

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

**ТРОФІМОВ МИКОЛА ВОЛОДИМИРОВИЧ**

УДК 616.33–005.1–036–089–092.9

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО–КЛІНІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ  
МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ВИРАЗКОВИМИ  
КРОВОТЕЧАМИ З ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО–  
КИШКОВОГО ТРАКТУ**

**14.01.03 – хірургія**

**Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук**

**Київ – 2016**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

**Науковий консультант:** доктор медичних наук професор

**Кришень Валерій Павлович,**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

кафедра загальної хірургії, професор.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук професор

**Тутченко Микола Іванович,**

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

МОЗ України, кафедра хірургії стоматологічного факультету,

завідувач.

доктор медичних наук професор

**Бойко Валерій Володимирович,**

ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т.

Зайцева» НАМН України, директор

доктор медичних наук професор

**Шуляренко Володимир Адамович,**

Національна медична академія післядипломної

освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України,

кафедра хірургії та проктології, професор.

Захист відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 р. об \_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 при ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України (03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України (03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30).

Автореферат розісланий «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук



Литвиненко О.М.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Проблема лікування виразки шлунка та дванадцятипалої кишки є актуальною в системі охорони здоров'я вже понад 150 років. Так, за даними МОЗ України, найбільше зростання випадків виразкової кровотечі в нашій країні відбувається за останні 5 років: 2009 – 21672 випадки, 2010 – 21261 пацієнт, 2012 – 21912 хворий. Дійсно, спостерігається зниження загальної кількості оперативних втручань при кровоточивій виразці шлунка та ДПК, але це насамперед стосується планових оперативних втручань для лікування цієї патології, а частка операцій для зупинки виразкової кровотечі, незважаючи на значний прогрес в розвитку ендоскопічних та фармакологічних технологій, залишається сталою навіть у розвинутих країнах світу. За даними цілого ряду зарубіжних і вітчизняних авторів, спостерігається зміна нозологічних форм при кровотечах із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту – витіснення інших захворювань за рахунок зростання виразкових кровотеч з  $50,5 \pm 7,2\%$  до  $63,7 \pm 8,4\%$  випадків. населення. Загалом по Україні цей показник становить 4,7 на 10000 населення. Неприятливим фактором в перебігу ШКК виразкового генезу є старіння населення і збільшення його середнього віку на  $7,2 \pm 1,8$  років в останнє десятиліття (П. Д. Фомін та співавт., 2014; М. М. Милиця та співавт., 2014; В. П. Кришень та співавт., 2014; М.В. Трофімов та співавт., 2015; А. N. Barkun та співавт., 2015).

Найпоширенішим захворюванням у структурі фонових захворюваності є патологія серцево-судинної системи, яка, за даними багатьох вчених, складає до 90% випадків. Артеріальна гіпертензія виявлена в переважній більшості пацієнтів, ішемічна хвороба серця – у 76% випадків. Цукровий діабет виявлений у 21% спостережень. Загальна летальність у цій групі хворих складає до 37%, а післопреаційна доходить до 43%. Цей факт можна пояснити тим, що артеріальна гіпертензія значно обтяжує перебіг виразкової кровотечі, так як призводить до значного збільшення ступеня крововтрати завдяки постійному високому артеріальному тиску. При коморбідному стані цукрового діабету розвиток ШКК в 87% випадків обтяжується розвитком кетоацидозу, що призводить до порушень коагуляційних властивостей крові, пригнічення репаративних процесів у зоні виразки, а при виникненні рецидивної кровотечі завжди відбувається декомпенсація діабету (В.В. Ганжий та співавт., 2010; В.О. Шапринський та співавт., 2012; )

У вчених немає спільної позиції щодо характеру морфологічних змін слизової оболонки періульцерозної зони, особливо при виникненні рецидивної кровотечі. Локальний кровообіг в ділянці джерела кровотечі досліджували численні автори (Л. Я. Ковальчук та співавт., 2009; П. Г. Кондратенко та співавт., 2009), проте, спільної думки щодо його зв'язку з морфологічними та клініко–ендоскопічними змінами при виникненні рецидивної кровотечі немає. Автори лише констатували збільшення

локального кровонаповнення, проте, його причини і патогенез не з'ясовані. Характерними були порушення судинної проникності у вигляді багаточисленних крововиливів у слизовому та підслизовому шарах та зоні фібриноїдного некрозу. Гіперплазія інтими артерій, фіброз м'язового шару судин із облітерацією просвіту, паретичне розширення судин із формуванням еритроцитарно-фібринових тромбів. Ураження нервової тканини проявлялося у вигляді невроматозних розростань із дегенеративними змінами та периневритом, які у випадках виразкової хвороби шлунка були інтенсивнішими та мали генералізований характер. Головними ознаками розвитку рецидивної кровотечі для кровоточивих виразок ДПК була виражена лімфоїдна інфільтрація периульцерозної ділянки з розвитком атрофічного дуоденіту та гіперплазією бруннерівських залоз у 86% пацієнтів (І. Я. Дзюбановський та співавт., 2010). За даними вітчизняних і зарубіжних вчених, провідну роль у процесі регуляції тонусу судин відіграє молекула оксиду азоту, що продукується за участю ферменту NO-синтази (Г. В. Дзяк та співавт., 2011; М. Westphal та співавт., 2008; М. Lange та співавт., 2011; G. Farrugia та співавт., 2014). Згідно з даними провідних учених, одним із факторів виразкоутворення є підвищена активність і-NOS в слизовій шлунка. При цьому відбувається гіперемія слизової оболонки, стимуляція секреції обкладними клітинами соляної кислоти і, як наслідок, утворення виразки. Про виражену активність індукцйбельної NO-синтази при активній фазі хронічного гастриту та зниженні її активності при ремісії захворювання свідчать багаточисленні публікації як вітчизняних, так і зарубіжних авторів (Л. І. Аруїн та співавт., 2009, К. Berger та співавт., 2007; К. J. Lee та співавт., 2010; М. Ruge та співавт., 2010). Проте, даних про метаболізм оксиду азоту в організмі хворих при виразковій шлунково-кишковій кровотечі, а особливо його вплив на частоту виникнення рецидивної кровотечі, в доступній літературі не знайдено.

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

У наукових працях останніх років відсутній комплексний аналіз основних показників ендокринної системи при розвитку ШКК: функціонального стану симпато-адреналової системи (катехоламінів та їх метаболітів) і, що найголовніше, гормонів дифузної ендокринної системи верхніх відділів травного тракту, головним з яких є серотонін. У літературі, що була нами проаналізована, є ціла низка публікацій щодо динаміки рівня серотоніну та катехоламінів в патогенезі виразкової хвороби шлунка та ДПК. За цими даними, при агресивному перебігу виразкової хвороби спостерігається значне підвищення рівня серотоніну та гістаміну сироватки

крові (в 2-3 рази вище за фізіологічні значення). Відомо, що активність індуцибельної NO-синтази також підтримується низкою гормонів, в тому числі і гормонами гастродуоденальної ділянки: ацетилхоліном, брадикініном, серотоніном, глутаматом. Під їх впливом відбувається збільшення продукції оксиду азоту до пікомоль (пкмоль) і, навіть, до наномоль (нмоль) за дуже короткий час (декілька хвилин) (Н. Matsui та співавт., 2008; W. W. Radomski та співавт., 2008; M. J. Palmer та співавт., 2007). Разом із тим, роль серотоніну в патогенезі ульцерогенезу досліджена недостатньо, а при ускладненні виразкової хвороби кровотечею нами були виявлені лише поодинокі публікації. Цей факт можна пояснити тим, що аналіз механізмів дії даного гормону дуже ускладнений багатofакторністю регуляції синтезу та секреції серотоніну, широким спектром клітин-мішеней та численними рецепторами, тісним зв'язком із системою згортання крові та реалізацією гострої запальної відповіді організму на ушкодження.

Для загального розуміння патогенезу виразкової кровотечі необхідно усвідомлювати роль стресових гормонів – катехоламінів – та їх вплив на перебіг захворювання. Катехоламіни – це катаболічні гормони, що впливають на всі види метаболізму. Під їх впливом відбувається підвищення вмісту глюкози в крові, посилюється тканинний метаболізм – активується глюконеогенез, гліколіз, ліполіз, пригнічується утворення глікогену. Адреналін збуджує ділянку гіпоталамуса, що відповідає за синтез кортикотропін-релізінг гормону, активуючи гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему та синтез адренкортикотропного гормону. Катехоламіни, насамперед адреналін, викликають виражену протиалергійну та протизапальну дію, гальмують вивільнення гістаміну, серотоніну, кінінів, простагландинів, лейкотрієнів та інших медіаторів алергії з тучних клітин. (D. Nikolls та співавт., 2008; C. Guanglin та співавт., 2007; P. Fuks та співавт., 2008;.) Але відомості щодо цих показників при розвитку виразкової кровотечі, особливо рецидиву кровотечі, і в комплексі з даними щодо метаболізму оксиду азоту та активності і-NOS периульцерозної ділянки, характеру її мікробного обсіменіння в доступній нам літературі відсутні. Є поодинокі дані щодо динаміки катехоламінів сироватки крові саме при гострих гастродуоденальних кровотечах виразкового генезу (В.В. Бойко та співавт., 2007; В. Nohe та співавт., 2011 ). Авторами встановлений кореляційний зв'язок між динамікою рівня катехоламінів та перебігом виразкової кровотечі: зі збільшенням ступеня крововтрати спостерігається зростання рівня катехоламінів як реакції організму на крововтрату, і при зростанні рівня адреналіну при середній та великій крововтраті з  $8 \pm 1,3$  нмоль/л до  $39,2 \pm 12,3$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ) можна прогнозувати виникнення рецидиву кровотечі в 85,7% випадках [263,264]. Але в доступній нам літературі даних щодо кореляції між динамікою катехоламінів та рівнем активності індуцибельної NO-синтази периульцерозної ділянки слизової оболонки, динамікою серотоніну, оксиду азоту сироватки крові знайдено не було.

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

У доступній літературі представлені численні дослідження, присвячені застосуванню патогенетично обґрунтованої лікувальної тактики у хворих за виразкової кровотечі (Б. О. Матвійчук та співавт., 2012; М. І. Тутченко та співавт., 2012; В. В. Бойко та співавт., 2012; В. І. Десятерик та співавт., 2012; В. П. Андрющенко та співавт., 2014; L. Cipolletta та співавт., 2013; J. Beyer–Westendorf та співавт., 2013), проте, єдиного алгоритму лікування цього грізного ускладнення немає. Автори пропонують різні комплекси консервативних заходів, методи ендоскопічного припинення кровотечі, послідовність їх застосування, обґрунтування показань до виконання оперативного втручання та його обсягу з приводу виразкової кровотечі. Більшість авторів наголошують на необхідності досягнення стійкого гемостазу, створення умов для недопущення рецидиву кровотечі, проте, єдиного універсального ефективного й безпечного методу здійснення ендоскопічного гемостазу та попередження виникнення рецидиву кровотечі немає. Обґрунтування показань щодо виду і методу оперативного втручання різні хірурги трактують неоднаково, особливо у пацієнтів похилого і старечого віку за обтяженого перебігу захворювання тяжкими супутніми захворюваннями. Провідну роль у хірургічному лікуванні виразкової кровотечі відіграють органощадні та органозберігальні операції, оскільки резекційні втручання характеризуються травматичністю та значною частотою ускладнень (В. А. Шуляренко та співавт., 2011; Я. С. Березницький та співавт., 2012). Проте, деякі автори наголошують на доцільності виконання як органощадних, так і резекційних операцій (В. В. Бойко та співавт., 2010; Є. М. Шепетько та співавт., 2014; S. A. Hearnshaw та співавт., 2011; С. М. Girelli та співавт., 2012). Щодо вибору виду органощадної операції єдиної думки серед вітчизняних та зарубіжних авторів немає. П. Д. Фомін та співавтори (2013) доводять переваги пілорозберігальної резекції шлунка з приводу виразки, ускладненої гострою кровотечею. М. М. Велігоцький та співавтори (2009); С. О. Мунтян та співавтори (2012); В. П. Кришень

та співавтори (2014) вважають екстеріоризацію ефективним методом радикального лікування виразки як у плановій, так і в ургентній хірургії при виникненні кровотечі.

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

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково–дослідницької роботи кафедри загальної хірургії ДЗ “Дніпропетровська медична академія МОЗ України” за темами: “Організаційні і клінічні аспекти покращення якості надання медичної допомоги хворим із гострими хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини” (номер державної реєстрації 0199U002122), “Сучасний стан і перспективи покращення надання медичної допомоги хворим на гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини” (номер державної реєстрації 0112U001786), “Удосконалення діагностично–лікувальних методів у лікуванні хворих на гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини” (номер державної реєстрації 0115U0011922).

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

Відповідно до поставленої мети сформульовані такі завдання дослідження.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше проведене комплексне обстеження хворих при шлунково–кишковій кровотечі виразкового генезу з використанням клінічних, ендоскопічних, морфологічних, мікробіологічних та імунологічних методів; з застосуванням сучасних методів проведене імуногістохімічне дослідження активності індукцибельної NO–синтази у періульцерозній зоні слизової оболонки, динаміки рівня стабільних метаболітів оксиду азоту у сироватці крові, хроматомаспектроскопічне та спектрофлуориметричне дослідження динаміки рівня серотоніну, катехоламінів та їх метаболічних попередників у сироватці крові за різних варіантів перебігу захворювання.

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



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

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

Вперше досліджений кількісний та якісний склад мікрофлори періульцерозної зони слизової оболонки, його зв'язок з виникненням рецидиву кровотечі і перебігом захворювання, чутливість збудників до різних антибіотиків. Досліджені основні показники імунної системи (рівень IgA, IgM, IgG, кількість субпопуляцій Т–хелперів, Т–супресорів, В–лімфоцитів, НК–клітин) у хворих у поєднанні з аналізом клінічних, ендоскопічних, морфологічних, мікробіологічних змін слизової оболонки верхніх відділів травного каналу, активністю індукцйбельної NO–синтази у періульцерозній зоні, вмістом стабільних метаболітів оксиду азоту у сироватці крові.

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

Вперше на основі аналізу результатів проведеного дослідження розроблена інтегральна шкала ризику виникнення рецидиву кровотечі, обґрунтовані показання до виконання оперативного втручання. Розроблені способи: гастродуоденопластики при виразці дванадцятипалої кишки, ускладненій кровотечею (пат. України 107252 від 10.12.14), визначення ризику виникнення рецидиву шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу (пат. України 59730 від 25.05.11); ендоскопічної діагностики загрози рецидиву виникнення шлунково–кишкової кровотечі (пат. України 59731 від 25.05.11); лікування кровотечі з гастродуоденальних виразок (пат. України 66577 від 10.01.12, 59404 від 10.05.11, 66577 від 10.01.12); визначення рецидиву шлунково–кишкової кровотечі (пат. України № 59395 від 10.05.11), попередження рецидиву шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу (пат. України 61097 від 11.07.11, 66575 від 10.01.12); лікування шлунково–кишкової

кровотечі невиразкового генезу у вагітних (пат. України 7310 від 10.09.12), включені в перелік наукової (науково–технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.

**Практичне значення отриманих результатів.** За даними дослідження встановлені найбільш клінічно значущі ендоскопічні, морфологічні, мікробіологічні, імуногістохімічні, серологічні, імунологічні критерії діагностики шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу. Визначені найбільш вагомі ознаки виникнення рецидивної кровотечі, розроблена інтегральна шкала прогнозування рецидивної кровотечі.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Публікації за темою дисертації.** За темою дисертації опубліковані 49 наукових праць, з них 1 монографія, у виданнях, рекомендованих МОН України у зарубіжних виданнях 23, з них в наукометричних виданнях – 7, у вигляді тез у матеріалах міжнародних конгресів – 15. За темою дисертації отримані 8 деклараційних патентів України на корисну модель та 1 патент України на винахід. Видані 1 методичні рекомендації, затверджені МОЗ України.

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

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** Проаналізовані результати лікування 2755 хворих, госпіталізованих в ургентному порядку до спеціалізованого відділення гострої шлунково–кишкової кровотечі Клінічного об'єднання швидкої медичної допомоги м. Дніпропетровська. Серед них виразка шлунка склала 890 (32,3%) випадки, виразка ДПК – 1813 (65,8%) випадків та сполучена виразка шлунка та ДПК – 52 (1,9%) випадки. Власні спостереження представляють 572 (20,8%) хворих, яких лікували за оновленою діагностично–лікувальною схемою (основна група). В групі порівняння (2183 хворих) проведений ретроспективний аналіз історій хвороби за 2007 – 2011 рр. Чоловіків було 1822 (66,1%), жінок – 933 (33,9%). Вік хворих від 18 до 97 років, у середньому 56,8 року. Всім хворим, госпіталізованим в клініку з приводу шлунково–кишкової кровотечі (ШКК) виразкового генезу, проведене комплексне обстеження. Воно включало загальноклінічні та лабораторні методи: біохімічні дослідження крові з визначенням рівня загального білірубіну та його фракцій, загального білка, глюкози, активності амінотрансферази, вмісту сечовини, азоту сечовини, креатиніну, складу електролітів, системи зсідання крові, визначення імунного статусу. Після госпіталізації хворого визначали дефіцит циркулюючої крові за формулою Moore, в основі якої лежить визначення гематокриту та в'язкості крові, проводили загальний клінічний аналіз крові, сечі, визначали групу крові та Rh–фактор.

Всім хворим проводили езофагогастроуденоскопію (ЕГДС), здійснювали заходи місцевого ендоскопічного гемостазу – за активної кровотечі або ендоскопічної профілактики виникнення рецидивної кровотечі – за нестійкого місцевого гемостазу. Ендоскопічний моніторинг проводили через 2–4 год – за активної кровотечі або через 4–6 год – за нестійкого місцевого гемостазу за схемою П. Д. Фоміна та співавторів. На 3–тю добу хворим проводили контрольну ЕГДС, біопсію слизової оболонки шлунка. Також додатково забирали біоптати з періульцерозної зони для подальшого гістологічного, мікробіологічного і спеціального імуногістохімічного дослідження з визначенням активності індукцйбельної NO–синтази (i–NOS).

Після госпіталізації хворого та на 3–тю добу лікування брали кров з периферійної вени для дослідження рівня стабільних метаболітів оксиду азоту (NO), катехоламінів, тирозину, серотоніну та визначення показників гуморального й клітинного імунітету.

Залежно від ступеня крововтрати, за класифікацією Американської колегії хірургів (P. L. Marino, 1998), хворі розподілені на групи.

1. Мала крововтрата – дефіцит циркулюючої крові 0,5 – 10% – 1252 (45,4%) хворих.

2. Середня крововтрата – дефіцит циркулюючої крові 11 – 20% – 472 (17,1%) хворих.

3. Велика крововтрата – дефіцит циркулюючої крові 21 – 40% – 481 (17,5%) хворий.

4. Масивна крововтрата – дефіцит циркулюючої крові 41 – 70% – 550 (20%) хворих.

В останні роки спостерігають тенденцію до збільшення захворюваності, особливо частоти виявлення виразки шлунка, ускладненої кровотечею, з 143 (19,5%) – у 2007 р. до 170 (23,2%) – у 2011 р. З приводу ШКК виразкового генезу в клініці лікували у середньому ( $436,6 \pm 158$ ) хворих на рік, тобто, 63,5% від загальної кількості хворих, госпіталізованих з приводу кровотечі з верхніх відділів травного каналу. Звертає на себе увагу збільшення кількості хворих похилого і старечого віку до 79,7%, у яких виявляють виразку шлунка, ускладнену кровотечею.

Найбільшу кількість пацієнтів – 633 (29%) з приводу ШКК виразкового генезу госпіталізують до хірургічного стаціонару в період від 12 год до 1 доби від початку захворювання, що можна пояснити меншою вираженістю клінічних симптомів з віком: збільшення кількості хворих з клінічними проявами ШКК у вигляді мелени з 259 (56,2%) – у 2007 р. до 309 (67,5%) – у 2011 р., зменшення частоти виявлення блювання кров'ю яскраво–червоного забарвлення до 17,9%.

При аналізі даних анамнезу встановлено, що з роками збільшилася кількість пацієнтів з вперше виявленою виразковою кровотечею з 247 (53,6%) – у 2007 р. до 325 (71%) – у 2011 р. Це свідчить про більш агресивний перебіг гастродуоденальної виразки.

Виявлене збільшення частоти тяжкої крововтрати з 30,4% – у 2007 р. до 39,7% – у 2011 р., особливо у пацієнтів похилого і старечого віку ( $p < 0,05$ ).

Перебіг основного захворювання у 1361 (62,3%) пацієнта був обтяжений супутніми захворюваннями, серед яких виділені 35 нозологічних форм. Захворювання серцево–судинної системи діагностовані у 971 (71,3%) пацієнта, що значно обтяжувало перебіг основного захворювання та унеможливило оперативне припинення кровотечі.

Перебіг захворювання у 230 (10,5%) пацієнтів обтяжений виникненням повторної кровотечі з тенденцією до збільшення її частоти в динаміці, особливо у хворих з виразкою шлунка, ускладненою кровотечею, з 40 (10,3%) – у 2007 р. до 66 (14,4%) – у 2011 р. Важливим для нашого дослідження був аналіз розподілу рецидивних кровотеч залежно від тривалості догоспітального періоду. Встановлено, що найбільша кількість рецидивних кровотеч виникає в хворих, які перебували без надання спеціалізованої медичної допомоги в термін 12 годин–1 доба від початку захворювання – 22 (25%) при кровоточивій виразці шлунка та 35 (25%) в разі кровоточивої виразки ДПК. При короткому догоспітальному періоді (до 6 годин від початку захворювання) спостерігається стала кількість хворих, перебіг

захворювання яких ускладнився розвитком рецидивної кровотечі – 21 (23,9%) та 18 (12,9%) випадків відповідно. Якщо хворий перебував на догоспітальному етапі більше 2 діб, кількість випадків виникнення рецидивної кровотечі зменшується до 12 (13,6%) хворих при кровоточивій виразці ДПК. Відзначене зміщення строків виникнення рецидивної кровотечі: на початку спостереження від 4 до 6 год після госпіталізації (у 22,6% хворих), наприкінці – від 2 до 5 діб (у 66,6%).

Встановлено, що більш тяжкий перебіг захворювання відбувається у пацієнтів чоловічої статі. Так, у групі пацієнтів чоловічої статі з кровоточивою виразкою шлунка рецидив кровотечі виявлений у 64 (13,9%) хворих, у пацієнтів жіночої статі цієї категорії – в 24 (8,8%) випадках. Подібна ситуація виявлена в групі хворих на кровоточиву виразку ДПК: у жінок рецидив кровотечі виявлений у 30 (6,8%) випадках, а у чоловіків – в 110 (11,2%).

Найчастіше (у 26,8% спостережень) у хворих при виразці шлунка джерело кровотечі містилося в тілі шлунка по малій кривині, при виразці ДПК у більшості (39,2%) спостережень – на задній стінці її ампули. Найтяжчий перебіг захворювання спостерігали саме за такої локалізації джерела кровотечі, частота виявлення тяжкої крововтрати становила 47,9%.

Під час дослідження було проведено аналіз залежності частоти виникнення рецидивних кровотеч від локалізації виразкового дефекту. У групі хворих на кровоточиву виразку шлунка найчастіше рецидивні кровотечі виникають при розташуванні виразкового дефекту в зоні крупних судин – в тілі шлунка по малій кривизні шлунка та в субкардіальному відділі ( $r=0,87$ ). У хворих на кровоточиву виразку ДПК встановлено, що найбільша кількість рецидивних кровотеч виникає при циркулярному дефекті – 14 (15,4%) випадків ( $r=0,57$ ). При локалізації виразки по задній стінці цибулини ДПК рецидив кровотечі спостерігається в 72 (12,9%) хворих, в разі “дзеркальних” виразок ДПК рецидив кровотечі виникав у 3 (12%) хворих.

Нами проведений детальний аналіз діаметра виразкових дефектів, його діапазон становив від 0,5 до 5 см і більше. Найчастіше відзначали дефект діаметром від 0,8 до 1 см – у 677 (31%) пацієнтів. З роками спостерігали збільшення частоти виявлення великих та гігантських дефектів (діаметром 3–5 см і більше), особливо у чоловіків похилого і старечого віку – до 15,6% спостережень ( $p < 0,05$ ), що можна розцінювати як активацію атрофічних процесів у слизовій оболонці верхніх відділів травного каналу, особливо на тлі застосування нестероїдних протизапальних засобів.

При аналізі залежності виникнення рецидиву кровотечі від розміру виразкового дефекту виявлене лінійне зростання числа випадків, ускладнених рецидивною кровотечею при збільшенні величини виразки. Так, при розмірі виразкового дефекту 0,5-0,8 см рецидив кровотечі виникає в 23 (6,1%) випадках, при розмірі виразки 1,5-2 см величина даного показника складає вже 31 (12,6%)

спостереження, а в разі великих і велетенських дефектів (3-5 см і більше) рецидив кровотечі виникає в 50 (40,7%) хворих ( $r=0,99$ )

Перебіг основного захворювання у 1361 (62,3%) випадку був обтяжений супутньою патологією, серед якої можна виділити 35 нозологічних форм. Серед супутньої патології провідне місце посідає патологія серцево-судинної системи – 971 (71,3%) випадок. Серед супутньої патології несудинного генезу найчастішими були: цукровий діабет – 119 (30,5%), хронічна наркоманія – 42 (10,8%), позагоспітальна пневмонія – 32 (8,2%), туберкульоз легенів – 27 (6,9%), хронічний алкоголізм – 21 (5,4%), цироз печінки – 19 (4,9%), ХОЗЛ – 19 (4,9%) вірусний гепатит С – 16 (6,9%), випадків відповідно.

За статевими, віковими, клінічними ознаками групи зіставні. В основній групі ендоскопічні ознаки активної струменевої кровотечі (F1a) виявлені у 128 (22,4%) хворих, підтікання крові (F1b) – у 12 (2,1%). Ознаками нестійкого місцевого гемостазу з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі були: виразкові дефекти, прикриті згустком (F1b) – у 124 (21,75%) хворих; тромбована судина (F1a) в зоні дефекту – у 200 (35%); дрібні тромбовані судини в дні дефекту (F1c) – у 20 (3,5%), дефект, вкритий фібрином (F1d) – у 88 (15,4%). Звертає увагу значне збільшення частоти виявлення активної кровотечі в групі порівняння (F1a, F1b): у 19 (4,1%) хворих – у 2007 р., у 28 (7,2%) – у 2010 р., у 147 (32,1%) – у 2011 р., у пацієнтів похилого і старечого віку – у 40,7% ( $p < 0,01$ ). Наші дані свідчать про найбільшу небезпеку виникнення рецидивної кровотечі в ситуаціях, коли первинними ендоскопічними ознаками є активна кровотеча, підтікання крові з–під згустку, що можна пояснити обмеженням візуалізації джерела кровотечі і неможливістю застосувати ефективні засоби місцевого ендоскопічного гемостазу.

Наведені дані свідчать, що виразкова кровотеча є не наслідком ізольованої арозії судини слизової оболонки травного каналу при виразковому процесі, а складним рецидивуючим деструктивно–запальним захворюванням. Це спонукало нас до поглибленого обстеження пацієнтів з метою визначення морфологічного субстрату захворювання.

За даними гістологічного дослідження антрального відділу шлунка, вираженість запальних та атрофічних змін значно перевищувала таку у слизовій оболонці тіла шлунка, особливо за наявності виразки ДПК, ускладненої кровотечею. Встановлено, що найбільш виражені запальні зміни виявлені в слизовій оболонці антрального відділу шлунка. Так, запалення IV ступеня виявлене в слизовій оболонці тіла шлунка в 45,4% хворих, а в слизовій антрального його відділу в 52,6% випадків. Атрофічні зміни при цій патології також найбільш характерні для слизової оболонки саме тіла шлунка: атрофічні зміни IV стадії встановлені у 25,8% пацієнтів.

Тяжку крововтрату, активну кровотечу, дефекти діаметром 2–3 см і більше виявляли на тлі запалення IV ступеня та атрофії III стадії слизової оболонки у 69,2% пацієнтів – при виразці шлунка, у 42,9% – виразці ДПК, ускладненій кровотечею

( $r=0,9$ ). При виникненні рецидивної кровотечі в усіх хворих у слизовій оболонці тіла шлунка виявлене запалення IV ступеня.

В пацієнтів на кровоточиву дуоденальну виразку лімфоплазмоцитарна інфільтрація слизової оболонки ДПК виявлена в 47,4% випадків при розмірах кровоточивого дефекту 0,8-1 см, у 80% спостережень при розмірі дефекту 1,5-2 см, а при велитєнських виразках (більше 2,5 см) в усіх пацієнтів встановлена лімфоплазмоцитарна інфільтрація слизової оболонки ДПК ( $r=0,8$ ). Також із зростанням величини дефекту зростає число пацієнтів із парціальною атрофією кишкових ворсинок з 21,1% при дефектах величиною 0,8-1 см до 50% при виразках розміром 3-5 см ( $r=0,9$ )

За результатами кількісного імуногістохімічного дослідження слизової оболонки антрального відділу шлунка гіперплазія G-клітин I ступеня виявлена у 43,3% пацієнтів – при виразці шлунка та у 43,6% – виразці ДПК, ускладненій кровотечею, у решти хворих патологічні зміни не спостерігали. При виникненні рецидивної кровотечі у 80% хворих відзначали гіперплазію G-клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка I ступеня. За ендоскопічних ознак активної кровотечі, наявності дефектів діаметром 2–3 см і більше гіперплазія G-клітин I ступеня виявлена у 63,6% хворих. Наявність гіперплазії G-клітин відзначали за тяжкого перебігу захворювання, великої крововтрати, високого ризику виникнення рецидивної кровотечі, уповільнення загоєння дефекту.

У 94,9% досліджуваних хворих спостерігається обсіменіння слизової оболонки шлунка мікроорганізмами типу *Helicobacter pylori*. При ендоскопічній картині нестійкого місцевого гемостазу та виникненні рецидивної кровотечі обсіменіння слизової оболонки шлунка мікроорганізмами типу *Helicobacter pylori* виявлено у 100% хворих.

Нами проведене мікробіологічне дослідження біоптатів періульцерозної зони слизової оболонки шлунка та ДПК, під час якого виявлене забруднення не тільки умовно патогенними та сапрофітними мікроорганізмами, а й патогенними з переважанням *Streptococcus β-haemoliticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus*, *Micrococcus*, також виявляли гриби *Candida albicans*. Спостерігали забруднення періульцерозної зони мікроорганізмами *Streptococcus β-haemoliticus*, *Klebsiella pneumoniae* – за тяжкої крововтрати, активної струменевої кровотечі, запальних змін слизової оболонки антрального відділу шлунка (у 53,8%) та ДПК (у 46,2%) за наявності виразки, ускладненої кровотечею. Високий ризик рецидиву кровотечі відзначали при концентрації мікроорганізмів *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus β-haemoliticus* у біоптатах слизової оболонки шлунка і ДПК відповідно понад 106–107 колонієутворювальних одиниць (КУО/г) (пат. України 59731 від 25.05.11).

Дослідження чутливості виділених мікроорганізмів до основних груп антибіотиків дало можливість обґрунтувати антибіотикопрофілактику та вибір



антибактеріальних препаратів для лікування хворих. Спостерігали чутливість збудників до цефалоспоринів III покоління та фторхінолонів.

Для осмислення патогенетичного механізму рецидивної кровотечі, залежно від вираженості запальних змін в слизовій оболонці шлунка і ДПК, важливим вважали дослідження активності основного прозапального ферменту лімфоцитарно-плазмоцитарної ланки імунної відповіді і-NOS саме в періульцерозній зоні.

Встановлене підвищення активності і-NOS в періульцерозній зоні в усіх хворих за наявності виразки шлунка і ДПК, ускладненої кровотечею, в тому числі при виразці шлунка – у 54,6% спостережень, при виразці ДПК – у 41%. За активної струменевої кровотечі, тяжкої крововтрати, виражених запально-атрофічних змін слизової оболонки, забрудненні періульцерозної зони мікроорганізмами *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus β-haemoliticus*, діаметра дефекту 2–3 см і більше виражену активність і-NOS відзначали у 66,7% хворих – при виразці шлунка та у 88,9% – виразці ДПК, ускладнених кровотечею. Встановлено, що при зростанні активності і-NOS навколо джерела кровотечі спостерігається зростання числа випадків із гіперплазією G-клітин. Так, при незначній активності і-NOS кількість випадків із гіперплазією G-клітин становить 18,2% спостережень, при помірній активності означена гістологічна картина виявлена в 31,8% випадку, а при вираженій активності і-NOS гіперплазія G-клітин встановлена у 58,5% пацієнтів ( $r=0,99$ ). При виникненні рецидивної кровотечі в усіх хворих виявлена виражена активність і-NOS в періульцерозній зоні. Визначення ризику виникнення рецидивної кровотечі при виразці шлунка і ДПК, ускладненій кровотечею, за активністю і-NOS в слизовій оболонці навколо виразкового дефекту відображене в патенті України 01023700 (від 25.05.11).

Нами досліджено динаміку вмісту серотоніну у сироватці крові у хворих основної групи після госпіталізації та на 3-тю добу лікування. Встановлене збільшення досліджуваного показника, особливо за наявності виразки шлунка, ускладненої кровотечею, який становив за тяжкої крововтрати – від  $(0,031 \pm 0,01)$  мкмоль/л (у 1-шу добу) до  $(4,3 \pm 4,8)$  мкмоль/л (на 3-тю добу) ( $p < 0,01$ ); за активної кровотечі – відповідно  $(0,35 \pm 0,02)$  та  $(8,65 \pm 0,02)$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ); при забрудненні періульцерозної зони мікроорганізмами *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus β-haemoliticus* –  $(0,34 \pm 0,01)$  та  $(10,42 \pm 1,08)$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Проте, найбільше підвищення рівня серотоніну відзначали за вираженого підвищення активності і-NOS та виникнення рецидивної кровотечі – відповідно  $(0,05 \pm 0,03)$  та  $(0,42 \pm 0,6)$  мкмоль/л – після госпіталізації хворого та  $(22,67 \pm 5,12)$  і  $(9,2 \pm 3,6)$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ) – на 3-тю добу лікування, що свідчило про системний характер патологічного процесу.

Ухвалене рішення про дослідження динаміки стабільних метаболітів NO у сироватці крові. Цей показник, за даними вітчизняних та зарубіжних авторів, чітко корелює з активністю і-NOS, його можна визначити протягом 12 год без

застосування складної апаратури в умовах будь-якої лікувальної установи. Стабільні метаболіти є продуктом метаболізму молекули NO, дуже нестійкої, яка розпадається протягом кількох секунд, проте, зумовлює значний вазодилатаційний ефект.

Нами вперше встановлене збільшення вмісту стабільних метаболітів NO у пацієнтів основної групи, особливо виражене за тяжкого перебігу захворювання, при виникненні рецидивної кровотечі цей показник становив від  $(43,3 \pm 5,4)$  нмоль/л – у 1-шу добу до  $(68,2 \pm 8,6)$  нмоль/л – на 3-тю добу за наявності виразки шлунка, ускладненої кровотечею. У хворих при виразці ДПК, ускладненій кровотечею, зміни показника не такі значущі, проте, виявлений високий вихідний рівень стабільних метаболітів NO та адреналіну. Нами підтверджений кореляційний зв'язок між активністю i-NOS в періульцерозній зоні та вмістом стабільних метаболітів NO у сироватці крові. За вираженої активності i-NOS в періульцерозній зоні виявлене збільшення досліджуваного показника від  $(6,66 \pm 1,3)$  нмоль/мл – у 1-шу добу до  $(10,3 \pm 2,2)$  нмоль/мл – на 3-тю добу лікування ( $p < 0,01$ ,  $r = 0,9$ ).

На підставі аналізу отриманих даних нами розроблений технічно нескладний, невитратний та ефективний спосіб визначення ризику виникнення рецидиву ШКК виразкового генезу (пат. України на корисну модель 59395), що передбачав визначення рівня стабільних метаболітів NO у сироватці крові хворих, який можна застосувати як скринінговий навіть в умовах районної лікарні. Проводили спектрофлуориметричне дослідження динаміки вмісту стабільних метаболітів NO у сироватці крові після госпіталізації хворого і на 3-тю добу лікування. Про високий ризик виникнення рецидиву кровотечі свідчило збільшення досліджуваного показника понад 70%.

Ізольоване дослідження динаміки вмісту тільки стабільних метаболітів NO не дозволяє повною мірою відобразити всі патогенетичні механізми за відсутності даних про пресорну ланку.

Найбільше зростання рівня катехоламінів виявлене у випадках активної кровотечі (FIA) та нестійкого місцевого гемостазу з високим ризиком виникнення рецидивної кровотечі (FIB), а найменше – у випадках відсутності ознак кровотечі (FII). У групі хворих на кровоточиву виразку шлунка ці показники найбільш значущі і складають: адреналін –  $71,5 \pm 13,9$  нмоль/л, норадреналін –  $1,9 \pm 0,8$  нмоль/л при надходженні хворого до стаціонару і  $105,1 \pm 20,1$  нмоль/л та  $4,2 \pm 0,9$  нмоль/л відповідно ( $p < 0,01$ ) на 3-тю добу лікування.

При аналізі динаміки рівня катехоламінів сироватки крові залежно від ступеня крововтрати спостерігається високий вихідний рівень досліджуваних показників у всіх хворих, але в динаміці відбувається зниження адреналіну на 3-тю добу з  $76,2 \pm 21$  нмоль/л до  $7,63 \pm 2,8$  нмоль/л ( $p < 0,01$ ) при малій крововтраті і зростання з  $10,1 \pm 5,2$  нмоль/л до  $58,1 \pm 13,2$  нмоль/л ( $p < 0,01$ ) у випадках із великою крововтратою.

У групі пацієнтів із масивною крововтратою був виявлений низький вихідний рівень катехоламінів без вираженої динаміки на 3–тю добу спостереження.

В разі виникнення рецидивної кровотечі спостерігається зростання рівня адреналіну при його високому вихідному рівні, особливо в групі хворих на кровоточиву виразку шлунка з  $43,3 \pm 5,4$  нмоль/л до  $68,2 \pm 8,6$  нмоль/л відповідно ( $p < 0,01$ ) на 3–тю добу лікування.

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

Цікавим є проведення аналізу залежності між динамікою рівня стабільних метаболітів NO та рівня катехоламінів сироватки крові. Встановлено, що зростання рівня стабільних метаболітів NO сироватки крові з  $2,36 \pm 0,7$  до  $6,43 \pm 1,8$  нмоль/мл ( $p < 0,01$ ) на 3–тю добу лікування призводить зниження рівня адреналіну сироватки крові з  $19,37 \pm 2,1$  до  $7,98 \pm 1,3$  нмоль/л ( $p < 0,01$ ). А при динаміці рівня стабільних метаболітів NO сироватки крові з  $3,9 \pm 0,9$  до  $11,2 \pm 3,05$  нмоль/мл відбувається різке зростання рівня адреналіну до  $80,2 \pm 7,5$  нмоль/л на 3–тю добу лікування ( $p < 0,01$ ).

За даними проведеного дослідження відзначений імунодепресивний стан хворих при ШКК виразкового генезу, це проявлялося значним зниженням рівня секреторного IgA до  $(1,48 \pm 0,15)$  г/л ( $p < 0,01$ ), що пригнічувало імунну відповідь на слизових оболонках травного каналу. У пацієнтів за тяжкої крововтрати спостерігали значне зниження рівня IgA до  $(1,92 \pm 0,45)$  г/л ( $p < 0,01$ ), рівень IgM та IgG був на нижній межі норми. Зменшення показників секреторної ланки спостерігали при виразках діаметром 2–3 см і більше, на 3–тю добу лікування вона становила  $(0,9 \pm 0,2)$  г/л ( $p < 0,01$ ). За даними ендоскопічного дослідження, за активної струменевої кровотечі встановлене зниження рівня IgA до  $(1,78 \pm 0,6)$  г/л ( $p < 0,01$ ). Найбільш виражене порушення секреторної ланки гуморального імунітету спостерігали при рецидивній кровотечі, масивному забрудненні періульцерозної зони умовно патогенними й патогенними мікроорганізмами, зокрема, *Streptococcus*  $\beta$ -haemolyticus та *Klebsiella pneumoniae*, становило на 3–тю добу лікування  $(1,1 \pm 0,6)$  г/л ( $p < 0,01$ ). Високий рівень IgM –  $(15,0 \pm 1,39)$  г/л ( $p < 0,01$ ) є ознакою аутоімунних процесів. Про аутоімунізацію організму хворих свідчив високий рівень IgM при гіперплазії G-клітин слизової оболонки антральної частини шлунка, виражені запальні процеси в ній, кишкова метаплазія в слизовій оболонці тіла шлунка, лімфоплазмоцитарна інфільтрація слизової оболонки ДПК. Значне пригнічення місцевого секреторного імунітету відзначали за вираженої активності і–

NOS у періульцерозній зоні –  $(0,8 \pm 0,2)$  г/л ( $p < 0,01$ ) з збереженням його на рівні  $(1,02 \pm 0,4)$  г/л ( $p > 0,05$ ) на 3–тю добу лікування. Цікавим є факт значного пригнічення місцевого секреторного імунітету в разі вираженої активності і-NOS періульцерозної ділянки –  $0,8 \pm 0,2$  г/л ( $pk < 0,01$ ) зі збереженням його на рівні до  $1,02 \pm 0,4$  г/л ( $pI > 0,05$ ) на третю добу лікування. Наведені зміни імунного статусу при зростанні активності запальних процесів у слизовій оболонці шлунка можна розцінити як автоімунний компонент хронічного гастриту, що підтверджується даними літератури (Г.В Дзяк. та співавт., 2011; В.Є Казмирчук та співавт., 2009.) та даними наших попередніх досліджень (В.П. Кришень та співавт., 2010).

Дослідження клітинної ланки імунітету свідчило про імунодефіцитний стан хворих за наявності виразкової ШКК з ознаками аутоімунізації. Це підтверджене зменшенням загальної кількості Т–лімфоцитів і збільшенням популяції В–лімфоцитів до  $(22,5 \pm 9,1)\%$  ( $p < 0,05$ ). Встановлене зменшення субпопуляцій Т–хелперів та субпопуляції Т–супресорів, кількості В–лімфоцитів та НК–клітин – відповідно до  $(12,3 \pm 3,9)$  та  $(11,2 \pm 6,8)\%$  ( $p < 0,01$ ). Це спричинене значною операційною травмою та крововтратою під час втручання. Найбільш виражена імунодепресія виявлена у хворих, яким виконана резекційна операція: рівень IgA зменшився з  $(1,2 \pm 0,18)\%$  – у 1–шу добу до  $(0,8 \pm 0,15)\%$  – на 3–тю добу ( $p > 0,05$ ,  $p < 0,01$ ). Після органощадного втручання таких помітних змін системи захисту не спостерігали. Органощадне втручання не супроводжується значною операційною травмою та проводиться на тлі компенсації крововтрати і не призводить до таких нищівних змін системи захисту

Для вирішення поставлених у дисертаційній роботі завдань проведене експериментальне дослідження. Експеримент був проведений на 120 білих щурах, самцях популяції Вістар масою 180–220 г. Під час експерименту дотримувались міжнародних рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень із використанням тварин згідно з Європейською конвенцією. При формуванні кровоточивої виразки в експерименті на тваринах використовується багато моделей, проте деякі надто травматичні, а інші супроводжуються суттєвим токсичним ураженням печінки, що утруднює інтерпретацію біохімічних показників. Ми використовували модель кровоточивої виразки за Такаяшу в модифікації дослідників Національного інституту фармакології України (А.А. Цуркан та співавт., 2012). Запропонована модель кровоточивої виразки не викликає труднощів при відтворенні, а середній термін загоювання виразки складає більше ніж 14 днів, що дає можливість досліджувати дію різних лікарських препаратів.

Тварини були розподілені на чотири групи. Щурам першої групи проводили моделювання виразкової кровотечі шляхом формування гострої стресової виразки за допомогою гострого іммобілізаційного стресу за методом Г. Сельє. Після доби голодування експериментальних тварин іммобілізували у положенні на спинці протягом 12 годин. У цей період відбувалось формування гострої стресової виразки.

Надалі тварин тримали у голоді протягом 12 годин. Після вказаного проміжку часу щурам вводили внутрішньобрюшинно серотонін у дозі 40 мг/кг маси для формування виразкової кровотечі.

Другій групі експериментальних тварин проводили моделювання виразкової кровотечі шляхом формування гострої нестероїдної виразки. Після доби голодування щурам протягом трьох діб вводили внутрішньошлунково через зонд розчин індометацину в дозі 20 мг/кг маси, що призводило до формування медикаментозної виразки. Надалі тварин тримали у голоді протягом 12 годин. Після вказаного проміжку часу щурам вводили внутрішньобрюшинно серотонін у дозі 40 мг/кг маси для формування виразкової кровотечі. Через годину після ін'єкції в тварин проявлялися ознаки шлунково-кишкової кровотечі – відходження дьогтеподібного калу замість сформованого по типу “рисового зерна”, тварини ставали кволими, спостерігалось блідо-рожеве забарвлення лапок та хвоста. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під ефірним наркозом за рекомендаціями про проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин згідно Європейської конвенції 2006 р.

Щурам третьої групи проводили моделювання виразкової кровотечі, формуючи хронічну стресову виразку. Після доби голодування експериментальних тварин іммобілізували у положенні на спинці протягом 6 годин. Іммобілізацію повторювали протягом 4 діб в різні проміжки часу. При цьому відбувалось формування хронічної стресової виразки. Весь час проведення експерименту тварини голодували. Після означеного проміжку часу щурам вводили внутрішньобрюшинно серотонін у дозі 40 мг/кг маси для формування виразкової кровотечі.

Четвертій групі експериментальних тварин проводили моделювання виразкової кровотечі шляхом формування хронічної нестероїдної виразки. Після доби голодування щурам протягом чотирьох діб проводили внутрішньошлункове введення через зонд розчину ацетилсаліцилової кислоти в дозі 20 мг/кг маси. При цьому відбувалось формування медикаментозної виразки. Весь час проведення експерименту тварини перебували у голоді. Після вказаного проміжку часу щурам вводили внутрішньобрюшинно серотонін у дозі 40 мг/кг маси для формування виразкової кровотечі. Групою порівняння були 10 інтактних щурів.

Шлунок тварин розтинали по великій кривизні та промивали ізотонічним розчином натрію хлориду при температурі 37<sup>0</sup>С від кров'яних згустків, потім за допомогою лупи при яскравому освітленні ретельно досліджували всі його відділи. Для оцінки тяжкості ураження підраховувати середню кількість усіх знайдених ознак деструкції на кожну тварину автори методики вважають неправильним, тому що морфологічно вони дуже відрізняються. Більш точний результат можна отримати, якщо розрахувати ступінь виразкового ушкодження із застосуванням балів.

Найбільш виражені зміни в організмі дослідних тварин виявляли при моделюванні хронічних виразкових процесів з подальшою виразковою кровотечею у порівнянні з моделюванням виразки, ускладненої гострою кровотечею, відзначали збільшення величини виразкового ступеня з  $(2,2 \pm 0,5)$  бала – у 1–шу добу до  $(2,6 \pm 0,6)$  бала – на 3–тю добу ( $p < 0,05$ ) та виразкового індексу – з 1,76 до 2,08% ( $p < 0,05$ ). Це можна пояснити більш вираженими адаптогенними властивостями у ссавців до стресового ураження, бо воно є природним. При відтворенні хронічної стресової виразки, ускладненої кровотечею, слизова оболонка шлунка має яскраво–червоне забарвлення, пошкодження розташоване на вершинах складок в залозистій частині шлунка і має вигляд чорних смужок шириною 0,1–1 мм, довжиною 10 мм. При формуванні медикаментозної виразки, ускладненої кровотечею, виникають значні патофізіологічні зміни в організмі дослідних тварин: збільшення середнього виразкового ступеня з  $(2,2 \pm 0,5)$  бала – у 1–шу добу до  $(3,7 \pm 0,4)$  бала – на 3–тю добу ( $p < 0,01$ ) та виразкового індексу – відповідно з 1,76 до 2,97% ( $p < 0,01$ ). У підслизовому шарі спостерігаються множинні лімфоїдні інфільтрати, вогнищеві лімфоїдні фолікули. Кровоносні судини підслизового сплетіння розширені, повнокровні, відзначається вогнищева та дифузна лімфоплазмоцитарна інфільтрація. Вся товща слизової оболонки гіперемована, м'язова пластинка слизової оболонки розволокнена, дистрофічна, з вогнищами некрозу. Значно підвищується активності і–NOS в періульцерозній зоні – відповідно 50 і 70% тварин за вираженої активності ферменту в слизовій оболонці навколо джерела кровотечі. У тварин з сформованими хронічними виразками, ускладненими кровотечею, виявлене підвищення активності і–NOS не тільки в періульцерозній зоні, а й у гладеньких м'язках стінок судин підслизового сплетіння, що не спостерігали при формуванні гострої виразки, ускладненої кровотечею. Виражена активність і–NOS в міоцитах м'язової пластинки слизової оболонки шлунка та гладеньких стінок судин підслизового судинного сплетіння зумовлює їх виражену дилатацію. Внаслідок цього створюється депо крові у підслизовому прошарку безпосередньо під виразковим дефектом, що є субстратом для виникнення рецидивної кровотечі. Це можна пояснити вираженою лейкоцитарною інфільтрацією періульцерозної зони з переважанням лімфоцитів: і–NOS входить до циклооксигеназного механізму та активується цитокінами лімфоцитів. При підвищенні активності і–NOS збільшується продукція NO з амінокислоти L–аргініну, що сприяє вираженій вазодилатації, блокуванню вазоконстрикції, пригніченню тромбоутворення. Ці зміни зумовлюють виникнення кровотечі. Встановлений корелятивний зв'язок між активністю і–NOS в періульцерозній зоні та рівнем стабільних продуктів NO у сироватці крові з  $(11,7 \pm 2,5)$  нмоль/мл – при формуванні гострої стресової виразки, ускладненої кровотечею, до  $(56,8 \pm 5,4)$  нмоль/мл ( $p < 0,01$ ) – при формуванні хронічної стресової виразки, ускладненої кровотечею.

На підставі проведеного аналізу клінічного матеріалу, даних ендоскопічного, морфологічного, імуногістохімічного, мікробіологічного, імунологічного, спектрофлуориметричного досліджень та результатів експериментальних досліджень нами розроблені принципи лікувальної тактики при ШКК виразкового генезу.

Усі хворі досліджуваної групи з підозрою на шлунково-кишкову кровотечу з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту були негайно госпіталізовані в хірургічний стаціонар. Транспортування хворих із ШКК проводиться тільки у положенні лежачи. Хворим призначався суворий постільний режим, на ділянку епігастрію місцево призначався холод (міхур із льодом або холодною водою), перорально вводили холодний розчин 5% амінокапронової кислоти.

У приймальному відділенні стаціонару при первинному огляді хворого з підозрою на ГДК проводяться термінові загально-клінічні дослідження: загальний аналіз крові з дослідженням гематокриту, сечі, біохімічне дослідження крові, коагулограма. Розраховуємо об'єм крововтрати (мл) або дефіцит ОЦК за формулою Moore та встановлюємо ступінь крововтрати за класифікацією Американської колегії хірургів (P.L. Marino, 1998 р.).

Після госпіталізації хворих за наявності виразкової ШКК протягом 15 хв проводили ЕГДС для встановлення джерела кровотечі, визначення стану місцевого ендоскопічного гемостазу та ендоскопічного припинення кровотечі або попередження виникнення її рецидиву.

Показанням до виконання екстреної ЕГДС є припущення про наявність кровотечі з верхніх відділів травного каналу (блювання кров'ю або "кавовою гущею", мелена).

Залежно від тяжкості стану всі хворі розподіляються на три групи:

I група – пацієнти з достовірними ознаками активної триваючої кровотечі (блювота яскраво-червоною кров'ю, стрімке падіння артеріального тиску, рідкий кал чорного кольору);

II група – хворі без ознак триваючої кровотечі, але з явищами вираженої післягеморагічної анемії, геморагічного шоку з порушенням вітальних функцій;

III група – хворі з ознаками кровотечі, що відбулася, в анамнезі та з нетяжкими явищами післягеморагічної анемії;

Хворим I групи ЕГДС проводиться в умовах операційної з метою можливого швидкого виконання оперативного втручання за відсутності ефекту від застосування ендоскопічних методів гемостазу.

Хворим II групи дослідження та ендоскопічні заходи виконують в умовах реанімаційної зали в присутності анестезіолога. При зупиненій кровотечі і загальному тяжкому стані хворого, зумовленому наявністю тяжкої супутньої патології, ендоскопічне дослідження проводиться в умовах реанімаційного відділення.

Хворим III групи дослідження проводиться в спеціальних умовах оглядового кабінету ендоскопічного відділення. При наданні допомоги таким хворим чітка організація роботи є надзвичайно важливою.

Протипоказаннями до проведення ендоскопічного дослідження вважають наявність ознак профузної кровотечі у хворих, яким необхідне виконання екстреного оперативного втручання з метою припинення кровотечі. За нестабільної гемодинаміки (АТ нижче 90 мм рт. ст.) у пацієнта без клінічних ознак кровотечі, що триває, дослідження можна проводити після її стабілізації на тлі інфузійної терапії. Якщо за даними ЕГДС в шлунку виявляли значну кількість кров'яних згустків, ендоскоп видаляли і шлунок промивали великим об'ємом холодної води з амінокапроною кислотою до чистої води.

При ендоскопічній картині активної кровотечі (Forrest I) проводимо ендоскопічну тимчасову або остаточну зупинку кровотечі.

Неефективність методів ендоскопічного гемостазу є показанням до проведення екстреного оперативного втручання.

За умови остаточного припинення здійснювали ендоскопічний моніторинг контролю гемостазу через 2–4 год.

При зупиненій кровотечі з високим ризиком виникнення її рецидиву (Forrest II) проводиться ендоскопічна профілактика виникнення рецидиву, комплекс консервативної терапії з ендоскопічним моніторингом через 4-6 годин.

При низькому ризику виникнення рецидивної кровотечі (Forrest IIc) проводять вищезазначені заходи і виконують контроль ендоскопічного гемостазу через 12-24 години.

У разі відсутності ендоскопічних стигматів кровотечі, але при наявності кровотечі в анамнезі контроль гемостазу проводять також через 12-24 години.

Тимчасове припинення кровотечі дає можливість підготувати хворих, що перебувають у тяжкому стані, до виконання відстроченого оперативного втручання.

Неефективність методів ендоскопічного гемостазу є показанням до здійснення екстреного оперативного втручання.

Нами розроблений метод лікування ШКК виразкового генезу (пат. України на корисну модель 59404). За нашими даними, джерелом вазодилатації та кровонаповнення періульцерозної зони є виражене підвищення активності і-NOS. Тому без впливу на цю важливу ланку патогенезу неможливо забезпечити стійкий тривалий ефект ендоскопічних методів гемостазу. Ми запропонували спосіб лікування кровотечі з гастродуоденальних виразок (пат. України на корисну модель 66577), в основу якого покладене введення в періульцерозну зону 0,5% розчину метиленового синього – препарату, що селективно пригнічує активність і-NOS, припиняє вазодилатацію, стимулює вазоконстрикцію і, тим самим, створює умови для тривалого зменшення кровонаповнення періульцерозної зони.



Ми розробили спосіб попередження рецидиву ШКК виразкового генезу (пат. України на корисну модель 61097), який включає електрокоагуляцію та введення під субстрат 10–20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду та 4 мл 10% розчину терліпресину ацетату. Для тривалого попередження виникнення рецидиву кровотечі за наявності гігантських виразок діаметром 5 см і більше для створення стійкої вазоконстрикції підслизового сплетіння ми використовували запропонований спосіб (пат. України на корисну модель 66575), в основу якого покладений патогенетичний принцип пригнічення активності і-NOS в періульцерозній зоні з використанням метиленового синього.

Усім хворим після госпіталізації призначали консервативне лікування, що, складається з корекції крововтрати, гемостатичної, противиразкової, антихелікобактерної терапії, симптоматичної терапії пацієнтам, перебіг захворювання яких обтяжений супутньою патологією. На відміну від існуючих схем (В. В. Бойко та співавт., 2004; П. Д. Фомін та співавт., 2012) лікування ШКК виразкового генезу, передбачала призначення антибактеріальних препаратів та імуномодулятора галавіту за схемою: – у 1-шу та на 2-гу добу – по 200 мг двічі на добу внутрішньом'язово; на 3–5-ту добу – по 100 мг 1 раз на добу внутрішньом'язово протягом 5–10 діб. Препарат галавіт (натрію амінодигідрофталазиндіон) обраний нами, оскільки він має не тільки імуномодельючий, а й гастропротективний ефект, його призначають в комплексі лікування виразки шлунка й ДПК. Основна дія препарату спрямована на відновлення секреторної ланки гуморального імунітету.

При неефективності консервативної терапії та заходів місцевого ендоскопічного гемостазу або при рецидиві кровотечі до ліжка хворого запрошувався анестезіолог. Консиліум у складі хірургів, анестезіологів та лікаря-ендоскопіста вирішував проблему можливості продовження консервативного лікування або обґрунтовував показання до оперативного втручання.

Показанням до оперативного лікування ШКК виразкового генезу є:

– активна (що триває) кровотеча за неефективності методів ендоскопічного гемостазу;

– рецидивна кровотеча на тлі неефективної комплексної консервативної терапії;

високий ризик виникнення рецидивної кровотечі на тлі тяжкої крововтрати.

За таких ситуацій тільки своєчасне оперативне втручання є єдиним надійним лікувальним заходом, що забезпечує стійкий гемостаз. Встановлено зниження загального числа операцій у хворих на кровоточиву виразку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту групи порівняння з 46 (10%) випадків у 2007 році до 30 (6,6%) спостережень у 2011. Особливо ця тенденція виражена в групі хворих на

кровоточиву виразку шлунка: 23 (16,1%) випадки в 2007 до 17 (10,1%) спостережень в 2011.

Спостерігається незадовільно висока стала частка хворих із проведеним паліативним втручанням (прошивання кровоточивої виразки), яка доходила у 2009 році до 13 (81,3%) випадків. Залишається сталою частка випадків із проведенням радикальної операції (резекція шлунка за Більрот-I та Більрот-II, резекція 2/3, субтотальна резекція шлунка) – 6 (26%) в 2007 та 4 (23,6%) в 2011. Кількість органозаощадних операцій (висічення виразки, антрумрезекція, антрумектомія, клиноподібна резекція шлунка) зросла в останні роки спостережень 29,5% спостережень в 2011 році, але залишається замалою. Під час виконання оперативного втручання хворим основної групи перевагу віддавали органозаощадним операціям: висіченню виразки, екстеріоризації або антрумектомії в поєднанні з ваготомією – у 28 (58,3%) пацієнтів, резекційні втручання виконані у 20 (41,7%) з приводу виразки ДПК, ускладненої кровотечею. Проведення радикального оперативного втручання – резекція шлунка або антрумрезекція – також є достатньо тривалим, що небажано при активній кровотечі в пацієнтів похилого і старечого віку з тяжкою супутньою кардіологічною патологією. Також при проведенні радикальної операції у випадках велетенської дуоденальної виразки часто виникають проблеми при накладанні анастомозів в умовах рубцево-змінених тканин – спроможності швів гастродуоденоанастомозу при резекції шлунка за методом Більрот-I, та спроможності швів кукси дванадцятипалої кишки при проведенні резекційної операції з накладанням гастроентероанастомозу за методиками Більрот-II.

Найбільша кількість операцій нами проводилася при тривалості передопераційного періоду 2-5 діб і склала 20 (41,6%) спостережень, та 16 (80%) з них склали втручання резекційного типу, які можна представити як відстрочені або ранньопланові, що виконані були після стабілізації стану хворого ( $r=0,8$ ). У більш ранні строки після госпіталізації хворого ми виконували органозаощадні втручання.

Розподіл оперативної активності та видів втручань у хворих основної групи залежно від розміру кровоточивого дефекту відбувався наступним чином. При виразкових дефектах діаметром до 0,8 см ми досягали остаточної зупинки кровотечі лише консервативними методами, на відміну від хворих групи порівняння. При дефектах діаметром 0,8-1 см ми проводили оперативне лікування лише в 4 (2,3%) випадках при неможливості провести ендоскопічну зупинку кровотечі. При збільшенні розміру кровоточивої виразки ми вимушені збільшити оперативну активність: при дефектах діаметром 5 см і більше ми провели оперативну зупинку кровотечі в 16 (20%) хворих ( $r=0,99$ ).

Вв наших діях можна простежити мету – виконання резекційних втручань тільки підготованому пацієнтові, тому вони повинні носити характер відтермінованих або ранньопланових, у випадках, коли неможливо провести

зупинку кровотечі іншим методом оперативного втручання. При активній струменевій кровотечі (F1a) ми виконали резекційні операції 4 (30,8%) пацієнтам. При вкритому згустком дефекті (F1b) резекційні втручання виконані в 6 (42,9%) випадків, а при чіткій візуалізації джерела кровотечі ефективності заходів місцевого ендоскопічного гемостазу та профілактики виникнення рецидиву кровотечі і можливості адекватно підготувати хворого до втручання ми виконували тільки резекційні операції (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика видів оперативних втручань основної групи

Тип втручання	Нозологічна одиниця					
	виразка шлунка (n=12)		виразка ДПК (n=36)		загальна кількість (n=48)	
	абс.	відн.	абс.	відн.	абс.	відн.
Більрот-I	3	25%	5	13,9%	8	16,7%
Більрот-II	0	0%	7	19,4%	7	14,6%
Резекція за Шалімовим-Макі	3	25%	0	0%	3	6,3%
Резекція за Шалімовим-Макі (модифікація А.С. Лаврика)	2	16,7%	0	0%	2	4,2%
Висічення	4	33,3%	0	0%	4	8,3%
П/п за Фінеєм	0	0%	7	19,4%	7	14,6%
П/п за Гейнеке-Мікулічем	0	0%	3	8,3%	3	6,3%
П/п за Джадом	0	0%	2	5,6%	2	4,2%
Екстериторизація	0	0%	12	33,3%	12	25%

Завдяки зменшенню числа резекційних втручань, а органоощадні втручання, особливо в наведених модифікаціях, характеризуються зменшенням тривалості операції, меншою травматичністю, знижується частота післяопераційних ускладнень до 4 (8,3%) випадків, коли відбулося нагноєння післяопераційної рани. У хворих групи порівняння в 27,4% перебіг післяопераційного періоду обтяжився розвитком ускладнень. Загрозливим фактом є значна частка ускладнень, що пов'язані з розвитком неспроможності швів гастроентеро- або гастродуодено-анастомозу – 51% випадків. У 29,4% хворих групи порівняння післяопераційний період обтяжився розвитком пневмонії, а в 19,6% відбулося нагноєння операційної рани. Цей прикрий факт можна пояснити тим, що накладання анастомозу проводилося в умовах ішемізації тканини на тлі крововтрати зазвичай III-IV рівня, тому репаративні її властивості були значно знижені. При цьому тип накладання

анастомозу не мав великого значення. Серед оперованих хворих основної групи зафіксовано 2 (4,1%) летальні випадки, а загальна летальність склала 5,6% (32 випадки).

Особливістю органощадної операції є здійснення дуоденопластики – відновлення цілісності ДПК після висічення виразки. Просте прошивання кровоточивої судини в дні виразки є без висічення країв виразки ускладнюється виникненням рецидивної кровотечі у 80 % випадків, так як не відбувається радикальне висічення виразкового субстрату і триває вплив на нього агресивного шлункового вмісту, що призводить до виникнення рецидивної кровотечі. Виведення кровоточивого виразкового дефекту за контур травного каналу без проведення заходів, направлених на зменшення кровонаповнення навколовиразкової ділянки, призводить до виникнення рецидивної кровотечі. Нами розроблений спосіб гастродуоденопластики при виразці ДПК (пат. України 107252). Після дуоденотомії в ділянці виразкового інфільтрату продовжували розріз на дванадцятипалу кишку і пілоричну ділянку антрального відділу шлунка. Здійснювали екстеріоризацію виразки: висікали краї, накладали косо–поздовжні шви з подвійним вколком і вколком по обидва боки виразкового дефекту зі створенням м'язово-слизового захисного валу, виводили виразку за контур травного каналу. При застосуванні методу виконана необхідна умова більш органічного з'єднання тканин, досягнуте адекватне виведення виразкового дефекту за контур травного каналу, проведена ефективна профілактика виникнення рецидивної кровотечі шляхом механічного стискання судин периульцерозної зони. Використання способу екстеріоризації виразки ДПК з подальшою дуоденопластикою дозволило зменшити тривалість операції до  $(32 \pm 3,8)$  хв, що є принциповим в ситуації невідкладної хірургічної допомоги хворому похилого і старечого віку, перебіг захворювання якого обтяжений супутньою патологією. З використанням запропонованого способу оперовані 12 хворих, помер 1 (летальність 8,3%).

На основі аналізу проведеного клініко–експериментального дослідження створена інтегральна шкала визначення ризику виникнення рецидиву кровотечі (табл. 2).

Високий ризик виникнення кровотечі встановлювали за інтегральної оцінки від 20 до 30 балів, середній ризик – від 13 до 20 балів, низький ризик – до 12 балів.

На підставі розробленого інтегрального показника ризику виникнення рецидиву кровотечі нами побудована наближена аналітична залежність ймовірності виникнення рецидиву кровотечі від зазначених показників, що дозволила визначити ступінь імовірності виникнення рецидивної кровотечі за даної величини інтегрального показника. Його можна представити у вигляді апроксимованої безперервної лінії графіка поліному першого ступеня (рис. 1).

**Інтегральна оцінка ймовірності виникнення рецидиву кровотечі**

Характеристика хворого	1 бал	2 бали	3 бали
Вік	Похилий	Старечий	Довгожителі
Тяжкість крововтрати	Середня	Велика	Масивна
Тривале застосування нестероїдних протизапальних препаратів	Ні		Так
Тривалість догоспітального періоду	до 6 год	6 год – 1 доба	1 – 2 доби
Локалізація дефекту	Передня стінка шлунка та ДПК	Антральний відділ (мала кривина), кут шлунка	Тіло шлунка (мала кривина), субкардіальний відділ, задня стінка ДПК
Діаметр дефекту, см	0,8–2	2–3	5 і більше
Місцевий гемостаз	FIII	FII	FI
Активність і–NOS в періульцерозній зоні	Незначна	Помірна	Виражена
Забруднення періульцерозної зони <i>Klebsiella pneumoniae</i> та <i>Streptococcus β–haemoliticus</i> , КУО/г	$10^2 – 10^3$	$10^4 – 10^5$	$10^6 – 10^7$
Динаміка рівня стабільних метаболітів NO у сироватці крові на 3–тю добу лікування, %	Менше 35	35–70	Більше 70

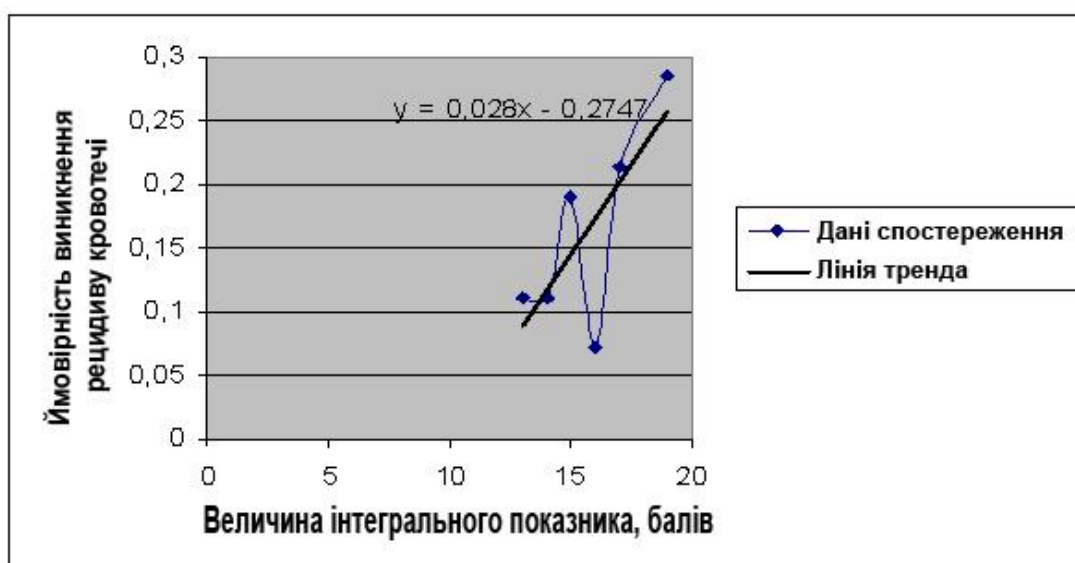


Рис. 1. Залежність ризику виникнення рецидиву кровотечі від величини інтегрального показника.

Дослідженням встановлені три характерні ділянки графіка залежності ймовірності виникнення рецидиву кровотечі від величини інтегрального показника. Перша ділянка характеризується малим рівнем статистичної значущості оцінки ймовірності виникнення рецидиву кровотечі. На другій ділянці ймовірність стрімко збільшується при величині параметра 12÷15 балів ( $P=0,1$ ) і змінюється за лінійним законом, що виражають формулою:

$$y = 0,028x - 0,2747$$

до значення інтегрального показника 19÷20 балів. Третя ділянка характеризується збільшенням ймовірності з  $p=0,27$  до  $p=1$  при значенні інтегрального показника більше 24 балів.

На підставі аналізу результатів комплексного багаторічного, багатформатного дослідження розроблена удосконалена схема лікувальної тактики (рис. 2).

Аналізуючи результати лікування хворих, ми встановили значне зменшення частоти виникнення рецидивної кровотечі, післяопераційних ускладнень, післяопераційної летальності і витрат як на консервативне лікування хворого, так і на виконання оперативного втручання (табл. 3).

Таблиця 3

### Результати лікування хворих основної групи та групи порівняння

Показники якості лікування хворих з приводу ШКК виразкового генезу	Величина показника в групах	
	порівняння (n=2183)	основній (n=572)
Кількість операцій, абс. (%)	186 (8,5)	48 (8,3)
Померли після операції, абс. (%)	14 (7,5)	2 (4,1)
Загалом померли, абс. (%)	122 (5,6)	32 (5,6)
Кількість ускладнень, абс. (%)	51 (27,4)	4 (8,3)
Тривалість лікування хворого у стаціонарі, днів ( $M\pm m$ )	16,9±7,1	10,3±1,2
Частота рецидивної кровотечі, абс. (%)	230 (10,5)	24 (4,1)
Витрати на консервативне лікування 1 пацієнта, грн.*	<u>5938,21</u> 7909,37	<u>4227,56</u> 5327,12
Витрати на оперативне лікування 1 пацієнта, грн. *	<u>4950,17</u> 5853,26	<u>3502,37</u> 4128,52

*Примітка.* у чисельнику – за мінімальної вартості препаратів, у знаменнику – за максимальної; \* – різниця показників достовірна відносно таких в групі порівняння ( $p < 0,05-0,01$ )

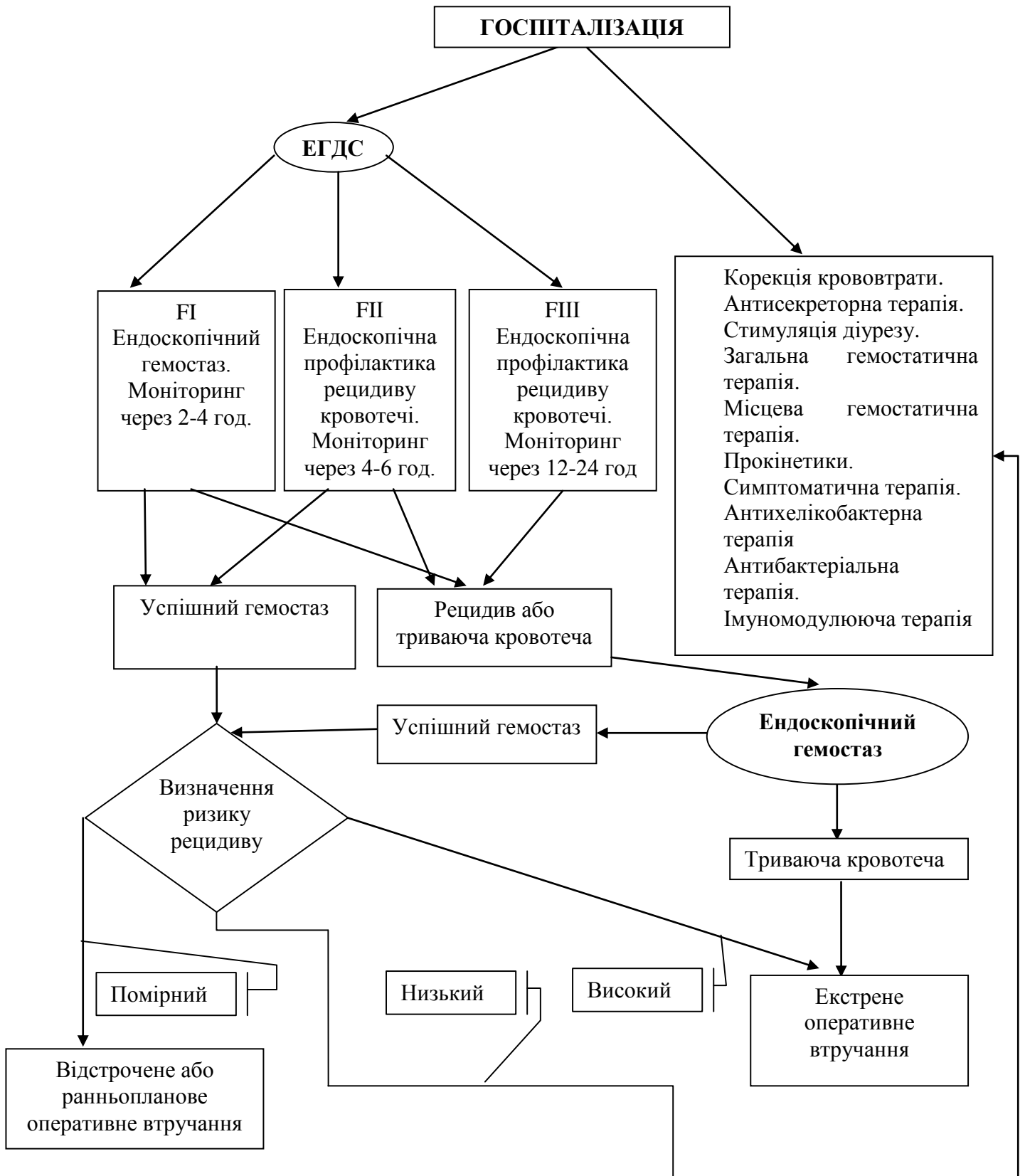


Рис. 2. Схема алгоритму лікувальної тактики при ШКК виразкового генезу.

Таким чином, проведене комплексне дослідження дозволило розширити уявлення про перебіг ШКК виразкового генезу та визначити лікувальні й профілактичні заходи, застосування яких дозволило істотно поліпшити результати консервативного та оперативного лікування хворих. Впровадження розроблених нами методик забезпечило зменшення частоти післяопераційних ускладнень в основній групі з 27,4 до 8,3%, післяопераційної летальності – з 7,5 до 4,1% за сталої загальної летальності, частоти рецидивної кровотечі – з 10,8 до 4,2% ( $p < 0,05$ ).

## ВИСНОВКИ

1. Виразкова кровотеча з верхніх відділів травного каналу в останні роки характеризується чіткою тенденцією до збільшення частоти її виникнення на 4,7% щороку, особливо вперше виявленої виразки, ускладненої кровотечею, без виразкового анамнезу (на 17,4%); збільшенням частоти виявлення тяжкої крововтрати (до 39,7%); зникненням звичної сезонності загострення захворювання; зменшенням до 17,9% частоти виявлення клінічних ознак кровотечі; збільшенням кількості пацієнтів похилого і старечого віку до 79,7%.

2. За даними багаторічного та всебічного аналізу результатів клініко–ендоскопічних спостережень відзначене збільшення в останні 5 років частоти виявлення виразкового дефекту діаметром 3–5 см і більше до 15,6%, особливо у пацієнтів похилого і старечого віку; ендоскопічних ознак активної кровотечі (F1a) від 4,1 до 7,2%; рецидивної кровотечі – до 14,4%; зміщення строків його виникнення з 4–6 переважно до 3–5 діб (у 66,6%) з моменту госпіталізації, що свідчить про доцільність впровадження запропонованого спеціального комплексу організаційно–тактичних питань для проведення діагностично–лікувальної програми.

3. За нашими даними, найнебезпечнішою локалізацією джерела кровотечі за її струменевого характеру (F1a) є тіло шлунка по малій кривині та задня стінка ампули ДПК (у 50,4% спостережень), що об'єктивно ускладнює досягнення місцевого ендоскопічного гемостазу. Частота виявлення тяжкої крововтрати за такої локалізації джерела кровотечі 47,9%. Найпоширенішим супутнім захворюванням є ішемічна хвороба серця (у 71,3% пацієнтів), що зумовлює складність і високий ризик оперативного припинення кровотечі і впливає на результат лікування.

4. У 51 (52,6%) хворого за наявності гастродуоденальної виразки, ускладненої кровотечею, нами встановлені системні структурні запальні та атрофічні зміни слизової оболонки шлунка, найбільш виражені – в антральному відділі, що корелює з тяжкістю клінічного перебігу захворювання ( $r=0,9$ ). За активної кровотечі, тяжкої крововтрати, виникнення рецидиву кровотечі запалення слизової оболонки антрального відділу шлунка III–IV ступеня виявляли у 70,6% хворих.

5. У хворих при шлунково–кишковій кровотечі виразкового генезу виявлене мікробне забруднення періульцерозної зони слизової оболонки з переважанням *Streptococcus β-haemolyticus* та *Klebsiella pneumoniae*, а за



ускладненого перебігу захворювання, виникнення рецидивної кровотечі, тяжкої крововтрати та активної кровотечі – збільшення його інтенсивності відповідно у 30,6 та 36,1% спостережень. У 75% спостережень виділені збудники, чутливі до цефалоспоринів III покоління та фторхінолонів, що треба мати на увазі під час призначення консервативної терапії.

6. У 54,6% хворих встановлена виражена активність i-NOS у періульцерозній зоні слизової оболонки, а за інтенсивної струменевої кровотечі, тяжкої крововтрати, наявності дефектів діаметром 2–3 см і більше, виникнення рецидиву кровотечі мікроорганізми *Streptococcus β-haemoliticus* ( $10^6$  КУО/г) та *Klebsiella pneumoniae* ( $10^5$  КУО/г) виявляли у 88,9% спостережень.

7. У 72,6% хворих відзначене підвищення рівня серотоніну до ( $7,87 \pm 1,23$ ) мкмоль/мл ( $p < 0,01$ ), адреналіну – до ( $0,7 \pm 0,1$ ) нмоль/л ( $p < 0,01$ ), а за тяжкої крововтрати, інтенсивної струменевої кровотечі, виникнення рецидиву кровотечі, вираженої активності i-NOS у періульцерозній зоні – відповідно до ( $22,67 \pm 5,12$ ) мкмоль/мл ( $p < 0,01$ ) та ( $48,8 \pm 15,3$ ) нмоль/л ( $p < 0,05$ ), що є прогностичним маркером виникнення рецидиву кровотечі.

8. За даними комплексного обстеження хворих встановлена лінійна залежність ( $r=0,99$ ) між динамікою підвищення на 3–тю добу лікування рівня стабільних метаболітів оксиду азоту у сироватці крові та активністю i-NOS у періульцерозній зоні слизової оболонки, що за вираженої активності цього ферменту та виникнення рецидивної кровотечі становила ( $4,74 \pm 1,5$ ) нмоль/мл ( $p < 0,01$ ) та  $10,3 \pm 3,8$  нмоль/мл ( $p < 0,01$ ), що дає можливість прогнозувати виникнення цього грізного ускладнення.

9. Перебіг шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу відбувається на тлі вторинного імунодефіциту з аутоімунними реакціями, вираженість яких корелює з тяжкістю перебігу захворювання, частотою рецидивів кровотечі, запально–атрофічними змінами слизової оболонки шлунка і ДПК, підвищенням активності i-NOS у періульцерозній зоні. Найбільш виражені зміни відзначали у пацієнтів після виконання резекційного оперативного втручання. Пригнічення імунної відповіді, особливо секреторної ланки імунітету, вмісту IgA до ( $0,8 \pm 0,1$ ) г/л ( $p < 0,05$ ), супроводжувалося забрудненням періульцерозної зони *Streptococcus β-haemoliticus* ( $10^6$  КУО/г) та *Klebsiella pneumoniae* ( $10^5$  КУО/г), що сприяє, за нашими спостереженнями, виникненню рецидивної кровотечі.

10. Під час моделювання гострої та хронічної виразки, ускладненої кровотечею, в експерименті відзначали більш виражене системне та тканинне ураження при формуванні хронічної виразки. За даними гістологічного дослідження періульцерозної зони відзначали переважання кількості міжепітеліальних лімфоцитів, значну лейкоцитарну інфільтрацію з формуванням множинних лімфатичних фолікулів та суттєве підвищення активності i-NOS у 70% спостережень, наслідком чого були дилатація артеріол, розширення капілярів, венул, локальне повнокров'я, множинні діapedезні крововиливи, що є найбільш небезпечним чинником та підґрунтям для виникнення рецидивної кровотечі.

11. При локалізації виразки в тілі шлунка по малій кривині, задній стінці ампули ДПК збільшення кількості мікроорганізмів, зокрема, *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus β-haemolyticus* у біоптатах періульцерозної зони понад  $10^6$ – $10^7$  КУО/г, виражена активність і–NOS у періульцерозній зоні, збільшення вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту понад 70% у порівнянні з вихідним свідчило про високий ризик виникнення рецидиву кровотечі.

12. Лікувальна тактика при виникненні шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу основана на аналізі результатів клініко–ендоскопічних досліджень, оцінці стану пацієнта, наявності супутніх захворювань, даних щодо прогнозування рецидиву кровотечі і передбачає застосування патогенетично–обґрунтованих методів локального ендоскопічного гемостазу, попередження виникнення рецидиву кровотечі (ін'єкція в періульцерозну зону 10% розчину терліпресину ацетату або 0,5% розчину метиленового синього) та засобів консервативної терапії, зокрема антибактеріальних та імуномодуючих препаратів.

13. Найнебезпечнішим є виконання оперативного втручання у строки до 12 год після госпіталізації пацієнта, при виникненні рецидивної кровотечі на тлі масивної крововтрати, при цьому післяопераційна летальність в групі порівняння становила 23,2%. Післяопераційні ускладнення виникли у 27,4% пацієнтів групи порівняння, найчастіше – неспроможність швів гастроентероанастомозу (у 50%) після виконання резекційної операції, що становила 14,1% в структурі всіх хірургічних втручань у цій групі.

14. Хірургічне лікування шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу застосовують за неефективності комбінованих гемостатичних заходів, за даними дослідження, його частота становила 8,3%. Перевагу віддавали здійсненню стандартних органощадних втручань: ваготомії, пілоропластики з висіченням джерела кровотечі, також застосовували оригінальну, запатентовану нами методику оперативного лікування виразки з подвійним вколом та вколом по обидва боки дефекту і формуванням надійного “захисного” м'язово–слизового валу для виведення дна виразки за контур травного каналу і дієвого попередження виникнення рецидиву кровотечі.

15. За даними проведеного багатоформатного багаторічного дослідження, на підставі застосування аналізу результатів імуногістохімічного, мікробіологічного, імунологічного та спектрофлуориметричного досліджень, їх комплексного аналізу та впровадження запропонованих нами методів лікування, попередження виникнення рецидиву кровотечі і прогнозування його виникнення, застосування органощадних методів оперативного втручання в основній групі забезпечило зменшення частоти виникнення рецидивної кровотечі з 10,5 до 4,2%, післяопераційних ускладнень – з 27,4 до 7,7%, післяопераційної летальності – з 7,5 до 4,1%, за сталої загальної летальності, зменшення загальної тривалості лікування хворих у стаціонарі з  $(16,9 \pm 7,1)$  до  $(10,3 \pm 1,2)$  дня.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У комплексі консервативного лікування шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу, поряд з гемостатичною та противиразковою терапією, доцільно призначати антибактеріальні препарати групи цефалоспоринів III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефомандол) або групи фторхінолонів (ципрофлоксацин) в стандартних дозах та імуномодулятори (галавіт за схемою: 1–ша та 2–га доба – по 200 мг двічі на добу внутрішньом'язово; 3–5–та доба – по 100 мг 1 раз на добу внутрішньом'язово протягом 5–10 діб).

2. Припинення активної кровотечі найбільш ефективно при застосуванні методів місцевого ендоскопічного гемостазу, спрямованих на виражену констрикцію судин підслизового прошарку слизової оболонки навколо джерела кровотечі, зокрема, введення 5 мл 1% розчину терліпресину ацетату.

3. Для профілактики рецидиву кровотечі найбільш ефективним вважаємо застосування селективних інгібіторів активності і–NOS у періульцерозній зоні (0,25% розчин метиленового синього), спрямоване на тривале припинення дилатації судин підслизового прошарку та зменшення кровонаповнення тканин навколо джерела кровотечі.

4. Скринінгове дослідження динаміки стабільних метаболітів оксиду азоту у сироватці крові у хворих за шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу ефективно, не потребує застосування складного обладнання і дорогих реактивів, спеціальної підготовки медичного персоналу, дозволяє досить швидко і надійно прогнозувати перебіг захворювання у більшості медичних закладів.

5. За надзвичайно високого ризику виконання оперативного втручання з приводу шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу доцільне широке застосування комбінованих методів місцевого ендоскопічного гемостазу, основні зусилля слід спрямувати на попередження рецидиву кровотечі з огляду на патогенетично обґрунтовані показники: вік пацієнта, тяжкість крововтрати, розмір та локалізацію дефекту, тривалість догоспітального періоду, стан місцевого ендоскопічного гемостазу, інтенсивність мікробного забруднення та активність і–NOS у періульцерозній зоні, динаміку вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту у сироватці крові, тривалість застосування нестероїдних протизапальних засобів.

6. З приводу активної шлунково–кишкової кровотечі за неефективності методів місцевого ендоскопічного гемостазу рекомендуємо виконувати переважно органошадне оперативне втручання. За наявності виразки дванадцятипалої кишки, ускладненої кровотечею, слід віддавати перевагу висіченню країв та дна дефекту слизової оболонки з подальшим створенням м'язово–слизового захисного валу, що попереджає виникнення неспроможності швів гастродуоденоанастомозу, сприяє адекватному виведенню виразкового субстрату за контур травного каналу і, завдяки подвійному прошиванню періульцерозної зони, суттєво зменшує частоту виникнення рецидиву кровотечі.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Кришень В. П. Клініко–патогенетичне обґрунтування лікувальної тактики при шлунково–кишкових кровотечах виразкового генезу / В. П. Кришень, М. В. Трофімов. – К.: PNP–Print, 2013. – 128 с. *(Здобувач самостійно провів експериментальне дослідження, аналіз та узагальнення результатів, підготував монографію до друку).*

2. Патоморфологічна характеристика слизової оболонки шлунка в умовах експериментального моделювання гострої кровоточивої виразки / В. Й. Мамчур, С. О. Мунтян, В. П. Кришень, М. В. Трофімов // Одес. мед. журн. – 2010. – № 2(118). – С. 14 – 17 *(Здобувач самостійно провів експериментальне дослідження, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку).*

3. Патоморфологічний стан слизової оболонки шлунка та особливості обміну NO при експериментальному моделюванні гострої кровоточивої виразки / В. Й. Мамчур, С. О. Мунтян, В. П. Кришень, М. В. Трофімов // Мед. перспективи. – 2010. – Т. 15, № 3. – С. 4 – 8 *(Здобувач самостійно провів експериментальне дослідження, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку).*

4. Трофімов Н. В. Организационно–тактические подходы к лечению язвенных гастродуоденальных кровотечений / Н. В. Трофимов, С. А. Мунтян, В. П. Крышень // Актуальні проблеми сучасної медицини. – Полтава, 2011. – Т. 11, вип. 1(33). – С. 137 – 138 *(Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготував публікацію до друку).*

5. Трофімов Н. В. Изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при наличии язвы, осложненной кровотечением / Н. В. Трофимов, В. П. Крышень // Клін. хірургія. – 2011. – № 7. – С. 8 – 10 *(Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку).*

6. Трофімов Н. В. Состояние слизистой оболочки гастродуоденальной зоны при кровоточащей язве желудка и 12–перстной кишки / Н. В. Трофимов // Харк. хірург. школа. – 2011. – № 2. – С. 35 – 38.

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

8. Трофімов Н. В. Уровень активности индуцибельной NO–синтазы слизистой оболочки антрального отдела желудка при кровоточащей язве желудка и двенадцатиперстной кишки / Н. В. Трофимов // Укр. журн. хирургии. – 2011. – № 6(15). – С. 69 – 72.

9. Трофімов М. В. Рівень активності індуцибельної NO–синтази слизової оболонки періульцерозної зони при експериментальному моделюванні хронічної кровоточивої виразки / М. В. Трофімов // Гастроентерологія. – 2012. – С. 190 – 198.

10. Мунтян С. О. Організаційний підхід до надання медичної допомоги хворим з шлунково–кишковими кровотечами з верхніх відділів травного тракту виразкової етіології / С. О. Мунтян, М. В. Трофімов, В. П. Кришень // Мед. перспективи. – 2012. – Т. 17, № 1, ч. 1. – С. 135 – 138 (*Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготував публікацію до друку*).

11. Мунтян С. О. Мікробіологічний пейзаж слизової оболонки періульцеральної зони при кровоточивій виразці шлунка та дванадцятипалої кишки / С. О. Мунтян, М. В. Трофімов, В. П. Кришень // Медицина транспорту України. – 2012. – № 1(41). – С. 19 – 23 (*Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку*).

12. Мунтян С. О. Особливості надання медичної допомоги хворим з неварикозними шлунково–кишковими кровотечами з верхніх відділів травного тракту / С. О. Мунтян, М. В. Трофімов, В. П. Кришень // Медицина транспорту України. – 2012. – № 2(42). – С. 29 – 32 (*Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку*).

13. Трофімов Н. В. Динамика основных иммунологических показателей у больных при гастродуоденальных язвах, осложненных кровотечением / Н. В. Трофімов, В. П. Крышень // Клін. хірургія. – 2012. – № 2. – С. 14 – 17 (*Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку*).

14. Крышень В. П. Изменение активности индуцибельной NO–синтазы периульцерозной зоны у больных с кровоточащими гастродуоденальными язвами / В. П. Крышень, Н. В. Трофімов // Хірургія України. – 2012. – № 4. – С. 17 – 20 (*Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку*).

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

16. Кришень В. П. Динаміка вмісту катехоламінів у сироватці крові хворих при виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, ускладненій кровотечею / В. П. Кришень, М. В. Трофімов // Клін. хірургія. – 2013. – № 11. – С. 14 – 16 (*Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку*).

17. Трофімов Н. В. Обоснование хирургической тактики при язвенном кровотечении из верхних отделов желудочно–кишечного тракта / Н. В. Трофімов, В. П. Крышень // Вопр. реконструктив. и пласт. хирургии. – 2014. – Т. 17, № 4. – С. 46 – 50 (*Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку*).

18. Трофімов Н. В. Особенности лечебной тактики у больных с язвенными кровотечениями из верхних отделов желудочно–кишечного тракта / Н. В. Трофімов // Медицина в Кузбассе. – 2014. – № 4. – С. 24 – 28.

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

20. Трофімов М. В. Особливості лікування виразкової шлунково–кишкової кровотечі у вагітних / М. В. Трофімов // Клін. хірургія. – 2014. – № 6. – С. 8 – 10.

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

22. Трофімов М. В. Використання метиленового синього в лікуванні гастродуоденальних кровотеч виразкового генезу / М. В. Трофімов, В. П. Кришень // Вісн. Вінниц. нац. ун–ту. – 2014. – Т. 18, № 1, ч. 2. – С. 316 – 319 (*Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку*).

23. Трофімов Н. В. Динамика уровня серотонина сыворотки крови больных при кровоточащей язве желудка и двенадцатиперстной кишки / Н. В. Трофімов // Медицина в Кузбассе. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 40 – 44.

24. Пат. 107252 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб гастродуоденопластики при кровоточивій виразці дванадцятипалої кишки / В. П. Кришень, М. В. Трофімов (Україна). – Заявник і патентовласник Дніпропетр. мед. акад. – №201303236; заявл. 18.03.13; опубл. 10.12.14. Бюл. № 23 (*Здобувачу належать ідея способу, його теоретичне обґрунтування*).

25. Пат. 59395 Україна, МПК А61В5/145. Спосіб визначення ризику рецидиву шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу / М. В. Трофімов, В. П. Кришень (Україна). – Заявник і патентовласник Дніпропетр. мед. акад. – №201203698; заявл. 18.11.10; опубл. 10.05.11. Бюл. № 9 (*Здобувачу належать ідея способу, технічна сторона виконання*).

26. Пат. 59404 Україна, МПК А61В1/273. Спосіб лікування гастродуоденальної кровотечі виразкового генезу / М. В. Трофімов, В. П. Кришень (Україна). – Заявник і патентовласник Дніпропетр. мед. акад. – №201023910; заявл. 22.11.10; опубл. 10.05.11. Бюл. № 9 (*Здобувачу належать ідея способу, технічна сторона виконання*).

27. Пат. 59730 Україна, МПК А61В5/00. Спосіб визначення рецидиву шлунково–кишкової кровотечі / В. П. Кришень, М. В. Трофімов (Україна). – Заявник і патентовласник Дніпропетр. мед. акад. – №201023700; заявл. 18.11.10; опубл. 25.05.11. Бюл. № 10 (*Здобувачу належать ідея способу, його теоретичне обґрунтування*).

28. Пат. 59731 Україна, МПК А61В5/00. Спосіб ендоскопічної діагностики загрози рецидиву шлунково–кишкової кровотечі / М. В. Трофімов, В. П. Кришень (Україна). – Заявник і патентовласник Дніпропетр. мед. акад. – №201013701; заявл.

18.11.10; опубл.25.05.11. Бюл. № 10 (*Здобувачу належать ідея способу, його теоретичне обґрунтування*).

29. Пат. 61097 Україна, МПК А61К38/08. Спосіб профілактики рецидиву гастродуоденальної кровотечі виразкового генезу / М. В. Трофімов, В. П. Кришень; заявник і патентовласник Дніпропетр. мед. акад. – №201014582; заявл. 06.12.10; опубл.11.07.11. Бюл. № 13 (*Здобувачу належать ідея способу, технічна сторона виконання*).

30. Пат. 66575 Україна, МПК А61В5/00. Спосіб профілактики рецидиву кровотечі з гастродуоденальних виразок / М. В. Трофімов, В. П. Кришень (Україна). – Заявник і патентовласник Дніпропетр. мед. акад. – №201107372; заявл. 14.06.11; опубл.10.01.12. Бюл. № 1 (*Здобувачу належать ідея способу, технічна сторона виконання*).

31. Пат. 66577 Україна, МПК А61В5/00. Спосіб лікування кровотечі з гастродуоденальних виразок / М. В. Трофімов, В. П. Кришень (Україна). – Заявник і патентовласник Дніпропетр. мед. акад. – №201107436; заявл. 14.06.11; опубл.10.01.12. Бюл. № 1 (*Здобувачу належать ідея способу, технічна сторона виконання*).

32. Пат. 73106 Україна, МПК А61В5/00. Спосіб лікування гастродуоденальної кровотечі невиразкового генезу у вагітних / М. В. Трофімов, В. В. Михайлова, К. В. Каїра, С. О. Мунтян, О. В. Желтяков (Україна). – Заявник і патентовласник Дніпропетр. мед. акад. – №201202619; заявл. 05.03.12; опубл.10.09.12. Бюл. №17 (*Здобувачу належать ідея способу, технічна сторона виконання*).

33. Трофімов Н. В. Состояние активности индуцибельной NO–синтазы слизистой оболочки гастродуоденальной зоны при кровоточащей язве желудка и 12–перстной кишки / Н. В. Трофімов, В. П. Крышень, А. В. Желтяков // Укр. журн. малоінвазив. та ендоск. хірургії. – 2011. – № 3. – С. 37 – 38 (*Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку*).

34. Трофімов Н. В. Особенности эндоскопической тактики у больных с язвенными желудочно–кишечными кровотечениями / Н. В. Трофімов // Укр. журн. малоінвазив. та ендоск. хірургії. – 2013. – № 2. – С. 61 – 62.

35. Трофімов Н. В. Лечение фиброзоара желудка, осложненного кровоточащей язвой / Н. В. Трофімов, Г. Э. Кузнецов, Е. А. Лихолетов // Укр. журн. малоінвазив. та ендоск. хірургії. – 2014. – № 2–3. – С. 51 (*Здобувач самостійно проводив підбір і обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготував публікацію до друку*)

36. Мунтян С. О. Поліпшення результатів хірургічного лікування кровоточивої виразки дванадцятипалої кишки / С. О. Мунтян, В. П. Кришень, М. В. Трофімов // XXIII з'їзд хірургів України. – К., 2015. – С. 291–292 (*Здобувач самостійно проводив підбір і обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготував публікацію до друку*).

37. Kryshen V. The features of histological structure of periulcerosis gastroduodenal bleeding ulcer area / V. Kryshen, N. Trofimov // Eur. Society of Surgery, 14<sup>th</sup> Annual Conference. – Turin, Italy, 2010. – P. 80 (*Здобувач самостійно проводив підбір і обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготував публікацію до друку*).

38. Kryshen V. Inducible NO-synthasis activity at the bleeding gastro-duodenal ulcer / V. Kryshen, N. Trofimov // Eur. Society of Surgery, 15<sup>th</sup> Annual Conference. – Krakow, Poland, 2011. – P.10 (*Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку*).

39. Trofimov N. Dynamic of nitrogen oxide metabolites at patients with bleeding gastro-duodenal ulcer / N. Trofimov, V. Kryshen // Eur. Society of Surgery, 15<sup>th</sup> Annual Conference. – Krakow, Poland, 2011. – P. 11 (*Здобувач самостійно проводив підбір і обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготував публікацію до друку*).

40. Kryshen V. The value of i-NOS level of periulcerosis mucous membrane at patients with bleeding gastro-duodenal ulcer / V. Kryshen, M. Trofimov // Acta Chir. Austr. – 2012. – Vol. 44, suppl. 247. – Abstracts. – P. 23 (*Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку*).

41. Trofimov M. Microbiological landscape and i-NOS level of periulcerosis mucous membrane at patients with bleeding gastro-duodenal ulcer / M. Trofimov, V. Kryshen // Acta Chir. Austr. – 2012. – Vol. 44, suppl. 247. – P. 22 (*Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку*).

42. Kryshen V. The value of i-NOS level of periulcerosis mucous membrane at patients with bleeding gastro-duodenal ulcer / V. Kryshen, M. Trofimov // XVI Annual Meeting of the European Society of Surgery. – Istanbul, Turkey, 2012. – P. 102 (*Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку*).

43. Trofimov M. Microbiological landscape and i-NOS level of periulcerosis mucous membrane at patients with bleeding gastro-duodenal ulcer / M. Trofimov, V. Kryshen // XVI Annual Meeting of the European Society of Surgery. – Istanbul, Turkey, 2012. – P. 56 (*Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку*).

44. Trofimov M. Dynamics of blood serotonin at patients with bleeding gastroduodenal ulcer / M. Trofimov // XVII Annual Meeting of the European Society of Surgery. – Malta, 2013. – P. 81 (*Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку*).

45. Kryshen V. Dynamics of blood catecholamine at patients with bleeding gastroduodenal ulcer / V. Kryshen, M. Trofimov // XVII Annual Meeting of the European Society of Surgery. – Malta, 2013. – P. 82 (*Здобувач самостійно провів обстеження*



тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку).

46. Iarynko D. Dynamics of blood thyrosine at patients with bleeding gastroduodenal ulcer / D. Iarynko, M. Trofimov, V. Kryshen, A. Iarynko // XVII Annual Meeting of the European Society of Surgery. – Malta, 2013. – P. 83 (*Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку*).

47. Trofimov M. Condition of mucous membrane in periulcer area and endocrine system in patients suffering from hemorrhaging gastric duodenal ulcer / M. Trofimov // Acta Chir. Austr. – 2015. – Vol. 47, suppl. 1. – VIII Annual meeting of Chinese college of surgeons and XIX Annual Meeting of the European Society of Surgery. – Beijing, China, 2015. – P. 41 – 42.

48. Trofimov M. Modern methods of predicting the start of the recurrent hemorrhage / M. Trofimov, V. Kryshen // Acta Chir. Austr. – 2015. – Vol. 47, suppl. 1. VIII Annual meeting of Chinese college of surgeons and XIX Annual Meeting of the European Society of Surgery. – Beijing, China, 2015. – P. 241 (*Здобувач самостійно провів обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку*).

49. Лікування хворих і вагітних з виразковими шлунково–кишковими кровотечами з переважним застосуванням методів місцевого ендоскопічного гемостазу: метод. розробки / П. Д. Фомін, М. В. Трофімов, С. О. Мунтян, В. П. Кришень, В. В. Михайлова, К. В. Каїра. – К., 2014. – 28 с. (*Здобувач самостійно провів експериментальне дослідження, аналіз та узагальнення результатів, підготував публікацію до друку*).

## АНОТАЦІЯ

**Трофімов М. В. Експериментально–клінічне обґрунтування вибору методу лікування хворих з виразковими кровотечами з верхніх відділів шлунково–кишкового тракту. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.03 – хірургія. – ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, Київ, 2016.

Дисертація присвячена проблемі лікування хворих з приводу шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу. За даними обстеження 2755 хворих проведений комплексний аналіз клінічних, ендоскопічних, морфологічних, мікробіологічних та імунологічних показників, з використанням сучасних методів проведені імуногістохімічне дослідження активності і–NOS в періульцерозній зоні, кількості G–клітин слизової оболонки антрального відділу шлунка, спектрофлуориметричне дослідження динаміки рівня стабільних метаболітів оксиду азоту, серотоніну, катехоламінів та їх метаболічних попередників у сироватці крові за різних варіантів перебігу захворювання. Проведене в експерименті моделювання

гострої та хронічної виразки, ускладненої кровотечею з визначенням активності і–NOS у слизовій оболонці, підслизових судинних та нервових сплетіннях, динаміки рівня стабільних метаболітів оксиду азоту у сироватці крові. На підставі аналізу проведених досліджень визначені провідні чинники, що сприяють виникненню рецидивної кровотечі, розроблені нові патогенетично обґрунтовані методи ендоскопічного гемостазу, попередження виникнення рецидиву кровотечі, нова методика оперативного лікування виразки дванадцятипалої кишки, ускладненої кровотечею, шляхом її екстеріоризації.

Впровадження в практику запропонованих методів лікування забезпечило істотне поліпшення результатів лікування хворих з приводу шлунково–кишкової кровотечі виразкового генезу, а саме, зменшення частоти виникнення рецидивної кровотечі з 10,5 до 4,2%, післяопераційних ускладнень – з 27,4 до 7,7%, післяопераційної летальності – з 7,5 до 4,1%, тривалості лікування хворих у стаціонарі з  $(16,9 \pm 7,1)$  до  $(10,3 \pm 4,2)$  дня.

**Ключові слова:** виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, рецидив кровотечі, прогностичні чинники, консервативна терапія, хірургічна тактика.

## АННОТАЦІЯ

**Трофимов Н. В. Экспериментально–клиническое обоснование выбора метода лечения больных по поводу язвенного кровотечения из верхних отделов желудочно–кишечного тракта. – Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.03. – хирургия. – ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, Киев, 2016.

Диссертация посвящена проблеме лечения больных по поводу желудочно–кишечного кровотечения язвенной этиологии путем усовершенствования консервативного, эндоскопического и оперативного методов лечения, применения способа прогнозирования возникновения рецидива кровотечения.

Диссертация выполнена на основе комплексного клинико–инструментального обследования и лечения 2755 больных. Собственные наблюдения составили 572 (20,8%) больных, у 2183 – проведен ретроспективный анализ историй болезни в 2007–2011 гг.

Проведен комплексный анализ клинических, эндоскопических, морфологических показателей. С использованием современных методов проведено иммуногистохимическое исследование G–клеток слизистой оболочки антрального отдела желудка, установлена активность і–NOS в периульцерозной зоне. Изучен микробный пейзаж периульцерозной зоны слизистой оболочки. Произведено спектрофлуориметрическое исследование динамики уровня стабильных метаболитов оксида азота, а также хроматомасспектроскопическое определение динамики уровня серотонина, катехоламинов и их биологических предшественников в сыворотке крови при различных вариантах течения

заболевания

Установлено повышение активности i-NOS в периульцерозной зоне у всех больных при наличии язвы желудка и ДПК, осложнённых кровотечением, в том числе при язве желудка – у 54,6% наблюдений, при язве ДПК – у 41%. При активном струйном кровотечении, тяжёлой кровопотере, выраженных воспалительно-атрофических изменений слизистой оболочки, загрязнении периульцерозной зоны микроорганизмами *Klebsiella pneumoniae* и *Streptococcus β-haemoliticus*, диаметре дефекта 2–3 см и более выраженная активность i-NOS выявляли у 66,7% пациентов – при язве желудка и у 88,9% – язве ДПК, осложнённых кровотечением. Установлено, что при увеличении активности i-NOS возле источника кровотечения наблюдается увеличение числа случаев с гиперплазией G-клеток. Так, при незначительной активности i-NOS количество случаев с гиперплазией G-клеток составляет 18,2% наблюдений, при умеренной активности указанная гистологическая картина выявлена в 31,8% случаях, а при выраженной активности i-NOS гиперплазия G-клеток установлена у 58,5% пациентов ( $r=0,99$ ). При возникновении рецидивного кровотечения у всех больных выявлена выраженная активность i-NOS в периульцерозной зоне. По данным комплексного исследования установлены ведущие факторы, способствующие возникновению рецидивного кровотечения – выраженная активность i-NOS в периульцерозной зоне, загрязнение микроорганизмами *Klebsiella pneumoniae* и *Streptococcus β-haemoliticus* в концентрации более  $10^8$  и  $10^7$  колониеобразующих единиц (КОЕ), гиперплазия G-клеток слизистой оболочки антрального отдела желудка, повышение в динамике на 3-и сутки лечения уровня стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови с ( $4,74 \pm 1,5$ ) до ( $10,3 \pm 3,8$ ) нмоль/мл ( $p < 0,01$ ), серотонина – до ( $78,8 \pm 15,3$ ) мкмоль/мл ( $p < 0,01$ ), адреналина – до ( $0,7 \pm 0,1$ ) нмоль/мл ( $p < 0,01$ ). Разработана интегральная шкала прогнозирования риска возникновения рецидива кровотечения.

По данным иммунологических исследований выявлено наличие у больных при язвенном кровотечении иммунодефицитного статуса, преимущественно с угнетением местного иммунитета, аутоиммунизации, что наиболее выражено при гигантских дефектах, значительной кровопотере, возникновении рецидива кровотечения, обильном загрязнении зоны разрыва слизистой оболочки микроорганизмами *Klebsiella pneumoniae* и *Streptococcus β-haemoliticus*, гиперплазии G-клеток слизистой оболочки антрального отдела желудка, выраженных воспалительно-атрофических процессов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Проведено экспериментальное моделирование острой и хронической кровоточащей язвы с определением активности i-NOS в слизистой оболочке, подслизистых сосудистых и нервных сплетениях, динамики уровня стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови. Установлено повышение активности i-NOS не только в слизистой оболочке, но и в ганглиях подслизистого нервного сплетения, что не только коррелирует с клиническими данными, но и дополняет их.

Разработан алгоритм консервативных лечебных мероприятий, включающий коррекцию кровопотери, проведение гемостатической, противоязвенной, антигеликобактерной, антибактериальной и иммуномодулирующей терапии. Эндоскопическое лечение включало введение в периульцерозную зону сосудосуживающих препаратов и селективных ингибиторов i-NOS. Обоснованы показания к проведению оперативного лечения больных по поводу язвенного кровотечения. При кровоточащих гигантских дефектах двенадцатиперстной кишки, осложненных кровотечением, разработан новый метод оперативного лечения путем экстериоризации язвы.

Применение разработанных методов лечения язвенного кровотечения способствовало существенному улучшению результатов консервативного и оперативного лечения больных, в частности, уменьшению частоты возникновения рецидивного кровотечения с 10,5 до 4,2%, послеоперационных осложнений – с 27,4 до 7,7%, послеоперационной летальности – с 7,5 до 4,1%, продолжительности лечения больных в стационаре с  $(16,9 \pm 7,1)$  до  $(10,3 \pm 4,2)$  дня.

**Ключевые слова:** язва желудка и двенадцатиперстной кишки, рецидив кровотечения, прогностические факторы, консервативная терапия, хирургическая тактика.

## SUMMARY

**Trofimov M. V. Experimental–clinical grounds for the treatment method choice of patients with ulcerous hemorrhage from upper parts of the digestive tract. – Manuscript.**

Dissertation for competition of a scientific degree of doctor of medical sciences for the specialty 14.01.03 – Surgery. – National Institute of Surgery and Transplantology named after O.O. Shalimov NAMS of Ukraine, Kyiv, 2016.

The dissertation is devoted to the issue of treating patients with gastro–intestinal hemorrhage of ulcerous genesis. According to the data of examination of 2755 patients a complex analysis of clinical, endoscopic, morphological, microbiological and immunological indices has been carried out. Immunohistochemical examination of inducible NO–synthase in periulcerous area, G–cells of mucous in antral area of a stomach, spectrum–fluorine metric examination in rates of dynamics in stable metabolites of nitric oxide, serotonin, catecholamines and their metabolic predecessors in blood serum at different variants of disease course with application of modern methods have been studied. Experimental modeling of acute and chronic hemorrhaging ulcers with determination of inducible NO–synthase of mucous, submucous vascular and nervous nodes, dynamics of levels of stable metabolites and serum nitrogen in blood have been carried out. The performed examinations enabled to define the leading factors which cause the development of recurrent hemorrhage, new pathogenetically grounded methods of endoscopic homeostasis have been developed; prevention of recurring hemorrhage, new methodology for operative treatment of hemorrhaging duodenal ulcer by means of exteriorization have been developed.

Methods of treatment which have been introduced into practice enabled to significantly improve results of treatment for patients with ulcerous gastro-intestinal hemorrhage, to reduce the rate of recurring hemorrhage from 10.5 to 4.2%, post-operative complications – from 27.4 to 7.7%, post-operative lethality from 7.5 to 4.1% and decrease in-patient stay from  $(16.9 \pm 7.1)$  to  $(10.3 \pm 4.2)$  days.

**Key words:** stomach and duodenum ulcer, recurring hemorrhage, prognostic factors, tactics in conservative and surgical treatment.