоцитами, є надійним методом гемостазу, який супроводжується достовірним зниженням рівня паличкоядерних нейтрофілів в тканинах дна виразки ( $302 \pm 24$  клітин/мм<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Сйтса) і сприяє активному утворенню сполучної тканини з достовірним збільшенням кількості фібробластів у біоптатах ( $229 \pm 19$  клітин/мм<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Сйтса).

3. Використання ендоскопічної ін'єкційної терапії, доповненої періульцелярним введенням плазми, збагаченої тромбоцитами, в експерименті забезпечує кращу корекцію локальних метаболічних змін, що виявляється у достовірному зниженні показників NADPH-оксидази (до

1,15±0,03 нмоль/мл на 1мг протеїну), малонового диальдегіду (6,81±0,14 нмоль/мг протеїну), карбонільних груп білків (2,56±0,09 нмоль/мг протеїну) та достовірному підвищенні рівня супероксиддисмутази (1,75±0,08 у.о./мг протеїну) ( $p < 0,01$ , критерій  $\chi^2$  з поправкою Сйтса).

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

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

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

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

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

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Белобородов В.А., Антонов В.Н., Павлов Л.Ю., Генич Е.В. Прогноз рецидива кровотечения и его профилактика при хронических гастродуоденальных язвах (сообщение 2). Сибирский медицинский журнал. 2010. 8: 5–8.
2. Білянський Л.С., Служинський М.С., Кальченко А.Д. Рецидивуюча хронічна шлунково-кишкова кровотеча, зумовлена псевдоаневризмою власної печінкової артерії та псевдодивертикулом цибулини дванадцятипалої кишки. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2017. 3.
3. Бойко В.В., Лихман В.М., Шевченко О.М. Стресові виразки слизової оболонки травного каналу як ускладнення післяопераційного періоду. Kharkiv surgical school. 2015. 2 (71): 136–140.
4. Бортний М.О., Козаченко О.М. Виразка Дьєлафуа (Dieulafoy) (огляд літератури та випадок із практики). Променева діагностика, променева терапія. 2015. 2: 16–21.
5. Брехов Е.И., Репин И.Г., Мизин С.П. Аспекты диагностики, лечения и мультидисциплинарного взаимодействия на современном этапе. Клинический вестник Острые гастродуоденальные кровотечения. 2011.3: 110–114.
6. Бурий О.М., Гомоляко І.В., Терешкевич І.С. Ендоскопічні та морфологічні особливості гастроентероанастомозів у хворих з ускладненнями після резекції шлунка. Патологія. 2015. 2: 39–43.
7. Быков А.В., Захарова Е.О., Николаев А.Ю., Орешкин А.Ю. Алгоритм программного эндоскопического инъекционного гемостаза в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений. Вестник ВолГМУ. 2012. 2 (42): 89–92.
8. Велигоцький М.М., Велигоцький О.М., Комарчук В.В. Індивідуально-активна тактика, прогноз і модифікації органозберігаючих операцій при виразкових кровотечениях. Acta medica Leopoliensia. 2015. 4 (21):32–37. Доступно: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lmch\\_2015\\_21\\_4\\_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lmch_2015_21_4_8)

9. Верхулецкий И.Е., Кабанько Т.П., Агафонов Ю.Н. Профилактика и интенсивная терапия полиорганной недостаточности при геморрагическом шоке. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2012. 2(13): 228–230.
10. Гришина Г.В. Современные кровезаменители при кровопотере и геморрагическом шоке. Вестник Службы крови России. 2013. 4: 38–46.
11. Должанский О.Г. Судебно-медицинская оценка острой кровопотери по морфофункциональным изменениям внутренних органов [диссертация]. Москва; 2014. 300 с.
12. Дубницкий В.Ю., Дужий И.Д., Смеянов В.А. Моделирование эпидемического процесса язвенной болезни с учетом факторов времени и уровня административно-территориального деления. Системи обробки інформації. 2016. 3(140): 187–193.
13. Завада Н.В., Седун В.В., Кондратенко Г.Г. Эффективный эндоскопический гемостаз при язвенных гастродуоденальных кровотечениях: инструкция по применению. Минск. 2004: 12.
14. Запорожан С.Й. Причины несприятливих результатів операційного лікування у хворих із виразковими гастродуоденальними кровотечениями. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2013. 2 (47): 111–113.
15. Зыблев С.Л., Дандарев З.А., Мартемьянова Л.А. Экспериментальная модель геморрагического шока. Проблемы здоровья и экологии. 2013. 1 (35): 109–113.
16. Индиаминов С.И., Блинова С.А. Участие структур головного мозга в танатогенезе при кровопотере и геморрагическом шоке. Проблемы экспертизы в медицине. 2012: 12–15.
17. Индиаминов С.И. Структурные изменения головного мозга человека при геморрагическом шоке. Сибирский медицинский журнал. 2010. 94 (3): 42–44.
18. Кондратенко П.Г., Думанский Ю.В., Петряева Е.Б. Организация

медицинской помощи пациентам с острым кровотечением в просвет органов пищеварительного канала. Итоги 35 лет работы специализированного центра. Український журнал хірургії. 2015. 1–2 (28–29): 82–101.

19. Кондратенко П.Г., Жариков С.О. Возможности применения медикаментозной терапии в комплексном лечении острого язвенного гастродуоденального кровотечения. Український журнал хірургії. 2015. 1–2 (28–29): 105–107.

20. Кондратенко П.Г., Раденко Е.Е., Жариков С.О. Неблагоприятные исходы лечения больных с кровотечением из хронических гастродуоденальных язв: анализ причин и пути их устранения. Украинский журнал хирургии. 2014. 1 (24): 111–116.

21. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. Вопр. мед. химии. 1990.2: 88–91.

22. Кравцова Т.Ю., Щекотов В.В., Репин В.Н. Система гемостаза при желудочно-кишечном кровотечении язвенного генеза на фоне гипертонической болезни. Вопросы клинической и экспериментальной медицины. 2015.1: 422–425.

23. Кубачев К.Г., Качесов Э.Ю., Петропавловская О.А., Данилин О.С. Малоинвазивные технологии лечения гастродуоденальных кровотечений. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2016. 8 (2): 20–26.

24. Кыжыров Ж.Н., Сарсангалиева А.Р., Туремуратова А.С. Эндоскопические методы гемостаза при кровотечениях желудочно-кишечного тракта. Вестник КазНМУ. 2015. 2: 290–293.

25. Лебедев Н.В., Климов А.Е., Соколова П.Ю., Циноева Ф.И. Сравнительная оценка систем прогноза рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения. Хирургия. 2013.86 28–31.

26. Литвицкий П. Ф. Экстремальные состояния: шок. Вопросы



современной педиатрии. 2010. 9 (4): 85–93.

27. Малков И.С., Закирова Г.Р., Хамзин И.И., Халилов Х.М. Прогнозирование риска рецидива кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта на современном этапе. Вестник современной клинической медицины. 2014. 7 (2): 116–120.

28. Петрушенко В.В., Білощицький В.Ф., Собко В.С. Оцінка ефективності ендоскопічного гемостазу у пацієнтів із геморагічним шоком на тлі виразкових гастро–дуоденальних кровотеч. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017. 1 (21): 152–155.

29. Петрушенко В.В., Гребенюк Д.І., Собко В.С. Оцінка гемостатичного ефекту розробленого способу ендоскопічної реparatorно–гемостатичної ін’єкційної терапії шлунково–кишкових кровотеч. Biomedical and biosocial anthropology. 2016. 27: 88–91.

30. Петрушенко В.В., Гребенюк Д.І., Собко В.С. Фармако-економічний аналіз ефективності ендоскопічного гемостазу у пацієнтів із виразковими гастро-дуоденальними. Клінічна та профілактична медицина. 2017. 3: 21–25.

31. Петрушенко В.В., Коваль В.М., Собко В.С. Порівняння ефективності різних тактик лікування пацієнтів із високим ризиком рецидиву гастро-дуоденальних кровотеч виразкового генезу. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017. 2 (21): 448–450.

32. Петрушенко В.В., Радьога Я.В., Собко В.С. Ефективність ендоскопічного гемостазу у пацієнтів із високим ризиком рецидиву гастро-дуоденальних кровотеч виразкового. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017. 3 (61): 150–153.

33. Потахин С.Н., Шапкин Ю.Г. Оценка операционно-анестезиологического риска у больных язвенными гастродуоденальными кровотечениями. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2014. 10(4): 663–9.

34. Радьога Я.В. Поєднання клітинних технологій та мініінвазивної хірургії в лікуванні хронічної виразки шлунка [Дисертація]. – Вінниця, 2015:

12–41.

35. Симутис И.С., Усятинская И.Е., Бояринов Г.А. Новые возможности эндоскопического гемостаза при желудочно-кишечных кровотечениях. *Медиаль*. 2015. 2 (15): 7–10.

36. Собко В.С. Поєднання клітинних технологій та мініінвазивної хірургії в лікуванні хронічної виразки шлунку великих розмірів. *Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії* : матеріали II наук.-практ. конф. з міжнар. участю., м. Вінниця, 2–3 березня 2017 р. Вінниця, 2017. С. 57–60.

37. Собко В.С. Эффективность эндоскопического гемостаза при гастродуоденальных кровотечениях язвенного генеза. *Актуальные вопросы медицины*: материалы V ежегодн. междунар. научно-практ. конф., г. Баку, Азербайджан, 29–30 апреля 2016 г. Баку, 2016. С. 71–72.

38. Собко В.С. Ефективність ендоскопічної аутоотрансплантації плазми, збагаченої тромбоцитами, в лікуванні хронічних виразок шлунку, що погано регенерують. *Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія*: матеріали VIII симп. ВГО «Асоціація лікарів-ендоскопістів України» (м. Коблево, 8–9 вересня 2016 р.). Коблево, Україна, 2016. С. 46.

39. Собко В.С. Фактори ризику розвитку рецидиву виразкових кровотеч. *Перший крок в науку*: матеріали XIV міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених., м. Вінниця, 26–28 квітня 2017 р. Вінниця, 2017. С. 422–423.

40. Сокольник С.О. Аргоноплазмова коагуляція при кровоточивих виразках шлунка та дванадцятипалої кишки в дітей. *Медицина неотложных состояний*. 2015. 4: 73–6.

41. Стальная И.Д., Гавришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в биохимию* - под ред. В. Н. Ореховича. М. 1977: 66–68.

42. Тимен Л.Я., Трубицына И.Е., Чикунова Б.З. Принципиальные особенности эндоскопического программированного гемостаза при язвенных гастродуоденальных кровотечениях у больных с высоким операционно-

анестезиологическим риском. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. 12: 65–74.

43. Трофимов Н.В. Состояние слизистой оболочки гастродуоденальной зоны при кровоточащей язве желудка и двенадцатиперстной кишки. Kharkiv surgical school. 2011. 2 (47): 35–38.

44. Усенко Ю.О., Петрушенко В.В., Собко В. С. Загоєння хронічних виразок шлунку, що погано регенерують, в умовах локальної аутотрансплантації плазми збагаченої тромбоцитами. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2016. 1(20): 188–192.

45. Фомин П.Д., Никишаев В.И. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: причины, факторы риска, диагностика, лечение. Здоров'я України. 2010. Травень: 8–11.

46. Фомін П.Д., Березницький Я.С., Бойко В.В. Удосконалені алгоритми діагностики та лікування гострої шлунково-кишкової кровотечі: метод. Рекомендації. Київ. 2012: 108.

47. Фомін П.Д., Запорожан С.Й. Оптимізація лікувальної тактики у хворих з виразковими гастродуоденальними кровотечами. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2010. 14 (1): 71–73.

48. Шапкин Ю.Г., Потахин С.Н. Динамика основных показателей лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений: анализ многолетних наблюдений. Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. 10(3): 456–460.

49. Шевчук С.В., Пентюк О.О., Мусін Р.А., Заїчко Н.В. Пат. України на винахід №58110А, МПК 7 А61К35/16. Спосіб визначення карбонільних сполук в сироватці крові. Заявник та патентовласник Український державний НДІ реабілітації інвалідів МОЗ України. № 2002107890; заявл. 04.10.2002; опубл. 15.07.2003; Бюл. № 7. 2 с.

50. Alsousou J., Keene D.J., Hulley P.A., Harrison P., Wagland S., Byrne C., Schlüssel M.M., Dutton S.J., Lamb S.E. Willett K. Platelet rich Plasma in Achilles Tendon Healing 2 (PATH-2) trial: protocol for a multicentre,

participant and assessor-blinded, parallel-group randomised clinical trial comparing platelet-rich plasma (PRP) injection versus placebo injection for Achilles tendon rupture. *BMJ Open*. 2017 Nov 16. 7(11):e018135. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018135. PubMed PMID: 29150470; PubMed Central PMCID: PMC5701990.

51. Andia I., Abate M. Platelet-rich plasma: combinational treatment modalities for musculoskeletal conditions. *Front Med*. 2018 Apr. 12(2):139–152. doi: 10.1007/s11684-017-0551-6. Epub 2017 Oct 18. Review. PubMed PMID: 29058255.

52. Anitua E., Pino A., Jaén P., Navarro M.R. Platelet rich plasma for the management of hair loss: Better alone or in combination? *J Cosmet Dermatol*. 2018 Jun 14. doi: 10.1111/jocd.12683. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29904992.

53. Asokkumar R., Kaltenbach T., Soetikno R. Use of over-the-scope clip to treat bleeding duodenal ulcers. *Gastrointest Endosc*. 2016. Feb. 83(2): 459–60. doi: 10.1016/j.gie.2015.10.019. Epub 2015 Oct 27. PubMed PMID: 26518524.

54. Avila M.Y., Igua A.M., Mora A.M. Randomised, prospective clinical trial of platelet-rich plasma injection in the management of severe dry eye. *Br J Ophthalmol*. 2018. Jul 3. pii: bjophthalmol-2018-312072. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312072. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29970389.

55. Badis D., Omar B. The effectiveness of platelet-rich plasma on the skin wound healing process: A comparative experimental study in sheep. *Vet World*. 2018. Jun. 11(6): 800–808. doi: 10.14202/vetworld.2018.800-808. Epub 2018 Jun 14. PubMed PMID: 30034173; PubMed Central PMCID: PMC6048094.

56. Baracat F., Moura E., Bernardo W., Pu L.Z., Mendonça E., Moura D., Baracat R., Ide E. Endoscopic hemostasis for peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Surg Endosc*. 2016. Jun. 30(6): 2155–68. doi: 10.1007/s00464-015-4542-x. Epub 2015 Oct 20. Review. PubMed PMID: 26487199.

57. Beales I. Recent advances in the management of peptic ulcer bleeding. *F1000Res.* 2017. Sep 27; 6: 1763. doi: 10.12688/f1000research.11286.1. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 29043071; PubMed Central PMCID: PMC5621101.

58. Budimir I., Stojsavljević S., Baršić N., Bišćanin A., Mirošević G., Bohnec S., Kirigin L.S., Pavić T. Ljubičić N. Scoring systems for peptic ulcer bleeding: Which one to use? *World J Gastroenterol.* 2017. Nov 7. 23(41): 7450–7458. doi: 10.3748/wjg.v23.i41.7450. PubMed PMID: 29151699; PubMed Central PMCID: PMC5685851.

59. Budimir I., Stojsavljević S., Hrabar D., Kralj D., Bišćanin A., Kirigin L.S., Zovak M., Babić Ž., Bohnec S., Budimir I. Jr. Bleeding Peptic Ulcer – Tertiary Center Experience: Epidemiology, Treatment and Prognosis. *Acta Clin Croat.* 2017. Dec. 56(4): 707–714. doi: 10.20471/acc.2017.56.04.18. PubMed PMID: 29590726.

60. Budimir I., Stojsavljević S., Hrabar D., Kralj D., Bišćanin A., Kirigin L.S., Zovak M., Babić Ž., Bohnec S., Budimir I. Jr. Bleeding Peptic Ulcer – Tertiary Center Experience: Epidemiology, Treatment and Prognosis. *Acta Clin Croat.* 2017. Dec; 56(4): 707–714. doi: 10.20471/acc.2017.56.04.18. PubMed PMID: 29590726.

61. Burgos-Alonso N., Lobato I., Hernández I., Sebastian K.S., Rodríguez B., March A.G., Perez-Salvador A., Arce V., Garcia-Alvarez A., Gomez-Fernandez M.C., Grandes G., Andia I. Autologous platelet-rich plasma in the treatment of venous leg ulcers in primary care: a randomised controlled, pilot study. *J Wound Care.* 2018. Jun 1; 27(Sup6): S20–S24. doi: 10.12968/jowc.2018.27.Sup6.S20. PubMed PMID: 29883294.

62. Camus M., Jensen D.M., Kovacs T.O., Jensen M.E., Markovic D., Gornbein J. Independent risk factors of 30-day outcomes in 1264 patients with peptic ulcer bleeding in the USA: large ulcers do worse. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016. May; 43(10): 1080–9. doi: 10.1111/apt.13591. Epub 2016 Mar 22. PubMed PMID: 27000531; PubMed Central PMCID: PMC4837138.

63. Chai J. Peptic Ulcer Disease. Rijeka: InTech, 2011: 291–292.
64. Chan J.S.H., Chao A.C.W., Cheung V.C.H., Wong S.S.K., Tang W., Wu J.C.Y., Chan H.L.Y., Chan F.K.L., Sung J.J.Y., Ng S.C. Gastrointestinal disease burden and mortality: A public hospital-based study from 2005 to 2014. *J. Gastroenterol Hepatol.* 2018. Jul 11. doi: 10.1111/jgh.14377. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29995979.
65. Chen J.X., Justicz N., Lee L.N. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Androgenic Alopecia: A Systematic Review. *Facial Plast Surg.* 2018. Jun 28. doi: 10.1055/s-0038-1660845. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29954021.
66. Chicharro-Alcántara D., Rubio-Zaragoza M., Damiá-Giménez E., Carrillo-Poveda J.M., Cuervo-Serrato B., Peláez-Gorrea P., Sopena-Juncosa J.J. Platelet Rich Plasma: New Insights for Cutaneous Wound Healing Management. *J. Funct. Biomater.* 2018. Jan 18; 9(1). pii: E10. doi: 10.3390/jfb9010010. Review. PubMed PMID: 29346333; PubMed Central PMCID: PMC5872096.
67. Chiu P.W., Lau J.Y. What if endoscopic hemostasis fails? Alternative treatment strategies: surgery. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014. Dec; 43(4): 753–63. doi: 10.1016/j.gtc.2014.08.006. Epub 2014 Sep 12. Review. PubMed PMID: 25440923.
68. Cook D., Guyatt G. Prophylaxis against Upper Gastrointestinal Bleeding in Hospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2018. Jun 28; 378(26): 2506–2516. doi: 10.1056/NEJMra1605507. Review. PubMed PMID: 29949497.
69. Dawood A.S., Salem H.A. Current clinical applications of platelet-rich plasma in various gynecological disorders: An appraisal of theory and practice. *Clin Exp Reprod Med.* 2018. Jun; 45(2): 67–74. doi: 10.5653/cerm.2018.45.2.67. Epub 2018 Jun 29. Review. PubMed PMID: 29984206; PubMed Central PMCID: PMC6030616.
70. Deal J.B., Smith E., Heard W., O'Brien M.J., Savoie F.H. 3rd. Platelet-Rich Plasma for Primary Treatment of Partial Ulnar Collateral Ligament Tears: MRI Correlation With Results. *Orthop J Sports Med.* 2017 Nov 13;5(11):

2325967117738238. doi: 10.1177/2325967117738238. eCollection 2017 Nov. PubMed PMID: 29164165; PubMed Central PMCID: PMC5686880.

71. Dovjak P. Duodenal ulcers, gastric ulcers and *Helicobacter pylori*. *Z Gerontol Geriatr*. 2017 Feb. 50(2): 159–169. doi: 10.1007/s00391-017-1190-x. Epub 2017 Feb 1. Review. German. PubMed PMID: 28150170.

72. Ebrahim R., Kadhem S., Frey J.W., Salyers W. Endoscopic View of Gastroduodenal Artery Coils at the Base of Duodenal Ulcer in Case of Recurrent Massive Upper Gastrointestinal Bleed. *Cureus*. 2017 Apr 13; 9(4): e1163. doi: 10.7759/cureus.1163. PubMed PMID: 28507835; PubMed Central PMCID: PMC5429152.

73. El Ouali S., Barkun A., Martel M., Maggio D. Timing of rebleeding in high-risk peptic ulcer bleeding after successful hemostasis: a systematic review. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Nov;28(10): 543–8. Review. PubMed PMID: 25390616; PubMed Central PMCID: PMC4234354.

74. Elbary M.E.A., Nasr W.F., Sorour S.S. Platelet-Rich Plasma in Reconstruction of Posterior Meatal Wall after Canal Wall Down Mastoidectomy. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2018 Apr;22(2): 103–107. doi: 10.1055/s-0037-1602694. Epub 2017 May 17. PubMed PMID: 29619095; PubMed Central PMCID: PMC5882368.

75. Elhassan B.T., Cox R.M., Shukla D.R., Lee J., Murthi A.M., Tashjian R.Z., Abboud J.A. Management of Failed Rotator Cuff Repair in Young Patients. *J. Am. Acad. Orthop. Surg*. 2017. Nov;25(11): e261–e271. doi: 10.5435/JAAOS-D-17-00086. PubMed PMID: 29059116.

76. Higa K., Yamaguchi Y., Aoki K. Endoscopic treatment for hemorrhagic peptic ulcer in patients aged 70 years or more. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 2011.108 (3): 418–28.

77. Timen L.Ia. Shertsinger A.G. Trubitsyna I.E., Chikunova B.Z. Endoscopy combined hemostasis. Pathogenetic mechanisms of therapeutic action in gastroduodenal ulcers, complicated by severe blood loss and hemorrhagic shock. *Eksp. Klin. Gastroenterol*. 2010. 2: 40–2.

78. Etugov D., Mateeva V., Mateev G. Autologous platelet-rich plasma for treatment of venous leg ulcers: a prospective controlled study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018. May-Jun; 32(3): 593–597. PubMed PMID: 29921386.
79. Fitzpatrick J., O'Donnell J. The Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Injections in Gluteal Tendinopathy: Response. *Am J Sports Med*. 2018. Jul; 46(8): NP33–NP34. doi: 10.1177/0363546518773719. PubMed PMID: 29953293.
80. Forrest J.A.H., Finlayson N.D.C., Shearman D.J.C. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *The Lancet*. 1974. 304(7877): 394–397. ISSN 0140-6736
81. Fujishiro M., Iguchi M., Kakushima N., Kato M., Sakata Y., Hoteya S., Kataoka M., Shimaoka S., Yahagi N., Fujimoto K. Guidelines for endoscopic management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Endosc*. 2016. May; 28(4): 363–378. doi: 10.1111/den.12639. Epub 2016 Apr 5. Review. PubMed PMID: 26900095.
82. Fujishiro M., Ikeda Y. Re-bleeding After Endoscopic Hemostasis for Peptic Ulcer Bleeding: Is eNough SAID or Are Other Factors Important? *Dig Dis Sci*. 2016. Jun; 61(6): 1424–5. doi: 10.1007/s10620-016-4098-1. PubMed PMID: 26971087.
83. Fukui T., Ishizaka N. Rajagopalan S. P22phox mRNA expression and NADPH oxidase activity are increased in aortas from hypertensive rats. *Circ. Res*. 1997. 80(1): 45–5.
84. Garber A., Jang S. Novel Therapeutic Strategies in the Management of Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clin Endosc*. 2016. Sep; 49(5): 421–424. Epub 2016 Sep 30. Review. PubMed PMID: 27744662; PubMed Central PMCID: PMC5066413.
85. García de Cortázar U., Padilla S., Lobato E., Delgado D., Sánchez M. Intraneural Platelet-Rich Plasma Injections for the Treatment of Radial Nerve Section: A Case Report. *J Clin Med*. 2018. Jan 29; 7(2). pii: E13. doi: 10.3390/jcm7020013. PubMed PMID: 29382110; PubMed Central PMCID: PMC5852429.



86. García-Iglesias P., Botargues J.M., Feu Caballé F., Villanueva Sánchez C., Calvet Calvo X., Brullet Benedi E., Cánovas Moreno G., Fort Martorell E., Gallach Montero M., Gené Tous E., Hidalgo Rosas J.M., Lago Macía A., Nieto Rodríguez A., Papo Berger M., Planella de Rubinat M., Saló Rich J., Campo Fernández de Los Ríos R. Management of non variceal upper gastrointestinal bleeding: position statement of the Catalan Society of Gastroenterology. *Gastroenterol Hepatol.* 2017. May; 40(5): 363–374. doi: 10.1016/j.gastrohep.2016.11.009. Epub 2017 Jan 18. English, Spanish. PubMed PMID: 28109636.

87. Glynn L.G., Mustafa A., Casey M., Krawczyk J., Blom J., Galvin R., Hannigan A., Dunne C.P., Murphy A.W., Mallen C. Platelet-rich plasma (PRP) therapy for knee arthritis: a feasibility study in primary care. *Pilot Feasibility Stud.* 2018. Jul 4; 4: 93. doi: 10.1186/s40814-018-0288-2. eCollection 2018. PubMed PMID: 29997901; PubMed Central PMCID: PMC6030745.

88. Gobbi A., Fishman M. Platelet-rich Plasma and Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells in Sports Medicine. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2016. Jun; 24(2): 69–73. doi: 10.1097/JSA.000000000000105. Review. PubMed PMID: 27135289.

89. González-González J.A., Monreal-Robles R., García-Compean D., Paz-Delgadillo J., Wah-Suárez M., Maldonado-Garza H.J. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in elderly people: Clinical outcomes and prognostic factors. *J. Dig. Dis.* 2017. Apr; 18(4): 212–221. doi: 10.1111/1751-2980.12459. PubMed PMID: 28205386.

90. Gralnek I.M., Dumonceau J.M., Kuipers E.J., Lanas A., Sanders D.S., Kurien M., Rotondano G., Hucl T., Dinis-Ribeiro M., Marmo R., Racz I., Arezzo A., Hoffmann R.T., Lesur G., de Franchis R., Aabakken L., Veitch A., Radaelli F., Salgueiro P., Cardoso R., Maia L., Zullo A., Cipolletta L., Hassan C. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.*

2015. Oct; 47(10): a1–46. doi: 10.1055/s-0034-1393172. Epub 2015 Sep 29. PubMed PMID: 26417980.

91. Gralnek I.M. Be "routinely selective" when performing second-look endoscopy in peptic ulcer bleeding! *Gastrointest Endosc.* 2018. Feb; 87(2): 466–468. doi: 10.1016/j.gie.2017.10.024. PubMed PMID: 29406930.

92. Grambart S.T. Sports medicine and platelet-rich plasma: nonsurgical therapy. *Clin Podiatr Med Surg.* 2015. Jan; 32(1): 99–107. doi: 10.1016/j.cpm.2014.09.006. Review. PubMed PMID: 25440421.

93. Han Y.J., Cha J.M., Park J.H., Jeon J.W., Shin H.P., Joo K.R., Lee J.I. Successful Endoscopic Hemostasis Is a Protective Factor for Rebleeding and Mortality in Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Dig Dis Sci.* 2016. Jul; 61(7): 2011–8. doi: 10.1007/s10620-016-4082-9. Epub 2016 Feb 29. PubMed PMID: 26923946.

94. Hersant B., La Padula S., SidAhmed-Mezi M., Rodriguez A.M., Meningaud J.P. Use of platelet-rich plasma (PRP) in microsurgery. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2017. Sep; 118(4): 236–237. doi: 10.1016/j.jormas.2017.05.009. Epub 2017 Jun 19. PubMed PMID: 28642184.

95. Hong M.J., Lee S.Y., Kim J.H., Sung I.K., Park H.S., Shim C.S., Jin C.J. Rebleeding after initial endoscopic hemostasis in peptic ulcer disease. *J Korean Med Sci.* 2014. Oct; 29(10): 1411–5. doi: 10.3346/jkms.2014.29.10.1411. Epub 2014 Oct 8. PubMed PMID: 25368496; PubMed Central PMCID: PMC4214943.

96. Hulsopple C. Musculoskeletal Therapies: Musculoskeletal Injection Therapy. *FP Essent.* 2018. Jul; 470: 21–26. PubMed PMID: 29963845.

97. Hussain N., Johal H., Bhandari M. An evidence-based evaluation on the use of platelet rich plasma in orthopedics - a review of the literature. *SICOT J.* 2017. 3: 57. doi: 10.1051/sicotj/2017036. Epub 2017 Oct 9. PubMed PMID: 28990574; PubMed Central PMCID: PMC5632954.

98. Ikumi A., Hara Y., Yoshioka T., Kanamori A., Yamazaki M. Effect of local administration of platelet-rich plasma (PRP) on peripheral nerve regeneration: An experimental study in the rabbit model. *Microsurgery.* 2018. Mar;

38(3): 300–309. doi: 10.1002/micr.30263. Epub 2017 Nov 2. PubMed PMID: 29094404.

99. Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J. International Consensus Recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann. Intern. Med.* 2010. 152(2): 101–13. doi: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009.

100. Shigesato S., Shimizu T., Kittaka T., Akimoto H. Intra-aortic balloon occlusion catheter for treating hemorrhagic shock after massive duodenal ulcerbleeding. *Am. J. Emerg. Med.* 2015. 33 (3): 473. e1-2. doi: 10.1016/j.ajem.2014.01.024.

101. Jang J.Y. Recent Developments in the Endoscopic Treatment of Patients with Peptic Ulcer Bleeding. *Clin Endosc.* 2016. Sep; 49(5): 417–420. Epub 2016 Sep 30. Review. PubMed PMID: 27744666; PubMed Central PMCID: PMC5066402.

102. Jee C.H., Eom N.Y., Jang H.M., Jung H.W., Choi E.S., Won J.H., Hong I.H., Kang B.T., Jeong D.W., Jung D.I. Effect of autologous platelet-rich plasma application on cutaneous wound healing in dogs. *J. Vet. Sci.* 2016. Mar; 17(1): 79–87. doi: 10.4142/jvs.2016.17.1.79. Epub 2016 Mar 22. PubMed PMID: 27051343; PubMed Central PMCID: PMC4808647.

103. Jensen D.M., Eklund S., Persson T., Ahlbom H., Stuart R., Barkun A.N., Kuipers E.J., Mössner J., Lau J.Y., Sung J.J., Kilhamn J., Lind T. Reassessment of Rebleeding Risk of Forrest IB (Oozing) Peptic Ulcer Bleeding in a Large International Randomized Trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2017. Mar; 112(3): 441–446. doi: 10.1038/ajg.2016.582. Epub 2017 Jan 17. PubMed PMID: 28094314; PubMed Central PMCID: PMC5612665.

104. Kane J.M., Costanzo J.A., Raikin S.M. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma for Incision Healing After Total Ankle Replacement Using the Agility Total Ankle Replacement System. *Foot Ankle Int.* 2016. Apr; 37(4): 373–7. doi: 10.1177/1071100715619681. Epub 2015 Nov 26. PubMed PMID: 26614769.

105. Kawaguchi K., Kurumi H., Takeda Y., Yashima K., Isomoto H. Management for non-variceal upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: the experience of a tertiary university hospital. *Ann. Transl. Med.* 2017. Apr; 5(8): 181. doi: 10.21037/atm.2017.03.103. PubMed PMID: 28616396; PubMed Central PMCID: PMC5464932.

106. Kemmochi M., Sasaki S., Takahashi M., Nishimura T., Aizawa C., Kikuchi J. The use of platelet-rich fibrin with platelet-rich plasma support meniscal repair surgery. *J. Orthop.* 2018. May 15; 15(2): 711–720. doi: 10.1016/j.jor.2018.05.006. eCollection 2018 Jun. PubMed PMID: 29881226; PubMed Central PMCID: PMC5990248.

107. Khodadoostan M., Karami-Horestani M., Shavakhi A., Sebghatollahi V. Endoscopic treatment for high-risk bleeding peptic ulcers: A randomized, controlled trial of epinephrine alone with epinephrine plus fresh frozen plasma. *J. Res. Med. Sci.* 2016. Dec 26; 21: 135. doi: 10.4103/1735-1995.196617. eCollection 2016. PubMed PMID: 28331521; PubMed Central PMCID: PMC5348822.

108. Kim J.H., Kim J.H., Chun J., Lee C., Im J.P., Kim J.S. Early versus late bedside endoscopy for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Korean J. Intern. Med.* 2018. Mar; 33(2): 304–312. doi: 10.3904/kjim.2016.182. Epub 2017 Mar 15. PubMed PMID: 28286937; PubMed Central PMCID: PMC5840595.

109. Kim J.S., Kim B.W., Park S.M., Shim K.N., Jeon S.W., Kim S.W., Lee Y.C., Moon H.S., Lee S.H., Jung W.T., Kim J.I., Kim K.O., Park J.J., Chung W.C., Kim J.H., Baik G.H., Oh J.H., Kim S.M., Kim H.S., Yang C.H., Jung J.T., Lim C.H., Song H.J., Kim Y.S., Kim G.H., Kim J.H., Chung J.I., Lee J.H., Choi M.H., Choi J.K. Factors Associated with Rebleeding in Patients with Peptic Ulcer Bleeding: Analysis of the Korean Peptic Ulcer Bleeding (K-PUB) Study. *Gut Liver.* 2018. May 15; 12(3): 271–277. doi: 10.5009/gnl17138. PubMed PMID: 29409302; PubMed Central PMCID: PMC5945258.

110. Kim J.S., Park S.M., Kim B.W. Endoscopic management of peptic ulcer bleeding. *Clin Endosc.* 2015. Mar; 48(2): 106–11. doi: 10.5946/ce.2015.48.2.106.

Epub 2015 Mar 27. PubMed PMID: 25844337; PubMed Central PMCID: PMC4381136.

111. Kim J.W., Jang J.Y., Lee C.K., Shim J.J., Chang Y.W. Comparison of hemostatic forceps with soft coagulation versus argon plasma coagulation for bleeding peptic ulcer--a randomized trial. *Endoscopy*. 2015. Aug; 47(8): 680–7. doi: 10.1055/s-0034-1391565. Epub 2015 Mar 2. PubMed PMID: 25730283.

112. Kim S.B., Lee S.H., Kim K.O., Jang B.I., Kim T.N., Jeon S.W., Kwon J.G., Kim E.Y., Jung J.T., Park K.S., Cho K.B., Kim E.S., Kim H.J., Park C.K., Park J.B., Yang C.H. Risk Factors Associated with Rebleeding in Patients with High Risk Peptic Ulcer Bleeding: Focusing on the Role of Second Look Endoscopy. *Dig Dis Sci*. 2016. Feb; 61(2): 517–22. doi: 10.1007/s10620-015-3846-y. Epub 2015 Aug 22. PubMed PMID: 26297133.

113. Kim S.H., Jung J.T., Kwon J.G., Kim E.Y., Lee D.W., Jeon S.W., Park K.S., Lee S.H., Park J.B., Ha C.Y., Park Y.S. Daegu-Gyeongbuk Gastrointestinal Study Group (DGSG). [Comparison between Endoscopic Therapy and Medical Therapy in Peptic Ulcer Patients with Adherent Clot: A Multicenter Prospective Observational Cohort Study]. *Korean J. Gastroenterol*. 2015. Aug; 66(2): 98–105. doi: 10.4166/kjg.2015.66.2.98. Korean. PubMed PMID: 26289243.

114. Küçük L., Günay H., Erbaş O., Küçük Ü., Atamaz F., Coşkunol E. Effects of platelet-rich plasma on nerve regeneration in a rat model. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2014. 48(4): 449–54. doi: 10.3944/AOTT.2014.13.0029. PubMed PMID: 25230270.

115. Kumar N.L., Travis A.C., Saltzman J.R. Initial management and timing of endoscopy in nonvariceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2016. Jul; 84(1): 10–7. doi: 10.1016/j.gie.2016.02.031. Epub 2016 Mar 2. Review. PubMed PMID: 26944336.

116. Kuo M.T., Yang S.C., Lu L.S., Hsu C.N., Kuo Y.H., Kuo C.H., Liang C.M., Kuo C.M., Wu C.K., Tai W.C., Chuah S.K. Predicting risk factors for rebleeding, infections, mortality following peptic ulcer bleeding in patients with cirrhosis and the impact of antibiotics prophylaxis at different clinical stages of the

disease. *BMC Gastroenterol.* 2015. May 20; 15: 61. doi: 10.1186/s12876-015-0289-z. PubMed PMID: 26268474; PubMed Central PMCID: PMC4533793.

117. Laine L. CLINICAL PRACTICE. Upper Gastrointestinal Bleeding Due to a Peptic Ulcer. *N. Engl. J. Med.* 2016. Jun 16; 374(24): 2367–76. doi: 10.1056/NEJMcp1514257. Review. PubMed PMID: 27305194.

118. Lanas A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 2017. Aug 5; 390(10094): 613–624. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7. Epub 2017 Feb 25. Review. PubMed PMID: 28242110.

119. Lau J.Y., Barkun A., Fan D.M., Kuipers E.J., Yang Y.S., Chan F.K. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet.* 2013. Jun 8; 381(9882): 2033–43. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60596-6. Review. PubMed PMID: 23746903.

120. Laursen S.B., Jørgensen H.S., Schaffalitzky de Muckadell O.B. Danish Society of Gastroenterology and Hepatology. National consensus on management of peptic ulcer bleeding in Denmark. 2014. *Dan Med J.* 2014. Nov; 61(11): B4969. PubMed PMID: 25370969.

121. Laursen S.B., Leontiadis G.I., Stanley A.J., Hallas J., Schaffalitzky de Muckadell O.B. The use of selective serotonin receptor inhibitors (SSRIs) is not associated with increased risk of endoscopy-refractory bleeding, rebleeding or mortality in peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017. Aug; 46(3): 355–363. doi: 10.1111/apt.14153. Epub 2017 May 23. PubMed PMID: 28543334.

122. Laursen S.B., Leontiadis G.I., Stanley A.J., Møller M.H., Hansen J.M., Schaffalitzky de Muckadell O.B. Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study. *Gastrointest Endosc.* 2017. May; 85(5): 936–944. e3. doi: 10.1016/j.gie.2016.08.049. Epub 2016 Sep 10. PubMed PMID: 27623102.

123. Laursen S.B. Risk Factors for Rebleeding in Peptic Ulcer Bleeding: A Second Look at Second-Look Endoscopy. *Dig Dis Sci.* 2016. Feb; 61(2): 332–3. PubMed PMID: 26462488.

124. Law J.X., Chowdhury S.R., Saim A.B., Idrus R.B.H. Platelet-rich plasma with keratinocytes and fibroblasts enhance healing of full-thickness wounds. *J. Tissue Viability*. 2017. Aug; 26(3): 208–215. doi: 10.1016/j.jtv.2017.05.003. Epub 2017. Jun 7. PubMed PMID: 28615133.

125. Lebedev N.V., Klimov A.E., Petukhov V.A. [Repeated endoscopic hemostasis as an alternative to surgical treatment of patients with gastroduodenal ulcerative bleeding]. *Khirurgiia (Mosk)*. 2016. (6): 52–56. doi: 10.17116/hirurgia2016652-56. Russian. PubMed PMID: 27296123.

126. Lee S.H., Jung J.T., Lee D.W., Ha C.Y., Park K.S., Lee S.H., Yang C.H., Park Y.S., Jeon S.W. Comparison on Endoscopic Hemoclip and Hemoclip Combination Therapy in Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding Patients Based on Clinical Practice Data: Is There Difference between Prospective Cohort Study and Randomized Study?. *Korean J. Gastroenterol*. 2015. Aug; 66(2): 85–91. doi: 10.4166/kjg.2015.66.2.85. Korean. PubMed PMID: 26289241.

127. Higashiyama M., Suzuki H., Watanabe C., Higashiyama M., Suzuki H., Watanabe C. Lethal hemorrhage from duodenal ulcer due to small pancreatic cancer. *Clin. J. Gastroenterol*. 2015. 8 (4): 236–9.

128. Stupin V.A., Baglaenko M.V., Kan V.I. Lethality after gastroduodenal ulcer bleeding. *Khirurgiia (Mosk)*. 2013. 5: 31–5.

129. Lin J. Platelet-rich plasma injection in the treatment of frozen shoulder: A randomized controlled trial with 6-month follow-up. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018. Aug; 56(8): 366–371. doi: 10.5414/CP203262. PubMed PMID: 29932415.

130. Lin X.H., Young S.H., Luo J.C., Peng Y.L., Chen P.H., Lin C.C., Chen W.M., Hou M.C., Lee F.Y. Risk Factors for Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Selective COX-2 Inhibitors: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Pain Med*. 2018. Feb 1; 19(2): 225–231. doi: 10.1093/pm/pnx097. PubMed PMID: 28460044.

131. Lipnitsky E.M., Alekberzade A.V., Gasanov M.R. The causes of recurrent ulcerative gastroduodenal bleeding. *Khirurgiia (Mosk)*. 2017. (3): 4–10. doi: 10.17116/hirurgia201734-10. Russian. PubMed PMID: 28374707.

132. Lu Y., Chen Y.I., Barkun A. Endoscopic management of acute peptic ulcer bleeding. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014. Dec; 43(4): 677–705. doi: 10.1016/j.gtc.2014.08.003. Epub 2014 Sep 16. PubMed PMID: 25440919.

133. Matlach R., Makovický P., Makovický P. Lethal cases of bleeding to the upper gastrointestinal tract. *Vnitr Lek.* Winter 2016. 62(12): 1028–1033. Czech. PubMed PMID: 28139133.

134. Merolla G., Dellabiancia F., Ricci A., Mussoni M.P., Nucci S., Zanolli G., Paladini P., Porcellini G. Arthroscopic Debridement Versus Platelet-Rich Plasma Injection: A Prospective, Randomized, Comparative Study of Chronic Lateral Epicondylitis With a Nearly 2-Year Follow-Up. *Arthroscopy.* 2017. Jul; 33(7): 1320–1329. doi: 10.1016/j.arthro.2017.02.009. Epub 2017 Apr 19. PubMed PMID: 28433443.

135. Moatshe G., Morris E.R., Cinque M.E., Pascual-Garrido C., Chahla J., Engebretsen L., Laprade R.F. Biological treatment of the knee with platelet-rich plasma or bone marrow aspirate concentrates. *Acta Orthop.* 2017. Dec; 88(6): 670–674. doi: 10.1080/17453674.2017.1368899. Epub 2017 Aug 23. Review. PubMed PMID: 28831830; PubMed Central PMCID: PMC5694813.

136. Moledina S.M., Komba E. Risk factors for mortality among patients admitted with upper gastrointestinal bleeding at a tertiary hospital: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2017. Dec 20; 17(1): 165. doi: 10.1186/s12876-017-0712-8. PubMed PMID: 29262794; PubMed Central PMCID: PMC5738843.

137. Mozharovsky V.V., Mutnyh A.G., Zhukov I.N., Mozharovsky K.V. Clinical evaluation of endoscopic hemostasis in patients with ulcerative gastroduodenal bleeding. *Khirurgiia (Mosk).* 2017. (1): 32–35. doi: 10.17116/hirurgia2017132-35. Russian. PubMed PMID: 28209951.

138. Navani A., Li G., Chrystal J. Platelet Rich Plasma in Musculoskeletal Pathology: A Necessary Rescue or a Lost Cause? *Pain Physician.* 2017. Mar; 20(3): E345–E356. Review. PubMed PMID: 28339434.

139. Nguyen P.A., Pham T.A.V. Effects of platelet-rich plasma on human gingival fibroblast proliferation and migration in vitro. *J. Appl. Oral. Sci.* 2018. Jul



10; 26: e20180077. doi: 10.1590/1678-7757-2018-0077. PubMed PMID: 29995149; PubMed Central PMCID: PMC6025888.

140. Oth O., Stene J.J., Glineur R., Vujovic A. Injection of PRP (Platelet-rich plasma) as a treatment for androgenetic alopecia: a systematic review of the literature. *Rev. Med. Brux.* 2018. May 30. doi: 10.30637/2018.17-056. [Epub ahead of print] Review. French. PubMed PMID: 29869472.

141. Pai A.K., Fox V.L. Gastrointestinal Bleeding and Management. *Pediatr Clin North Am.* 2017. Jun; 64(3): 543–561. doi: 10.1016/j.pcl.2017.01.014. Review. PubMed PMID: 28502437.

142. Park S.J., Park H., Lee Y.C., Choi C.H., Jeon T.J., Park J.C., Kim J.H., Youn Y.H., Kim Y.J., Kim J.H., Lee K.J., Lim S.G., Kim H., Bang B.W. Effect of scheduled second-look endoscopy on peptic ulcer bleeding: a prospective randomized multicenter trial. *Gastrointest Endosc.* 2018. Feb; 87(2): 457–465. doi: 10.1016/j.gie.2017.07.024. Epub 2017 Jul 20. PubMed PMID: 28735835.

143. Patel A.N., Selzman C.H., Kumpati G.S., McKellar S.H., Bull D.A. Evaluation of autologous platelet rich plasma for cardiac surgery: outcome analysis of 2000 patients. *J. Cardiothorac Surg.* 2016. Apr 12; 11(1): 62. doi: 10.1186/s13019-016-0452-9. PubMed PMID: 27068030; PubMed Central PMCID: PMC4828785.

144. Paterson K.L., Hunter D.J., Metcalf B.R., Eyles J., Duong V., Kazsa J., Wang Y., Buchbinder R., Cicuttini F., Forbes A., Harris A., Yu S.P., Wang B.H., Connell D., Linklater J., Bennell K.L. Efficacy of intra-articular injections of platelet-rich plasma as a symptom- and disease-modifying treatment for knee osteoarthritis - the RESTORE trial protocol. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018. Jul 28; 19(1): 272. doi: 10.1186/s12891-018-2205-5. PubMed PMID: 30055602; PubMed Central PMCID: PMC6064619.

145. Poddar U. Diagnostic and therapeutic approach to upper gastrointestinal bleeding. *Paediatr Int. Child Health.* 2018. Jul 30: 1–5. doi: 10.1080/20469047.2018.1500226. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30058470.

146. Quan S., Frolkis A., Milne K., Molodecky N., Yang H., Dixon E., Ball C.G., Myers R.P., Ghosh S., Hilsden R., van Zanten S.V., Kaplan G.G. Upper-gastrointestinal bleeding secondary to peptic ulcer disease: incidence and outcomes. *World J. Gastroenterol.* 2014. Dec 14; 20(46): 17568–77. doi: 10.3748/wjg.v20.i46.17568. PubMed PMID: 25516672; PubMed Central PMCID: PMC4265619.

147. Reinders Y., Felthaus O., Brockhoff G., Pohl F., Ahrens N., Prantl L., Haubner F. Impact of Platelet-Rich Plasma on Viability and Proliferation in Wound Healing Processes after External Radiation. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Aug 22; 18(8). pii: E1819. doi: 10.3390/ijms18081819. PubMed PMID: 28829358; PubMed Central PMCID: PMC5578205.

148. Rockey D.C., Hafemeister A.C., Reisch J.S. Acute on chronic gastrointestinal bleeding: a unique clinical entity. *J. Investig Med.* 2017. Jun; 65(5): 892–898. doi: 10.1136/jim-2017-000431. Epub 2017 Apr 21. PubMed PMID: 28433982.

149. Rossi L.A., Molina Rómoli A.R., Bertona Altieri B.A., Burgos Flor J.A., Scordo W.E., Elizondo C.M. Does platelet-rich plasma decrease time to return to sports in acute muscle tear? A randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017. Oct; 25(10): 3319–3325. doi: 10.1007/s00167-016-4129-7. Epub 2016 Apr 16. PubMed PMID: 27085364.

150. Roy A., Kim M., Hawes R., Varadarajulu S. The clinical and cost implications of failed endoscopic hemostasis in gastroduodenal ulcer bleeding. *United European Gastroenterol J.* 2017. Apr; 5(3): 359–364. doi: 10.1177/2050640616663570. Epub 2016 Aug 2. PubMed PMID: 28507747; PubMed Central PMCID: PMC5415211.

151. Salarinia R., Sadeghnia H.R., Alamdari D.H., Hoseini S.J., Mafinezhad A., Hosseini M. Platelet rich plasma: Effective treatment for repairing of spinal cord injury in rat. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2017. May; 51(3): 254–257. doi: 10.1016/j.aott.2017.02.009. Epub 2017 Apr 25. PubMed PMID: 28462801.

152. Samuel R., Bilal M., Tayyem O., Guturu P. Evaluation and management of Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dis Mon.* 2018. Jul; 64(7): 333–343. doi: 10.1016/j.disamonth.2018.02.003. Epub 2018 Mar 7. Review. PubMed PMID: 29525375.

153. Sánchez M., Anitua E., Delgado D., Sanchez P., Prado R., Orive G., Padilla S. Platelet-rich plasma, a source of autologous growth factors and biomimetic scaffold for peripheral nerve regeneration. *Expert Opin Biol Ther.* 2017. Feb; 17(2): 197–212. doi: 10.1080/14712598.2017.1259409. Epub 2016 Nov 28. Review. PubMed PMID: 27845852.

154. Sánchez M., Garate A., Delgado D., Padilla S. Platelet-rich plasma, an adjuvant biological therapy to assist peripheral nerve repair. *Neural Regen Res.* 2017. Jan; 12(1): 47–52. doi: 10.4103/1673-5374.198973. Review. Erratum in: *Neural Regen Res.* 2017 Mar;12 (3):338. PubMed PMID: 28250739; PubMed Central PMCID: PMC5319232.

155. Satoh K., Yoshino J., Akamatsu T., Itoh T., Kato M., Kamada T., Takagi A., Chiba T., Nomura S., Mizokami Y., Murakami K., Sakamoto C., Hiraishi H., Ichinose M., Uemura N., Goto H., Joh T., Miwa H., Sugano K., Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease. 2015. *J. Gastroenterol.* 2016. Mar; 51(3): 177–94. doi: 10.1007/s00535-016-1166-4. Epub 2016 Feb 15. PubMed PMID: 26879862.

156. Seneviratne S.A., Samarasekera D.N. Massive gastrointestinal haemorrhage from a duodenal diverticulum: a case report. *Cases J.* 2009. 2: 6710. doi: 10.4076/1757-1626-2-6710

157. Shahid M., Kundra R. Platelet-rich plasma (PRP) for knee disorders. *EFORT Open Rev.* 2017. Mar 13; 2(1): 28–34. doi: 10.1302/2058-5241.2.160004. eCollection 2017. Jan. Review. PubMed PMID: 28607768; PubMed Central PMCID: PMC5444079.

158. Sharma D.K., Kumar N., Lal H., Sahu B.K., Saikia S.S. Osteochondritis dissecans-Does platelet rich plasma really help. *J. Clin. Orthop. Trauma.* 2018.

Apr-Jun; 9(2): 153–156. doi: 10.1016/j.jcot.2017.09.020. Epub 2017 Sep 29. PubMed PMID: 29896019; PubMed Central PMCID: PMC5995159.

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

160. Sobko V. Healing of large chronic gastric ulcers that have a poor regeneration in case of local injection of platelet-rich plasma. *IASGO World Congress: Materials of congress.*, Lyon, France, 15–17 Nov 2017. Lyon, 2017. P. 166.

161. Świdnicka-Siergiejko A., Rosołowski M., Wróblewski E., Baniukiewicz A., Dąbrowski A. Comparison of the efficacy of two combined therapies for peptic ulcer bleeding: adrenaline injection plus haemoclipping versus adrenaline injection followed by bipolar electrocoagulation. *Prz Gastroenterol.* 2014. 9(6): 354–60. doi: 10.5114/pg.2014.47898. Epub 2014 Dec 30. PubMed PMID: 25653731; PubMed Central PMCID: PMC4300351.

162. Szura M., Pasternak A. Upper non-variceal gastrointestinal bleeding - review the effectiveness of endoscopic hemostasis methods. *World J Gastrointest Endosc.* 2015. Sep 25; 7(13): 1088–95. doi: 10.4253/wjge.v7.i13.1088. Review. PubMed PMID: 26421105; PubMed Central PMCID: PMC4580950.

163. Villanueva B.C., Colomo A., Bosch A. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal. *The New England J. of Medicine.* 2013. 368: 11–21.

164. Troland D., Stanley A. Endotherapy of Peptic Ulcer Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2018. Jul; 28(3): 277–289. doi: 10.1016/j.giec.2018.02.002. Review. PubMed PMID: 29933775.

165. Ubilla D., Ananías J., Ortiz-Muñoz L., Irarrázaval S. Is platelet-rich plasma effective for osteoarthritis? *Medwave.* 2018. Jun 25; 18(3): e7215. doi: 10.5867/medwave.2018.03.7216. Spanish, English. PubMed PMID: 29958266.

166. Usenko O., Petrushenko V., Sobko V. Healing of Chronic Gastric Ulcers That Have a Poor Regeneration in Case of Local Injection of Platelet-Rich Plasma.

Digestive Surgery. 2016. 33(1): 19.

167. Usenko O.Y., Radyoha Y.V., Grebeniuk D.I., Stukan O.K. Combination of cells technologies and minsiinvasive surgery in the treatment of chronic gastric ulcer. *Klin Khir.* 2015. Oct. (10): 25–8. Ukrainian. PubMed PMID: 26946654.

168. Venter N.G., Marques R.G., Santos J.S., Monte-Alto-Costa A. Use of platelet-rich plasma in deep second- and third-degree burns. *Burns.* 2016. Jun; 42(4): 807–14. doi: 10.1016/j.burns.2016.01.002. Epub 2016 Jan 25. PubMed PMID: 26822695.

169. Viviane A., Alan B. Estimates of costs of hospital stay for variceal and non-variceal upper gastrointestinal bleeding in the United States. *Value Health.* 2008. 1: 1–3.

170. Waddell K.M., Stanley A.J., Morris A.J.. Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: where are we in 2017? *Frontline Gastroenterol.* 2017. Apr; 8(2): 94–97. doi: 10.1136/flgastro-2016-100791. Epub 2017 Feb 10. PubMed PMID: 28839892; PubMed Central PMCID: PMC5369448.

171. Wallace J.L., Dickey M., McKnight W., Dudar G.K. Platelets accelerate gastric ulcer healing through presentation of vascular endothelial growth factor. *Br J. Pharmacol.* 2006. Jun; 148(3): 274–8. PubMed PMID: 16565732; PubMed Central PMCID: PMC1751560.

172. Walsh M.R., Nelson B.J., Braman J.P., Yonke B., Obermeier M., Raja A., Reams M. Platelet-rich plasma in fibrin matrix to augment rotator cuff repair: a prospective, single-blinded, randomized study with 2-year follow-up. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2018. Jul 9. pii: S1058-2746(18)30331-8. doi: 10.1016/j.jse.2018.05.003. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29996980.

173. Wang H.M., Tsai W.L., Yu H.C., Chan H.H., Chen W.C., Lin K.H., Tsai T.J., Kao S.S., Sun W.C., Hsu P.I. Improvement of Short-Term Outcomes for High-Risk Bleeding Peptic Ulcers With Addition of Argon Plasma Coagulation Following Endoscopic Injection Therapy: A Randomized Controlled Trial. *Medicine (Baltimore).* 2015. Aug; 94(32): e1343. doi: 10.1097/MD.

0000000000001343. PubMed PMID: 26266385; PubMed Central PMCID: PMC4616719.

174. Wang J., Cui Y., Wang J., Chen B., He Y., Chen M. [Clinical epidemiological characteristics and change trend of upper gastrointestinal bleeding over the past 15 years]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2017. Apr 25; 20(4): 425–431. Chinese. PubMed PMID: 28440524.

175. Wong S.H., Sung J.J. Management of Patients with Rebleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015 Jul; 25(3): 569–81. doi: 10.1016/j.giec.2015.02.007. Review. PubMed PMID: 26142039.

176. Wróbel-Dudzińska D., Alio J., Rodriguez A., Suchodoła-Ratajewicz E., Kosior-Jarecka E., Rymgayłło-Jankowska B., Ćwiklińska-Haszcz A., Żarnowski T. Clinical Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Neurotrophic Corneal Ulcer. *J. Ophthalmol*. 2018. Jun 20; 2018: 3538764. doi: 10.1155/2018/3538764. eCollection 2018. PubMed PMID: 30026985; PubMed Central PMCID: PMC6031214.

177. Xiao X., Lau J.Y. Over-the-scope clip treatment of refractory peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2016. Feb; 83(2): 458–9. doi: 10.1016/j.gie.2015.05.040. PubMed PMID: 26773640.

178. Yamasaki Y., Takenaka R., Nunoue T., Kono Y., Takemoto K., Taira A., Tsugeno H., Fujiki S. Monopolar soft-mode coagulation using hemostatic forceps for peptic ulcer bleeding. *Hepatogastroenterology*. 2014. Nov-Dec; 61(136): 2272–6. PubMed PMID: 25699366.

179. Yang E.H., Cheng H.C., Wu C.T., Chen W.Y., Lin M.Y., Sheu B.S. Peptic ulcer bleeding patients with Rockall scores  $\geq 6$  are at risk of long-term ulcer rebleeding: A 3.5-year prospective longitudinal study. *J. Gastroenterol Hepatol*. 2018. Jan; 33(1): 156–163. doi: 10.1111/jgh.13822. PubMed PMID: 28497645.

180. Yang S.C., Hsu C.N., Liang C.M., Tai W.C., Wu C.K., Shih C.W., Ku M.K., Yuan L.T., Wang J.W., Tseng K.L., Hung T.H., Nguang S.H., Hsu P.I., Wu D.C., Chuah S.K. Risk of Rebleeding and Mortality in Cirrhotic Patients with Peptic Ulcer Bleeding: A 12-Year Nationwide Cohort Study. *PLoS One*. 2017. Jan

12; 12(1): e0168918. doi: 10.1371/journal.pone.0168918. eCollection 2017. PubMed PMID: 28081567; PubMed Central PMCID: PMC5233423.

181. Yi. Jiang, Ya. Li, H. Xu Risk Factors for upper gastrointestinal bleeding requiring hospitalization. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2016. 9 (2): 4539–4544.

182. Zhang M., Park G., Zhou B., Luo D. Applications and efficacy of platelet-rich plasma in dermatology: A clinical review. *J. Cosmet. Dermatol.* 2018. Jul 25. doi: 10.1111/jocd.12673. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 30047234.

183. Zuo Y., Wang S., Cui X., Lv H. Therapeutic Endoscopy in Combination with Quadruple Therapy in Treating Bleeding Caused by Gastric Ulcer. *Pak J. Med. Sci.* 2018. Jan-Feb; 34(1): 10–14. doi: 10.12669/pjms.341.13418. PubMed PMID: 29643870; PubMed Central PMCID: PMC5856990.

184. Fukui T., Ishizaka N., Rajagopalan S. P22phox mRNA expression and NADPH oxidase activity are increased in aortas from hypertensive rats. *Circ. Res.* 1997. 80(1): 45–51.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ****Статті у наукових фахових виданнях України:**

1. Усенко Ю. О., Петрушенко В. В., **Собко В. С.**, Радьога Я. В., Гребенюк Д. І. Загоєння хронічних виразок шлунку, що погано регенерують, в умовах локальної аутотрансплантації плазми збагаченої тромбоцитами. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2016. Т. 20. № 1. Ч. 2. С. 188–192. *(Здобувач приймав участь у проведенні експерименту)*.
2. Петрушенко В. В., Гребенюк Д. І., **Собко В. С.** Оцінка гемостатичного ефекту розробленого способу ендоскопічної реparatorно-гемостатичної ін'єкційної терапії шлунково-кишкових кровотеч. Biomedical and biosocial anthropology. 2016. №27. С. 88–91. *(Здобувач проводив експеримент та подальшу статистичну обробку отриманих результатів)*.
3. Петрушенко В. В., Білощицький В. Ф., Коваль В. М., **Собко В. С.**, Гребенюк Д. І., Радьога Я. В. Оцінка ефективності ендоскопічного гемостазу у пацієнтів із геморагічним шоком на тлі виразкових гостро-дуоденальних кровотеч. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017. № 1, Ч. 1. (Т. 21). С. 152–155. *(Здобувач проводив підбір пацієнтів та подальшу статистичну обробку отриманих результатів)*.
4. Петрушенко В. В., Білощицький В. Ф., Коваль В. М., **Собко В. С.**, Гребенюк Д. І., Радьога Я. В. Порівняння ефективності різних тактик лікування пацієнтів із високим ризиком рецидиву гастро-дуоденальних кровотеч виразкового генезу. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017. № 2. (Т. 21). С. 448–450. *(Здобувач проводив підбір пацієнтів, приймав участь у лікуванні пацієнтів та проводив подальшу статистичну обробку отриманих результатів)*.
5. Петрушенко В. В., Гребенюк Д. І., Радьога Я. В., **Собко В. С.**, Таран І. В. Експериментальна оцінка ефективності локальної клітинної аутотрансплантації у лікуванні хронічних виразок шлунку в умовах геморагічного шоку. Сучасні медичні технології. 2017. №4 (35). С. 70–73.



*(Здобувач проводив експеримент та подальшу статистичну обробку отриманих результатів).*

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

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

**Стаття у науковому виданні іншої держави**

7. Usenko O., Petrushenko V., Radoha Y., Grebeniuk D., Taran I., **Sobko V.** Healing of Chronic Gastric Ulcers That Have a Poor Regeneration in Case of Local Injection of Platelet-Rich Plasma. Digestive Surgery. 2016. Vol. 33. Suppl. 1. P. 19. *(Здобувач проводив підбір пацієнтів та подальшу статистичну обробку отриманих результатів).*

**Тези наукових доповідей:**

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

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

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

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

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

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

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

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

16. Собко В. С. Ефективність ендоскопічного гемостазу при гастродуоденальних кровотечах виразкового генезу, що супроводжуються геморагічним шоком. Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія: X симпозиуму, м. Коблево, 13–14 вересня 2018 року: тези доповіді. Коблево, 2018. С. 42–43.

**Патент:**

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

## ВПРОВАДЖЕННЯ



«Затверджую»

Головний лікар  
Вінницької обласної клінічної  
лікарні імені М. І. Пирогова

Жупанов О.Б.

«01» листопада 2018 року

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Наукова пропозиція для впровадження: Спосіб ендоскопічної репаративно-гемостатичної терапії шляхом ендоскопічного ін'єкційного введення в періульцелярну ділянку плазми, збагаченої тромбоцитами, у пацієнтів з геморагічним шоком на тлі виразкових гастро-дуоденальних кровотеч.
- Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова; Україна, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова; Україна, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 46; Петрушенко В.В., Радьога Я.В., Собко В.С., Гребенюк Д.І.
- Джерело інформації про пропозицію: Патент на корисну модель № 114893 Україна, МПК G01N 33/50, A61B 17/00. Спосіб ендоскопічної реparatorно-гемостатичної ін'єкційної терапії шлунково-кишкових кровотеч. власник Петрушенко В. В., Гребенюк Д. І., Собко В. С., Радьога Я. В., Таран І. В. Заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. № и 2016 09959; заявлено 29.09.2016; опубліковано 27.03.2017; Бюл. № 6.
- Впроваджено: Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова, клінічний високоспеціалізований хірургічний центр з малоінвазивними технологіями.
- Терміни впровадження: вересень – жовтень 2018 року.
- Загальна кількість спостережень: 8.
- Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження:

Результат	За даними	
	Розробника	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний	Позитивний	Позитивний

Негативний Сумнівний		
-------------------------	--	--

8. Зауваження, пропозиції: Оскільки використання розробленого способу ендоскопічної репаративно-гемостатичної ін'єкційної терапії пацієнтів з геморагічним шоком на тлі виразкових гастро-дуоденальних кровотеч дає змогу покращити результати лікування, його впровадження є виправданим.

Відповідальний за впровадження -  
асистент кафедри ендоскопічної  
та серцево-судинної хірургії



Собко В. С.

Завідуючий клінічним високоспеціалізованим  
хірургічним центром  
з малоінвазивними технологіями



Білощицький В.Ф.

«Затверджую»



Головний лікар  
Вінницької обласної клінічної  
лікарні імені М. І. Пирогова

Жупанов О.Б.

2018 року

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Наукова пропозиція для впровадження: Спосіб ендоскопічної репаративно-гемостатичної терапії шляхом ендоскопічного ін'єкційного введення в періульцелярну ділянку плазми, збагаченої тромбоцитами, у пацієнтів з геморагічним шоком на тлі виразкових гастро-дуоденальних кровотеч.
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова; Україна, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; Вінницький обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова; Україна, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 46; Петрушенко В.В., Радьога Я.В., Собко В.С., Гребенюк Д.І.
3. Джерело інформації про пропозицію: Патент на корисну модель № 114893 Україна, МПК G01N 33/50, A61B 17/00. Спосіб ендоскопічної реparatorно-гемостатичної ін'єкційної терапії шлунково-кишкових кровотеч. власник Петрушенко В. В., Гребенюк Д. І., Собко В. С., Радьога Я. В., Таран І. В. Заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. № у 2016 09959; заявлено 29.09.2016; опубліковано 27.03.2017; Бюл. № 6.
4. Впроваджено: Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова, центр високоспеціалізованої ендоскопічної діагностики та лікування.
5. Терміни впровадження: вересень – жовтень 2018 року.
6. Загальна кількість спостережень: 8.
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження:

Результат	За даними	
	Розробника	Установи, яка проводила впровадження
Позитивний	Позитивний	Позитивний
Негативний		

Сумнівний		
-----------	--	--

**8. Зауваження, пропозиції:** Оскільки використання розробленого способу ендоскопічної репаративно-гемостатичної ін'єкційної терапії пацієнтів з геморагічним шоком на тлі виразкових гастро-дуоденальних кровотеч дає змогу покращити результати лікування, його впровадження є виправданим.

Відповідальний за впровадження -  
асистент кафедри ендоскопічної  
та серцево-судинної хірургії



Собко В. С.

Завідуючий центром високоспеціалізованої  
ендоскопічної діагностики та лікування, к. мед. н.



Радьога Я. В.

## Карта реєстрації клінічних даних пацієнта № \_\_\_\_\_

## 1. Паспортна частина.

№ МКСХ: \_\_\_\_\_ Стать:  жін. (1)  чол. (2) Вік, років: \_\_\_\_\_Відділення ВОКЛ, в якому лікувався пацієнт:  хірургічне (1)  реанімаційне (2)

Дати: Госпіталізації: . .201 . . Випуски: . .201 . . Смерті: . .201 . .

Клінічний діагноз:Основний:

- |   |   |   |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Гостра виразка (1) | <input type="checkbox"/> кардіального або               | <input type="checkbox"/> цибулини ДПК (6)     |
| <input type="checkbox"/> Виразка (2)        | субкардіального відділу                                 | <input type="checkbox"/> позацибулини ділянки |
| <input type="checkbox"/> Виразка анастомозу | шлунка (1)  | ДПК (7)                                       |
| (3)   | <input type="checkbox"/> тіла шлунка (2)                |   |
|   | <input type="checkbox"/> кута шлунка (3)                |   |
|   | <input type="checkbox"/> антрального відділу шлунка (4) |   |
|   | <input type="checkbox"/> пілоричного каналу шлунка (5)  |   |

Ускладнення:

- |                             |                                     |                                       |                                     |   |
|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---|
| Кровотеча рецидивна         | <input type="checkbox"/> так (1)    | <input type="checkbox"/> ні (2)       |                                     |   |
| Крововтрата, ст.. важкості: | <input type="checkbox"/> легкий (1) | <input type="checkbox"/> середній (2) | <input type="checkbox"/> важкий (3) | <input type="checkbox"/> вкрай важкий (4) |
| Геморагічний шок            | I ст. (1)                           | II ст. (2)                            | III ст. (3)                         | IV ст. (4)                                |

Супутній:

- |   |  |  |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Ожиріння (1)           | <input type="checkbox"/> ЦД 1 тип (5)      | <input type="checkbox"/> Хронічний панкреатит (9)        |
| <input type="checkbox"/> ІХС. Кардіосклероз (2) | <input type="checkbox"/> ЦД 2 тип (6)      | <input type="checkbox"/> Захворювання нирок (10)         |
| <input type="checkbox"/> Гіпертонічна хвороба   | <input type="checkbox"/> Лейкоз (7)        | <input type="checkbox"/> Метаболічна кардіоміопатія (11) |
| (3)   | <input type="checkbox"/> Цироз печінки (8) | <input type="checkbox"/> Порушення ритму серця (12)      |
| <input type="checkbox"/> ХОЗЛ (4)               |  |  |
| <input type="checkbox"/> Інший:                 |  |  |

## 2. Анамнез захворювання.

Тривалість догоспітального етапу, годин:  < 6 (1)  6 – 24 (2)  24 – 72 (3)  
 72 – 120 (4)  > 120 (5)Виразковий анамнез, років:  немає (зі слів хворого) (1)  < 1 (2)  1 – 3 (3)  3 – 5 (4)  
 5 – 10 (5)  > 10 (6)Звернення з приводу виразкової кровотечі:  вперше (1)  повторно (2), \_\_\_\_\_ разів.Операції з приводу виразки в анамнезі:  так (1)  ні (2)

## 3. Клінічна картина.

Рецидив:  так (1)  ні (2)Рецидив після гемостазу, годин:  < 24 (1)  24 – 72 (2)  > 72 (3)Клінічні дані

Загальна слабкість: так (1) ні (2) при рецидиві \_\_\_\_\_

Запаморочення: так (1) ні (2) при рецидиві \_\_\_\_\_

Нудота: так (1) ні (2) при рецидиві \_\_\_\_\_

Блювання свіжою кров'ю: так (1) ні (2) при рецидиві \_\_\_\_\_

Блювання "кавовою гущею": так (1) ні (2) при рецидиві \_\_\_\_\_

Мелена: так (1) ні (2) при рецидиві \_\_\_\_\_

Частота серцевих скорочень, уд./хв. \_\_\_\_\_ при рецидиві \_\_\_\_\_

Частота дихання, /хв. \_\_\_\_\_ при рецидиві \_\_\_\_\_

Артеріальний тиск, мм.рт.ст. \_\_\_\_\_ при рецидиві \_\_\_\_\_

Лабораторні показники

Гематокрит, % \_\_\_\_\_ при рецидиві \_\_\_\_\_

Гемоглобін, г/л \_\_\_\_\_ при рецидиві \_\_\_\_\_

Еритроцити,  $\times 10^{12}/л$  \_\_\_\_\_ при рецидиві \_\_\_\_\_

Кольоровий показник \_\_\_\_\_ при рецидиві \_\_\_\_\_

Протромбіновий індекс, % \_\_\_\_\_ при рецидиві \_\_\_\_\_

Фібриноген, г/л \_\_\_\_\_ при рецидиві \_\_\_\_\_

Сечовина, ммоль/л \_\_\_\_\_ при рецидиві \_\_\_\_\_

Ендоскопічна картина



**ЕГДС:** так (1) ні (2)  
**Контроль ЕГДС:** так (1), через \_\_\_\_ год. ні (2)

**Локалізація виразки:**

**Шлунок**

**Кардія та субкардія:** Передня стінка (1), Задня стінка (2), Мала крив (3), Велика крив (4)

**Тіло:** Передня стінка (5), Задня стінка (6), Мала кривизна (7), Велика кривизна (8)

**Кут:** Передня стінка (9), Задня стінка (10), Мала кривизна (11), Велика кривизна (12)

**Антральний відділ:** Передня стінка (13), Задня стінка (14), Мала крив (15), Велика крив (16)

**Пілоричний канал:** Передня стінка (17), Задня стінка (18), Верхня стінка (19), Нижня стінка (20)

**Дванадцятипала кишка**

**Передня стінка цибулини (21), Задня стінка цибулини (22), Верхня стінка цибулини (23),**

**Нижня стінка цибулини (24), Постбульбарні виразки (25),**

**Гастроєюнальна виразка (виразка анастомозу) (26)**

**Розміри, см.**

**невелика (менше 0,5 см) (1)**

**середня (0,5 – 1 см) (2)**

**велика (1,1 – 3 см) (3)**

**гігантська (більше 3 см) (4)**

**Стан гемостазу за Forrest:**

**F1a (1) F1b (2) F1x (3) F2a (4) F2b (5) F2c (6) F3 (7)**

#### 4. Проведене лікування

**Антисекреторна терапія**

**ІПП (1)**

**ІПП + Гастроцепін (2)**

**Гастроцепін (3)**

Інгібітори протонної помпи: Омепразол, 80 мг/добу так (1) ні (2)

Пантопразол, 80 мг/добу так (1) ні (2)

H<sub>2</sub>-гістаміноблокатори Фамотидин, 40 мг/добу так (1) ні (2)

Препарати соматостатину Октреотид, 0,2 мг/добу так (1) ні (2)

M-холіноблокатори Гастроцепін 10мг, 2 р/д так (1) ні (2)

**Розпочата:** до первинної ЕГДС (1) після первинної ЕГДС (2)

**Рецидив кровотечі на тлі консервативної терапії** так (1), через \_\_\_\_ год. ні (2)

**Ендоскопічний гемостаз**

**Проводився:** так (1) ні (2)

Ін'єкційна терапія (1)

Аргоно-плазмена коагуляція (2)

Ін'єкційна терапія + Аргоно-плазмена коагуляція (3)

Кліпування судини (4)

**Рецидив після ендоскопічного гемостазу** так (1), через \_\_\_\_ год. ні (2)

**Хірургічне лікування**

**Проводилося:** так (1) ні (2)

**Час проведення:** 1 доба (1), 2 доба (2), 3 доба (3), 4 доба (4), 5 доба (5), пізніше 5 доби (6)

Секторальна резекція шлунку (1)

Висічення виразки. Пілоропластика (2)

Резекція гастроєюноанастомозу з реконструкцією за Roux (3)

Екстериоризація виразки (4)

Мостовидна резекція дванадцятипалої кишки. Дуоденопластика (5)

Резекція шлунку за Billroth-I (6)

**Наявність ускладнення оперативного лікування:** так (1) ні (2)

**Рецидив після хірургічного лікування** так (1), через \_\_\_\_ год. ні (2)

**Тривалість перебування в стаціонарі** \_\_\_\_ діб.

**Результат лікування:**  одужання (1)  покращення (2)  погіршення (3)  без змін (4)  смерть (5)