

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ  
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

На правах рукопису

**СОКОЛЬНИК СЕРГІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

УДК: 616.33-005.1-037-08-084-02:616.33-002.44-06-053.2

**ПРОГНОЗУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ  
ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ КРОВОТЕЧ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА  
ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ**

14.01.09 – дитяча хірургія

Дисертація на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Науковий консультант:  
Кукуруза Юрій Петрович  
доктор медичних наук, професор

Чернівці – 2015

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1 МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ В ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	16
1.1 Клінічна епідеміологія виразкової хвороби у дітей	16
1.2 Сучасні тенденції захворюваності на ускладнену виразкову хворобу в дітей	22
1.3 Поширеність шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу	27
1.4 Фактори ризику розвитку шлунково-кишкових кровотеч у хворих на виразкову хворобу дітей	30
1.5 Профілактика та лікування шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу	40
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	54
2.1 Дизайн дослідження	55
2.2 Клінічна характеристика груп дослідження	58
2.3 Методи дослідження	61
РОЗДІЛ 3 ЕПІДЕМІОЛОГІЯ УСКЛАДНЕНОЇ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ У ДІТЕЙ	75
3.1 Загальна поширеність виразкової хвороби серед дитячого населення	76
3.2 Частота ускладнень виразкової хвороби у дітей	81
РОЗДІЛ 4 ЧИННИКИ РИЗИКУ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ КРОВОТЕЧ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ	92
4.1 Екзогенні чинники ризику шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу	92
4.2 Ендогенні чинники шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на	

виразкову хворобу	104
4.2.1 Клінічно-лабораторні та ендоскопічні показники у дітей, хворих на виразкову хворобу, неускладнену та ускладнену шлунково-кишковою кровотечею	104
4.2.2 Система гемостазу у дітей, хворих на виразкову хворобу	140
4.2.3 Вміст про- та протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові дітей, хворих на виразкову хворобу	148
4.2.4 Показники метаболітів монооксиду нітрогену в плазмі крові дітей, хворих на виразкову хворобу	158
4.2.5 Генетичні закономірності прогнозування шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу	168
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ МАЛОІНВАЗИВНИХ ЕНДОХІРУРГІЧНИХ МЕТОДІВ ЗУПИНКИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОЇ КРОВОТЕЧІ В ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ	189
5.1 Оцінка надійності гемостазу при застосуванні різних методів лікування виразкових кровотеч в дітей	190
5.2 Ефективність ендоскопічної аргон-плазмової коагуляції в лікуванні виразкової хвороби в дітей, ускладненої кровотечею (катамнестичне спостереження)	213
РОЗДІЛ 6 ОБГРУНТУВАННЯ ПРОГНОСТИЧНОГО, ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНОГО АЛГОРИТМІВ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ КРОВОТЕЧ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБИ В ДІТЕЙ	224
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	241
ВИСНОВКИ	276
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	280
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	282
ДОДАТОК	329

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

АПК	- аргон-плазмова коагуляція
АЧР	- активований час рекальцифікації
ВХ	- виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки
ВХДПК	- виразкова хвороба дванадцятипалої кишки
ВХШ	- виразкова хвороба шлунка
ВП(+), ВП(-)	- відношення правдоподібності при позитивному та від'ємному результатах тесту
ВР	- відносний ризик
ВШ	- відношення шансів
ГІ	- генеалогічний індекс
ДІ	- довірчий інтервал
ДПК	- дванадцятипала кишка
ЕК	- електрокоагуляція
ЗВР	- зниження відносного ризику
ЗВК	- збільшення відносної користі
ЗГІ	- загальний генеалогічний індекс
ІЛ-1 $\beta$	- інтерлейкін-1 бета
ІЛ-РА	- рецепторний антагоніст інтерлейкіну-1
ІЛ-4	- інтерлейкін-4
ІЛ-8	- інтерлейкін-8
ПВ+, ПВ-	- посттестова вірогідність події при позитивному та від'ємному результатах тесту
ПЦВР (ПЦПР)	- передбачувана цінність від'ємного (позитивного) результату тесту
ПІ	- протромбіновий індекс
ПЧ	- протромбіновий час
СО	- слизова оболонка

СТ	- специфічність тесту
ЧР	- час рекальцифікації
ЧТ	- чутливість тесту
ЧХНП	- число хворих, яких необхідно пролікувати
ШКК	- шлунково-кишкова кровотеча
ШКТ	- шлунково-кишковий тракт
ЯЖ	- якість життя
<i>H. pylori</i>	- <i>Helicobacter pylori</i>
Ht	- гематокрит
mNO	- метаболіти монооксиду нітрогену
NO	- монооксид нітрогену
NOS	- NO-синтаза
NND	- кількість осіб, яких необхідно обстежити для попередження одного хибнопозитивного результату
t	- критерій вірогідності за Ст'юdentом
$\phi$	- критерій вірогідності за методом кутового перетворення Фішера
r	- коефіцієнт кореляції Пірсона
$\chi^2$	- непараметричний критерій Пірсона
p	- рівень величини вірогідності

## ВСТУП

### Актуальність теми

За останні десятиліття ускладнення виразкової хвороби (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) трапляються у 2,3 рази частіше, а відсоток незадовільних результатів їх стаціонарного лікування виріс у двічі [23, 95, 396, 427]. За статистичними даними у дитячому віці ускладнення захворювання спостерігаються у 10 % хворих, перше місце з яких посідають шлунково-кишкові кровотечі (ШКК) [68, 143]. Численні дослідження частоти кровотеч при ВХ в літературі різняться й за даними різних авторів становлять від 5 до 20 % [74, 142, 132, 218, 320, 325, 407, 421].

До сих пір існуючі методи профілактики та лікування хворих із виразковими ШКК не приносять бажаного результату. Виникнення та рецидивів кровотеч є основною причиною, яка вимагає пошуку нових шляхів вирішення даної проблеми [65, 88, 416]. У зв'язку з цим питання етіопатогенетичних механізмів виникнення ШКК при ВХ у дітей та їх профілактика є актуальною проблемою абдомінальної хірургії та гастроентерології дитячого віку [49, 399].

Окрім відомих теорій розвитку патології, останніми роками питання етіопатогенезу розглядаються з позицій порушень у судинному руслі. Все більша кількість вітчизняних та закордонних вчених приходять до висновку, що провідне значення в забезпеченні трофіки слизової оболонки (СО) шлунка та ДПК належить васкуляризації останньої та функціональному стану її мікроциркуляторного русла [25, 79, 365, 401].

Однак, при цьому недостатньо висвітлена роль цитокінової регуляції кровообігу, ступінь її впливу на мікроциркуляцію в ділянці виразки, механізмів шлункової секреції, процесів репарації [81, 92, 314, 426]. Тому, надзвичайно актуальним є вивчення механізмів дії цитокінів – медіаторів

запалення, які здатні викликати взаємодію імунних клітин та відіграють інтегральну роль у регуляції імунної відповіді [75, 195].

Відомо, що за відсутності запальної реакції та імунної відповіді цитокіни містяться в організмі в невеликій кількості, проте посилений їх синтез починається у відповідь на проникнення в організм мікроорганізмів, зокрема *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), або пошкодження тканин [5, 67]. Відомо, що координація їх впливу залежить від алельних варіантів генів цитокінів та їх рецепторів, що зумовлює характер перебігу захворювання [33, 57]. Однак, дані стосовно ролі конкретних поліморфізмів генів цитокінів у розвитку ВХ неоднорідні та неоднозначні, а інформація щодо їх зв'язку з виникненням ускладненого перебігу ВХ, зокрема кровотечі, майже відсутня [3, 117, 303, 411].

В літературі описані дані про активований вплив цитокінів на продукцію монооксиду нітрогену (NO), який проявляє пряму цитотоксичну та імуногенну дію та є природнім вазодилататором. Попри це, інформація щодо концентрації метаболітів монооксиду нітрогену (mNO), під впливом яких відбувається різка вазодилатація та посилення судинної проникності, внаслідок чого підвищується ризик виникнення кровотечі при ВХ у дорослих, не однозначна [32, 87, 170, 193], а в дітей – поодинокі, що потребує проведення подальшого діагностичного пошуку [182, 359].

Однією зі складних та невирішених проблем ургентної хірургії залишається лікування виразкових ШКК. Незважаючи на прогнозоване зниження захворюваності на ВХ за останні роки кількість зареєстрованих хворих із ШКК серед дорослого населення збільшилась на 18 %, серед дітей до 14 років – на 18,6 %, а у підлітків – на 22,7 %, [201, 325, 361, 407].

Одним із напрямків покращення лікування виразкових кровотеч є вдосконалення методів їх діагностики, неоперативного (ендоскопічного та медикаментозного) гемостазу та прогнозування ризику рецидиву кровотечі [71, 88, 190]. Останнім часом розроблені та постійно удосконалюються рекомендації щодо діагностики, лікування та спостереження за хворими з

виразковими ШКК у дорослих [86, 121, 124, 156], проте в дітей подібні рекомендації відсутні, оскільки викликають багато дискусій у зв'язку з особливостями дитячого організму [101, 140].

Принципово новим підходом до покращення результатів лікування виразкових ШКК та профілактики їх рецидивів є ендоскопічний вплив на виразковий дефект, який спрямований на місцеву ланку ульцерогенезу та дозволяє об'єктивно оцінити ефективність проведеної терапії [209, 211, 292].

Попри різноманітність методів ендоскопічного гемостазу, які різняться за своєю фізичною дією, ефективністю та безпечністю, в останні роки в літературі трапляється все більше повідомлень про високу ефективність та безпечність використання аргон-плазмової коагуляції (АПК) в комплексному лікуванні ВХ, ускладненої кровотечею [29, 64, 88, 153, 324]. Натомість, є лише поодинокі дані щодо ефективності застосування АПК в комплексному лікуванні кровотеч різного генезу в дитячому віці [241, 297]. Однак, що стосується віддалених результатів лікування хворих на ВХ (зростання тривалості ремісії, скорочення частоти рецидивів захворювання), то на сьогоднішній день інформації ще недостатньо [38, 129, 221].

Таким чином, невирішеність питання вибору найбільш раціонального методу лікування ускладненої ШКК ВХ в дітей, відсутність чітких критеріїв прогнозування дебюту ВХ кровотечею, виникнення ШКК у хворої на ВХ дитини, ризику рецидиву кровотечі та, у зв'язку з цим, диференційованих алгоритмів ведення цих хворих, які передбачають впровадження ефективних методів зупинки кровотечі з наступною патогенетично обґрунтованою медикаментозною терапією, визначили мету та завдання нашої роботи.

*Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.*

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт кафедр дитячої хірургії та отоларингології «Оптимізація методів лікування хворих з ендотоксикозами в практиці інтенсивної терапії» (№ державної реєстрації 0110U003079) і педіатрії та медичної генетики «Оптимізація діагностики та лікування гелікобактер-асоційованих



захворювань гастродуоденальної ділянки в дітей» (№ державної реєстрації 0111U006500). Автором виконаний фрагмент науково-дослідної роботи «Прогнозування, профілактика та лікування шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу».

Тема дисертаційної роботи затверджена Вченою радою Буковинського державного медичного університету МОЗ України 29 травня 2014 р. (протокол № 9).

**Мета роботи:** підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів у дітей із шлунково-кишковими кровотечами при виразковій хворобі шляхом впровадження нових методів прогнозування, профілактики та лікування на основі вивчення екзогенних та ендогенних чинників, генетичних закономірностей їх розвитку, показників гемостазу, про- і протизапальних інтерлейкінів, метаболітів монооксиду нітрогену з розробкою прогностичного та діагностично-лікувального алгоритмів.

**Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати загальну поширеність ускладненої та неускладненої виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки в дітей.
2. Визначити чинники ризику шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу.
3. Оцінити клінічно-лабораторні та ендоскопічні показники у дітей, хворих на виразкову хворобу, неускладнену та ускладнену шлунково-кишковою кровотечею.
4. Дослідити стан системи гемостазу, вміст інтерлейкінів та метаболітів монооксиду нітрогену у крові дітей, хворих на ускладнену шлунково-кишковою кровотечею виразкову хворобу.
5. Вивчити генетичні закономірності прогнозування шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу.
6. Провести аналіз ефективності різних методів лікування шлунково-кишкових кровотеч при виразковій хворобі у дітей.

7. Оцінити безпосередні та віддалені результати та визначити покази до застосування методу аргон-плазмової коагуляції при шлунково-кишковій кровотечі в дітей, хворих на виразкову хворобу.

8. Обґрунтувати та оцінити ефективність прогностичного і діагностично-лікувального алгоритмів та профілактики шлунково-кишкових кровотеч при виразковій хворобі в дітей.

*Об'єкт дослідження:* виразкова хвороба у дітей (ускладнена шлунково-кишковою кровотечею та неускладнена).

*Предмет дослідження:* епідеміологія ускладненої та неускладненої ВХ, її клінічний перебіг, ендоскопічна картина СО шлунка та ДПК, бактеріологічне дослідження *H. pylori*, вміст про- і протизапальних інтерлейкінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-1РА, ІЛ-4, ІЛ-8), алельний поліморфізм генів інтерлейкінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-1РА, стан системи гемостазу та метаболітів монооксиду нітрогену, засоби лікування.

*Методи дослідження:* епідеміологічний (вивчення поширеності патології), клінічний (оцінка стану здоров'я), інструментальний (верифікація запалення, виразки, наявність кровотечі, визначення кислотоутворювальної функції шлунка, виявлення *H. pylori*), біохімічний (визначення стану системи гемостазу, метаболітів монооксиду нітрогену), імуноферментний (визначення вмісту інтерлейкінів), молекулярно-генетичний (вивчення поліморфізму генів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-1РА), статистичний (обробка методів дослідження за загальноприйнятими методами параметричної та непараметричної статистики).

**Наукова новизна отриманих результатів.** У роботі вперше вивчено епідеміологію ускладненої та неускладненої ВХ в дітей, доведено циклічний характер захворюваності та динамічне зростання частоти ускладнених форм ВХ з істотним переважанням ШКК.

На основі клінічно-параклінічного аналізу перебігу неускладненої ВХ та ускладненої ШКК вперше виділені провідні екзогенні та ендогенні чинники ризику розвитку ШКК у дітей та дана їх діагностична цінність і

прогностична значущість. Доведено, що показники комплексного обстеження у виявленні ШКК при ВХ необхідно використовувати з урахуванням їх діагностичної значущості.

Встановлено значущі анамнестичні, клінічно-лабораторні, ендоскопічні та генетичні особливості ВХ в дітей, ускладненої кровотечею.

Вивчено стан системи гемостазу, вміст про- і протизапальних інтерлейкінів та мНО у крові дітей, хворих на ускладнену кровотечею ВХ. Встановлено, що виникнення виразкової кровотечі супроводжується вираженими змінами гемостатичних показників крові на тлі дисбалансу інтерлейкінового профілю та значного підвищення концентрації мНО.

Новими є дані про частотний поліморфізм генів ІЛ-1 $\beta$ -511СТ та ІЛ-1РА у дітей, хворих на ускладнену ШКК ВХ, та взаємозв'язок мутацій генів ІЛ-1 $\beta$ -511СТ та ІЛ-1РА з виникненням виразкової кровотечі.

Проведено порівняльну оцінку ефективності різних методів лікування кровотеч при ВХ. Науково обґрунтовано використання малоінвазивного ендохірургічного методу гемостазу - ендоскопічної АПК - у дітей із виразковими кровотечами, встановлено його діагностичну цінність, визначено покази до застосування та доведено ефективність (підвищує надійність гемостазу у 13,3 рази при зниженні негативного результату на 94,9 %; стійкість гемостазу діагностовано у 92,3 % хворих).

Визначено, що ефективність лікування ускладненої кровотечею ВХ залежить від фенотипово-генотипових характеристик, зокрема, активності кровотечі, ступеня тяжкості крововтрати, локалізації та розмірів виразки, порушень в системі гемостазу, концентрації мНО та дисбалансу інтерлейкінів, а також поліморфізму генів ІЛ-1 $\beta$ -511СТ та ІЛ-1РА.

Вперше виділені прогностичні критерії виникнення кровотеч у дітей, хворих на ВХ, дебюту ВХ з кровотечі у дітей, ризику рецидиву кровотечі та розроблено і доведено ефективність диференційованих прогностичного (ВШ=4,12) та діагностично-лікувального (ВШ=4,32) алгоритмів ШКК у дітей, хворих на ВХ, з урахуванням ендоскопічних характеристик кровотечі,

та профілактичної програми (ВШ=3,84).

На основі проведених досліджень обґрунтовано необхідність диференційованого підходу до лікування ВХ, ускладненої кровотечею, та запропонований покроковий маршрут пацієнта з підозрою на ШКК, який покращить діагностику, дозволить підібрати правильну лікувально-профілактичну тактику з метою попередження виникнення рецидивів.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати комплексного обстеження хворих дітей із ШКК дозволили розглядати ВХ, ускладнену кровотечею, як окремий фенотип захворювання, а виділені клінічно-параклінічні особливості перебігу – як діагностичні критерії вибору лікувально-профілактичної тактики з метою підвищення ефективності лікування та попередження рецидивів кровотечі.

Доведена висока ефективність, безпека та визначені покази до застосування АПК в якості ендоскопічного гемостазу в комплексному лікуванні ускладненої ШКК ВХ дозволяють використовувати її в дитячій хірургічній практиці з метою не лише зупинки кровотечі, але й профілактики її виникнення у дітей груп підвищеного ризику.

Вперше для практичного лікаря з позицій доказової медицини запропоновані нові критерії визначення ризику розвитку ШКК у хворої на ВХ дитини, дебюту ВХ з кровотечі у здорової дитини та рецидиву кровотечі на основі проведених клінічно-параклінічних досліджень із урахуванням провідних анамнестичних, клінічно-лабораторних, генетичних, ендоскопічних і лікувальних маркерів та обґрунтовані діагностично-лікувальний алгоритм та покроковий маршрут пацієнта, які зменшать час на верифікацію ШКК, а також дозволять швидко підібрати необхідну тактику лікувально-профілактичних заходів та обґрунтовано підходити до визначення об'єму та тривалості терапії.

Результати роботи можна також використовувати в навчальному процесі з дитячої хірургії, гастроентерології, медичної генетики та у науково-практичних дослідженнях, пов'язаних із розробкою диференційованої

діагностичної тактики ургентних станів в дитячій абдомінальній хірургії.

На основі проведених досліджень розроблені, видані та впроваджені в практику методи діагностики та лікування ускладненої ШКК ВХ:

– удосконалення лікування виразкової хвороби у дітей (деклараційний патент на корисну модель. – № 93210 (UA), Україна, МПК 2014.01 С13К 5/00, C12N 9/08 (2006.01), A61P 1/04 (2006.01), Заявка № u 2014 03140, Заявл. 28.03.2014 р.: опубл. 25.09.2014 р. Бюл. №18; Реєстр галузевих нововведень. – 2014. – вип. 38. - № 405/1/14. – С. 338-339);

– спосіб ендоскопічного гемостазу при гострих шлунково-кишкових кровотечах у дітей, хворих на виразкову хворобу (деклараційний патент на корисну модель. – № 101507 (UA), Україна, МПК А61В 18/12 (2006.01), А61В 10/04 (2006.01), Заявка № u 2015 04669, Заявл. 14.05.2015 р.: опубл. 10.09.2015 р. Бюл. №17);

– перспективні методи ендоскопічного гемостазу шлунково-кишкових кровотеч при виразковій хворобі в дітей: методичні рекомендації (92.15/232.15). – Укрмедпатентінформ МОЗ України. – Київ, 2015. – 30 с.

*Результати роботи впроваджені* в клінічну практику дитячих лікувально-профілактичних установ дев'яти областей України: КМУ «Міська дитяча клінічна лікарня» та КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» (м. Чернівці); Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня; КЗ «Рівненська обласна дитяча лікарня»; Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня; Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня; КЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня №1» (м. Харків) та КЗ «Харківська міська дитяча поліклініка №1»; Хмельницька обласна дитяча лікарня; КЗ «Черкаська обласна дитяча лікарня»; КУ «Сумська міська дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди».

Матеріали дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі хірургічних та педіатричних кафедр ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»,

ВДНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Сумського державного університету МОН України.

**Особистий внесок дисертанта.** Дисертаційна робота є особистою працею здобувача. Автором самостійно опрацьовані дані літератури з проблеми, спільно з науковим консультантом обрано тему науково-дослідницької роботи, визначено мету і завдання дослідження, розроблено його дизайн та методологія. Дисертант самостійно проаналізував дані медичних карт стаціонарних хворих на неускладнену та ускладнену ВХ, створив групи дослідження, в яких проводив порівняльне клінічно-інструментальне обстеження, лікування та динамічне спостереження. За безпосередньої участі дисертанта проведені лабораторні та інструментальні дослідження. Здобувач самостійно проводив ендоскопічний гемостаз хворим на ускладнену ШКК ВХ з використанням АПК. Автором запропоновано та апробовано індивідуалізований диференційований підхід до лікування та профілактики ШКК при ВХ, прогностичні і діагностично-лікувальні алгоритми, а також покрокова діагностично-лікувально-профілактична програма. Здобувачем самостійно створено комп'ютерну базу даних, проведено їх всебічний статистичний аналіз, на підставі якого підготовлені до друку всі наукові праці (у спільних статтях не були використані ідеї та результати роботи співавторів) та написані розділи дисертації, сформульовані висновки і розроблені практичні рекомендації, забезпечене їх упровадження в практику охорони здоров'я.

**Апробація результатів роботи.** Матеріали роботи доповідались на: VI наук.-практ. інтернет-конференції з міжнародною участю «Здорова дитина. Основи раціонального харчування» (Чернівці, 2011); Всеросійській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященной 70-летию профессора А.А. Чумакова (Ярославль, 2012); I науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Проблеми та здобутки дитячої гастроентерології» (Чернівці, 2012); VI Латвійському конгресі гастроентерологів з міжнародною

участю (Рига, 2013); 95-й підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2014); Міжрегіональній науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків, 2014); XIII Російському Конгресі «Иновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальные проблемы медицинской реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины» (Самарканд, 2014); 96-й підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2015); науково-практичній конференції «Педиатрическая гастроэнтерология: наука и практика» (Харків, 2015); науково-практичному симпозиумі «Сучасні досягнення в дієтології гастроентерологічних захворювань у дітей» (Чернівці, 2015); підсумковій науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2015); IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Медицина: достижения нового века» (о. Гоа, Індія, 2015); міжнародній науково-практичній конференції «Досягнення медичної науки, як чинник стабільності розвитку медичної практики» (Дніпропетровськ, 2015); XXIII З'їзді хірургів України (Київ, 2015).

**Публікації.** За результатами роботи опубліковано 44 наукові праці, з них 26 статей (14 – одноосібних): 21 – у фахових і цитованих виданнях, 5 – за кордоном, та 18 тез у матеріалах конгресів, симпозиумів, конференцій. Видано 1 методичні рекомендації (у співавт.). Отримано 2 деклараційних патенти на корисну модель, 1 нововведення внесено до Державного реєстру галузевих нововведень.

## РОЗДІЛ 1

### МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ В ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки (ВХ), незважаючи на досягнуті успіхи у вивченні етіопатогенетичних механізмів формування, удосконалення діагностики та лікування, розробку комплексу профілактичних заходів, продовжує викликати інтерес серед дитячих гастроентерологів та хірургів, оскільки не спостерігається зниження частоти патології, а щорічно зростає кількість тяжких ускладнень захворювання [204, 277]. На думку науковців, це пов'язано з поліетіологічністю захворювання, що зумовлює клінічну гетерогенність та рецидивуючий перебіг. Зростання частоти ВХ серед дитячого населення зумовлює й збільшення частоти виникнення ускладнень, що призводить до зниження якості життя.

Тому, актуальним лишається вивчення факторів, які сприяють розвитку ускладненого перебігу захворювання, та вибір адекватної тактики лікування з метою зменшення частоти виникнення рецидивів не лише ВХ, але й її ускладнень.

#### **1.1 Клінічна епідеміологія виразкової хвороби у дітей**

Серед хронічних захворювань хвороби органів травлення посідають друге місце як серед дорослого, так і дитячого населення. Епідеміологічні особливості хвороб травної системи мають суттєве прикладне значення, оскільки вони схильні до хронічного рецидивуючого перебігу, вражають найбільш працездатне населення, тим самим знижують якість життя [74].

Встановлено, що близько 2 млн дітей в Україні страждають на захворювання травної системи, причому з роками спостерігається зростання



поширеності гастроентерологічних захворювань. Так, у 70-80-х роках вона становила 80-90 %, 90-х – 100-130 %, а на початку теперішнього століття – 180-220 % [23]. Щорічно з приводу ускладнень захворювань гастродуоденальної ділянки оперують більше 30000 дорослих пацієнтів [28, 70, 119]. Післяопераційна летальність становить 5-8 %, а у 15-20 % оперованих виникають хвороби «оперованого шлунка» [160, 189].

Доведено, що серед причин інвалідності серед дорослого населення захворювання ШКТ займають п'яте місце [15, 172, 341]. Близько 20-30 % всіх захворювань ШКТ становить ВХ [108], яка призводить до стійкої втрати працездатності більш ніж у 50 %, з яких у 2/3 (дорослих) – після оперативного лікування. ВХ відноситься до гетерогенних захворювань, яка в частини хворих призводить до розвитку грізних ускладнень, таких як кровотеча, перфорація, стеноз та пенетрація [118, 202, 249].

Про давність такого захворювання як ВХ свідчать дані історії, згідно яких хвороба уражала населення Землі з давніх часів. На це вказують результати досліджень давньоєгипетських мумій, в яких знаходили ознаки даного захворювання. У 1586 році Марсело Донатус провів розтин трупу та описав виразку шлунка, через 100 років Джон Мюре вперше доповів про дуоденальну виразку, у XVIII столітті А. Морган'ї описав морфологічну картину виразки шлунка, а Ж.Крювел'є у XIX столітті вперше описав клінічний перебіг захворювання [202].

ВХ в більшості країн світу, в тому числі й Україні, вважається поширеним захворюванням. За даними світової статистики близько 7-14 % дорослого населення страждають на ВХ, поширеність серед дитячої популяції значно коливається в різних країнах світу [171, 218, 282, 320, 340].

Останніми роками в загальній структурі патології органів травлення спостерігається зростання поширеності ВХ серед дитячого населення у 2-2,5 рази, збільшення частоти рецидивування та виникнення ускладнень. Майже у половини дорослих, хворих на ВХ, причини захворювання знаходяться в дитячому віці [399].

Загальна захворюваність на ВХ у різних регіонах коливається в широких межах: у Російській Федерації 17,9 % [171], в Естонії – 8,3 % [234], в Північній Осетії – 2 % [218], у Тайвані – 7,0 % [320], у США 14,2 % [325], у Данії - 5,6 % [361], у Китаї - 8,7 % [347], в Україні – 1,8-4,6 % [191], у Бразилії – 6,1 % [392].

Вченими відзначено зростання не лише «німих» дуоденальних виразок, що дебютують із ускладнень, але й число рецидивів після проведеного лікування. Так, якщо частота «німих» виразок серед дорослого населення досягає 10-15 %, то кількість рецидивів після органозберігаючих операцій при різних ускладненнях дуоденальних виразок коливається від 10 до 35 % випадків, а після резекцій шлунка різними модифікаціями ускладнення виникають у 3-17 % пацієнтів [13, 30, 194, 418].

Нажаль, у доступній медичній педіатричній літературі є лише поодинокі дослідження, присвячені питанням епідеміології ВХ. Так, наприклад, у Російській Федерації частота хворих на ВХ становить більше 3 млн, в тому числі в структурі захворювань верхніх відділів травної системи серед дитячого населення – 8-12 % та 5-6% серед всіх захворювань ШКТ у дітей [74, 140].

Усі вони реєструють зростання частоти захворювання дітей на ВХ за останні роки, однак коректних популяційних досліджень практично не проводилося.

Переважно ВХ розпочинається в дошкільному та шкільному віці, проте піковим за частотою є підлітковий вік [68, 143]. У науковій літературі описані також випадки виникнення захворювання на першому році життя.

ВООЗ запропонувала враховувати випадки виникнення даної патології у населення за допомогою показника первинної захворюваності, оскільки він найкраще характеризує ризик виникнення захворювання у здорової людини. Тому захворюваність аналізувалася окремо по дитячому (0-11/12), підлітковому (12/13-17) та дорослому (18 та старше) населенню.

Аналіз структури ВХ показав, що як у дорослих, так і в дітей домінуючим є ураження ДПК. Так, у дорослих, що страждають на ВХ, дефект у ДПК виявляють у 64,8-78,6 %, у шлунку – у 15,0-27,4 %, у шлунку та ДПК – у 6,2-7,0 % випадків [202].

У цілому в дітей ВХДПК діагностується у 93,3 %, ВХШ – у 6,4 %, поєднана локалізація - у 0,28 % випадків. У підлітків спостерігається дещо інший розподіл: у 81-87 % хворих виявляють ВХ ДПК, у 11-13 % - ВХШ та у 4-6 % - поєднану локалізацію [23, 68, 398].

Частота ВХ різниться залежно від статі. У осіб жіночої статі захворювання діагностується рідше, ніж у осіб чоловічої статі, цей показник коливається від 1:2 до 1:7, в тому числі у підлітковому віці становить 1:8. Крім того, у хлопчиків виразки ДПК трапляються рідше, ніж у дівчаток. Показник співвідношення виразок шлунка до виразок ДПК становить у хлопчиків 1:9, у дівчаток 1:13 [10, 36, 68].

Епідеміологічні дослідження показали, що ВХ трапляється у всіх вікових групах, починаючи з 8-місячного віку. При цьому в дітей максимальна частота ВХ виявляється у віці 12-13 років у дівчат та 14-15 років у хлопчиків. Статеві відмінності у частоті ВХ в дітей до 4-8 річного віку не спостерігаються, проте в подальшому відзначається тенденція до збільшення кількості хворих хлопчиків над дівчатками до 3:1 у віці 12-14 років та до 5:1 у віці 17-18 років [66, 91, 130, 422].

У чоловіків працездатного віку ВХ трапляється у 6-7 разів частіше, ніж у жінок, що у співвідношенні становить при ВХШ 3:1, а при ВХДПК від 5:1 до 8:1. В подальшому у жінок після настання менопаузи і в старечому віці цей показник зростає і вирівнюється з таким у чоловіків [16, 26, 73, 402].

Отже, аналізуючи статево-вікові особливості розвитку ВХ слід зазначити, що пік захворювання припадає на підлітків і дорослих 25-50 років та вірогідно частіше виявляється у чоловіків.

Спостерігається статева різниця й у локалізації виразкового процесу. Так, у дівчат частіше уражається проксимальний відділ цибулини ДПК та

виразки носять поодинокий характер, у хлопців, у 8 разів частіше - множинні виразки з локалізацією у дистальному відділі цибулини ДПК та у шлунку [36, 118, 163].

Аналіз анамнестичних даних показав, що ВХ частіше розвивається у дітей, які мають спадкову схильність до захворювання, а також знижені внаслідок перенесених раніше соматичних і інфекційних хвороб компенсаторно-приспосувальні можливості організму [26, 73, 130].

Дані міжнародних епідеміологічних досліджень довели переважання ВХ, асоційованої з *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), що становить у середньому 95 % випадків за умов локалізації виразки в ДПК та 60 % випадків – у шлунку [56, 196, 233, 296, 298]. Відповідно гелікобактер-негативна ВХДПК трапляється у 5 % пацієнтів, а ВХШ – у 40% хворих [244, 307].

Незважаючи на успіхи в ерадикаційній терапії зниження кількості *H. pylori*-позитивних випадків ВХ не спостерігається, причому щорічно зростає частота ускладнень. Проте, ряд науковців доводять факт зниження захворюваності на гелікобактер-асоційовану ВХ в економічно розвинених країнах та регіонах [113, 235, 246, 282, 325]. З іншого боку, відзначають тенденцію до зростання частоти гелікобактер-негативної ВХ. Протиречивість даних зумовлює необхідність ретельного вивчення інших факторів, які сприяють розвитку патології [254, 343].

Епідеміологічні дослідження, проведені в Данії, показали, що у 56,5 % пацієнтів виявляється гелікобактер-позитивна ВХДПК, тоді як ВХШ переважно не пов'язана з *H. pylori* та діагностується у 53,5 % пацієнтів [340].

Інші дані довели [291, 307, 437], що з віком частота *H. pylori*-асоційованої ВХ зменшується й становить у пацієнтів старше 80 років 45,0 %, тоді як частота гелікобактер-негативних виразок навпаки зростає і досягає у віці старше 60 років 33-73 % всіх випадків.

Результати досліджень науковців об'єднаної Європи свідчать про те, що у 43,0 % дітей, хворих ВХ, не виявляється жодного фактору ризику

розвитку даного захворювання. При цьому доля *H. pylori*-позитивних виразок становить лише 27 % [283, 308, 365, 399].

Навпаки, у країнах, що розвиваються, *H. pylori* є основною причиною виникнення захворювання як у дорослих пацієнтів, так і у дітей [21, 309, 320, 332, 383]. У дорослих хворих гелікобактерну інфекцію діагностують у 54-65 % випадків ВХ, в дітей цей відсоток дещо нижчий [436, 438].

Епідеміологічні дослідження в Тайвані показали, що у 47,7 % дітей визначається *H. pylori*-позитивна ВХ, тоді як у 35,8 % пацієнтів - *H. pylori*-негативна. Загальна захворюваність на ВХ серед дитячого населення становить лише 5,4 % [320, 436].

У Російській Федерації у 90-95 % випадків при ВХДПК та у 70-75 % при ВХШ виявляють *H. pylori* [118]. Різноманітність поширеності гелікобактер-асоційованої ВХ в різних країнах можна пояснити рядом факторів, одним із яких є різне інфікування населення. Зокрема, в Канаді інфікованість *H. pylori* становить 39,2 % [390], в Німеччині – 32,8 % [298], в Данії – 25,9 % [340], в Португалії – 57,4 % [373], у Бразилії – 84,7 % [392].

Математична модель, розроблена у 2010 році, показала, що ризик розвитку ВХ у осіб, інфікованих *H. pylori*, у 5 разів вищий за такий у пацієнтів із відсутністю гелікобактеріозу [202].

Відомо, що *H. pylori*-асоційована ВХ відносно рідко розвивається у хворих із імунодефіцитом. Це підтверджує роль системи імунітету в механізмі ульцерогенезу. Автор [268] наводить дані про те, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів співвідношення між ВХШ і ВХДПК вирівнюється і становить відповідно 2,3 та 2,6 %. Дещо пізніше дослідники підтвердили, що у ВІЛ-інфікованих гелікобактерна інфекція визначається вірогідно рідше, ніж середній показник у популяції, що автори пояснюють антагоністичним впливом опортуністичної мікрофлори на *H. pylori* та частим вживанням антибактеріальних засобів [280, 330, 339, 351].

Отже, аналіз епідеміологічних показників поширеності та захворюваності на ВХ серед дорослого та дитячого населення дозволив

створити уяву про певні закономірності виникнення захворювання та статево-вікові особливості.

## **1.2 Сучасні тенденції захворюваності на ускладнену виразкову хворобу в дітей**

Попри тривалу історію вивчення ВХ, і на сьогодні вона становить серйозну проблему медицини у зв'язку з «омолодженням» патології, недостатньо чіткою вираженістю симптомів, непередбачуваністю ускладнень.

Неухильне зростання частоти ВХ серед дитячого населення збільшує відсоток життєво небезпечних ускладнень, незважаючи на досягнення сучасної медичної науки, що зумовлює соціальне значення проблеми та спонукає вітчизняних та закордонних науковців до більш ретельного вивчення патогенетичних особливостей [132, 266].

У науковій літературі немає єдності думок стосовно тенденції захворюваності на ускладнену ВХ. Так, деякі автори повідомляють про зниження за останні 40 років частоти виразкових кровотеч та перфорації [194, 257], інші вважають, що особливих змін не відбувається [250, 271], проте ряд дослідників показують зростання частоти як виразкових кровотеч, так і перфорацій [90, 276, 306, 316, 395, 420].

Більшість науковців все ж таки схиляються до того, що в популяції хворих на ВХ як у світі, так і в Україні, зберігається тенденція до збільшення випадків ускладненого перебігу захворювання [17, 24, 187, 338, 321, 327].

Ускладнення при ВХ умовно поділяють на дві групи:

перша – ускладнення, які виникають раптово та безпосередньо загрожують життю хворого (кровотеча, перфорація);

друга – ускладнення, які виникають поступово та мають хронічний перебіг (пенетрація, стенозування воротаця та ДПК, малігнізація).

Найбільш складною проблемою абдомінальної хірургії є перша група ускладнень. Оскільки за різними даними показники летальності при розвитку

гострих ускладнень у дорослих є вкрай високими та становлять 18-24 % [189, 371, 406].

Статистичні дані щодо частоти виникнення ускладнень у дитячому віці поодинокі, проте за останні роки дитячі хірурги відзначають збільшення частоти їх виникнення [237, 331, 355].

За даними різних авторів спостерігається деяка залежність характеру ускладнень ВХ від віку дитини. Так, у дітей від 2 до 15 років функціональний стеноз та перфорація виразки траплялись майже з однаковою частотою, рідше виявляли кровотечі [249, 350]. У дітей до року з виразковими ураженнями шлунка та ДПК серед ускладнень переважали перфорації та кровотечі [368, 387].

За останні роки тенденція істотно змінилася й кровотечі вийшли на перше місце [407]. Так, вони становлять до 80 % всіх ускладнень ВХ у підлітків. Причому ШКК у 6 разів частіше трапляються при ВХДПК, ніж при ВХШ [143].

Поширеність ШКК досить значна. За даними [31, 109], їх виявляють у 9-12 % пацієнтів із невідкладними станами, госпіталізованих у хірургічні стаціонари Москви. У США щорічно з цієї причини потрапляють до лікувальних закладів понад 300 тис. хворих [364, 373]. У країнах Європи від 48 до 144 осіб на 100 000 населення звертаються до лікаря з приводу ШКК [361].

Бурденко Н.Н. свого часу підкреслював, що трагізм кровотечі полягає в тому, що «...на очах в'їждивого лікаря с изливающейся кровью из больного уходит сама жизнь». Своєчасне виявлення ШКК та її оцінка мають важливе значення для лікування, в проведенні якого необхідно чітко визначити дії хірурга та лікаря терапевтичного профілю.

Синдром ШКК різної тяжкості виникає як ускладнення більше 200 різних захворювань. Для нього характерна наявність крові у травному тракті, що проявляється знаходженням більшої чи меншої кількості крові та продуктів її розпаду у випорожненнях та виникненням у частини хворих

кривавої блювоти [334]. Синдром характеризується різноманітними проявами – від тяжкого геморагічного шоку до помірно вираженої анемії [270], що залежить у першу чергу від темпу кровотечі та кількості втраченої крові [227, 333].

На другому місці серед ускладнень ВХ за частотою в дитячому та підлітковому віці знаходиться стеноз пілоробульбарної ділянки (до 11 %) [223]. У дорослих питома вага стенозів виразкового генезу становить від 6 до 15 %, а за даними деяких авторів і 14-25 % [315]. Частіше виявляють стеноз воротаря або постбульбарний стеноз органічного характеру, який виникає на тлі поствиразкових рубців.

Варто зауважити, що під час загострення ВХ внаслідок спастичних скорочень воротаря буває також часто функціональний стеноз, прояви якого зникають після адекватного лікування захворювання [266].

Клінічні прояви стенозу залежать від ступеня його вираженості [224, 315]. Так, при *компенсованому стенозі* загальний стан хворого залишається задовільним, але можуть з'являтися відчуття тяжкості в епігастрії після вживання їжі, блювота, яка приносить полегшення, відрижка кислим.

При *субкомпенсованому стенозі* переважають ознаки вираженого болю в епігастрії, відчуття розпирання після прийому невеликої кількості їжі, відрижка кислим, масивна блювота, яка приносить полегшення з наявністю з'їденої напередодні їжі.

При *декомпенсованому стенозі* спостерігається почашення блювоти, що призводить до зневоднення та виснаження організму.

За даними літератури у дітей та підлітків частіше спостерігається клінічна картина функціонального стенозу, проте при частих рецидивах ВХ поступово спостерігається розвиток органічних змін [143, 266].

У процесі вивчення проблеми пілородуоденальних стенозів виразкової етіології більшість хірургів зацікавило питання: «Чому, незважаючи на циклічний перебіг ВХ, пілородуоденальні стенози виникають в середньому лише у 25 % пацієнтів?».



На перший погляд, логічно уявити, що ступінь та швидкість формування рубцевого звуження шлунка та ДПК залежать від тривалості виразкового анамнезу та частоти загострень. Дослідниками встановлено, що розвиток стенозу спостерігається при середній тривалості виразкового анамнезу близько 15,2 років при частоті загострень у половини хворих 2 і більше разів на рік [224, 252].

Проведений порівняльний аналіз показав, що для виникнення компенсованого стенозу в базальному відділі достатньо 3,2 роки, субкомпенсований стеноз може розвинутих вже через 6,3 роки, декомпенсований – через 9 років. Проте у корпоральному відділі цибулини ДПК компенсований стеноз розвивався через 15,7 років, субкомпенсований та декомпенсований – через 20-22 роки. У постбульбарному відділі стенозування відбувається швидше: наявність виразки в даній ділянці протягом 10 років призводить до виникнення компенсованого стенозу, через 14,8 років розвивається субкомпенсований, а через 17,3 роки – декомпенсований [313].

Однак, [395] зазначає, що справжні стенози пілоричного відділу трапляються лише у 5 %, тоді як дуоденальні – у 95 % випадків, що пояснюється анатомічними особливостями (це найбільш вузькі місця гастродуоденального переходу, в яких відбувається найбільший механічний вплив їжі), це ділянки переходу слизової оболонки та місця з найменш вираженим захисним шаром слизу.

Отже, чим більше пошкоджуючий вплив мають фактори альтерації на слизову оболонку, тим більш сильніші процеси проліферації, тобто більше необхідно сполучної тканини для ліквідації виразкового дефекту, внаслідок чого відбувається деформація та стеноз органу.

Відомо, що будь-яке загострення ВХ призводить до утворення рубцевої тканини, яка при рецидиві захворювання лізується не лише в підслизовому та м'язовому шарах, але й в перивісцеральних зрощеннях, внаслідок чого

формується так званий «фіброзний» шар виразки, названий Онопрієвим В.І. «п'ятим шаром», що звужує просвіт шлунка та ДПК [252].

Враховуючи етіопатогенетичні механізми формування пілородуоденального стенозу при ВХ, можна зазначити, що формування його відбувається в дитячому віці, але результати його реалізації ми спостерігаємо в дорослих, тому й частота виникнення даного ускладнення ВХ різниться за віком.

Ще одним ускладненням ВХ в підлітковому віці, що загрожує життю та частота виникнення якого менша за попередні, є перфорація виразки, яка потребує ургентного оперативного втручання. Це ускладнення ВХ трапляється у дорослих у 5-20 % випадків, причому в чоловіків у 10-20 разів частіше, ніж у жінок [275].

За даними науковців [358, 369], за останні 10 років частота перфоративних виразок у дитячому та підлітковому віці істотно зросла, проте частіше все ж таки діагностується після 16 років.

Моhta А. у своїй роботі вказує, що перший випадок перфорації виразки ДПК був описаний у дівчинки 12 років ще у 1843 році [356]. Муратов І.Д. зазначає описання першого випадку перфорації з кровотечею у хлопчика того ж віку в 1910 році Соколовим В.І. [358].

Проведені епідеміологічні дослідження хірургічними кафедрами Московського університету [358] показали, що лише у 4 з 399 хворих із перфорацією вік не перевищував 10 років, у віці 10-20 років було 25 хворих, решта – старше 20 років.

В інституті імені Н.В. Скліфосовського за II половину 20 століття на 1337 перфоративних виразок у дорослих був лише один випадок у дівчинки 13 років.

До 1960 року у світовій літературі нараховували більше 3000 випадків перфорацій у дітей та підлітків [370].

Тому залишається відкритим питання: «Чому за останні 20 років спостерігається зростання частоти перфоративних виразок на тлі сучасної противиразкової терапії?».

Доведено, що частіше (до 80 % випадків) виникає перфорація виразок, що розташовані на передній стінці цибулини ДПК, проте у двічі частіше перфоруєть виразки шлунка, ніж виразки ДПК [249, 394].

Перфоративна виразка при типовій клінічній симптоматиці легко діагностується, оскільки супроводжується «кинджальним» болем у епігастральній ділянці, напруженням м'язів передньої черевної стінки, розвитком пневмоперитонеальних ознак, зникненням печінкової тупості внаслідок виходу повітря у вільну черевну порожнину, що призводить до погіршення стану хворого. Дані прояви майже з повною вірогідністю дозволяють виставити діагноз [17, 200, 274].

Таким чином, важливим є проведення диференційної діагностики ускладнень ВХ, визначення ступеня їх тяжкості, що дозволить правильно підібрати лікувальну тактику та стабілізувати стан пацієнта.

### **1.3 Поширеність шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хвороб**

За даними офіційної медичної статистики ШКК посідають перше місце серед ускладнень ВХ. Проте, незважаючи на численні дослідження, дані про частоту кровотеч при ВХ в літературі різняться й становлять від 5 до 20 % [31].

ШКК є однією з складних клінічних проблем в абдомінальній хірургії, що пов'язано з високою частотою, летальністю, післяопераційними ускладненнями та витратами на лікування [7].

Частота кровотеч із верхніх відділів ШКТ серед дорослого населення за даними різних авторів (інтегративні дані) становить від 10 до 150 хворих на 100 тис. населення [103, 403].

У 15-25 % пацієнтів ШКК виникають при ВХ [43] та є однією з основних причин високої летальності, яка становить від 5 до 70 %. При цьому частка хворих із рецидивом гострих ШКК виразкового генезу серед всіх померлих від кровотеч становить 60-80 % [109].

У США щорічно госпіталізують близько 300 тисяч хворих із ШКК, що становить 1-2 % всіх госпіталізацій. При цьому щорічна вартість консервативної терапії при ШКК становить більше 900 млн доларів без урахування вартості ендоскопії, променевої діагностики, амбулаторного лікування [173, 267].

За даними [272] кровотечі з верхніх відділів ШКТ становлять 100 випадків на 100 тис. населення, гастродуоденальні виразки у 50-75 % випадків є причиною гострих ШКК [144].

Досягнення клінічної хірургії, розширення арсеналу медикаментозної противиразкової терапії не призвели до зниження летальності й у післяопераційних хворих, що сягає від 6 до 35 % [59, 63, 114, 189]. За даними, отриманими від 74 шпиталів Великобританії, летальність при виразкових кровотечах досить лабільна та знаходиться в межах від 0 до 29 % [339].

Високий рівень післяопераційної летальності визначається виникненням повторних кровотеч, оскільки хворих оперують у ще більш несприятливих умовах, що пов'язано з вираженими порушеннями центральної гемодинаміки, анемією, зниженням гематокриту, гіпоальбумінемією, метаболічним ацидозом тощо [4, 100, 102, 189].

Повторні кровотечі виникають у 30-38 % хворих [82]. Частота та характер кровотеч, які виникли вперше або повторно, залежить від локалізації виразкового дефекту, стану в режимі «реального часу» і домінуючих характеристик кислотопродукції, ступеня мікробної контамінації слизової, станом місцевих репаративних можливостей слизової оболонки шлунка та загальних захисних властивостей, топографо-анатомічного

співпадіння локалізації виразкового дефекту з проекцією судин, виконання необхідного лікувально-профілактичного комплаенса пацієнтом [188].

Різні мультицентрові дослідження не виявили значного зниження частоти виникнення кровотеч із виразок за останні 25 років. Навіть впровадження та широке використання блокаторів H<sub>2</sub>-рецепторів суттєво не знизило частоту виникнення виразкових кровотеч [278, 299, 404].

За даними [52] в Європі частота операційних втручань із приводу кровотеч становить 3-10 випадків на 100 000 дорослого населення, у США - 6-10 випадків на 100 000 населення, у Німеччині – 8 %.

У 90-х роках минулого століття число планових операцій із приводу ШКК у Російській Федерації знизилось більш ніж у 2 рази, проте кількість екстрених операцій за цей же період збільшилась у 2-3 рази [53, 311]. Було встановлено, що ранні повторні кровотечі виникають у кожного сьомого пацієнта, причому тяжка крововтрата виникає у 50 % хворих [60].

Незважаючи на наявність статистичних даних у різних країнах щодо частоти ШКК, їх рецидивів серед дорослого населення, існує лише поодинокі інформація щодо цих показників у дітей [132, 137, 201, 325], хоча за останні роки автори відмічають збільшення поширеності кровотеч серед дитячого населення.

Відомо, що як серед дорослих, так і серед дітей, переважають хворі з легким ступенем крововтрати [139]. Так, за даними [366], хворі з легким ступенем крововтрати становлять найбільш багаточисельну групу – 54,6 %, із середнім ступенем крововтрати – 29,4 %, із тяжким – 16,0 %.

Однак у літературі відсутні узагальнюючі дані про структуру крововтрат у дітей. Дослідження Запруднова А.М. та співавторів (1998) показало, що у 52,3 % пацієнтів діагностовано легкий ступінь крововтрати, середній ступінь – у 9,3 % дітей, тяжкий ступінь – у 12,8 % хворих [79].

У кожної четвертої дитини клінічно-лабораторні ознаки крововтрати відсутні, у частини дітей ШКК можна виявити лише при проведенні

ендоскопії, хоча об'єктивно даних, що підтверджують наявність кровотечі не виявлено [132, 248, 256].

ШКК трапляються в дітей усіх вікових груп: виразкові кровотечі переважають в осіб шкільного віку, невиразкові – у пацієнтів дошкільного віку [325].

Дослідження [340] показали, що кровотечі частіше виникають у хлопчиків. Співвідношення дівчаток та хлопчиків становить 1:2,6.

Доведено, що в дітей в основному спостерігається одноразова кровотеча, проте майже у кожній третьої-четвертій – можливий рецидив кровотечі, частота виникнення якого зростає у хворих із ВХ ДПК [79, 279].

Отже, враховуючи недостатність даних щодо поширеності та захворюваності ШКК при ВХ в дітей необхідно проводити статистичний аналіз із метою вивчення особливостей виникнення кровотечі, розвитку рецидивів та вибору адекватної тактики лікування.

#### **1.4 Фактори ризику розвитку шлунково-кишкових кровотеч у хворих на виразкову хворобу дітей**

Відсутність єдиної класифікації ШКК створює певні труднощі для клініцистів. Пріоритетним у класифікаціях кровотеч є етіологічний принцип. Виділяють кровотечі з верхнього відділу ШКТ (стравохід, шлунок, дванадцятипала кишки) та нижнього (тонка, товста та пряма кишки), що зазвичай має значення для встановлення причин кровотечі та проведення відповідних лікувальних заходів.

За етіологією ШКК поділяються на дві групи: виразкові, які становлять 53-60 % всіх кровотеч, та не виразкові – 40-47 % випадків [132, 206, 239, 409, 417].

Існує 3 групи причин появи крові у ШКТ: порушення цілісності судин у стінці ШКТ; проникнення крові через стінку судин (per diapedesum) внаслідок підвищеної проникності капілярів; порушення згортальної

здатності крові. У 98 % випадків основними причинами ШКК є порушення цілісності судин [27, 165 184].

Кровотечі виразкового генезу спостерігаються в дітей із хронічною або гострою виразками шлунка та ДПК та поділяються на гострі та хронічні [79].

Гострі профузні кровотечі клінічно проявляються швидко і через кілька годин можуть спричинити розвиток тяжкого стану, що характеризується ознаками геморагічного шоку. Малі гострі кровотечі поступово створюють картину прогресуючої залізодефіцитної анемії [226].

Хронічні кровотечі проявляються анемією, що має рецидивуючий характер і, як правило, зберігається протягом тривалого часу. За довго до виникнення анемії ШКК проявляється наявністю невеликої кількості крові у випорожненнях, яку виявляють шляхом дослідження випорожнень на приховану кров, та визначенням об'єму добової крововтрати [277].

Розуміння причин виникнення ШКК при ВХ лежить у концепціях патогенезу та саногенезу ВХ з метою відповіді на запитання: множинності та одиничності виразкового дефекту, самовільна зміна рецидивів та ремісій, циклічність перебігу, спонтанне рубцювання без лікування, незважаючи на контамінацію *H. pylori*, виникнення ускладнень [367].

З часу опису ВХ теорії її виникнення змінювали одна одну, намагаючись пояснити розвиток патології з позицій місцевих змін у СО шлунка та ДПК або порушень загальних регуляторних механізмів.

Серед численних теорій патогенезу ВХ (судинної, нервово-рефлекторної, рефлюксної, механічної, запальної, пептичної, нервово-вегетативної тощо) найчастіше згадуються кислотно-пептична, гормональна, інфекційна, порушення моторної функції шлунка та ДПК [79, 96, 360, 372, 433].

Незважаючи на значну кількість запропонованих теорій патогенезу захворювання, погляди стосовно формування ВХ залишаються суперечливими. Кожна з них представляла лише деякі ланки розвитку захворювання, з часом вступаючи у суперечки з новими фактами і

залишалися в минулому. Проте знання про ВХ дозволили провести всебічний аналіз і узагальнити уявлення про процес виразкоутворення та стали частиною складного вчення про захворювання.

Серед причин виникнення ВХ та ШКК важливе значення має спадкова схильність. Вважається, що спадкова обтяженість по ВХ трапляється в середньому у 30-75 % пацієнтів, причому в більшості випадків у родичів дітей із кровотечами спостерігається поєднана патологія гастродуоденальної системи [10].

У літературі описані випадки сімейного виразкового синдрому, коли на дане захворювання страждало 5 поколінь однієї сім'ї та одночасно хворіли мати та четверо синів від двох шлюбів, а також обидва монозиготних близнюки [39].

Маркерами спадкової обтяженості ВХ є гіперпепсиногенемія-1 (підвищує ризик у 5-8 разів), уроджений дефіцит  $\alpha$ -антитрипсину (у 1,4-3 рази), збільшення маси опасистих клітин (на 10-15-40 %), 0(I) група крові системи АВО, особливий фенотип групи крові по Lewis, «несекреторний статус», а також для ВХ ДПК - антигени А10 та В35 та ВХ шлунка – В12, В15, В35 системи HLA [46, 48, 73, 130, 236, 382].

Попри велике значення спадкової схильності у розвитку ВХ, а відповідно й ШКК, генетична детермінованість виникає лише після досягнення критичного значення спадкових ознак та вказує лише на підвищений ризик розвитку захворювання та його ускладнень, реалізація даного фактора можлива лише при взаємодії з комплексом зовнішньосередовищних патогенетичних факторів [99, 399].

За даними модельного аналізу у розвитку ВХ 32-47 % випадків пов'язані з генетичними факторами, а 53-68 % - з зовнішньосередовищними [168, 344].

Ряд дослідників допускають виникнення ШКК в силу взаємодії соматотропного гормону та гастрину при одночасному посиленні «агресивних» кислотно-пептичних факторів. Так, ними виявлено, що в період



інтенсивного розвитку дитини, на який приходиться найбільший відсоток виникнення ВХ та ШКК, у частини пацієнтів відбувається дезінтеграція та порушення складних нейрорегуляторних процесів з одного боку, та розвивається феномен «соматотропізації» з іншого, що розглядається як один із несприятливих факторів розвитку захворювання та його ускладнень [73, 79, 98, 185].

Підтвердженням можливого несприятливого впливу «соматотропізації» є дані про більшу частоту виникнення ШКК виразкового генезу в дітей, що народилися з вагою тіла більше 4100 г [79].

На думку Ніжевич А.А. [130] погіршення соціального та економічного статусу більшості населення, несприятливе екологічне середовище, нераціональне харчування сприяють зростанню частоти та ранньому початку розвитку захворювання.

Важливу роль у патогенезі ВХ є психоемоційний фактор: стрес, дезадаптація тощо. Психоемоційний та психосоціальний стреси порушують діяльність функціональних систем організму [22, 126, 355, 433]. Так, встановлено, що у хворих на ВХ вже в дитячому віці виникають порушення міжособистісних зв'язків, спостерігається емоційна деривація, що призводить до порушення лабільності реагування на зовнішні подразники та розвитку астенодепресивної симптоматики [337, 376, 389]. Отже, психогенні фактори є одним із пускових механізмів розвитку психосоматичних захворювань, одним із яких є ВХ, а вибір органу-мішені визначається генетичною детермінованістю. У 1970 році Василенко В.Х. стверджував, що «Одні люди живуть серцем та страждають на стенокардію та інфаркт міокарда, а інші – живуть шлунком та є кандидатами на ВХ».

Крім того, доведено, що майже половина дітей із ВХ та ШКК мають підвищену метеочутливість (Григорьев К.И., 1991). Тому, сезонному фактору надають певне значення як у виникненні загострень захворювання, так і у виникненні кровотеч. Так, за результатами [79] виразкові кровотечі в дітей виникали в періоди з вересня по листопад та з січня по березень. В ці періоди

року переважають 3 та 4 типи погоди з особливо несприятливими умовами, що характеризуються вираженими змінами метеорологічних характеристик. Однак, у частини дітей ШКК виникали й влітку, коли спостерігаються сприятливі медичні типи погоди.

За даними багатьох авторів, провідна роль у виникненні ВХ та ШКК належить інфекційному агенту, зокрема *H. pylori*, яка висівається у 90 % пацієнтів [16, 335, 391, 434]. Доведено, що даний мікроорганізм безпосередньо викликає підвищення кислотопродукції, концентрації гастрин-релізінг фактору і відповідне збільшення гастрину; провокує шлункову метаплазію в ДПК, уповільнює репаративні процеси; сприяє формуванню келоїдних, грубих рубців, що призводить до стенозування кишки та моторної дисфункції [90, 232, 419].

Проте, Я.С. Циммерман зазначає, що інфекційна концепція етіології не пояснює такі особливості ВХ, як регулярну зміну рецидивів та ремісій, періодичність захворювання, сезонність загострень, одиничність виразкового дефекту тощо [196, 197].

Також незрозумілим є й те, чому виразка при ВХ рубцюється, незважаючи на подальшу контамінацію слизової оболонки *H. pylori* і гіперсекрецію соляної кислоти? Як один і той же мікроорганізм викликає різні захворювання? Чому при високому інфікуванні *H. pylori* захворювання виникає лише у 1/8 інфікованих? Чому при високому інфікуванні ульцерогенними штамами гелікобактера у осіб різних рас та на окремих територіях існують відмінності рівня захворюваності ВХ? Чому при застосуванні сучасних антисекреторних препаратів відбувається загоєння виразки, не впливаючи на колонізацію мікроорганізму? Чому частота захворювання вища у чоловіків, тоді як статевих відмінностей у інфікуванні немає? [380].

Отже, *H. pylori* відіграє роль в ініціації і хронізації запального процесу слизової оболонки шлунка та ДПК, однак прямої пошкоджуючої дії не відбувається.

У частини *H. pylori* в процесі еволюції під дією антибактеріальної терапії з'явилися «острівці патогенності» (pathogenicity-associated island – PAI), у яких скупчені гени цитотоксичності: *CagA* (cytotoxin-associated gene A); *VacA* (vacuolating-associated cytotoxin A); *IceA* (induced by contact with epithelium) та *BabA* (blood group antigen – finding adherin), здатні викликати патологічні зміни в СО шлунка та викликати різні варіанти перебігу запального процесу [44, 260, 261, 323, 378, 410].

Існують ряд робіт, в яких *H. pylori* розглядається як один з факторів, що підвищує ризик виникнення рецидиву кровотеч [317, 381].

За даними [385, 388], рання ерадикація *H. pylori* у хворих із виразковими кровотечами знижує ризик розвитку повторних кровотеч у всіх без виключення хворих, тоді як у пацієнтів, які не отримували ерадикаційної терапії, рецидиви виразкових ШКК виникають у 30 % і більше випадків.

Blesker U. встановив, що розвиток гелікобактер-асоційованої ВХ - це не природній наслідок взаємодії мікроорганізму з макроорганізмом, а випадковий результат дисбалансу між *H. pylori* та його «хазяїном», що несе певні, притаманні лише йому ознаки (спадкову схильність до ВХ, особливу структуру та реактивність імунної системи тощо) [246].

Тому більшість дослідників відзначають роль вторинного імунодефіциту у виникненні ВХ та ШКК. Встановлено наявність комбінованої форми вторинного імунодефіциту з переважним пригніченням Т-клітинної ланки імунітету, а також неефективність процесів дезінтеграції мікробного антигену у фагоцитуючих клітинах [20, 148, 245]. Це дозволило авторам дати відповідь на запитання: «Які фактори з боку макроорганізму сприяють розвитку гелікобактер-асоційованої ВХ?». І вона така: стан вторинного імунодефіциту.

Оскільки *H. pylori* здатний викликати виражену прозапальну відповідь, яка супроводжується експресією хемокінів, активацією нуклеарного фактору транскрипційної відповіді через незалежні механізми, це призводить до активації прозапальних сигналів і секреції цитокінів [41, 62, 225, 329].

Відомо, що виразковий процес характеризується розвитком гострого запалення і відповідної реакції з боку імунної системи, в реалізації та регуляції яких приймають участь цитокіни [195], які контролюють міграцію ефektorних клітин до вогнища запалення, активують функціональну активність та регулюють процеси відновлення пошкоджених тканин [232].

Доведено, що із зростанням вираженості запального процесу, що спостерігається при ШКК, відбувається накопичення інтерлейкінів і у крові [161, 432].

ВХ супроводжується підвищенням синтезом цитокінів як з про-, так і з протизапальною дією, що вченими розцінюється як неспецифічна відповідь організму на дію патогенних факторів, зокрема *H. pylori* [86, 346, 464].

Однак, у літературі є лише поодинокі дані стосовно рівня інтерлейкінів у крові дітей із ВХ та їх вплив на розвиток ШКК [76].

Циммерман Я.С. [196] у своїй концепції імуноульцерогенезу при ВХ показав, що до локальної імунодеструкції слизової оболонки шлунка та ДПК призводить дисбаланс між про- та протизапальними інтерлейкінами. При стійкому імунному дисбалансі відбуваються поглиблені зміни в слизовій оболонці, та, можливо, розвиток ускладнень.

Встановлено, що запальна реакція здійснюється за участі саме запальних інтерлейкінів [426], а характер імунної відповіді генетично-детермінований та продукція будь-якого інтерлейкіна зумовлена поліморфізмом його гену [245, 284, 302, 313, 339].

До прикладу, дослідження проведені у європейців щодо вивчення поліморфізму гена (-511)СТ ІЛ-1 $\beta$  показали, що у хворих на ВХ, найчастіше визначається гомозиготний генотип *C/C*, а найрідше – *T/T*-генотип, тоді як у монголоїдної раси – генотип (-511)*TT* ІЛ-1 $\beta$  асоціюють із розвитком гелікобактер-асоційованої ВХ [2, 33, 243, 255, 305]. Проте, у доступній літературі немає даних щодо асоціацій генотипів інтерлейкінів із розвитком у дітей ШКК.

Деякі вчені вважають, що розлади мікроциркуляції є більш важливими факторами в рецидивуванні виразки, виникненні ШКК, ніж імунна відповідь [25], інші - що імунологічні реакції та мікроциркуляторні зміни є ланками одного патологічного процесу [75].

Зміни системи гемостазу у хворих із ШКК виразкового генезу неоднозначні, складні та досить суперечливі. Сходяться вони лише в одному – зміни в системі гемостазу відбуваються у всіх ланках [208].

Клінічна інтерпретація коагулограм часто утруднена, оскільки хворі з гострими кровотечами нерідко отримують гемотрансфузії, при цьому патогенетичні механізми негативного впливу донорської крові не завжди приймаються до уваги [134].

Відомо, що при ШКК відбувається активація системи гемостазу, що спрямовано на зупинку кровотечі [79]. Однак, короточасна гіперкоагуляція змінюється гіпокоагуляційними порушеннями, вираженість та тривалість яких залежить від тяжкості кровотечі [123]. Причому в постгеморагічному періоді це призводить до посиленого відкладання фібрину не лише в ділянці кровотечі, але й в інших відділах, що погіршує розлади мікроциркуляції та репаративні процеси в ділянці виразкового дефекту [365].

Так, у частини хворих із ШКК відбувається активація фібринолітичної активності, помірна гіпокоагуляція, зниження рівня факторів II та XIII, зниження функціональної активності тромбоцитів із адреналіном, ристоміцином [25].

Доведено, що зміни в системі гемостазу вирізняються залежно від тяжкості крововтрати. За тяжкої та вкрай тяжкої крововтрати спостерігається некробіотичні процеси в ділянці виразки, що часто призводить до рецидиву [155].

Отже, ШКК викликають складні та взаємозв'язані зміни гемостазу, в тому числі в системах згортання та протизгортання. З іншого боку, порушення плазмової та тромбоцитарної систем гемостазу як спадкового, так

і набутого характеру можуть зумовити в дітей, хворих на ВХ, розвиток ШКК, що супроводжуються значною крововтратою.

Крім того, наявність помірно вираженого або прихованого геморагічного діатезу може викликати в подальшому в дітей із гастродуоденальною патологією розвиток ШКК, що визначає необхідність включення таких дітей в групу ризику [31].

Більшість вчених вважають, що фактором ризику розвитку кровотеч є анатомо-топографічні особливості [1, 352]. Так, переважно виникнення ШКК асоціюють із розташуванням виразки по задній стінці цибулини ДПК, що пов'язано з особливостями структури судин, зокрема наявність артеріовенозних з'єднань, що створює умови для ішемії. Встановлено зниження інтенсивності швидкості кровоплину по задній стінці цибулини ДПК, порівняно з іншими відділами. За наявності порушень мікроциркуляції та наступної ішемізації СО ДПК сприяє безпосередньому впливу кислотнопептичних факторів та виникненню кровотечі [399].

Останнім часом науковці велику увагу в патогенезі різних захворювань, у тому числі і ВХ, приділяють монооксиду нітрогену (NO), який є універсальним біорегулятором широкого спектру дії, що контролює багато біохімічних процесів [32]. NO розглядається як перший представник нового класу сигнальних молекул, які здійснюють міжклітинну комунікацію та регуляцію багатьох функцій в різних тканинах та системах організму [182, 334]. NO відноситься до медіаторів неспецифічного захисту СО шлунка, регулює моторику ШКТ, шлункову секрецію, мікроциркуляцію, а у фізіологічних умовах володіє ще й цитопротекторною дією [87, 169, 193].

Основним місцем утворення активних сполук нітрогену є шлунково-кишковий тракт. Так, NO-синтаза (NOS) міститься у великій кількості в тканинах кишечника, NO утворюється також в просвіті кишечника та на поверхні СО [170]. Доведено, що негативна дія NO починає проявлятися при різкому зниженні або зростанні його сумарної концентрації, що призводить до функціонального та структурного ушкодження органу.

Використання інгібіторів NOS довело, що NO відіграє роль у кровопостачанні СО шлунка в стані спокою, а також є потужним ендogenousним вазодилататором у відповідь на пентагастрин або зворотну дифузію  $H^+$ , який сповільнює ріст судинних гладеньком'язових клітин та агрегацію тромбоцитів, адгезію нейтрофілів до ендотелію [353].

Незважаючи на численні дослідження, що присвячені стану шлункової секреції, єдиної думки про участь кислотно-пептичного фактору в патогенезі ВХ немає, оскільки більшість дослідників визнають роль факторів, які здатні посилювати кислотно-пептичні властивості шлункового соку чи знижувати резистентність СО гастродуоденальної ділянки.

Вважають, що висока базальна кислотопродукція бере участь у патогенезі, визначає клінічні прояви ВХ [36] та є одним із провідних факторів виникнення гострих виразкових кровотеч, оскільки шлунковий сік впливає на процеси фібринолізу. Так, за наявності високої кислотопродукції відбувається зменшення коагуляційної активності системи згортання крові, підвищується місцевий фібриноліз та рівень антикоагулянтів.

Крім того, протеази шлункового соку та секрету ДПК впливають на сформований тромб, руйнуючи його [149].

Однак, проведені рядом вчених дослідження не встановили чіткої кореляції, а навпаки знайшли докази наявності широкого спектру варіантів кислотопродукції шлунка у хворих із ВХ [24]. Крім того, гіперацидні прояви спостерігають роками й у здорових людей. Варто зазначити, що й тенденція до збільшення діаметру виразки у пацієнтів із ВХ простежується при зниженні кислотності [247].

Доведене значення в патогенезі ВХ активації процесів перекисного окиснення ліпідів. Пошкоджуюча дія продуктів перекисного окиснення на клітинну мембрану проявляється в інактивації сульфгідрильних груп ферментів, гормонів та рецепторів, у вивільненні гістаміну опасистими клітинами та індукції різних клітинних мутацій [399]. Активність процесів перекисного окиснення ліпідів контролюється факторами антиоксидантного

захисту, що володіє цитопротективними властивостями. Однак, при їх функціональній депресії розвивається оксидантний стрес із пошкодженням ліпідів клітинних мембран, деструкцією клітин СО та розвитку виразкового дефекту [373].

Таким чином, неоднозначність ставлення до різних етіологічних факторів потребує проведення низки досліджень із виділенням визначальних чинників, вплив на які дозволить попередити виникнення ШКК, а у випадку їх наявності - попередити розвиток рецидивів.

### **1.5 Профілактика та лікування шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу**

Питання ефективного лікування ВХ та її ускладнень до теперішнього часу залишається однією з основних проблем у сучасній клінічній медицині.

Незважаючи на 150-річну історію вивчення ВХ та велику кількість даних літератури з приводу ускладнень захворювання, значні успіхи в консервативному лікуванні захворювання, стійкого видужання у частини хворих добитися не вдається [4, 9, 13, 42, 80]. У зв'язку з безуспішним медикаментозним лікуванням, частими рецидивами та ускладненнями в більшості випадків виникає необхідність у хірургічному лікуванні [34, 40, 110, 142].

Фактом, що доведений теоретично та експериментально, є необхідність створення при ШКК гіпоацидного або антацидного інтрагастрального середовища для реалізації агрегаційного потенціалу тромбоцитів, коагуляційного потенціалу плазми та попередження лізісу тромбу, що формується, пепсином [51, 54, 166, 384].

Корекція шлункової секреції при ВХ важлива не лише з позицій усунення або нейтралізації синтезу соляної кислоти на різних етапах її утворення, але й з позицій взаємодії протонів, які проникають через СО шлунка з буферними системами плазми крові [220], оскільки феномен зворотної дифузії іонів водню вважається етіопатогенетичним фактором



виразкоутворення, внаслідок того, що дифузія протонів із просвіту шлунка та ДПК через епітелій може призводити до ацидозу міжклітинного простору, що негативно впливає на епітелій. У зв'язку з чим, у клініці почали широко використовувати блокатори  $H_2$ -рецепторів та інгібіторів протонової помпи [107, 267]. Однак, незважаючи на успіхи застосування пероральних форм даних препаратів при неускладненій ВХ, в лікуванні ШКК вони були не дієвими. Лише з появою парентеральних форм антисекреторних засобів значно покращились результати проведеного лікування [150, 222, 281].

На сьогодні, без сумніву, консервативний метод лікування ВХ є основним, проте він повинен охоплювати всі можливі патогенетичні ланки, оскільки обмеження лише деякими з них призводить до розвитку рецидивів захворювання та збільшує частоту виникнення ускладнень, найбільш частим із яких є ШКК [40, 112].

В останні 15 років домінує терапевтична концепція, згідно якої в лікуванні ВХ можна обмежитись впливом на місцеві механізми патогенезу – ацидопептичний та інфекційний, однак ігнорується системний характер захворювання [63, 85, 120, 319].

Лікування ВХ базується на принципах Маастрихтських консенсусів [159, 197], дотримання яких значно покращило ефективність терапії захворювання, однак останніми роками лікарі почали стикатися з виникненням вторинної резистентності до призначеного лікування. Намагання подолати зростання резистентності до антибактеріальних препаратів все ж не підвищило ефективність ерадикаційної терапії, яка становить на даний час 26-66 % [93, 97, 293, 363, 431, 435]. Цей факт потребує внесення корекції до консервативного лікування з урахуванням інших патогенетичних механізмів розвитку захворювання.

Тому, враховуючи доведений імуноульцерогенез ВХ та зниження ефективності стандартних схем антигелікобактерної терапії, не викликає сумнівів необхідність включення до схеми лікування імунокорегуючих засобів [84, 105, 178, 219].

Доведено також, що включення до стандартної ерадикаційної терапії імуномодуляторів суттєво підвищує її ефективність. Це пояснюється підвищенням антибактеріальної активності місцевих імунних реакції, які збільшують кількість плазматичних клітин у СО шлунка, та збільшенням рівня IgA в секретах залоз та у крові, що також зменшує побічні ефекти антибактеріальної терапії [167].

Звичайно, на перший погляд, завдяки сучасним стандартизованим схемам медикаментозного лікування та застосування нових підходів до консервативного лікування, вдалося зменшити гостроту проблеми ВХ, значно скоротити потребу в хірургічному лікуванні [104, 348, 372]. Однак, останнім часом спостерігається збільшення частоти виникнення ускладнень ВХ в двічі, збільшилась кількість невідкладних оперативних втручань, зросла післяопераційна летальність при кровоточивих виразках.

За статистичними даними [325] частота ускладнених форм ВХ, що вимагає термінового оперативного втручання, за останні 10 років зросла більш, ніж у 2 рази.

Натепер, більшістю дослідників вивчається питання вибору методу лікування ускладненої ШКК ВХ та місця в цьому лікуванні ерадикаційної терапії. Проте, цей вибір немає науково-аналітичного обґрунтування до моменту відсутності статистичних даних, що відображають динаміку захворюваності неускладненою та ускладненою ВХ при використанні ерадикаційної терапії в лікуванні, профілактиці рецидивів та ускладнень [12, 47, 61, 65].

Існує багато думок та підходів щодо виразкових ШКК – від досить активного до майже заперечення оперативного втручання [4, 63, 100].

В середині ХХ століття більшість хірургів виступали за активне, термінове оперативне лікування ШКК при ВХ [4, 200]. В останні десятиліття думки хірургів поділилися: частина дотримується активно-вичікувальної, інша – вичікувальної тактики, при якій зупинка кровотечі ведеться консервативними методами [40, 112].

У 1996 році Панциревим Ю.М. було запропоновано активно-диференційовану тактику при виразкових кровотечах, яка поєднувала активний характер діагностичних та лікувальних заходів із диференційним підходом при визначенні показів до невідкладного оперативного втручання [141, 142].

Що стосується хірургічного лікування ВХ у дітей, то дитячі хірурги, виконують оперативне лікування ШКК лише за абсолютними показами, оскільки хірургічне видалення частини органу, що відноситься до гастроентеропанкреатичної ендокринної системи призводить до невідновних змін у тонких регуляторних механізмах травного каналу, що в подальшому відображається на розвитку дитячого організму. Тому, саме в дітей, за необхідності хірургічного лікування, застосовують органозберігаючі операції, патогенетично обґрунтованою з яких, на думку авторів [79], є селективна проксимальна селективна ваготомія. Проте, в доступній літературі є лише поодинокі повідомлення про намагання її застосовувати в педіатричній практиці, тому на їх основі неможна створити уяву про ефективність даного оперативного втручання.

Дотепер не вирішене питання вибору найбільш раціонального методу лікування при кровоточивих виразках, що тривало рубцюються, резистентних до стандартної терапії, оскільки це підвищує ризик виникнення повторної кровотечі [76, 180, 430].

Крім того, з'являється все більше повідомлень щодо збільшення кількості поєднаних ускладнень ВХ не лише в дорослому, але й у дитячому віці, що потребує перегляду поглядів на лікування ускладненої ВХ [136, 179, 266].

Аналіз причин несприятливих результатів лікування ШКК показує, що одним із напрямків їх поліпшення є вдосконалення методів неоперативного гемостазу та прогнозування ризику рецидиву кровотечі [78, 122, 156].

Отже, в теперішній час не викликає сумнівів те, що впровадження нових методів зупинки ШКК в дітей залишається в центрі уваги дитячих хірургів та гастроентерологів.

Удосконалення методів ендоскопічного гемостазу внесло додаткові варіанти лікування виразкових ШКК [6, 18, 158]. На початку ендоскопічний гемостаз розглядався як метод, альтернативний хірургічному [8, 35, 89, 115, 181], проте аналіз ефективності проведеного лікування, особливо в дітей, дозволив розглядати його як один із основних методів у комплексному лікуванні ВХ, що ускладнилася ШКК [19, 69, 152, 176].

Хоча, за даними літератури, місце ендоскопії та вибір методу методики лікування виразкових кровотеч до сих пір залишаються дискутабельними, оскільки відсутні порівняльні результати ефективності цих операцій. Зберігається також питання ендоскопічного прогнозу рецидиву кровотечі [145, 154, 155, 393, 412].

Широке впровадження в клінічну практику ендоскопічних методів дослідження дозволило вирішити питання екстреної діагностики локальної причини кровотечі з верхніх відділів травного тракту. Діагностична ефективність ендоскопії при гострій кровотечі сягає 93-98% [94, 111, 116, 199, 212, 374, 413].

Зокрема, на думку Ю.М. Панцирева, метод лікувальної ендоскопії є продовженням діагностичного обстеження. Так, для об'єктивної оцінки ефективності комплексного ендоскопічного гемостазу слід враховувати фактори, що зумовлюють інтенсивність кровотечі, а також причини, які впливають на частоту виникнення ранньої чи повторної ШКК [141].

При встановленому діагнозі кровотечі з верхніх відділів травного тракту, чи підозрі на неї, ендоскопію рекомендується виконувати в екстреному порядку. Показами до використання ендоскопічних методів гемостазу служать активна артеріальна чи венозна кровотеча та високий рівень ризику розвитку рецидиву кровотечі [138, 258, 362].

Залежно від джерела кровотечі, її інтенсивності, оснащення ендоскопічного кабінету, кваліфікації ендоскопіста обирається той чи інший спосіб місцевої зупинки кровотечі [174, 207, 345, 354, 386].

Ендоскопічний гемостаз є складною хірургічною маніпуляцією, яка вимагає чіткої координації роботи лікарів різних спеціальностей – ендоскопіста, хірурга, анестезіолога, а також відповідного технічного обладнання, рівень якого повинен забезпечити можливість застосування мінімум двох методів ендоскопічного гемостазу з метою вибору найбільш ефективного в кожному конкретному випадку зупинки кровотечі [175, 198, 205, 213, 377].

Складність виконання ендоскопічного гемостазу залежить від анатомічної локалізації джерела кровотечі:

- легка: антральний відділ шлунка та воротар; тіло шлунка (верхня, нижня, середня третина великої кривизни та передньої стінки), нижня третина стравоходу та кардіальний жом;
- середньої тяжкості: кут шлунка в інверсійному положенні гастроскопу; задня стінка тіла шлунка (верхня, середня та нижня третини); мала кривизна середньої і верхньої кривизни шлунка; дно шлунка;
- тяжка: субкардіальний відділ шлунка; цибулина ДПК; верхня третина стравоходу.

Складністю проведення ендоскопічного гемостазу в дітей є те, що переважно в них виразка локалізується в цибулині ДПК, яка відносяться до складного за локалізацією для проведення ендоскопічного гемостазу місця, оскільки вузький просвіт обмежує можливість маніпуляцій за рахунок менших кутів повороту апарату, неможливості інверсії; малим об'ємом органу, що зменшує візуалізацію, також відносно тонкі стінки ДПК обмежують застосування електрохірургічних методів як методів ендоскопічного гемостазу в зв'язку з небезпекою перфорації [214, 229].

Лікувальна ендоскопія при гострих ШКК у цілому досить ефективна і дозволяє:

- здійснити тимчасовий гемостаз у переважній кількості хворих, а при необхідності і адекватно підготувати їх до оперативного втручання;

- у поєднанні з сучасною медикаментозною терапією дає можливість запобігти рецидиву кровотечі; провести профілактику рецидиву кровотечі, повторний гемостаз у хворих із межовими ступенями анестезіологічного ризику, коли виконання термінової операції неможливе.

Відповідно до консенсусу з ШКК 1989 року Національного інституту здоров'я США (National Institutes of Health) ендоскопічний гемостаз необхідно проводити у випадках активної кровотечі або видимої еродованої судини. Було показано, що проведення гемостазу досвідченим ендоскопістом із використанням 1 з 4 методів (ін'єкції адреналіну або склерозантів, термокоагуляції, біполярної коагуляції, лазерної коагуляції) є високоефективним. З того часу розроблені нові ефективні методи ендоскопічного гемостазу – ендокліпування, ендолігування, аргонплазмова коагуляція тощо. У більшості пацієнтів (85-90 %) ШКК була зупинена при застосуванні методів ендоскопічного гемостазу [37, 64, 72, 106, 215, 238, 287, 310].

На сучасному етапі розвитку наукового прогресу широкого застосування знайшли такі методи ендоскопічного гемостазу, як аплікаційний (зрошування виразкового дефекту етиловим спиртом, норадреналіном, амінокапроною кислотою, капрофером та ін.), ін'єкційний (адреналін, етиловий спирт, склерозанти, тромбін, фібриновий клей), термічний (електрокоагуляція, аргонплазмова коагуляція, лазерна фотокоагуляція) та механічний (кліпування, лігування) [131, 177, 216, 251, 259, 286, 318].

Серед різних способів ендоскопічного гемостазу ін'єкційний метод є найбільш поширеним через високу ефективність та простоту. Для його використання не потрібно додаткового дороговартісного обладнання. Зупинка кровотечі відбувається за рахунок механічного стиснення

кровоточивої судини, судинозвужуючого ефекту препарату, що вводиться та посилення місцевого тромбоутворення [228, 242, 253, 336, 425].

Для зупинки кровотечі за допомогою струму високої частоти використовуються зонди для моноактивного та біактивного способів діатермокоагуляції [141, 357]. При цьому ефективність електрокоагуляції сягає 80%. Проте, стійкість гемостазу не завжди має надійний ефект за рахунок прилипання утвореного під час коагуляції тромбу до активного електроду з наступним його відриванням від ушкодженої судини при видаленні електроду. Також при використанні даного методу зупинки кровотечі існує висока ймовірність перфорації шлунка чи дванадцятипалої кишки, що робить його застосування надзвичайно небезпечним [135].

Лазерну фотокоагуляцію можна застосовувати при різних джерелах кровотечі, за виключенням глибоких виразок та дивертикулів, через небезпеку перфорації стінки порожнистого органа. При цьому, ефективність гемостазу коливається від 70 до 94% [205, 216].

Найбільш ефективним та перспективним методом ендоскопічної зупинки кровотечі як в дорослих, так і в дітей, є застосування аргонплазмової коагуляції (АПК). Властивості аргону як інертного газу вже давно відомі науковцям технічних галузей. Та лише в середині 90-х років минулого сторіччя з'явилися гнучкі зонди для аргонплазмової коагуляції, що дозволило почати використання цього нового виду монополярної високочастотної електрокоагуляції у внутрішньопросвітній ендоскопії [217, 230, 375] після успішних клінічних досліджень аргонплазмового коагулятора, які пройшли в 1991-1997 роках.

Ці дослідження переконливо свідчили про те, що цей новий спосіб коагуляції поєднує в собі переваги відомих методів високочастотної хірургії та Nd:YAG лазера за відсутності їх недоліків.

Його особливість полягає в тому, що високочастотна енергія безконтактним способом переноситься іонізованим аргоном (аргоною плазмою) на тканину, що дозволяє здійснити ефективну плоску коагуляцію

при контрольованій глибині проникнення. Під час дії аргонової плазми на ділянку тканини в ній виникає три зони, які розташовуються послідовно від поверхні в глибину – зона висушування, зона коагуляції та зона девіталізації. При цьому, глибина впливу є рівномірною та сягає від 1 до 3 мм залежно від тривалості дії та сили струму. Коагуляція відбувається без контакту активного електрода з тканиною, при цьому струмінь аргону витісняє із зони коагуляції кисень, що значно знижує карбонізацію (горіння) тканин [295, 342].

Також існує можливість виконання коагуляції “збоку”, оскільки плазмовий факел відхиляється на найбільш електропровідні тканини – свіжу кров, згустки. Завдяки такій дії досягається рівномірна коагуляція як локальних ділянок, так і великих поверхонь, а також значне зниження ризику перфорації органу [295, 349, 395], що є значною перевагою над іншими методиками термічної коагуляції.

Спочатку метод АПК не розглядався розробниками для використання при виразкових ШКК [231, 312].

Лише останнім часом стали з'являтися повідомлення про проведені дослідження щодо застосування АПК з метою зупинки кровотечі з виразки. Так, у рандомізоване дослідження словенських авторів [415] було включено 100 пацієнтів із гострою ШКК виразкового генезу. З них у 50 % в якості еноскопичного гемостазу було використано АПК, а в інших 50 % - введення 1:10000 розчину адреналіну та 1 % полідоканолу. Рецидив кровотечі після первинного еноскопичного гемостазу в першій групі становив 9 %, а у другій – 18 %. Автори прийшли до думки, що АПК є ефективним альтернативним методом зупинки кровотечі при ВХ. Схожі висновки отримані при виконанні досліджень вчені інших країн [424, 428], в яких розглядалося використання АПК для зупинки та профілактики кровотеч із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту різної етіології.

Сьогодні рекомендованим режимом роботи аргонової установки вважається її використання при потужності генератора струму високої



частоти не більше 60-80 Гц. Вплив на джерело кровотечі необхідно здійснювати серіями коротких (1-3 секунди) експозицій у режимі пульсації. Можливість спалаху з виникненням електродуги обов'язково попередньо перевіряється за межами ендоскопу, до введення зонду-електроду в просвіт шлунка чи дванадцятипалої кишки. З метою уникнення перфорації стінки шлунка чи дванадцятипалої кишки зонд-електрод під час проведення процедури АПК необхідно наближувати до джерела кровотечі до моменту появи плазми на відстані 3-10 мм, не допускати прямого його контакту зі стінкою органа.

Незважаючи на всі беззаперечні переваги АПК перед іншими методиками, деяка настороженість щодо неї зберігається і сьогодні. Ряд спеціалістів вважає, що АПК не здатна забезпечити достатньо глибоку коагуляційну дію на тканини та надійно зупинити кровотечу з артеріальних судин у глибині тканинкового масиву, особливо при виразкових кровотечах [337, 395].

Результати дослідження Лебедева Н.В. та співавт. показали, що порівнювані методи ендоскопічної зупинки ШКК із застосуванням АПК та біполярної діатермокоагуляції за основними показниками ефективності володіють рівними можливостями щодо зупинки та профілактики кровотечі при ВХ, а також однаковим ступенем безпеки. Проте, АПК рідше, ніж біполярна діатермокоагуляція, призводить до рецидиву кровотечі в ході виконання первинного гемостазу та рідше потребує додаткового ін'єкційного гемостазу розчином адреналіну [175].

Використання ендоскопічних методів лікування ШКК при ВХ дозволяє значно скоротити терміни загоєння виразкових дефектів у дітей. Однак, що стосується віддалених результатів лікування хворих на ВХ (зростання тривалості ремісії, скорочення частоти рецидивів захворювання), то на сьогоднішній день вони вивчені недостатньо.

В останні роки в літературі все більше трапляються повідомлення про використання комплексного ендоскопічного гемостазу в лікуванні ВХ,

ускладненої кровотечею, у дорослих хворих [262-265, 290]. Стосовно дітей, хоча і мало, але з'являються поодинокі дані щодо ефективності застосування АПК у комплексному лікуванні ШКК різного генезу, проте дитячий хірург повинен завжди враховувати особливості перебігу захворювання залежно від віку та оцінювати ризик безпеки лікувальної тактики.

Звичайно хірургічне лікування в комплексі з медикаментозною терапією скорочує частоту рецидивів та небезпеку ШКК, однак цього не достатньо для вирішення питання профілактики виникнення рецидивів кровотечі [285, 289, 301, 338, 375].

Вірогідний прогноз можливості виникнення рецидиву кровотечі дозволяє уникнути необґрунтованого очікування або оперативного втручання [288, 400].

При прогнозуванні перебігу та наслідків виразкових ШКК недостатньо враховувати лише данні ендоскопічного дослідження, необхідно обов'язково враховувати клінічну оцінку тяжкості стану хворого [154].

З метою прогнозування рецидиву кровотечі запропоновано безліч методик, які враховують прогностично значущі інформативні показники [155, 190, 294], однак кожна з них може використовуватися лише в тому лікувальному закладі, де вона створена, та вимагає складних математичних розрахунків та спеціального комп'ютерного оснащення. Тому більшість вчених намагаються розробити просту та доступну в практичному сенсі схему прогнозування ймовірності рецидиву кровотечі з метою розробки оптимальних профілактичних заходів [156, 157].

У практичній діяльності хірурга, на жаль, багато тактичних питань вирішуються інтуїтивно або спираючись на власний клінічний досвід [405].

На думку більшості авторів, основним прогностичним критерієм ризику рецидиву кровотечі є ендоскопічна характеристика гемостазу [414], оскільки рецидив кровотечі може виникнути при всіх типах виразок, але з різною частотою. Так, за їх даними, з 150 хворих, в яких були відсутні ендоскопічні ознаки кровотечі, що нещодавно зупинилася, рецидив виник лише у 13,5 %

хворих, тоді як у групі пацієнтів із ознаками кровотечі, що відбулася, рецидив виник у 32,1 % випадків.

На думку [397] ендоскопічно видимі затромбовані судини у виразці мають визначальне значення в прогнозуванні рецидиву кровотечі.

Тоді як інші [14, 301] стверджують, що при виявленні згустку крові, який прикриває кратер виразки, рецидив кровотечі в найближчу добу виникне у 36,2 % хворих, а у випадку виявлення тромбованої судини – у 15 % випадків.

Мінаков О.Н. [125] пропонує виділяти абсолютні та відносні ознаки загрози рецидиву кровотечі у дорослих. До абсолютних, на його думку, слід віднести гігантську кальозну виразку або рівень гемоглобіну нижче 50 г/л; до відносних – високу інтенсивність кровотечі або колапс в анамнезі, будь-яку кровотечу, що зупинена ендоскопічно, діаметр виразки шлунка більше 1,3 см, виразки ДПК більше 0,8 см. Вірогідність прогнозування рецидиву кровотечі при застосуванні даної методики становить 92 %.

Примусов А.А. запропонував визначати вірогідність рецидиву кровотечі за 10 ознаками [154].

Отже, більшість авторів при прогнозуванні рецидиву кровотечі базуються на синтезі клінічно-лабораторних даних, які відображають інтенсивність кровотечі, та на результатах ендоскопічного дослідження.

Хоча на сьогодні ще не вивчена ступінь значущості кожного з цих факторів, проте доведено, що кожний із них має найбільшу небезпеку у виникненні рецидиву виразкової кровотечі.

Всі методики прогнозування кровотеч розроблені з урахуванням змін у дорослих, проте вони не адаптовані для дитячого організму. Однак враховуючи зростання частоти виразкових ШКК та їх рецидивів серед дитячого населення, існує необхідність розробки прогностичних схем із метою попередження виникнення кровотечі та її рецидивування.

У дорослій абдомінальній хірургії існують роботи, які доводять необхідність із метою профілактики виникнення рецидиву кровотеч,

проводити повторні сеанси ендоскопічного гемостазу, навіть пацієнтам із кровотечею, що відбулася [147, 157, 215, 240].

Інші вчені пропонують використовувати в комплексному медикаментозному лікуванні імуномодулятори [84, 105] з метою корекції дисбалансу імунних процесів та донатори монооксиду нітрогену, що, в свою чергу, враховуючи їх патогенетичний вплив на процеси виразкоутворення та характер клінічного перебігу, дозволить стабілізувати порушення мікроциркуляції, прискорить загоєння виразкового дефекту та знизить ймовірність виникнення рецидивів.

Невелика кількість даних робіт, відсутність статистично доказової бази вимагає продовження діагностичного пошуку профілактичних заходів щодо виникнення ШКК в дитячому віці.

Таким чином, аналіз джерел літератури підтвердив зростання поширеності ВХ та ШКК серед дитячого населення, гетерогенність їх клінічного перебігу, низький відсоток ефективності лікування. Значні статистичні розбіжності в поширеності ШКК в різних країнах, поодинокі статистичні дані щодо показників у дитячому віці, є наслідком відсутності єдиної універсальної тактики в їх діагностиці, відсутність активної хірургічної спрямованості в лікуванні, прогнозуванні та профілактиці ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень. Це потребує проведення ретельного поглибленого аналізу етіопатогенетичних механізмів виникнення ШКК в дітей, особливостей перебігу, пошуку нових ефективних методів хірургічного та медикаментозного лікування з метою підвищення ефективності прогнозування, профілактики та лікування виразкових кровотеч, зменшення частоти виникнення рецидивів.

*Друковані роботи до розділу:*

1. Інтерлейкіни, їх генетичний поліморфізм та зв'язок із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки / В.Г. Остапчук, С.О. Сокольник,

Т.В. Сорокман, Л.В. Швигар // Клінічна анатомія та операт. хірургія – 2014. - Т.13, № 1 (47). – С. 94-97.

2. **Сокольник С.О.** Аргонплазмова коагуляція при кровоточивих виразках шлунка та дванадцятипалої кишки в дітей / С.О. Сокольник // Медицина неотложных состояний. – 2015. - №4 (67). - С. 73-76.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана на кафедрі дитячої хірургії та отоларингології (зав. – д.мед.н., професор Боднар Б.М.) Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», на базі хірургічного і гастроентерологічного відділень КМУ «Міська дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці (головний лікар – к.мед.н., доцент, Заслужений лікар України Сторожук С.М.) та гастроентерологічного відділення КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці (головний лікар – Чепіль М.І.), клінічної та імунологічної лабораторій КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці (завідувач – Тлока Т.В.), клінічної лабораторії КМУ «Міська дитяча клінічна лікарня» (завідувач – Головач О.І.), молекулярно-генетичної лабораторії Чернівецького національного університету імені Ю. Федьковича (завідувач – д.б.н., професор Волков Р.А., угода про проведення досліджень №3 від 05.09.2011 р.).

Науково-дослідницька робота проведена з урахуванням положень GCP ICH та Хельсінської декларації щодо біомедичних досліджень, у яких людина виступає об'єктом [269] та наступних її переглядів (Сеул-2008) [429], Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину (від 4 квітня 1997 р.) і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України (2002 р.) відповідно до висновку комісії з біоетики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (протокол № 9 від 17.06.2015 р.).

Це передбачало дотримання концепції інформованої згоди, урахування переваг користі над ризиком шкоди пацієнту, принцип конфіденційності у дослідженнях та поваги до особистості дитини як особи, що не здатна до

самозахисту, та інших етичних принципів стосовно дітей, які виступають об'єктом медичного дослідження.

У роботі використана класифікація і менеджмент виразкової хвороби (ВХ) та шлунково-кишкової кровотечі (ШКК) згідно «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у дітей» (наказ МОЗ України № 59 від 29 січня 2013 року) [127, 128] та рекомендацій провідних вчених України і зарубіжжя [88, 192].

## 2.1 Дизайн дослідження

Для вирішення поставленої мети та завдань обстежено 217 дітей віком від 7 до 18 років: 147 хворих на неускладнену та ускладнену ШКК ВХ, які знаходились на лікуванні в хірургічному та гастроентерологічних відділеннях м. Чернівці, та 70 практично здорових дітей відповідного віку. Крім того, з метою вивчення поширеності ВХ серед дітей Чернівецької області та оцінки ефективності різних методів хірургічного лікування ШКК при ВХ ретроспективно проаналізовано медичні карти стаціонарного хворого дітей, що знаходились на лікуванні в хірургічному та гастроентерологічних відділеннях лікарень міста впродовж 2003-2012 рр. (всього 3468, з яких 97 відібрано для поглибленого аналізу). Для порівняння показників поширеності та захворюваності на неускладнену та ускладнену ВХ проведено аналіз даних офіційної медичної статистики (щорічні статистичні медичні збірники МОЗ України «Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні» за 2003-2014 рр.).

*Критеріями включення пацієнта у дослідження були:*

- наявність ускладненої ШКК або неускладненої ВХ;
- місце проживання (м. Чернівці, Чернівецька область);
- вік (7-18 років);
- поінформована згода батьків і дитини на проведення обстеження та

позитивне рішення локального етичного комітету.

*Критеріями виключення пацієнта з дослідження були:*

- участь пацієнтів у інших дослідженнях;
- наявність хронічної супутньої патології, що може вплинути на результати досліджень;
- шкідливі звички;
- захворювання крові та судин;
- вживання антисекреторних або антибактеріальних препаратів впродовж останнього місяця;
- відмова батьків від участі дитини в дослідженні.

*Критерії виходу пацієнта з дослідження:*

- рішення пацієнта та батьків припинити свою участь у дослідженнях;
- недотримання пацієнтом рекомендацій лікаря;
- поява у процесі дослідження критеріїв виключення.

Дослідження проведене методом простої рандомізації. Згідно проведених розрахунків для отримання репрезентативних результатів до груп порівняння повинні були увійти не менше 40 хворих на неускладнену ВХ та не менше 10 хворих із ШКК при загальному обсягу вибірки не менше 80 дітей. Для підвищення репрезентативності отриманих результатів загальний обсяг обстеженої вибірки становив 147 хворих (99 дітей із неускладненою ВХ та 48 дітей із ШКК різного ступеня тяжкості).

Дослідження включало два основних етапи, кожний з яких мав декілька складових (рис. 2.1, 2.2).

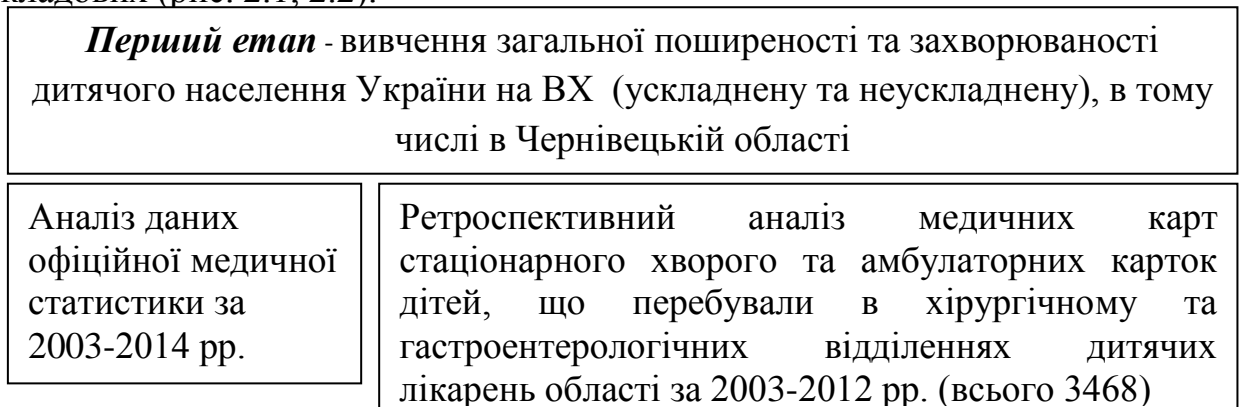


Рис. 2.1 Дизайн дослідження (перший етап)



<i>Другий етап</i> - проспективне дослідження 217 дітей віком 7-18 років			
	<i>Основна група</i> (n=147)	<i>Група порівняння</i> (n=70)	
	I клінічна підгрупа (99 осіб) – неускладнена ВХ; II клінічна підгрупа (48 осіб) – ВХ, ускладнена ШКК різного ступеня тяжкості*	практично здорові діти	
→	<i>скринінг-дослідження</i> з метою формування вибірок згідно критеріїв входження та виключення		
	n=196	n=86	
→	<i>соціометричне дослідження</i> осіб з метою вивчення особливостей генеалогічного, соціального і біологічного анамнезів та виділення можливих провідних екзогенних факторів, які сприяли виникненню захворювання та його ускладнень в основній групі пацієнтів		
	n=147	n=70	
→	<i>клінічно-лабораторне та інструментальне дослідження</i>		
	вивчення особливостей клінічного перебігу неускладненої ВХ та виразкових ШКК	n=147	
	оцінка загально-клінічних показників	n=147	n=70
	стан системи гемостазу	n=147	n=70
	концентрація монооксиду нітрогену	n=119	n=70
	концентрація ІЛ-1β, ІЛ-8, ІЛ-4, ІЛ-1РА	n=119	n=70
	функціональний стан шлунка	n=147	
	ендоскопічне дослідження СО шлунка та ДПК, діагностика <i>H. pylori</i> , визначення локалізації кровотечі та її оцінка за стигматами	n=147	
	Молекулярно-генетичне дослідження інтерлейкінів (ІЛ-1β-511СТ; ІЛ-1РА VNTR)	n=147	n=70
→	<i>Аналіз ефективності різних методів лікування ШКК у дітей, хворих на ВХ (ретроспективно та проспективно)</i>		
	1 лікувальна підгрупа (консервативна терапія з використанням ін'єкційних антисекреторних засобів)	n=15	
	2 лікувальна підгрупа (зрошення гемостатичними препаратами)	n=13	
	3 лікувальна підгрупа (електрокоагуляція)	n=7	
	4 лікувальна підгрупа (аргон-плазмова коагуляція)	n=13	
→	<i>Розробка, впровадження та аналіз ефективності діагностично-лікувального та прогностичного алгоритмів ШКК при ВХ</i>		

Рис. 2.2 Дизайн дослідження (другий етап)

Примітка. \* - 25 хворих із діагнозом виразкова ШКК (хірургічне відділення), 23 хворих із діагнозом неускладнена ВХ (гастроентерологічні відділення) з ознаками нестабільного гемостазу.

## 2.2 Клінічна характеристика груп дослідження

Поглиблене клінічно-параклінічне обстеження проведено у 217 дітей віком 7-18 років, з яких 147 осіб – діти, хворі на неускладнену та ускладнену ШКК ВХ (основна група) та 70 осіб – практично здорові діти (група порівняння).

В результаті проспективного динамічного спостереження, залежно від клінічного перебігу ВХ, діти основної групи були розподілені на дві клінічні підгрупи: I клінічна підгрупа (Ik), 99 осіб – хворі на неускладнену ВХ, які перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічних відділеннях дитячих лікарень міста; II клінічна підгрупа (Iк), 48 осіб – хворі на ВХ, ускладнену ШКК, які залежно від активності кровотечі перебували на стаціонарному лікуванні в хірургічному та гастроентерологічних відділеннях дитячих лікарень міста.

Варто зазначити, що з 48 дітей, які увійшли до Iк підгрупи, було 25 пацієнти, які звернулися за допомогою до хірургічного відділення з явними ознаками кровотечі, решта – з діагнозом неускладненої ВХ були госпіталізовані у гастроентерологічні відділення (на 2-3 добу після появи клінічної симптоматики) без явних ознак кровотечі, однак ендоскопічно в них виявлено ознаки нестабільного гемостазу, тому в наших дослідженнях ми їх віднесли до групи з виразковою ШКК.

Групи спостереження були репрезентативні за віком, статтю та місцем проживання.

Стратифікацію обстежених груп на підгрупи проводили за віком та статтю, наявністю гелікобактерної інфекції (табл. 2.1, 2.2, 2.3), а дітей основної групи ще за тривалістю виразкового анамнезу (табл. 2.4).

Таблиця 2.1

## Розподіл дітей за віком

Групи спостереження	Вік (роки)					
	7-11		12-18		Разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна група (n=147)	26	17,7	121	82,3	147	100
I клінічна підгрупа (n=99)	18	18,2	81	81,8	99	100
II клінічна підгрупа (n=48)	8	16,7	40	83,3	48	100
Група порівняння (n=70)	13	18,6	57	81,4	70	100

Таблиця 2.2

## Розподіл дітей за статтю

Групи спостереження	Стать					
	Хлопчики		Дівчатка		Разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна група (n=147)	87	59,2	60	40,8	147	100
I клінічна підгрупа (n=99)	56	56,6	43	43,4	99	100
II клінічна підгрупа (n=48)	31	64,6	17	35,4	48	100
Група порівняння (n=70)	37	52,9	33	47,1	70	100

Таблиця 2.3

Розподіл дітей за наявністю *Helicobacter pylori*

Групи спостереження	<i>H. pylori</i> +		<i>H. pylori</i> -		Разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна група (n=147)	129	87,8	18	12,2	147	100
I клінічна підгрупа (n=99)	86	86,9	13	13,1	99	100
II клінічна підгрупа (n=48)	43	89,6	5	10,4	48	100
Група порівняння (n=70)	13	18,6	57	81,4	70	100

Таблиця 2.4

## Розподіл хворих дітей за віком і тривалістю захворювання

Основна група (n=147)	Тривалість хвороби					
	до року		1-3 роки		> 3 років	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I клінічна підгрупа (n=99)	37	37,4	47	47,5	15	15,1
II клінічна підгрупа (n=48)	13	27,1	31	64,6	4	8,3
Разом	50	34,0	78	53,1	19	12,9

З метою оцінки ефективності різних методів лікування діти із ШКК були розподілені на чотири лікувальні підгрупи: 1л (15 дітей) – хворі, які отримували лише консервативну противиразкову та гемостатичну терапію; 2л (13 дітей) – хворі, яким проводили ендоскопічний гемостаз зрошенням гемостатичними препаратами (інгібітори фібринолізу – амінокапронова, транексамова кислота) на тлі консервативної противиразкової та гемостатичної терапії; 3л (7 дітей) – хворі, яким проводили ендоскопічний гемостаз методом ендоскопічної ЕК на тлі консервативної противиразкової та гемостатичної терапії; 4л (13 дітей) – хворі, яким проводили ендоскопічний гемостаз методом ендоскопічної АПК на тлі консервативної противиразкової та гемостатичної терапії.

Всі діти отримували медикаментозну противиразкову терапію відповідно до протоколу лікування МОЗ України, а у випадку наявності гелікобактерної інфекції – антигелікобактерну терапію. В якості ерадикаційної терапії використовували оптимальну для регіона схему (локальні протоколи надання медичної допомоги): препарат вісмуту (4-8 мг/кг/добу) + ніфурател (15 мг/кг/добу)/орнідазол (25 мг/кг/добу) + амоксицилін (25 мг/кг/добу) протягом 7-10 діб; у разі підвищення кислотопродукувальної функції шлунка додавали дітям до 12 років – фамотидин (1-2 мг/кг/добу), після 12 років – пантопразол/езомепразол (0,5-0,8 мг/кг/добу).

Дітям Ік підгрупи під час перебування в хірургічному відділенні антисекреторні препарати призначали у вигляді ін'єкцій (спочатку – болюсно, далі – внутрішньовенно краплинно) до зникнення ризику рецидиву кровотечі.

Отже, за основними характеристиками групи та підгрупи порівняння були зіставлювані, а встановлені незначні відмінності не мали суттєвого впливу на результати дослідження та висновки з проведеної роботи, що свідчило про мінімальний ризик системної помилки.

### 2.3 Методи дослідження

Діагноз, класифікацію і менеджмент ВХ проводили відповідно до протоколу надання медичної допомоги дітям зі спеціальністю «Дитяча гастроентерологія» (наказ МОЗ України № 59 від 29 січня 2013 року).

Класифікацію ШКК проводили згідно протоколу надання медичної допомоги хворих із гострою ШКК (наказ МОЗ України №297 від 02.04.2010 року) та сучасних міжнародних [Рекомендації консенсуса по веденню пацієнтів із неварикозними кровотечами з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (Ann Intern Med. 2010;152:101-113); Індикатори якості езофагогастродуоденоскопії ASGE/ACG. (Gastrointestinal Endoscopy. April 2006; Sup. Vol. 63; 4: 10–15); Консенсуса Маастрихт IV/Флоренція (Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A. et al. (2012) Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV/ Florence Consensus Report Gut. 61:646–664)] та вітчизняних рекомендацій [49, 88, 139, 151, 183, 191, 192], які були розроблені на підставі доказовості отриманих медичних даних.

Всім дітям проводили комплексну оцінку стану здоров'я на основі вивчення генеалогічного, біологічного, соціального анамнезів та ретельного клінічно-параклінічного обстеження.

Шляхом багатопланового анкетування вивчали соціальні та біологічні особливості дітей, показники яких та їх інтерпретація представлені в таблицях 2.5, 2.6. Анкети розроблені співробітниками кафедри дитячої

хірургії та отоларингології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

На основі аналізу показників проводили оцінку благополуччя соціального та біологічного анамнезів за запропонованими Мачуліною Л.Н. (1999) індексами. Кожна сприятлива ознака оцінювалася в 1 бал, несприятлива – 0 балів. При індексі до 0,3 – анамнез вважався сприятливим, від 0,3 до 0,6 – умовно сприятливим, більше 0,7 – несприятливим.

Таблиця 2.5

## Критерії соціального анамнезу

Показник	Характеристика	Межовий варіант благополуччя
Характеристика повноти сім'ї	Повна/неповна	наявність батька та найближчих родичів матері
Освітній рівень сім'ї	Вища, середня спеціальна, немає	Середня спеціальна освіта
Психологічний клімат у сім'ї	Відношення батьків до дитини Стосунки між батьками  Шкідливі звички	Товариське  Товариські  Відсутні
Професійні шкідливості	Пил, шум, хімічні речовини тощо	Відсутні
Матеріально-побутові умови	Наявність окремої квартири або будинку  Бюджет сім'ї	Наявність окремої квартири або будинку з площею не менше 6 м <sup>2</sup> на людину;  Наявність не менше 60 % від мінімального необхідного бюджету родини з чотирьох осіб
Соціальний стан сім'ї	Селянин, робітник, службовець, підприємець, студент, не працює	Працює лише один з батьків
Рівень санітарно-гігієнічних умов догляду за дитиною/житлом	Екологічна характеристика житла, якість житла (задовільна/незадовільна)	Мінімально-оптимальний

Таблиця 2.6

## Критерії біологічного анамнезу

Характеристика	Несприятливі фактори
Специфічні особливості антенатального періоду	Токсикози I та II половини вагітності, загроза викидня, екстрагенітальна патологія у матері, шкідливі звички та професійні шкідливості у батьків під час вагітності, інфекційні захворювання під час вагітності
Окремі компоненти перинатального періоду	Патологічні пологи, пологова травма, асфіксія
Особливості здоров'я новонародженого в перинатальний та постнатальний періоди	Недоношеність, гострі інфекційні та неінфекційні захворювання, уроджені вади шлунково-кишкового тракту (їх корекція), ранній початок штучного вигодовування; повторні гострі захворювання будь-якої етіології, наявність анемії, рахіту, тощо

Вивчення анамнестичних соціальних, побутових, екологічних, спадкових та інших особливостей дітей дозволило виділити ймовірні фактори ризику розвитку захворювання.

Аналіз генеалогічного анамнезу (встановлення родинних зв'язків, простеження ознак або хвороби серед близьких і далеких, прямих та непрямих родичів) проводили за допомогою клінічно-генеалогічного методу, що включав складання родоводу та проведення генеалогічного аналізу. При складанні родовідних таблиць використовували умовні позначення, запропоновані Г. Юстом (1931 р.). Слід зазначити, що складання родоводу не обмежувалося лише опитуванням дітей та батьків, частині родичів призначали повне клінічне або спеціальне генетичне обстеження. При аналізі родоводу звертали увагу на ідентичність клінічних проявів і лабораторних даних у родичів (у трьох поколіннях).

Наприкінці генеалогічного аналізу розраховували індекс загальної обтяженості за захворюваннями ШКТ ( $ZI = \text{загальна кількість захворювань ШКТ на всіх відомих родичів} / \text{загальна кількість родичів пробанда}$ ; показник більше 0,7 свідчить про обтяженість анамнезу) та індекс обтяженості за нозологічною групою – ВХ ( $GI = \text{загальна кількість ВХ на всіх відомих родичів} / \text{загальної кількості родичів про банда}$ ; показник більше 0,4 свідчить про обтяженість анамнезу по даній нозології).

Крім того, при опитуванні дітей та батьків оцінювали характер харчування дитини (склад їжі, зловживання гострою, жирною, смаженою їжею, регулярність та режим харчування, користування шкільною їдальнею) та режим дня (тривалість перебування на свіжому повітрі, час приготування уроків, фізична активність), враховували самооцінку дитиною стану здоров'я та працездатності, перенесені інфекційні захворювання.

Оцінку фізичного розвитку дитини проводили центильним методом з розрахунком відповідності його віку дитини.

Суб'єктивну та об'єктивну оцінку клінічного перебігу ВХ проводили за бальною шкалою вираженості ознак захворювання (візуально-аналогова шкала за 4-бальною системою: 0 - немає ознаки, симптому; 1 - слабо виражена; 2 - помірно виражена; 3 - значно виражена) [98], при підозрі на ШКК особливу увагу приділяли діагностиці основних клінічних ознак кровотечі (прямих - вираженості та локалізації больового синдрому, наявність мелени, гематемезису або блювоти за типом «кавової гущі» та непрямих - загальної слабкості, запаморочення, відчуття потемніння в очах, задуху, серцебиття, тощо).

Оцінку психоемоційного статусу дітей проводили після ознайомлення зі станом їхнього здоров'я, виключення психічних розладів та неврологічної патології, оцінки стану слухового та зорового аналізаторів (за даними огляду відповідних спеціалістів).

Оцінку ступеня крововтрати проводили за класифікацією Горбашко А.І. (1974) [50]:



- *помірна*: крововтрата 10-20%, пульс до 90 пошт/хв, АТ > 120 мм рт. ст., шоковий індекс П/АТ 0,54-0,78; Ер. =  $5-3,5 \times 10^6$  Т/л; Нб = 150-120 г/л; Нт = 44-38%; діурез 50-60 мл на год;
- *середня*: крововтрата 21-30%, пульс = 90-110 пошт/хв, АТ = 120-80 мм рт. ст., шоковий індекс П/АТ 0,78-1,38; Ер. =  $3,5-3,0 \times 10^{12}$ /л; Нб = 120-100 г/л; Нт = 38-32%; діурез 40-50 мл на год;
- *тяжка*: крововтрата 31-40%, пульс = 110-120 пошт/хв, АТ = 80-70 мм рт. ст., шоковий індекс П/АТ 1,38-1,5; Ер. =  $2,5-2 \times 10^{12}$ /л; Нб = 100-80 г/л; Нт = 32-22%; діурез 30-40 мл на год;
- *вкрай тяжка*: крововтрата 41-70%, пульс > 120 пошт/хв, АТ < 70 мм рт. ст., шоковий індекс П/АТ > 1,5; Ер. <  $2 \times 10^{12}$ /л; Нб = 80 г/л; Нт < 22%; діурез < 30 мл на год.

При поступленні хворого до стаціонару також обов'язково проводили пальцьове ректальне дослідження з визначенням кольору та консистенції вмісту прямої кишки.

За загальноприйнятими методиками дітям проводили параклінічне дослідження, яке включало загальний аналіз крові, біохімічні показники крові, аналіз крові на цукор, загальний аналіз сечі, аналіз калу на наявність яєць гельмінтів, копрограму, аналіз калу на приховану кров (реакція Грегерсена), коагулограму (рівень тромбоцитів та гематокрит, протромбіновий час, протромбіновий індекс, час рекальцифікації, активований час рекальцифікації, рівень фібриногену) групу крові і резус-фактор.

Також всім дітям при поступленні, а пацієнтам основної групи й в динаміці спостереження проводили визначення концентрації про- та протизапальних інтерлейкінів (імуноферментним методом), метаболітів монооксиду нітрогену (mNO) (біохімічним методом) у крові.

*Визначення концентрації про- та протизапальних інтерлейкінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-8, ІЛ-4 та ІЛ-1РА) у сироватці крові* дітей проводили із застосуванням стандартних імуноферментних наборів реагентів «Інтерлейкін-1бета-ІФА-

Бест» (серія А-8766), «Інтерлейкін-8-ІФА-Бест» (серія А-8762), «Інтерлейкін-4-ІФА-Бест» (серія А-8754), «Рецепторній антагоніст ІЛ-1-ІФА-Бест» (серія А-8764) виробництва ЗАТ «Вектор БЕСТ» (м. Новосибірськ, Російська Федерація). Дослідження проводили за допомогою імуноферментного аналізатору Stat-Fax-303 (Vo-Shi, США). Метод базується на твердофазному «сендвіч»-варіанті імуноферментного аналізу з використанням моно- та поліклональних антитіл до інтерлейкінів. Дослідні та контрольні зразки інкубували в лунках із іммобілізованими антитілами. Відповідний інтерлейкін, що заходився у зразках, зв'язувався з іммобілізованими антитілами, взаємодіяв при інкубації з кон'югатом №1 (антитіла до відповідного інтерлейкіну людини з біотином). Зв'язаний кон'югат №1 взаємодіяв при інкубації з кон'югатом №2 (стрептавідін з пероксидазою хрому). Кількість зв'язаного кон'югату №2 визначали кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази хрому – перекису водню та хромогену – тетраметилбензидина. Інтенсивність жовтого забарвлення пропорційна кількості у зразку відповідного інтерлейкіну.

*Кров для визначення рівня мNO* брали з ліктьової вени вранці натще. Концентрацію нітриту у крові визначали за допомогою стандарту (за Голіковим П.П., 2004) [45]. Відновлення нітрату в нітрит у пробах проводили за допомогою гранульованого кадмію (масова частка гранульованого кадмію > 99,96 %), аліквоти якого додавали до центрифугату, і проводили інкубування при кімнатній температурі протягом 15 год. Попередньо гранули кадмію промивали бідистильованою водою 0,1 N HCl та знову бідистильованою водою до нейтрального середовища. Параметри повноти відновлення гранулами кадмію, доданого в проби нітрату в нітрит, визначали за допомогою концентраційної залежності нітриту, верифікованого за допомогою реакції Грісса. Отриману суміш змішували з рівним об'ємом реактиву Грісса та інкубували 10 хв при кімнатній температурі. Вимірювання абсорбції розчину проводили на спектрофотометрі при довжині хвилі 546 нм. Отриманий результат спів ставляли з калібровочною кривою для визначення

рівня нітрат/нітрит, яка є лінійною в діапазоні концентрацій від 2,1 до 300 мкмоль/л. Рівень NO визначали за формулою:  $C(NO) = 227,273 \times E \times K$ , де E - дані, отримані згідно зі співставленням, з калібровочною кривою.

*Молекулярно-генетичні дослідження поліморфізму гена інтерлейкіну-1 бета в промоторній ділянці -511 СТ (ІЛ-1 $\beta$ -511СТ) та гена рецепторного антагоністу інтерлейкіну-1 (ІЛ-1РА VNTR (Variable Number Tandem Repeat – варіабельна кількість тандемних повторів))* проводили методом рестрикційного аналізу продуктів ампліфікації специфічних ділянок генома. Кров забирали вранці натще в кількості 1 мл у еппендорф, що вміщував 2,5 % розчин ЕДТА. Загальну геномну ДНК виділяли з крові згідно стандартного протоколу з використанням протеїнази К та додецилсульфату натрію в якості детергенту. Ампліфікацію потрібної ділянки промотора гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ здійснювали методом ПЛР з використанням описаної у літературі пари специфічних праймерів, що були синтезовані фірмою Sigma-Aldrich:

F: 5'AAAGAGGCAAAGGAGGGTGTTC3';

R: 5'GGGTACAATGAAGGGCCAATAG3'.

Для дослідження поліморфізму гена ІЛ-1РА використовували праймери, що фланірують поліморфний регіон в межах другого інтрону, в якому знаходиться VNTR – 86 п.н. Шляхом ампліфікації визначали фрагменти ДНК із 2, 4, 5 тандемними повторами.

F: 5'CTCAGCAACAACCTCCTAT3'

R: 5'TCCTGGTCTGCAGGTAA3'

Кількість ДНК для проведення ПЛР становила 50 нг на реакцію. Ампліфікацію ДНК проводили в середовищі такого складу: 1 $\times$  буфер для ПЛР (Hot Start PCR-buffer, Fermentas, Литва), MgCl<sub>2</sub> – 3 мМ, суміш dNTP – 0.4 мМ кожного, праймери – 1 мМ кожного, ДНК-полімераза (Maxima Hot Start Taq DNA Polymerase, Fermentas) – 3 од. активності на пробу. Загальний об'єм реакційної суміші складав 50 мкл.

ПЛР проводили з використанням ампліфікатора PTC-100 (MJ Research Inc, США) за відповідною програмою. Аналіз результатів ПЛР проводили

методом електрофорезу у 2 % агарозному гелі з використанням трис-боратного буферу. Для візуалізації фрагментів ДНК гель забарвлювали етидієм бромідом та фотографували в ультрафіолетовому світлі на установці GelDoc 2000 (BioRad, США). Для визначення довжини отриманих фрагментів їх електрофоретичну рухливість порівнювали з рухливістю ДНК-маркера Gene Ruler DNA Ladder Mix (Fermentas). Продукти ПЛР для ІЛ-1 $\beta$ -511СТ обробляли рестриктазою *Ava*I. При відсутності заміни нуклеотидів детектувались два фрагменти, при мутації продукт ампліфікації залишався цілим, у гетерозиготних осіб – визначалися три фрагменти ДНК. Обробку ПЛР-продукту рестриктазою проводили згідно з рекомендаціями виробника ферменту (Fermentas). Розрахунки очікуваних довжин ампліфікатів та рестриктних фрагментів ДНК проводили за допомогою пакету програм комп'ютерної обробки даних DNASTAR із використанням послідовності гена ІЛ-1 $\beta$ , яка наявна у базі даних Genbank.

Ендоскопічне дослідження (фіброгастроскопи «Pentax FG – 24P» та «Fuginon FG-12P») проводили з метою верифікації діагнозу відповідно до «Сіднейської системи» (1990) із урахуванням особливостей проведення цього дослідження в дітей (Долецький С.Я., 1984) [66] з визначенням кольору слизової оболонки, стану судин, наявності ерозій, виразок, крововиливів, проведення прицільної біопсії для морфологічного дослідження, що дозволило встановити стадію виразкового дефекту (I-IV стадія), варіант і активність супутнього гастродуоденіту, контамінацію слизової оболонки *H. pylori* [14, 162].

У випадку підозри на ШКК ендоскопічне дослідження дозволяло визначати джерело кровотечі, його локалізацію та розміри; кількість крові та її характер, активність кровотечі, а за необхідності – провести сеанс ендоскопічного гемостазу [131].

Для об'єктивізації ендоскопічної картини у хворих із ШКК використовували класифікацію J. Forrest (1974) [300]:

*F I – кровотеча, що триває:*

F IA – цівкова кровотеча.

F IB – просочування (підтікання) крові.

F Ix – підтікання з-під щільно фіксованого згустку, який неможливо видалити будь-яким шляхом, без верифікації джерела кровотечі.

*F II – кровотеча, що зупинилась:*

F IIA – «тромбована судина» (червона, чорна, біла) – утвір, що випинається над поверхнею дефекту СО, розміром до 2 мм різного кольору.

F IIB – фіксований згорт (червоний, чорний, білий) – утвір, що випинається над поверхнею дефекту СО, розміром більше 2 мм різного кольору.

F IIC – дрібні тромбовані судини (чорні крапки).

*F III – кровотеча відсутня: дефект під фібрином.*

Також при проведенні ендоскопічного дослідження за критеріями, запропонованими Григор'євим П.Я. та співавт. (1986) [55], визначали ступінь активності запального процесу в СО шлунка та ДПК: 1 ступінь (помірно виражене запалення) – слизова нерівномірно набрякла з вогнищами плямистої гіперемії і помірною кількістю слизу; 2 ступінь (виражене запалення) – набряклість та гіперемія більш значні, можливі дрібнокрапчасті підслизові крововиливи, слизова легко раниться, густо вкрита слизом, місцями білим нашаруванням; 3 ступінь (різко виражене запалення) – набряк та гіперемія носять дифузний характер, слизова вкрита сірим слизом, часто трапляються вогнища підслизових геморагій та дрібні ерозії.

*Дослідження секреторної та кислотоутворювальної функції шлунка проводили шляхом внутрішньошлункової рН-метрії за методикою Чорнобрового В.М. (1990 р.) [203].*

*Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводилося апаратом «Алоса SSD-680» із обстеженням жовчовивідних шляхів із подразником (сорбітом) за методикою Клименко О.П. (1990).*

*Ідентифікація H. pylori* проводилася декількома методами. Під час ендоскопічного дослідження проводили визначення ендоскопічних критеріїв гелікобактер-асоційованої ВХ, а також забір біоптатів із тіла, антрального відділу шлунка та цибулини ДПК (Сіднейсько-Хьюстонська система, 1996). Мазки-матрички СО шлунка і ДПК після фіксації та просушування на повітрі впродовж 10 хвилин фарбували азур-еозином. Препарати вивчали під масляною імерсією зі збільшенням  $\times 630$ . *H. pylori* візуалізувався як зігнута або спіралеподібна бактерія. Нами використовувалася напівкількісна оцінка засівання за методом Аруїна Л.І. (1998) [11]: слабе засівання (до 20 мікробних тіл в полі зору при  $\times 630$ ), середнє засівання (20-50 мікробних тіл в полі зору при  $\times 630$ ), виражене засівання (більше 50 мікробних тіл в полі зору при  $\times 630$ ).

Цитоскопічна діагностика гелікобактеріозу проводилася одразу після первинної ендоскопії, в частини хворих на ВХ також через 10-14 днів (контрольна ендоскопія) та в середньому через 4-6 тижнів після закінчення лікування усім хворим (контроль ерадикації) [164].

Методом імуноферментного аналізу (ІФА) виявляли наявність антигену *CagA H. pylori* в калі методом ІФА за загальноприйнятою методикою з використанням набору реактивів фірми «Farmasco» (Швеція) та специфічні імуноглобуліни класів М, А та G до антигену *CagA H. pylori* у сироватці крові за загальноприйнятою методикою з використанням діагностичної тест-системи «ХелікоБест-антитіла» (серія D-3752) та набору реактивів фірми «Вектор БЕСТ» (м. Новосибірськ, Російська Федерація). Результати оцінювали за допомогою спектрофотометра, вимірюючи оптичну густину на довжині хвилі 450 нм.

*Оцінка ефективності лікування ВХ, ускладненої ШКК.* 33 дітям із ШКК в комплексному лікуванні з метою зупинки кровотечі та профілактики її рецидиву був проведений ендоскопічний гемостаз під час виконання фіброгастроуденоскопії після попередньої премедикації або під час

наркозу. Ендоскопічний гемостаз виконували з використанням трьох методів: зрошення гемостатичними препаратами (інгібітори фібринолізу), монополярною електрокоагуляцією внутрішньопросвітним ендоскопічним зондом-електродом (ЕК) та аргон-плазмової коагуляції (АПК) за допомогою електрохірургічного апарату «EMED ES 350 argon», Польща (рис. 2.3).



А



Б

Рис. 2.3 Аргон-плазмовий коагулятор «EMED ES 350 argon»  
(А – блок електромодуля; Б – ендоскопічний гнучкий аргонний провідник з керамічним наконечником).

На початку проведення АПК перевіряли можливість спалаху з виникненням електродуги за межами ендоскопу, до введення зонда-електрода в просвіт шлунка чи ДПК. Через інструментальний канал ендоскопа вводили зонд-електрод, через який до місця кровотечі подавався інертний газ аргон, який витісняє кисень довкола раньового дефекту. Потужність генератора струму високої частоти – 60-80 Гц. Вплив на джерело кровотечі здійснювали серіями коротких (1-3 секунди) експозицій в режимі пульсації. Задля уникнення глибоких некрозів та перфорації стінки шлунка чи дванадцятипалої кишки зонд-електрод під, час проведення процедури АПК, наближували до джерела кровотечі до моменту появи плазми на відстань не ближче 3-10 мм та не допускали прямого контакту його зі стінкою органа. Безконтактність методу усувала ймовірність відриву утвореного струпу після проведеної коагуляції. Контроль за джерелом кровотечі після проведеного ендоскопічного гемостазу здійснювали через 4, 12, 24 години та на 3, 7, 28 доби.

Порівняльну оцінку ефективності різних методів лікування проводили на основі результатів досягнення стабільного гемостазу, відсутності рецидиву кровотечі, часу редукції основних симптомів захворювання, терміну загоєння виразки, показника ліжко-дня та розрахунку епідеміологічних показників ефективності лікування.

З метою комплексної характеристики фізичного, психологічного, емоційного стану дітей лікувальних підгруп порівняння нами проведено оцінку якості життя (ЯЖ) до, через 6 місяців та через рік після лікування за допомогою опитувальника SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study), адаптованого для дітей, та індексу ЯЖ до та через рік після проведеного лікування. Відповідно до опитувальника оцінювали дві компоненти здоров'я – фізичний та психологічний. Перша враховувала результати 4-х шкал: фізичне функціонування (PF), рольове фізичне функціонування (RP), шкала болю (BP), загальний стан здоров'я (GH). Друга компонента теж включала 4-



и шкали: життєва активність (VT), соціальне функціонування (SF), рольове емоційне функціонування (RE), психологічне здоров'я (MH). Для всіх шкал за повної відсутності порушень здоров'я максимальне значення дорівнювало 100. Після перекодування відповідей проводився підрахунок показників шкал за формулою:  $\text{індекс ЯЖ} = (1 - N_{\text{факт}} / N_{\text{max}}) \times 100\%$ , де  $N_{\text{факт}}$  – фактична кількість балів, отримана конкретним пацієнтом,  $N_{\text{max}}$  – максимальна кількість балів, яку можна набрати за опитувальником, після чого розраховували середнє значення по групі для кожної шкали (>80 % - задовільний, 60-79 % - знижений, 40-59 % - низький, 20-39 % - дуже низький, 19% і < - мінімальний).

**Статистичний аналіз проведених досліджень.** Одержані результати дослідження аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів «STATISTICA» StatSoft Inc. та Excell XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Вірогідність відмінностей між абсолютними величинами визначалася за критерієм  $t$  по Ст'юденту, між відносними величинами методом кутового перетворення Фішера « $\phi$ » з рівнем величини вірогідності ( $p$ ) –  $p \leq 0,05$ . Для перевірки значущості загальної міри зв'язку використовували непараметричний критерій Пірсона ( $\chi^2$ ) Для оцінки взаємного впливу основних чинників на формування ВХ та розвитку ШКК використовували багатофакторний кореляційний аналіз, а для створення математичної моделі – констеляційний підхід з урахуванням їх діагностичних коефіцієнтів та інформаційної цінності [58, 379].

Для оцінки діагностичної цінності показників комплексного обстеження дітей визначали їх чутливість як тесту (ЧТ), специфічність (СТ), передбачувану цінність позитивного (ПЦПР) та від'ємного (ПЦВР) результату із визначенням довірчих інтервалів (95% ДІ). Виходячи з даних характеристик тесту, визначали відношення правдоподібності позитивного (ВП+) та негативного (ВП-) результатів, а також посттестову вірогідність події за позитивного (ПВ+) та від'ємного (ПВ-) результатів тесту та кількість

осіб, яких необхідно обстежити для попередження одного хибнопозитивного результату (NND). Оцінка ризику реалізації події здійснювалася з урахуванням вірогідності величин відносного (ВР) ризиків та відношення шансів події (ВШ) із визначенням їх довірчих інтервалів (95 % ДІ). Розподіл алелей та генотипів перевіряли на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга за допомогою критерія  $\chi^2$ . Ефективність проведеного лікування оцінювали з урахуванням зниження абсолютного (ЗАР) і відносного (ЗВР) ризику небажаної події з урахуванням мінімального числа хворих (ЧХНП), яких необхідно пролікувати для отримання 1 позитивного результату. Оцінка діагностичної цінності тестів, показників ризику подій та ефективності лікування хворих здійснювалася з позицій клінічної епідеміології [186].

## РОЗДІЛ 3

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ УСКЛАДНЕНОЇ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ В ДІТЕЙ

Епідеміологія виразкової хвороби (ВХ) в дітей в цілому та її ускладнень – є одним із важливих питань дитячої гастроентерології та хірургії, оскільки вона дозволяє створити повну картину поширеності захворювання, вивчення впливу різних факторів, а також правильно спланувати та цілеспрямовано проводити комплекс лікувально-профілактичних заходів, впливаючи на якість життя пацієнтів.

У даному розділі ми поставили за мету вивчити поширеність ВХ в цілому в дітей Чернівецької області та порівняти отримані дані з показниками по Україні та в інших регіонах, а також проаналізувати динаміку поширеності та захворюваності ускладненої ВХ.

З метою реалізації поставленої задачі нами було встановлено, що уніфікованим джерелом інформації про поширеність ВХ є дані щорічних статистичних збірників МОЗ України («Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я України») [210]. Слід зазначити, що ми зіштовхнулися з тим, що попри наявні епідеміологічні дані ВХ в цілому серед дитячого населення, аналіз частоти ускладнень захворювання окремо в дітей проводився по Україні лише з 2012 року, тому нами було проаналізовано в цілому частоту ускладненого перебігу захворювання серед населення України та аналіз медичних карт стаціонарного хворого дітей, що знаходилися на лікуванні в хірургічному та гастроентерологічних відділеннях області за останні 10 років. Нажаль, відсутність єдиного методичного підходу до обліку ускладнень ВХ у дітей призводить до невідповідності даних, отриманих різними дослідниками.

### 3.1 Загальна поширеність виразкової хвороби серед дитячого населення

За статистичним даними поширеність захворювань органів травлення (2003-2012 рр.) серед дітей в середньому по Україні становить 143,1 ‰, причому при зростанні показника з 2004 року та максимальними значеннями у 2007-2008 рр., за останні п'ять років спостерігається незначна тенденція до зниження показника (рис. 3.1). Натомість, аналізуючи дані по Чернівецькій області, можна зазначити, що попри менші показники за українські, спостерігається незначне зростання середнього показника за останні 5 років, порівняно з попередніми (на 9,36 ‰).

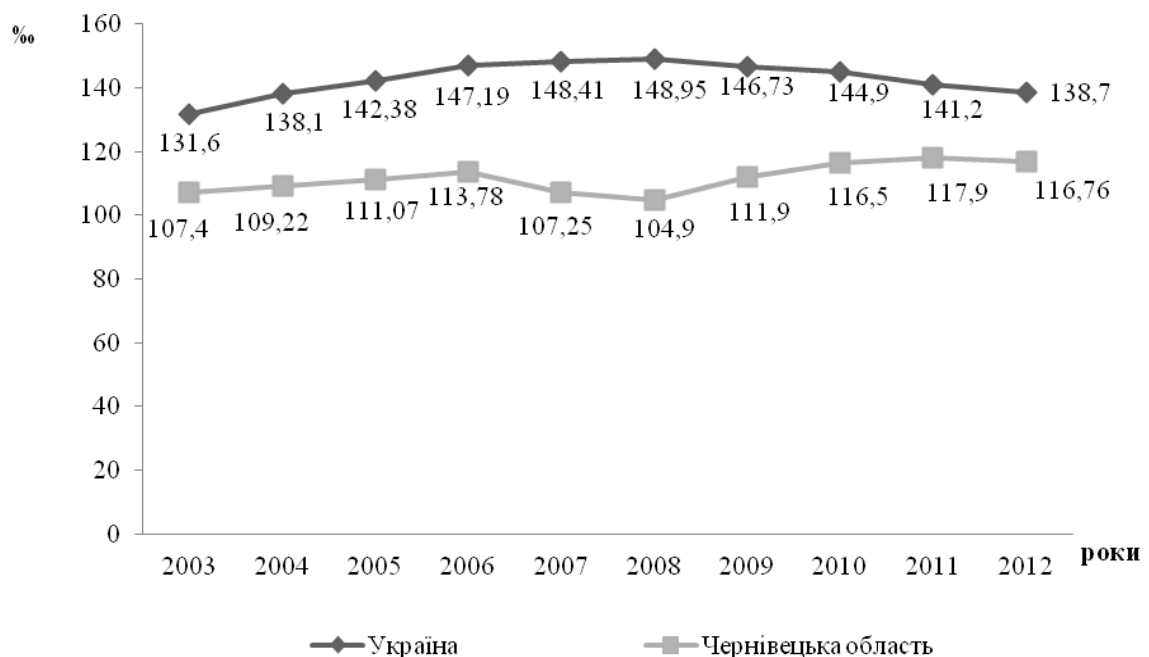


Рис. 3.1 Динаміка поширеності захворювань органів травлення серед популяції дітей Чернівецької області.

Динамічний аналіз захворюваності органів травлення показав, що, незважаючи на незначне зниження показника у 2007-2008 рр., за останні 5 років в Чернівецькій області спостерігається поступове зростання

захворюваності та у 2012 році вона дещо перевищує показник по Україні, тоді як в цілому відзначається поступове зниження захворюваності (рис. 3.2).

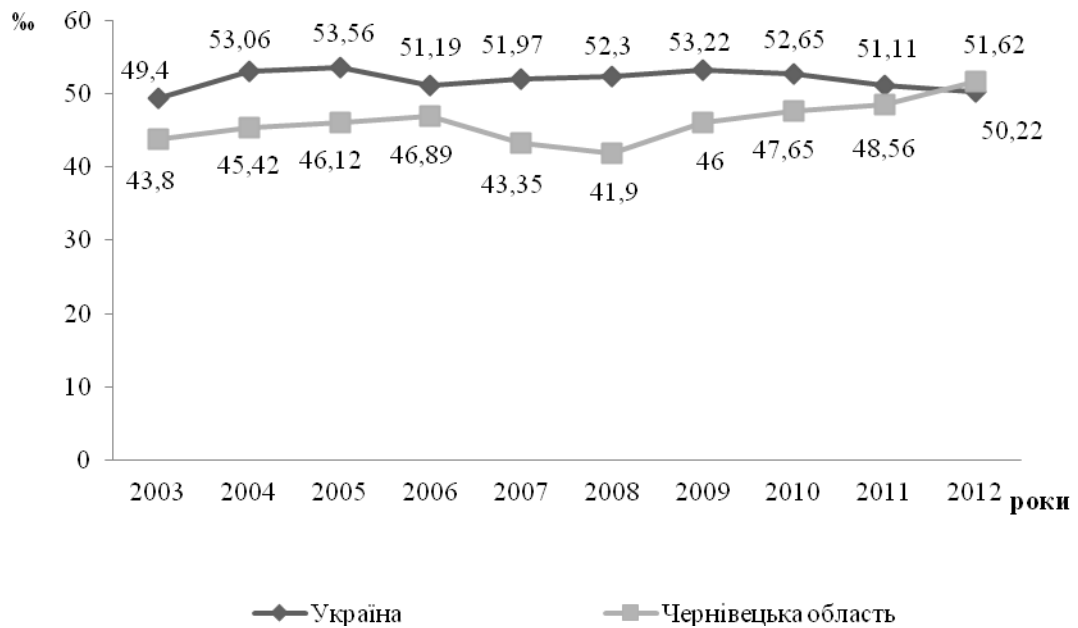


Рис. 3.2 Динаміка захворюваності патології органів травлення серед популяції дітей Чернівецької області.

Варто зазначити, що за нозологічною структурою захворювань органів травлення по Україні та серед дітей Чернівецької області, ВХ посідає стабільне 4 місце. Однак, незважаючи на незмінність позиції ВХ протягом зазначеного періоду, масштаби поширеності та захворюваності постійно змінюються.

При аналізі показників поширеності ВХ серед дітей по Україні та в Чернівецькій області, виявлено в середньому в 1,6 рази нижчий показник по області, порівняно з Всеукраїнським (відповідно 0,52 ‰ та 0,83 ‰). Динаміка поширеності ВХ по Україні в цілому показала тенденцію до поступового зниження показників із 2006 по 2010 рр. ( $p > 0,05$ ) з вірогідно нижчими значеннями у 2011-2012 рр. ( $p < 0,05$ ) щодо показників у 2003-2004 рр. (рис. 3.3).

При оцінці динаміки поширеності ВХ у дітей Чернівецької області за даний десятирічний період виявлено коливання показників від 0,20 до 0,63 ‰, з вірогідним підвищенням на 0,29 ‰ та стабілізацією в межах 0,60-0,63 ‰ з 2008 по 2012 рр., порівняно з попередніми.

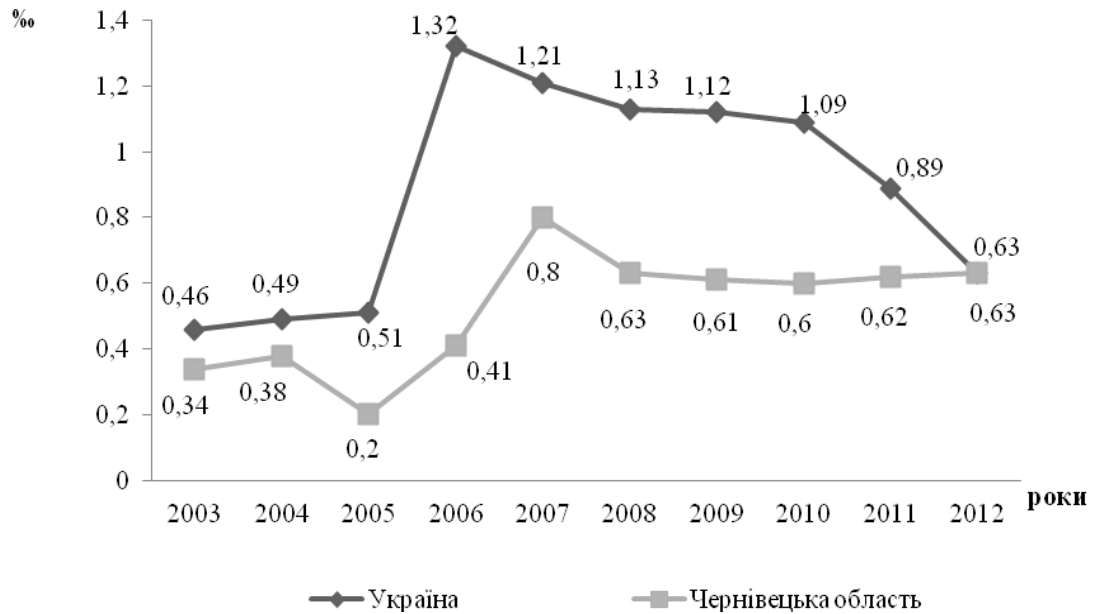


Рис. 3.3 Динаміка поширеності виразкової хвороби серед популяції дітей Чернівецької області (‰).

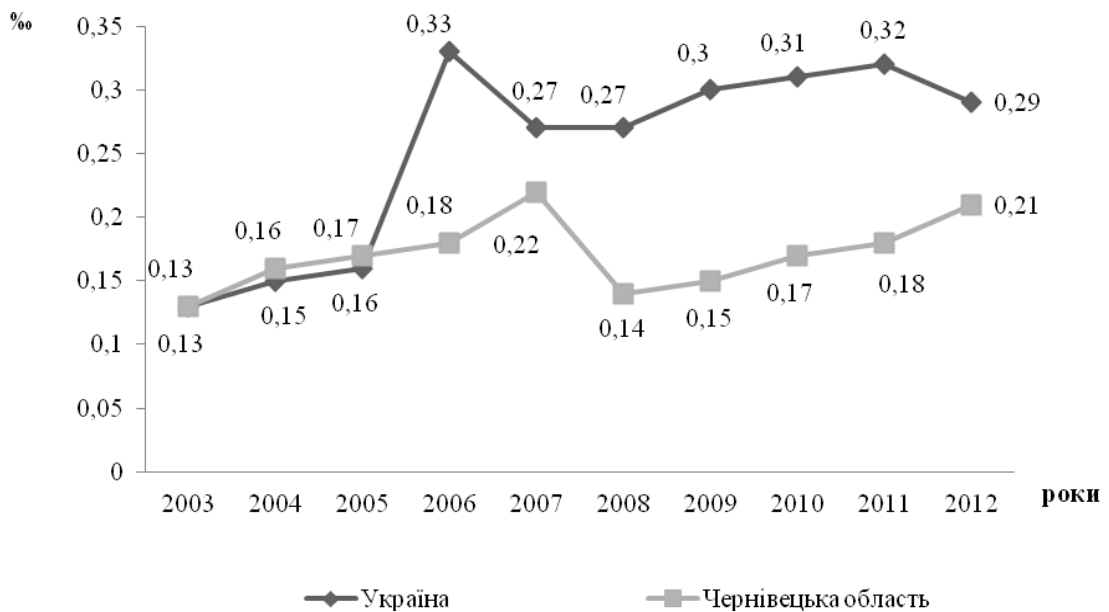


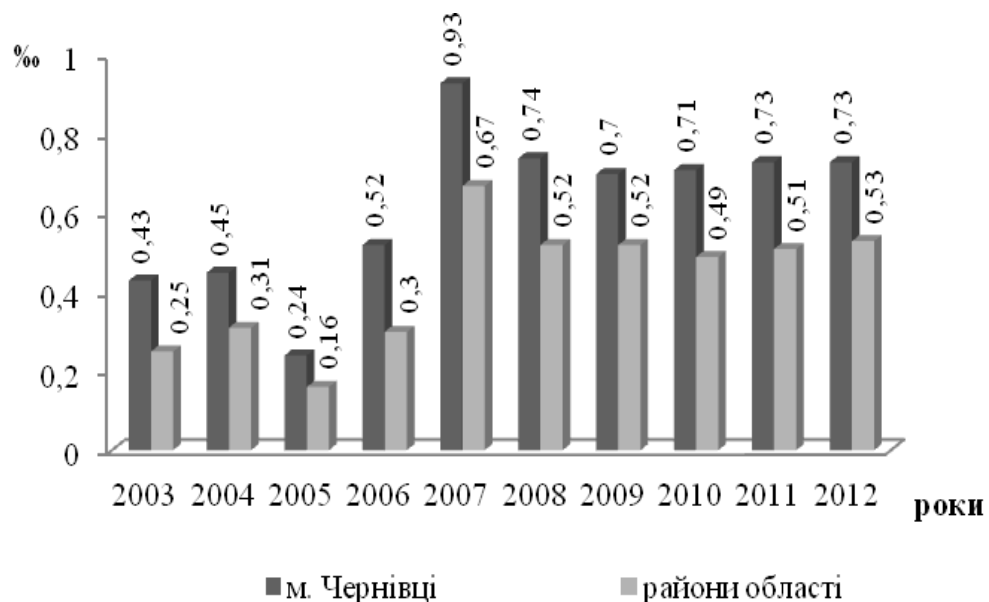
Рис. 3.4 Динаміка захворюваності на виразкову хворобу серед популяції дітей Чернівецької області.

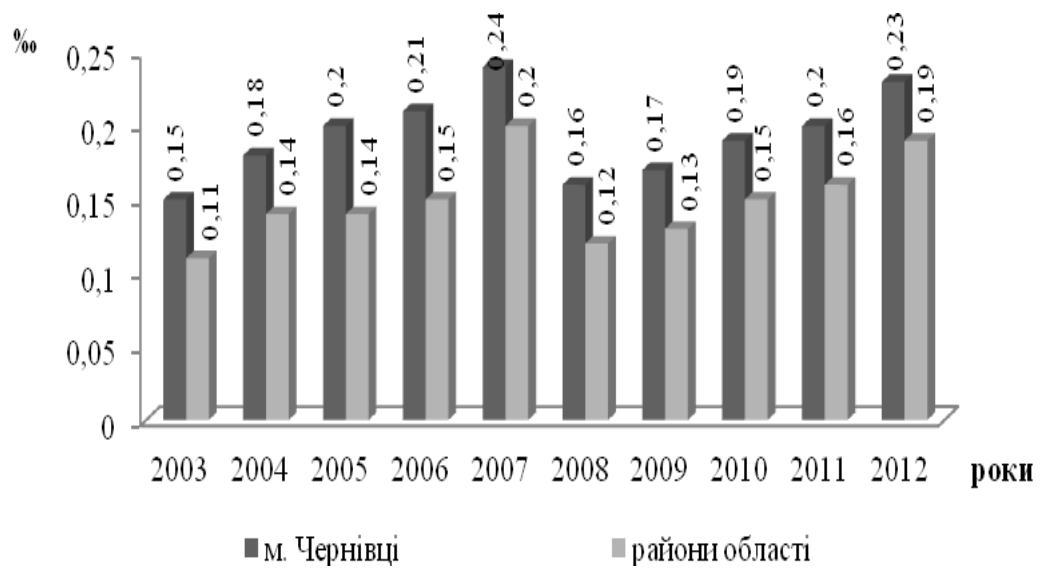
Аналіз захворюваності на ВХ серед дітей Чернівецької області виявив коливання показника впродовж 10 років: періодичні зростання захворюваності до максимального значення у 2007 та 2012 роках та зниження у 2003 та 2008 роках з тенденцією до поступового росту показника з 2003 по 2007 рр. та з 2009 по 2012 рр. (рис. 3.4).

Варто зазначити, що в цілому спостерігається однакова тенденція в динаміці показників захворюваності серед дитячого населення Чернівецької області та по Україні.

На наш погляд, встановлені закономірності показників по Чернівецькій області, порівняно з такими по Україні, за останні роки, можливо, пов'язані з регіональними особливостями резистентності до препаратів антигелікобактерної терапії.

Порівняння показників поширеності та захворюваності на ВХ за останні 10 років серед дітей районів області та м. Чернівці виявило загальну тенденцію по області, однак з вірогідно вищими показниками в дітей обласного центру (рис. 3.5).





Б

Рис. 3.5 Динаміка поширеності (А) та захворюваності (Б) на виразкову хворобу серед дітей обласного центру та районів області.

Проведений нами аналіз показав найвищі показники поширеності та захворюваності на ВХ у мешканців м. Чернівці, Кіцманського, Новоселицького, Заставнянського та Сторожинецького районів (у середньому – 0,60 ‰ та 0,21 ‰), тоді як у Путильському, Вижницькому та Кельменецькому районах ці показники найнижчі (у середньому – 0,37 ‰ та 0,16 ‰).

Підсумовуючи отримані дані, можна зробити висновок, що попри незначну тенденцію до зниження поширеності ВХ по Україні, в дітей Чернівецької області спостерігається стабільний її рівень, натомість у цілому по Україні, так і по Чернівецькій області ми відзначаємо поступове зростання захворюваності на дану патологію з вірогідно вищими показниками в дітей обласного центру, ніж у районах області.



### 3.2 Частота ускладнень виразкової хвороби у дітей.

Аналіз статистичних даних показав деяку розбіжність між показниками по Україні та у Чернівецькій області. Однак, орієнтуючись на всеукраїнські показники позитивної динаміки та тенденції захворюваності на неускладнену ВХ, закономірно було б очікувати і зменшення показників її ускладнених форм. Тому, нами вирішено проаналізувати дані поширеності та захворюваності на ускладнену ВХ. Як було зазначено на початку розділу, до 2012 року окрема статистика ускладнень ВХ серед дитячого населення не велася і усі випадки кровотеч чи перфоративних виразок шлунка/ДПК враховувались у статистиці разом із дорослим населенням. Це, на нашу думку, можна пояснити двома моментами: вірогідно вищою частотою виявлення захворювання в цілому та його ускладнень у підлітковому віці і лише поодинокі випадки ускладненого перебігу в дітей до 12 років та, можливо, в силу менш тяжкого перебігу ВХ в дитячому віці та, відповідно, їх госпіталізацією не до хірургічного, а до гастроентерологічного стаціонару. Проте, зростання частоти виникнення ускладнень ВХ в останні роки серед дітей різних вікових категорій спонукало до виділення їх в окрему статистичну групу.

Нами проаналізована частота виявлення ускладнень ВХ при поступленні до хірургічного стаціонару серед дорослих, в т.ч. підлітків по Україні (рис. 3.6).

Детальний аналіз показав, що частка госпіталізованих хворих із кровоточивою ВХ суттєво відрізнялась від госпіталізації хворих із перфоративними виразками. Так, у популяції дорослих із підлітками виразкові кровотечі, в середньому, траплялися у 2,14 рази частіше, ніж перфоративні виразки (4,06 та 1,90 випадків на 10 тис. населення), причому вірогідно вищу частку кровотеч діагностовано у всі роки дослідження.

Аналізуючи динаміку реєстрації кровотеч та перфорацій, можна зазначити тільки незначні коливання в показниках частоти кровоточивих виразок, натомість встановлено дещо вищі показники щодо перфоративних виразок впродовж 2003-2005 рр. зі зниженням у 2006-2008 рр. та поступовим зростанням у 2009-2011 рр.

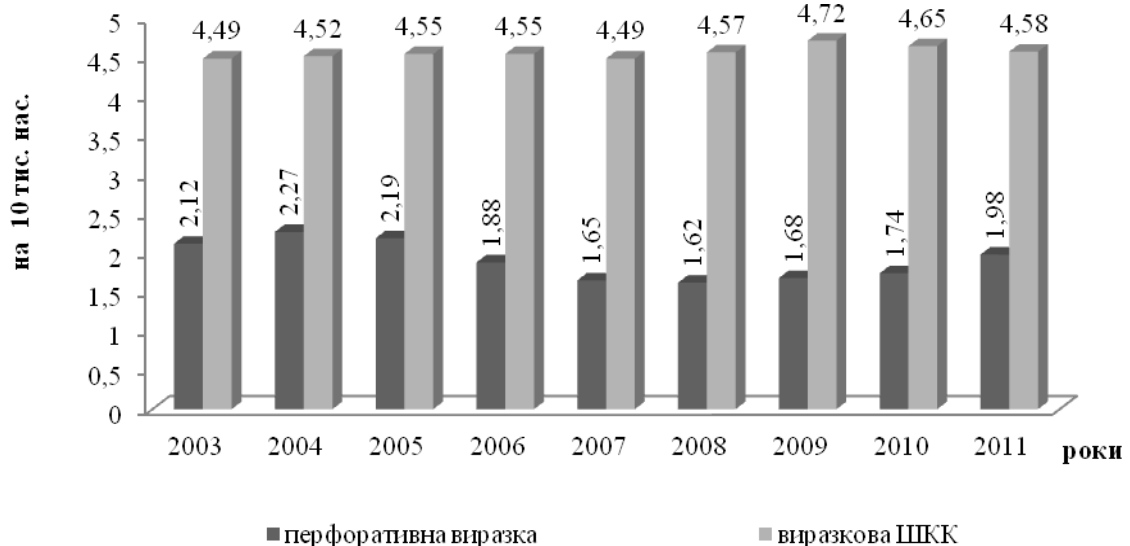


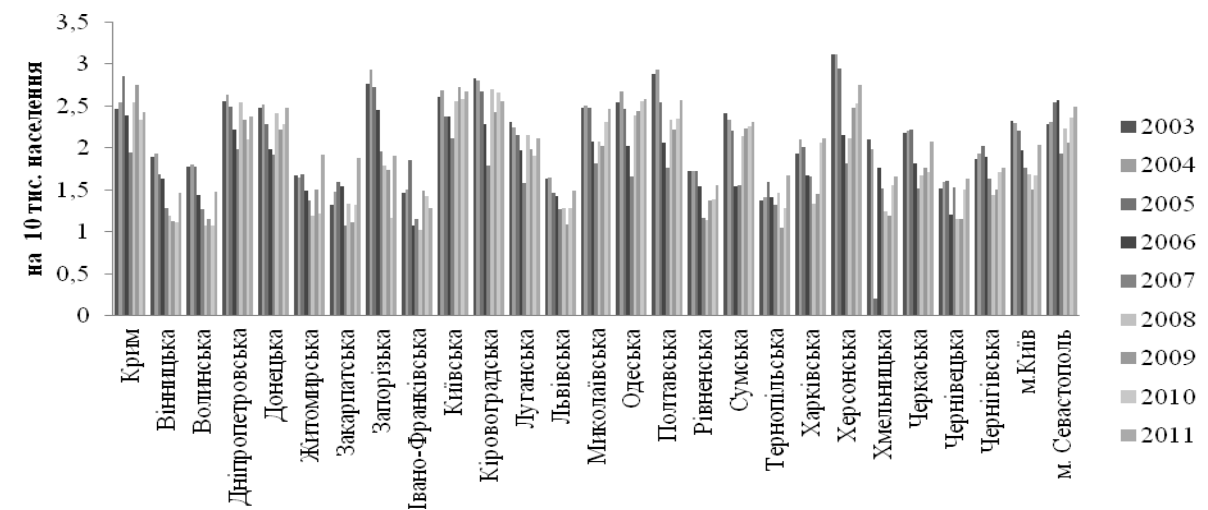
Рис. 3.6 Динаміка частоти перфоративних виразок та виразкових шлунково-кишкових кровотеч при виразковій хворобі по Україні серед дорослих та підлітків.



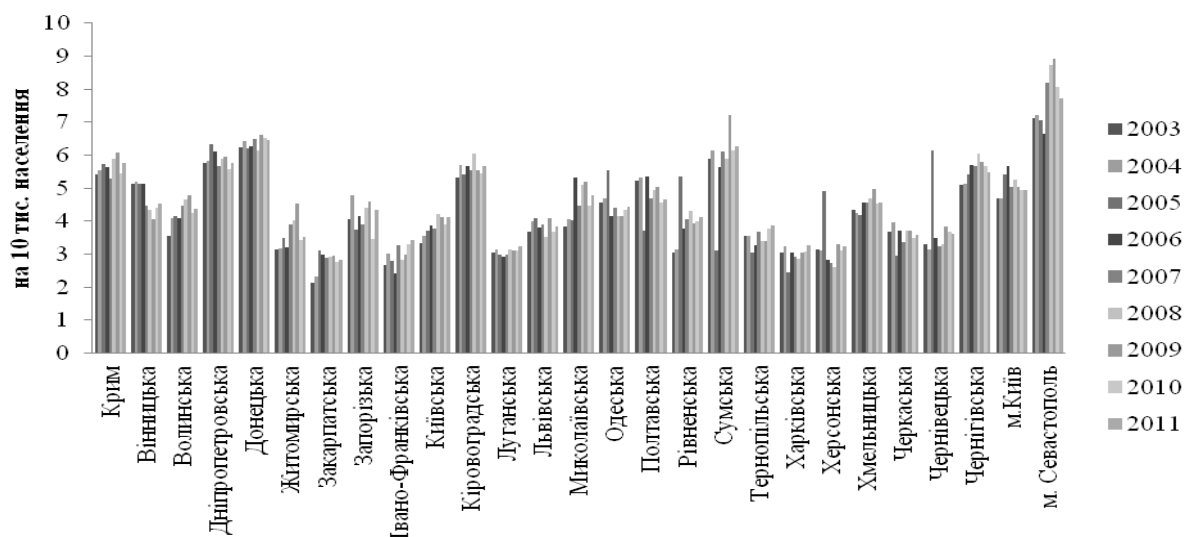
Рис. 3.7 Динаміка частоти перфоративних виразок та шлунково-кишкових кровотеч при виразковій хворобі у Чернівецькій області серед дорослих та підлітків.

Аналіз показників по Чернівецькій області виявив таку ж тенденцію, що й по Україні, з вірогідним переважанням частоти кровотеч над перфораціями та тенденцію до поступового зростання частки з 2007 року (рис. 3.7).

Порівняння показників між областями України виявило вірогідно вищу частоту виразкових кровотеч, ніж перфоративних виразок, зі збереженням тенденції по Україні (рис. 3.8).



А



Б

Рис. 3.8 Порівняльна динаміка частоти виявлення перфоративних виразок (А) та виразкових шлунково-кишкових кровотеч (Б) при виразковій хворобі у областях України серед дорослих та підлітків.

За результатами отриманих даних серед регіонів із найвищим рівнем поширеності проривних виразок виділяли Дніпропетровську, Донецьку, Запорізьку, Київську, Кіровоградську, Одеську, Полтавську та Херсонську області. Найнижчі показники реєстрували у Волинській, Закарпатській, Чернівецькій, Львівській областях. Середні показники частоти виразкових кровотеч були найвищими Дніпропетровській, Донецькій, Запорізькій, Кіровоградській, Полтавській областях. Найнижчі показники реєстрували у Закарпатській та Івано-Франківській області. Хотілось би зазначити, що за даний період Чернівецька область має середній рівень поширеності ШКК серед дорослого та підліткового населення попри низький рівень щодо проривних виразок. Отже, можна зазначити, що вірогідно вища частота як кровотеч, так і перфорацій, траплялася в східних та центральних областях України, що відносяться до індустріальних областей, в яких однією з причин виникнення ускладнень ВХ міг бути вплив професійних шкідливостей, забруднене навколишнє середовище.

Враховуючи зменшення кількості оперативних втручань з приводу ШКК (з 0,61 у 2003 році до 0,51 у 2011 році на 10 тис. населення) можна зазначити, що широке впровадження в практику у дорослих ендоскопічного гемостазу на тлі консервативного лікування виразкової кровотечі має явний позитивний ефект. Однак, не завжди доцільно обґрунтовані та застосовані методи ендоскопічного гемостазу і схеми противиразкової терапії після виписки зі стаціонару, а також відсутність чітко розроблених прогностичних критеріїв призводять до збільшення частоти рецидивів.

Перспективно проаналізовано частоту ускладнень ВХ в дітей за останні три роки (2012-2014 рр.). Спостерігається зниження кількості випадків ускладнень ВХ, проте, попри істотне зниження перфоративних виразок у 2013 та 2014 роках, кількість кровотеч у 2013 році дещо зросла, хоча у 2014 році - знизилась (рис. 3.9). Даний факт, на нашу думку, можна пояснити зростанням частоти застосування в якості антисекреторного засобу в дітей, хворих на ВХ, інгібіторів протонної помпи та поступовим

введенням у використання більш ефективних ендоскопічних методів гемостазу.

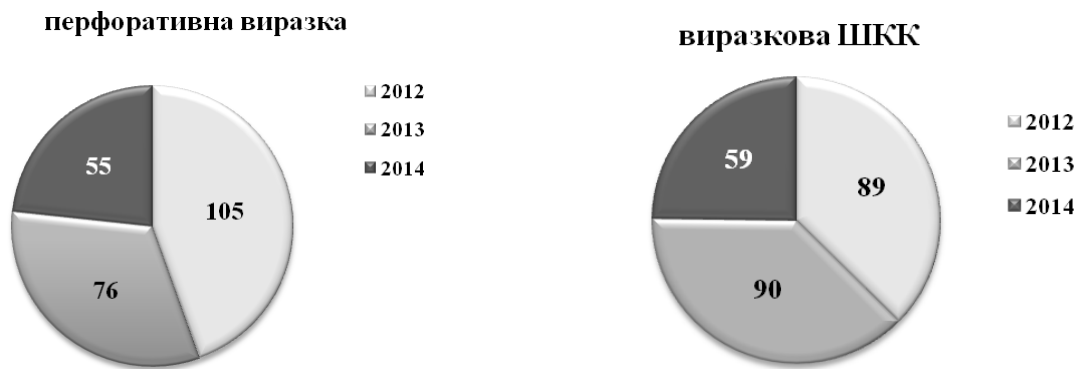


Рис. 3.9 Кількість випадків ускладненої виразкової хвороби в дітей (2012-2014 рр.)

Попри це, у відносних значеннях відсутня вірогідна різниця у показниках в цілому за останні три роки: як кровотечі, так і перфорації трапляються з однаково стабільною частотою - по 0,1 % щорічно.

Аналіз доставлених із ускладненнями ВХ щодо всіх випадків звернень за ургентною хірургічною допомогою показав вірогідно більшу частку дітей із виразковими ШКК, ніж із перфоративними виразками, причому ця різниця зростала та найвищою була у 2014 році (рис. 3.10).

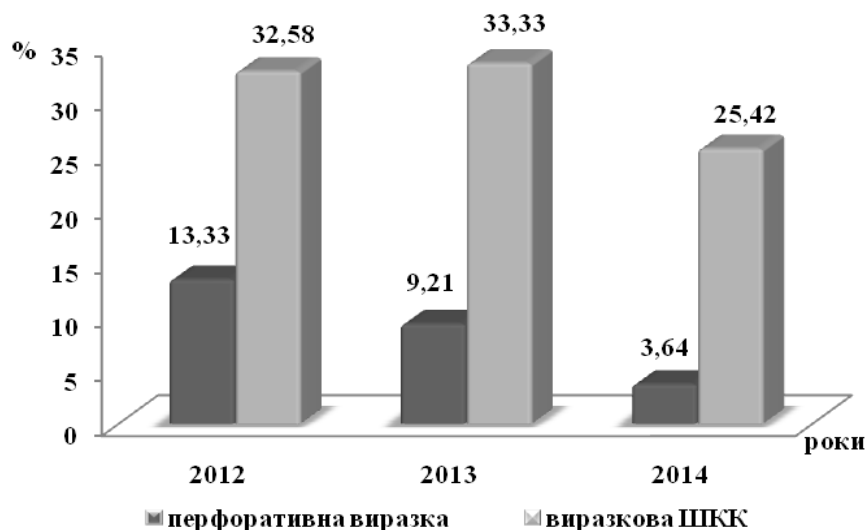


Рис. 3.10 Частка осіб, що звернулися з приводу ускладнень виразкової хвороби від загального числа осіб, які звернулися за ургентною хірургічною допомогою.

Порівняння абсолютних та розрахованих на 1000 дитячого населення міжобласних показників показало в цілому зниження числа перфорацій при зростанні частоти ШКК (рис. 3.11). Причому вірогідно частіше проривні виразки діагностували у Кіровоградській, Херсонській та Чернігівській областях, дещо рідше – Волинській, Дніпропетровській, Житомирській, Миколаївській, Одеській, Сумській, Хмельницькій та Чернівецькій областях, тоді як в інших регіонах показники найнижчі та майже знаходилися на однаковому рівні.

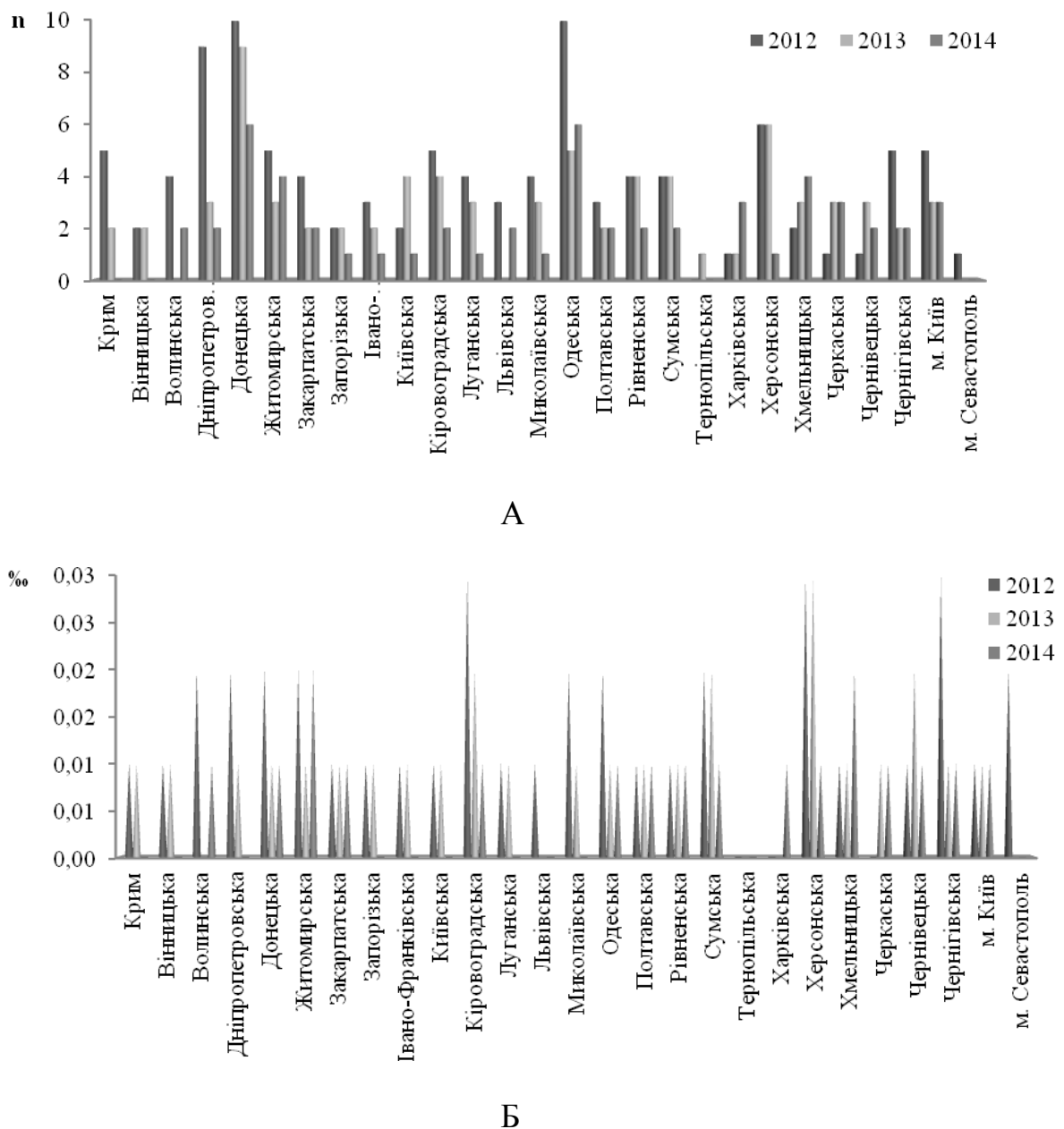


Рис. 3.11 Частота перфоративних виразок серед дитячого населення у різних регіонах (А – абсолютна кількість, Б – на 1000 дитячого населення).

Міжрегіональний аналіз частоти виразкових кровотеч в цілому за три роки показав найвищу частоту у Львівській, Запорізькій, Чернівецькій та Сумській областях, попри дещо нижчі показники у Вінницькій, Одеській, Чернігівській областях (рис. 3.12).

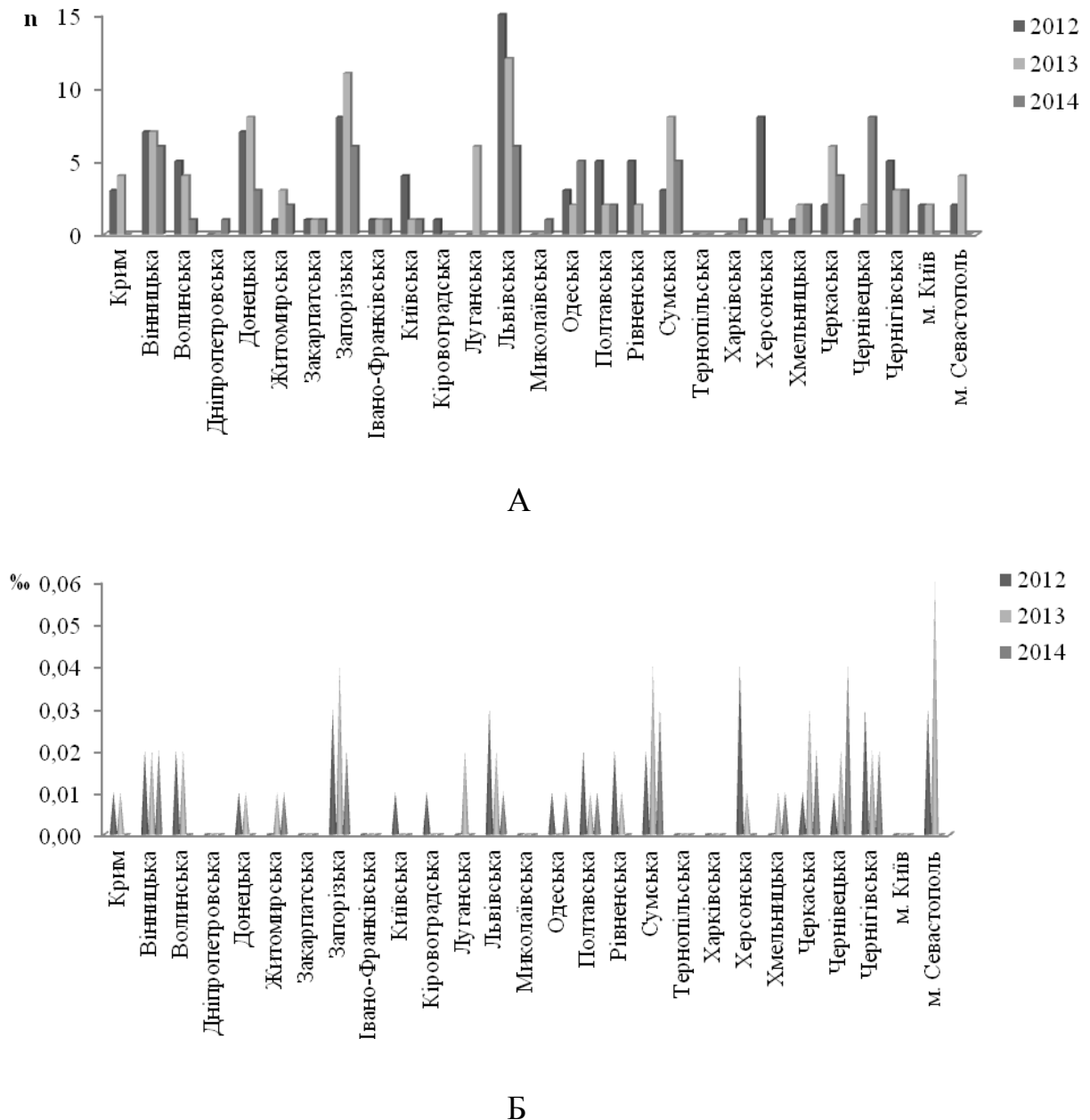


Рис. 3.12 Частота виразкових кровотеч серед дитячого населення у різних регіонах (А – абсолютна кількість, Б – на 1000 дитячого населення).

Варто зазначити, що серед дитячого населення не спостерігається чіткої залежності частоти ШКК та перфоративних виразок із регіоном

проживання, на відміну від дорослого населення, що потребує подальшого вивчення несприятливих факторів, які зумовлюють виникнення ускладненого перебігу захворювання саме в дитячому віці.

При оцінці статистичних даних, як по Україні в цілому, так і по регіонам, не виявлено жодного випадку пілородуоденального стенозу. Цей факт можна пояснити тим, що, навіть при появі компенсованого функціонального стенозу в дитячому віці, його реалізація з переходом в органічну форму відбувається лише у дорослому віці.

Порівняльний аналіз частоти ускладнень ВХ серед дітей Чернівецької області виявив позитивний приріст як кровотеч, так і перфорацій у 2013 році, порівняно з 2012 роком, та негативний щодо перфоративних виразок і вірогідно позитивний щодо кровотеч у 2014 році (рис. 3.13).



Рис. 3.13 Частота ускладнень виразкової хвороби в дітей Чернівецької області.

Крім того, варто зазначити, що рідше ускладнення реєстрували серед дітей районів області, які найбільш віддалені від обласного центру (Вижницький, Путильський), тоді як вірогідно частіше ускладнений перебіг спостерігали в дітей м. Чернівці, Заставнянського, Кіцманського та Новоселицького районів.



Нами проаналізовано частоту ускладнень ВХ серед дітей, які знаходилися під нашим науковим спостереженням впродовж 2003 - I півріччя 2015 рр. та перебували на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні дитячої лікарні області. За результатами наших досліджень із кожним роком частка дітей, хворих на ускладнену ВХ, поступово зростала, а у 2014 році вірогідно відрізнялась від такої у попередні роки (рис. 6.14).

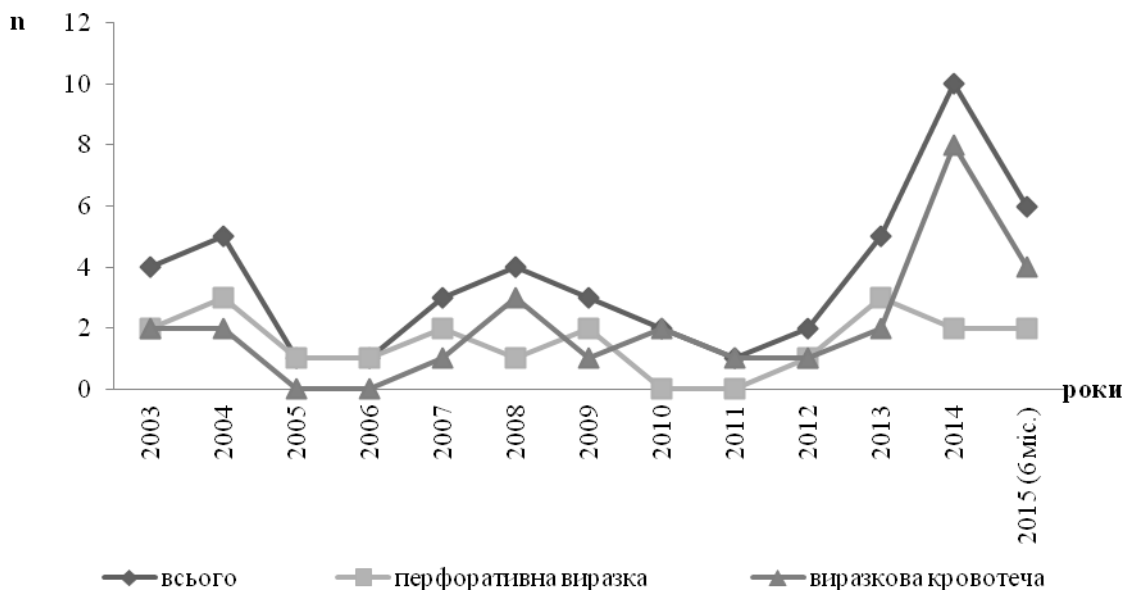


Рис. 3.14 Порівняльний розподіл частки ускладнень виразкової хвороби серед дітей, які перебували під науковим спостереженням.

Порівняння даних щодо частки дітей із перфоративною виразкою та виразковою кровотечею показало, що попри періодичні коливання (то зростання, то зниження) частки обох ускладнень впродовж 2003-2012 років, у 2013-2014 рр. відмічається вірогідне підвищення частки ШКК при зниженні перфоративних виразок.

Таким чином, аналіз 10-річної динаміки поширеності та захворюваності на ВХ серед дитячого населення показав у цілому по Україні незначне зниження цих показників, що, ймовірно, пов'язано з широким впровадженням ефективної противиразкової та антигелікобактерної терапії

при лікуванні хронічної гастродуоденальної патології, хоча по Чернівецькій області ми спостерігали стабільні показники поширеності захворювання, що пояснюється регіональними особливостями реагування на протокольні схеми лікування. Натомість при аналізі хірургічної патології ми зареєстрували тенденцію до зниження числа перфоративних виразок, попри щорічне зростання частоти кровотеч, як в дорослому, так і в дитячому віці.

#### КОРОТКЕ РЕЗЮМЕ ДО РОЗДІЛУ:

1. Аналіз поширеності та захворюваності ВХ у популяції дітей Чернівецької області виявив тенденцію до зростання з 2008 року з вірогідно вищими значеннями серед дитячого населення обласного центру попри незначне зниження показників по Україні.

2. Попри циклічний характер частоти ускладнень ВХ в дітей Чернівецької області, вірогідно частіше в них діагностували ШКК, ніж перфоративні виразки, з тенденцією до зростання за останні два роки.

3. Існуючі коливання щодо поширеності ускладненої ШКК ВХ та різниця показників залежно від місця проживання потребують подальшого глибокого аналізу причин їх виникнення в дітей.

#### Друковані праці до розділу:

1. Перфоративні виразки гастродуоденальної ділянки в дітей (ретроспективне дослідження) / А.А. Переяслов, І.М. Дідух, **С.О. Сокольник**, В.С. Білокопитий // Клінічна анатомія та операт. хірургія – 2014. - Т.13, № 2 (48). – С. 23-25.
2. **Сокольник С.А.** Эпидемиология осложненной язвенной болезни у детей / С.А. Сокольник // International scientific web-congress of pedagogues, psychologists and medics, Prague. – 2015. – С. 114-118.

3. **Сокольник С.О.** Варіанти ускладненого перебігу виразкової хвороби в дітей Чернівецької області / С.О. Сокольник // Матеріали 95 підсумкової науково-практичної конференції професорсько-викладацького персоналу БДМУ. – Чернівці. –2014. – С. 189-190.
4. **Сокольник С.А.** Эпидемиология язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей и подростков / С.А. Сокольник, Т.В. Сорокман, И.В. Слободян // Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания: VI конгресс педиатров стран СНГ. – Беларусь, Минск. – 2014. – с. 136-137.

## РОЗДІЛ 4

### ЧИННИКИ РИЗИКУ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ КРОВОТЕЧ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ

Вивчення різних аспектів, що сприяють виникненню шлунково-кишкових кровотеч (ШКК) в цілому та при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки (ВХ) в дітей є одним з актуальних напрямків дитячої гастроентерології та дитячої хірургії, що зумовлено перш за все зростанням частоти виникнення ускладнень захворювання [184].

Детальний аналіз анамнезів та даних клінічно-параклінічного обстеження дітей дозволяє виділити провідні компоненти мультифакторного захворювання, яким є ВХ, простежити наявність нормальної чи патологічної ознаки у родичів, спрогнозувати ймовірність розвитку патології в поколінні або розвитку ШКК у конкретного хворого.

Тому, в даному розділі нами вирішено проаналізувати та виділити основні екзогенні та ендогенні чинники, які сприяють виникненню ШКК у дітей.

#### **4.1 Екзогенні чинники ризику шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу**

Однією з вагомих складових комплексної всебічної оцінки хворого є добре зібраний та проаналізований анамнез, оскільки він у значній мірі визначає правильність діагнозу та допомагає зрозуміти й пояснити ті чи інші клінічні прояви з урахуванням несприятливого біологічного та/чи соціального, та/чи генеалогічного анамнезів [79].

Розглядаючи ВХ як мультифакторне захворювання, в розвитку якого відіграє значну роль генетична схильність, ми проаналізували окремі

показники взаємодії факторів на основі вивчення біологічного, соціального та генеалогічного анамнезів.

Не виявлено відмінностей за місцем проживання обстежених дітей груп порівняння. Так, у межах міста проживало 64 особи основної групи (43,5 %) та 32 особи групи порівняння (45,7 %,  $p>0,05$ ). Відповідно у сільській місцевості мешкали 56,5 % та 54,3 % дітей ( $p>0,05$ ).

Внутрішньогруповий аналіз місця проживання хворих дітей показав переважання серед мешканців міста пацієнтів із ВХ, ускладненою ШКК ( $\phi=0,179$ ,  $p<0,05$ ). Так, 37 (45,7 %) дітей Ік підгрупи та 27 (56,2 %) хворих Ік підгрупи проживали у м. Чернівці та містах області та, відповідно, 62 (62,6 %) та 21 (43,7 %) хворих мешкали у сільській місцевості.

У дітей основної групи у 3,4 рази частіше, ніж серед дітей групи порівняння, траплялися соціальні фактори ризику (несприятливі сімейно-побутові та соціально-психологічні чинники).

Так, переважна більшість дітей обох груп проживають у повних сім'ях (76,9 % та 81,4 % осіб,  $p>0,05$ ). Однак, частка неповних сімей серед дітей Ік підгрупи вища, ніж серед хворих Ік підгрупи (33,3 % проти 18,2 %,  $\phi=0,169$ ,  $p<0,05$ ).

У групах спостереження не виявлено значущих відмінностей щодо соціально-економічного статусу родин, де виховувалися діти. Так, дослідження соціального статусу сімей пацієнтів показало, що місце постійного працевлаштування мали обидва батьки 31 дитини (21,1 %) основної та 21 (30,0 %) дітей групи порівняння, водночас, обидва батьки не працювали у 31,3 % хворих та у 21,4 % здорових ( $p>0,05$ ).

Непрацюючий батько – ознака, що траплялася у 19,7 % дітей, хворих на ВХ, та у 17,1 % випадків у групі порівняння, а непрацююча мати – відповідно у 27,9 % та 31,4 % спостережень ( $p>0,05$ ).

Не виявлено й вірогідної різниці у соціально-економічному статусі між дітьми із неускладненою та ускладненою ШКК ВХ. Проте, дещо частіше в дітей Ік підгрупи, на відміну від Ік підгрупи, не працювали обидва (35,5 %

проти 29,2 %,  $p > 0,05$ ) та майже з однаковою частотою траплялися сім'ї, в яких працював лише один із батьків (47,5 % випадків у Ік підгрупі та 47,8 % - у Ік підгрупі,  $p > 0,05$ ).

Майже дві третини дітей в обох групах спостереження оцінили санітарно-гігієнічні умови проживання як задовільні ( $p > 0,05$ ), решта - висловились про бажання більш оптимальних умов проживання, що пояснювали забрудненістю території проживання: пил, рух автотранспорту.

Однак у цілому, враховуючи особистісну, професійну та економічну складові соціально-економічного статусу сім'ї, останній був оцінений хворими як високий у 7,5 %, середній – у 28,6 % та низький у 63,9 % випадків, тоді як здоровими дітьми – у 18,6 %, у 62,8 % та у 18,6 % випадків відповідно.

Аналіз суб'єктивних даних, що отримані при опитуванні дітей, показав, що хворі діти вірогідно частіше характеризують соціально-економічний статус як низький ( $p < 0,05$ ), здорові діти – як середній ( $p < 0,05$ ). Така ж тенденція зберігається серед хворих у кожній групі спостереження. Вірогідно частіше ( $p < 0,05$ ) вони оцінювали свій статус як низький (Ік підгрупа – 63,6 %, Ік підгрупа – 64,6 % дітей), ніж середній (Ік підгрупа – 28,3 % та Ік підгрупа – 29,2 % осіб) та високий (Ік підгрупа – 8,1 % та Ік підгрупа – 6,3 % пацієнтів).

У більшості половини хворих дітей (66,7 %) у будинку або квартирі проживають домашні тварини (собаки, коти), тоді як у здорових осіб цей показник у 3,9 разів менший і становить 17,1 % випадків ( $p < 0,05$ ). Причому вірогідно частіше наявність тварин у помешканні – ознака, яка спостерігалася в пацієнтів із ШКК, порівняно з хворими на неускладнену ВХ (79,2 % проти 60,6 % випадків,  $\phi = 0,185$ ,  $p < 0,05$ ).

На наявність професійних шкідливостей вказали 35,4 % батьків дітей основної групи (34,3 % випадків із Ік підгрупи та 37,5 % випадків із Ік підгрупи,  $p > 0,05$ ) та лише 15,7 % батьків дітей групи порівняння ( $\phi = 0,202$ ,  $p < 0,01$ ).

У 69,4 % дітей основної групи батьки мали шкідливі звички (тютюнокуріння, вживання алкоголю) та у 30,0 % дітей групи порівняння ( $\phi=0,372$ ,  $p<0,01$ ). Цей показник вірогідно вищий у Ік підгрупі, ніж у Ік підгрупі (81,3 % проти 63,6 % випадків,  $\phi=0,179$ ,  $p<0,05$ ).

Варто зазначити, що 24 (16,3 %) дитини основної групи курили (12 (12,1 %) дітей Ік підгрупи та 12 (25,0 %) хворих Ік підгрупи,  $\phi=0,163$ ,  $p<0,05$ ), тоді як у групі порівняння була лише 1 (1,4 %) дитина ( $\phi=0,218$ ,  $p<0,01$ ). Отже, тютюнокуріння може бути одним із факторів ризику розвитку ускладненої кровотоцею ВХ.

Діти основної групи дещо частіше відзначали наявність несприятливого сімейного клімату (конфлікти в родині, жорстоке ставлення, нерозуміння, байдужість, виховання за принципом емоційного відторгнення та покарання або гіперпротекції та егоцентричного виховання), ніж здорові (30,6 % та 25,7 % випадків,  $p>0,05$ ).

Проте, у дітей із ШКК, на відміну від хворих на неускладнену ВХ, діагностовано вірогідно вищу частоту даної ознаки (41,7 % проти 25,3 % випадків,  $p<0,05$ ).

Як відомо, наведені несприятливі соціально-економічні чинники здатні не тільки посилювати і проявляти генетичну схильність до формування ВХ, але й провокувати тяжчий її перебіг.

Отже, аналізуючи показники соціального анамнезу в групах хворих та здорових осіб, а також порівнюючи їх між І та ІІ клінічними підгрупами, нами розраховано частку сприятливості та індекс соціального анамнезу (рис.4.1-4.2).

Так, у здорових, на відміну від хворих дітей, вірогідно частіше виявляли сприятливий соціальний анамнез (67,2 % та 25,9 % випадків,  $\phi=0,395$ ,  $p<0,01$ ), тоді як у останніх частіше діагностовано умовно-сприятливий соціальний анамнез (66,7 % та 32,8 % випадків відповідно,  $\phi=0,318$ ,  $p<0,01$ ). Несприятливий анамнез виявлено лише в дітей основної групи.

Варто зазначити, що як у Ік підгрупі, так і в Ік підгрупі, переважали діти з умовно-сприятливим та несприятливим соціальним анамнезами. Попри це, частка дітей із ШКК з умовно-несприятливим анамнезом була у 1,4 рази більша, ніж дітей, хворих на неускладнену ВХ (81,2 % проти 59,6 % випадків,  $\phi=0,215$ ,  $p<0,01$ ), тоді як у останніх у 5,6 рази частіше, порівняно з хворими із ШКК, виявляли сприятливий соціальний анамнез (35,4 % проти 6,3 % випадків,  $\phi=0,312$ ,  $p<0,01$ ).

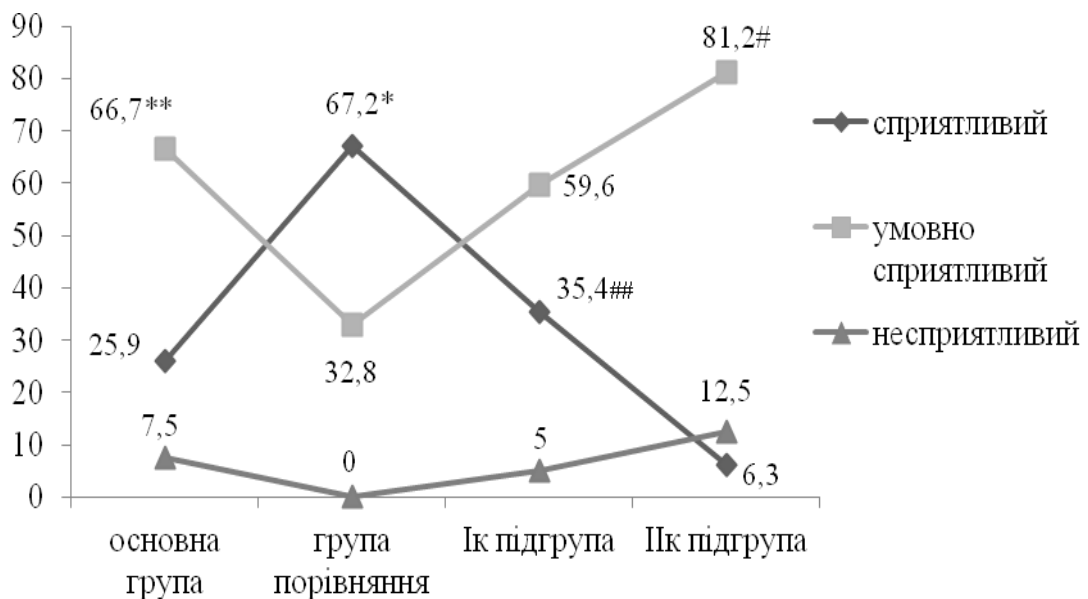


Рис. 4.1 Розподіл видів соціального анамнезу у дітей груп порівняння (%).

Примітки: \* - вірогідно щодо дітей основної групи ( $p<0,01$ ); \*\* - вірогідно щодо дітей групи порівняння ( $p<0,01$ ); # - вірогідно щодо дітей Ік підгрупи ( $p<0,01$ ); ## - вірогідно щодо дітей Ік підгрупи ( $p<0,01$ ).

Індекс соціального анамнезу в дітей основної групи у середньому становив  $(0,49\pm 0,29)$  ум.од., у здорових осіб –  $(0,28\pm 0,21)$  ум.од. ( $p<0,01$ ). Порівняльний аналіз показника в клінічних підгрупах хворих дітей теж виявив відмінності: у Ік підгрупі він становив  $(0,42\pm 0,29)$  ум.од., а у Ік підгрупі –  $(0,57\pm 0,28)$  ум.од. ( $p<0,05$ ).



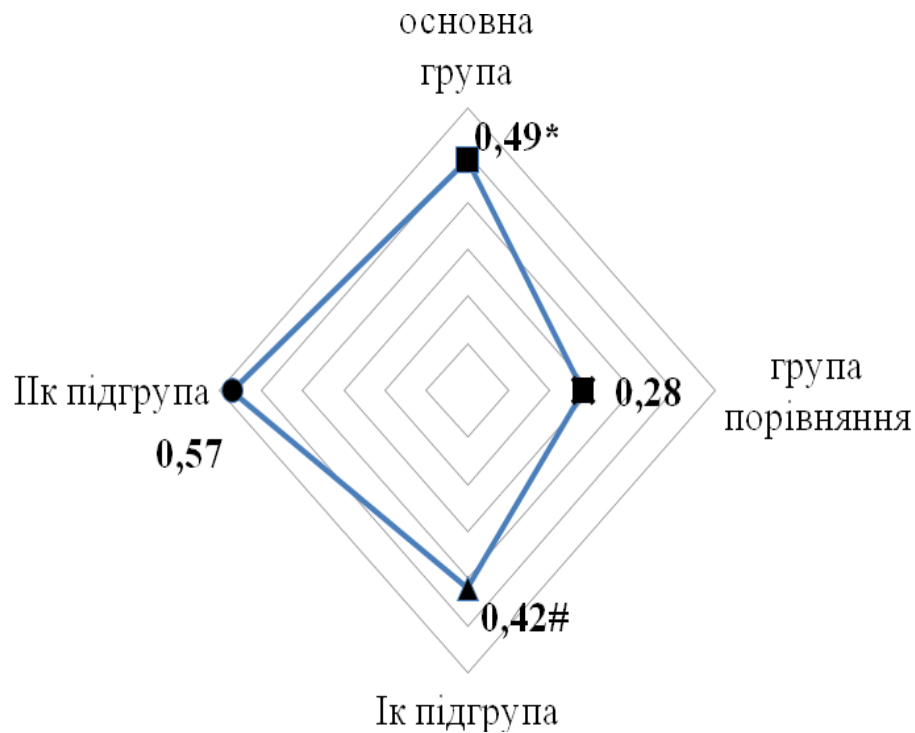


Рис. 4.2 Індекс соціального анамнезу в дітей груп порівняння (ум.од.)

Примітки: \* - вірогідно щодо дітей групи порівняння ( $p < 0,05$ ); # - вірогідно щодо дітей Ік підгрупи ( $p < 0,05$ ).

У ході аналізу біологічного анамнезу встановлено, що середній вік матері на момент вагітності даною дитиною був  $(27,9 \pm 2,9)$  років у дітей основної групи та  $(23,4 \pm 3,1)$  років у матерів осіб групи порівняння ( $p > 0,05$ ). Найстарший середній вік матерів був у дітей Ік підгрупи і становив  $(29,4 \pm 2,6)$  років, тоді як у дітей Ік підгрупи -  $(26,3 \pm 3,2)$  років ( $p > 0,05$ ). Середній вік батьків у групах спостереження теж вірогідно не вирізнявся, однак у дітей Ік підгрупи він був дещо більшим ( $(29,9 \pm 2,8)$  років), ніж у Ік підгрупі ( $(27,3 \pm 3,1)$  років) та у групі здорових осіб ( $(24,2 \pm 2,9)$  років),  $p > 0,05$ .

У 40,1 % матерів дітей, хворих на ВХ, виявлено обтяжений акушерсько-генеалогічний анамнез та лише у 15,7 % матерів дітей групи порівняння ( $\phi = 0,244$ ,  $p < 0,01$ ). Порівняльний аналіз даного показника у клінічних групах хворих показав, що в матерів дітей із ШКК він у 1,5 рази

вищий за такий у матерів хворих на неускладнену ВХ (52,1 % проти 34,3 % відповідно,  $\phi=0,170$ ,  $p<0,05$ ).

Ускладнений перебіг вагітності відмічено у 43,5 % породіль дітей основної групи та у 28,6 % - групи порівняння ( $\phi=0,144$ ,  $p<0,05$ ). Варто зазначити, що в матерів дітей із ШКК, на відміну від матерів групи хворих на неускладнену ВХ, дещо частіше відмічали загрози переривання вагітності, аномалії пологової діяльності, фетоплацентарну недостатність (47,9 % проти 41,4 % відповідно,  $p>0,05$ ).

На жаль 18 матерів (12,2 %) дітей основної групи курили під час вагітності, з вірогідним переважанням у Ік підгрупі (20,8 % проти 8,1 %,  $\phi=0,182$ ,  $p<0,05$ ). У групі порівняння таких випадків не було.

Вірогідно частіше матері хворих дітей, ніж здорових, вживали під час вагітності алкогольні та слабоалкогольні напої (36,7 % та 4,3 % випадків,  $\phi=0,345$ ,  $p<0,01$ ). Причому найвищий показник у Ік підгрупі (50,0 %), тоді як в Ік підгрупі він у 1,7 рази менший і становить 30,3 % випадків ( $\phi=0,192$ ,  $p<0,05$ ).

Переважає більшість дітей груп порівняння народилися в термін ( $p>0,05$ ). Дещо вищий відсоток хворих дітей народилися недоношеними, ніж діти групи порівняння (12,2 % та 8,7 % випадків,  $p>0,05$ ) та практично однаковий показник у дітей Ік та Ік підгруп (12,1 % та 12,5 % випадків,  $p>0,05$ ).

Аналіз вигодовування дітей виявив певні відмінності в групах спостереження. Так, лише 32,6 % дітей основної групи знаходилися на природному вигодовуванні, що у 2,7 рази рідше, ніж у групі здорових (88,6 %,  $\phi=0,523$ ,  $p<0,01$ ). Причому вірогідно нижчий цей показник у пацієнтів Ік підгрупи порівняно з Ік підгрупою (20,8 % та 38,4 % відповідно,  $\phi=0,176$ ,  $p<0,05$ ).

Ранній перехід на штучне вигодовування дітей, що після народження перебували на грудному вигодовуванні, вірогідно частіше зареєстровано в

дітей основної групи порівняно зі здоровими (64,6 % та 25,0 %,  $\phi=0,282$ ,  $p<0,05$ ).

Серед хворих на ВХ на грудному вигодовуванні до 3-х місяців знаходилося 5,1 % дітей Ік підгрупи та 14,6 % дітей ІІк підгрупи ( $\phi=0,163$ ,  $p<0,05$ ); до 6-ти місяців – 18,1 % та 4,2 % ( $\phi=0,192$ ,  $p<0,05$ ), до року - лише 15,1 % та 4,2 % осіб відповідно ( $\phi=0,161$ ,  $p>0,05$ ).

Отже, з огляду на отримані результати, можна припустити, що штучне вигодовування та ранній перехід на штучне вигодовування можуть виступати в якості предикторів ризику розвитку ускладненого ШКК перебігу ВХ.

80,3 % хворих та лише 37,1 % здорових зазначили, що харчуються нерегулярно ( $\phi=0,427$ ,  $p<0,01$ ). Внутрішньогруповий аналіз хворих дітей підтвердив загальну тенденцію: так, як у Ік підгрупі, так і в ІІк підгрупі відзначено порушення режиму харчування (79,8 % та 81,2 %,  $p>0,05$ ).

72,1 % дітей основної групи зазначили, що регулярно вживають шкідливі для дитячого організму продукти (фаст-фуд, чіпси, сухарі, майонез, кетчуп тощо), серед здорових дітей цей показник становив 34,3 % випадків, що вірогідно нижче, ніж у хворих ( $\phi=0,361$ ,  $p<0,01$ ).

Діти, хворі на ускладнену ШКК ВХ, у 1,4 рази частіше в своєму раціоні зазначали наявність даних продуктів харчування, ніж хворі на неускладнену ВХ (87,5 % проти 64,6 % випадків,  $\phi=0,239$ ,  $p<0,05$ ).

У структурі харчового раціону дитини відповідно віку серед хворих та здорових осіб суттєвих відмінностей не виявлено ( $p>0,05$ ), проте в дітей ІІк підгрупи частіше спостерігали зниження вживання продуктів, що містять білок, вітаміни та мінерали при надлишку вуглеводної та жирної їжі, ніж у хворих на неускладнену ВХ (47,9 % проти 30,3 %,  $\phi=0,172$ ,  $p<0,05$ ).

У 1,7 рази частіше в дітей основної групи виявлено порушення функціонування системи «мати-дитина», порівняно зі здоровими (46,2 % та 27,1 %,  $\phi=0,182$ ,  $p<0,01$ ) за рахунок дітей із ШКК (60,4 % проти 39,4 %,  $\phi=0,198$ ,  $p<0,05$ ).

З історії розвитку дитини встановлено, що майже з однаковою частотою діти обох груп (34,0 % та 32,8 %,  $p>0,05$ ) перехворіли дитячими інфекційними хворобами (кір, вітряна віспа, епідемічний паротит). Вірогідної різниці між клінічними підгрупами хворих дітей теж не виявлено ( $\phi=0,103$ ,  $p>0,05$ ).

Проте, в анамнезі перенесені кишкові інфекції вдвічі частіше діагностували в дітей Ік підгрупи, на відміну від осіб Ік підгрупи (56,2 % проти 27,3 %,  $\phi=0,282$ ,  $p<0,05$ ) та у 3,0 рази порівняно зі здоровими (18,6 %,  $\phi=0,391$ ,  $p<0,01$ ).

Вірогідної різниці у частоті виникнення гострих респіраторних захворювань в анамнезі між дітьми порівнювальних груп ( $p>0,05$ ) та клінічних підгруп не виявлено ( $p>0,05$ ). Хронічні вогнища інфекції (тонзиліт, аденоїди, каріозні зуби) діагностовано у 31,9 % хворих та у 15,7 % здорових дітей ( $\phi=0,172$ ,  $p<0,05$ ) з незначним переважанням в осіб Ік підгрупи (33,3 % та 31,3 %,  $p>0,05$ ).

У дітей, хворих на ВХ, вірогідно частіше в анамнезі діагностували полідефіцитну анемію різного ступеня, ніж у групі здорових осіб (40,1 % та 11,4 %,  $\phi=0,290$ ,  $p<0,01$ ) за рахунок пацієнтів Ік підгрупи (58,3 % проти 31,3 %,  $\phi=0,258$ ,  $p<0,01$ ).

Аналіз оцінки дитиною до свого здоров'я виявив, що 83,0 % дітей основної групи вважали себе хворими, з них дещо вищий показник у дітей Ік підгрупи, ніж у осіб Ік підгрупи (89,6 % проти 79,8 % випадків,  $p>0,05$ ).

Премормідний фон (наявність хронічного гастриту, гастродуоденіту, функціональних захворювань гастродуоденальної ділянки) діагностовано у 31,3 % пацієнтів основної групи. Дана ознака у 2,3 рази частіше траплялася в дітей Ік підгрупи, ніж у дітей Ік підгрупи (38,4 % проти 16,6 %,  $\phi=0,220$ ,  $p<0,05$ ).

Наявність супутньої патології виявлено у 50,3 % хворих на ВХ дітей: функціональні захворювання біліарної системи встановлено у 21,8 % випадків, дифузний нетоксичний зоб різного ступеня – у 16,3 % , вегето-

судинна дисфункція – у 8,2 % , захворювання органів дихання – у 5,4 %, харчова алергія – у 6,8 %, зміни з боку опорно-рухового апарату (порушення постави, плоскостопість, сколіоз тощо) – у 15,0 % хворих.

Варто також зазначити, що вірогідно частіше ВХ супроводжувалася супутньою патологією в дітей Ік підгрупи, ніж Ік підгрупи (62,6 % проти 25,0 % випадків,  $\phi=0,353$ ,  $p<0,01$ ).

Підсумовуючи результати аналізу біологічного анамнезу (рис. 4.3) було встановлено, що сприятливий біологічний анамнез виявлявся вірогідно рідше в групі хворих, на відміну від здорових дітей (31,3 % та 72,8 % випадків,  $\phi=0,395$ ,  $p<0,01$ ) та в пацієнтів Ік підгрупи, порівняно з Ік підгрупою (10,4 % проти 44,4 % випадків,  $\phi=0,313$ ,  $p<0,05$ ).

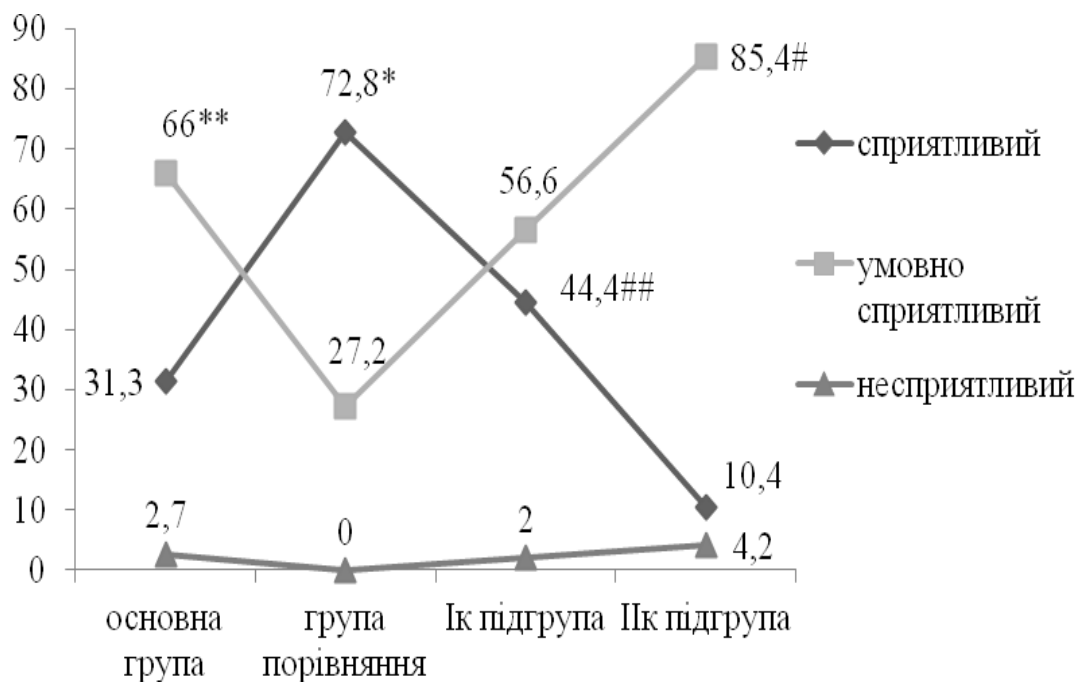


Рис. 4.3 Розподіл видів біологічного анамнезу в дітей груп порівняння (%).

Примітки: \* - вірогідно щодо дітей основної групи ( $p<0,01$ ); \*\* - вірогідно щодо дітей групи порівняння ( $p<0,01$ ); # - вірогідно щодо дітей Ік підгрупи ( $p<0,01$ ); ## - вірогідно щодо дітей Ік підгрупи ( $p<0,01$ ).

Тоді як у цілому серед хворих на ВХ дітей переважали пацієнти з умовно сприятливим біологічним анамнезом (66,0 % та 27,2 % випадків,  $\phi=0,364$ ,  $p<0,01$ ) за рахунок пацієнтів із ШКК (85,4 % проти 56,6 % випадків,  $\phi=0,286$ ,  $p<0,05$ ).

При цьому індекс біологічного анамнезу у 2,18 рази вищий у хворих на ВХ дітей (у середньому становив  $(0,48\pm 0,28)$  ум.од.), ніж у здорових –  $(0,22\pm 0,18)$  ум.од. ( $p<0,05$ ) та у 1,4 рази вищий у пацієнтів Ік підгрупи, порівняно з хворими Ік підгрупи ( $(0,56\pm 0,26)$  ум.од. проти  $(0,40\pm 0,30)$  ум.од.,  $p<0,05$ ), що відображено на рисунку 4.4.

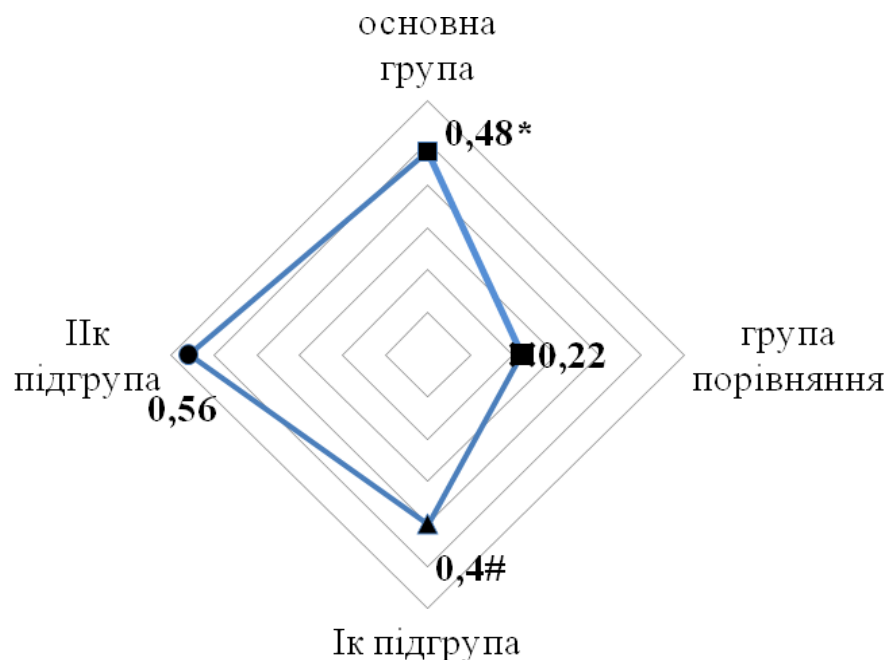


Рис. 4.4 Індекс біологічного анамнезу в дітей груп порівняння (ум.од.).

Примітки: \* - вірогідно щодо дітей групи порівняння ( $p<0,05$ ); # - різниця вірогідна щодо дітей Ік підгрупи ( $p<0,05$ ).

Отже, проведений аналіз основних екзогенних чинників ризику виникнення виразкової ШКК у дітей дозволив виділити найбільш значущі з них та встановити їх кореляційні зв'язки з ризиком розвитку кровотечі (рис. 4.5).

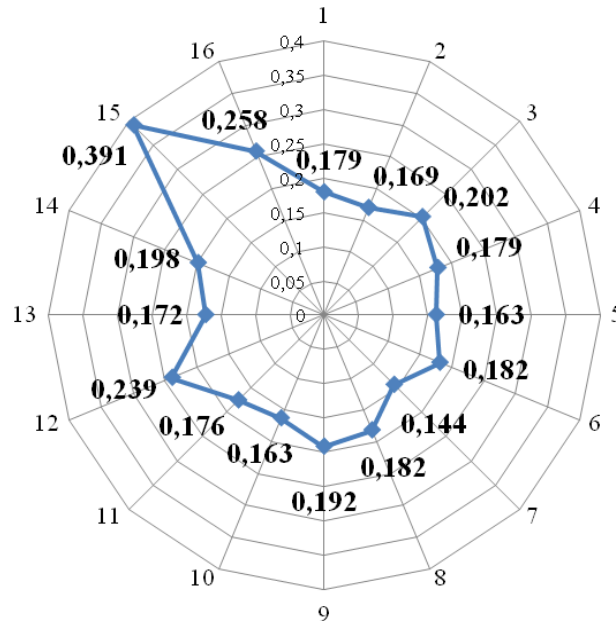


Рис. 4.5 Кореляційні зв'язки значущих екзогенних чинників у розвитку шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу.

Примітки: 1 - проживання у місті, 2 - неповна родина, 3 - наявність тварин у помешканні, 4 – шкідливі звички у батьків, 5 – куріння дитиною, 6 – несприятливий сімейний клімат, 7 – обтяжений акушерський анамнез у матері, 8 - куріння матір'ю під час вагітності, 9 – вживання алкоголю під час вагітності, 10 – природне вигодовування до 3 місяців, 11 – штучне вигодовування, 12 - вживання шкідливих продуктів харчування, 13 – порушення харчового раціону, 14 – порушення функціонування системи «мати-дитина», 15 – кишкові інфекції в анамнезі, 16 – полідефіцитна анемія в анамнезі.

Таким чином, сукупність несприятливих ознак свідчить про збільшення ризику розвитку ускладненого перебігу ВХ. Виділення основних соціально-біологічних факторів ризику (обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез у матері, несприятливий перинатальний період, порушення функціонування системи «мати-дитина», штучне вигодовування, несприятливий сімейний клімат, тощо) дозволить розробити адекватну

тактику лікувально-профілактичних заходів для попередження рецидиву розвитку захворювання та його ускладнення – ШКК у конкретної дитини.

## **4.2 Ендогенні чинники шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу**

Поряд з екзогенними чинниками, які сприяють розвитку ВХ, вивчення яких нами проведено у попередньому підрозділі, існують також ендогенні сприятливі фактори. Вважається, що значимість їх в ініціації ВХ значно вища. До ендогенних факторів ульцерогенезу відносять генетичну схильність; гіперпродукцію соляної кислоти і пепсину; порушення гастродуоденальної моторики; вік, стать, порушення взаємодії системи «мікроорганізм-макроорганізм» тощо.

У даному розділі наводяться результати комплексного клінічно-параклінічного обстеження хворих на неускладнену та ускладнену ШКК ВХ з метою виділення провідних ендогенних факторів та визначення їх прогностичного внеску, що могли вплинути на результати параклінічних досліджень та характер перебігу захворювання.

### **4.2.1 Клінічно-лабораторні та ендоскопічні показники у дітей, хворих на виразкову хворобу, неускладнену та ускладнену шлунково-кишковою кровотечею**

Одним із важливих факторів у формуванні здоров'я дитини є спостереження та контроль за її розвитком із метою раннього виявлення доклінічних станів та, у випадку наявності захворювання, - попередження розвитку ускладнень. При цьому варто враховувати на кожному етапі розвитку дитини дві групи факторів: ті, що зумовлюють здоров'я та ті, що характеризують здоров'я. До першої групи відносять фактори генеалогічного анамнезу, оскільки вони дозволяють прогнозувати ймовірність розвитку



патології та визначити групу ризику [101]. Генеалогічний анамнез (збір родоводів) дозволяє простежити ознаку або хворобу в родині з вказівкою на тип спорідненого зв'язку між членами родоводу.

Тому, за допомогою клінічно-генеалогічного методу нами вивчено генеалогічний анамнез дітей обох клінічних підгруп у трьох поколіннях.

За результатами генеалогічного аналізу виявлено, що обтяжений сімейний анамнез по захворюваннях ШКТ встановлено у 76,2 % дітей, хворих на ВХ, що майже у три рази більше, ніж у групі здорових дітей, серед яких загальна обтяженість за даною ознакою становить 25,7 % ( $\chi^2=50,3$ ;  $p<0,0001$ ). Серед хворих дітей вірогідно частіше обтяжену спадковість діагностовано у Ік підгрупі (93,7 %), ніж у Ік підгрупі (67,7 %,  $\chi^2=12,1$ ;  $p<0,001$ ).

У таблиці 4.1 наведені показники діагностичної цінності обтяженого по захворюваннях ШКТ сімейного анамнезу як ймовірного предиктору ризику розвитку ВХ і ШКК у дітей та показники клінічно-епідеміологічного ризику реалізації даного фактору.

З представлених даних видно наявний асоціативний зв'язок між обтяженою спадковістю за захворюваннями ШКТ та виникненням ВХ в дитини (9,24; 95 % ДІ: 4,79-17,83;  $p<0,01$ ). Використання даного тесту у прогнозуванні виникнення ВХ не змінило посттестову вірогідність при позитивному результаті (ПВ+), проте знижувало вірогідність ВХ при від'ємному тесті (ПВ-) на 19,6 %. Варто зауважити, що кількість осіб, яких необхідно обстежити для попередження одного хибнопозитивного результату (NND) становить 1,98, що підтверджує прогностичну значимість даної ознаки.

Клініко-епідеміологічний аналіз обтяженої за захворюваннями ШКТ спадковості як ознаки в дітей, у яких відбулась реалізація захворювання, дозволив віднести дану ознаку до прогностично значущих у виникненні виразкової ШКК. При високих показниках чутливості тесту (ЧТ) і прогностичної цінності від'ємного результату (ПЦВР) та низьких

специфічності тесту (СТ) і прогностичній цінності позитивного результату (ПЦПР) посттестова вірогідність ШКК при ПВ+ підвищувалася на 41,4 % та при ПВ- знижувалася на 53,2 %. При цьому NND становив 3,83, що свідчить про задовільний результат.

Таблиця 4.1

Діагностична цінність обтяженого сімейного анамнезу за захворюваннями шлунково-кишкового тракту та показники клінічно-епідеміологічного ризику реалізації виразкової хвороби та шлунково-кишкової кровотечі в дітей

Показники		Основна група (n=147) / Група порівняння (n=70)	Ik підгрупа (n=99) / Pk підгрупа (n=48)	
Діагностична цінність, % (95% ДІ)	Чутливість	67,2 (71,5-80,1)	93,8 (83,6-98,3)	
	Специфічність	74,3 (64,5-82,4)	32,3 (27,4-34,5)	
	Прогностична цінність	+	86,2 (80,9-90,5)	40,2 (35,8-42,1)
		-	59,8 (51,9-66,3)	91,4 (77,6-97,7)
Відношення правдоподібності	+	2,96 (2,02-4,56)	1,38 (1,15-1,50)	
	-	0,32 (0,24-0,44)	0,19 (0,05-0,60)	
NND		1,98 (1,60-2,77)	3,83 (3,04-9,03)	
ВР (95% ДІ)		2,14 (1,68-2,69)	4,69 (1,60-18,54)	
ВШ (95% ДІ)		9,24 (4,79-17,83)	7,16 (2,07-24,8)	

Примітка. Тут та в таблицях 4.2-4.6: NND - кількість осіб, яких необхідно обстежити для попередження одного хибнопозитивного результату; ВР- відносний ризик; ВШ – відношення шансів.

У групі хворих дітей вірогідно частіше виявляли обтяжену спадковість щодо захворювань ШКТ за двома і більше родичами, ніж у групі здорових ( $\chi^2=4,23$ ,  $p<0,05$ ). Причому цей показник у підгрупі дітей із неускладненою ВХ у 2,3 рази менший, ніж у осіб із ШКК ( $\chi^2=4,86$ ,  $p<0,05$ ).

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між кількістю хворих із

патологією ШКТ родичів і розвитком ВХ ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ) та кількістю хворих на ВХ родичів і виникненням ШКК ( $r=0,68$ ,  $p<0,01$ ). У структурі патології ШКТ у родичів у хворих із обтяженим анамнезом, на відміну від здорових, перше місце посідає ВХ (58,9 % проти 27,8 %,  $p<0,05$ ), на другому місці - хронічний гастродуоденіт (31,3 % проти 44,4 %,  $p>0,05$ ), на третьому – захворювання гепатобіліарної системи та підшлункової залози (9,8 % проти 27,8 %,  $p>0,05$ ). Така ж закономірність спостерігалася і у клінічних групах обстежених дітей. Отже, у родичів хворих на ВХ дітей із вірогідно вищою частотою трапляється зазначена патологія. Спадкова обтяженість по ВХ виявлена у 44,9 % дітей основної групи та лише у 7,1 % дітей групи порівняння ( $\chi^2=29,01$ ,  $p<0,001$ ). З вірогідно рідшою частотою ВХ зареєстровано у родичів дітей Ік підгрупи, на відміну від пацієнтів Ік підгрупи (68,7 % проти 33,3 %,  $\chi^2=16,39$ ,  $p<0,001$ ).

Враховуючи зазначене, нами розрахована діагностична значимість наявності ВХ у родині дітей як тесту ймовірності ризику виникнення захворювання у здорової дитини та як предиктору ризику виникнення ШКК у хворої на ВХ особи (табл. 4.2). Відзначено, що наявність у цілому родоводі дитини хворих на ВХ характеризувалася у цьому відношенні високою СТ – 92,9 %, проте низькою ЧТ – 44,9 % при  $VP+ = 6,29$  та  $VP- = 0,59$ , причому посттестова вірогідність  $PV-$  знижувалася на 22,2 %. Не зважаючи на недостатню діагностичну цінність даного клінічного тесту, наявність у дитини позитивного генеалогічного анамнезу щодо ВХ вірогідно підвищувала ризик виникнення в неї ВХ:  $VS=10,59$  (95% ДІ: 3,81-31,79) при  $VP=1,68$  (95% ДІ: 1,43-1,82).

Аналіз даного тесту в дітей клінічних підгруп спостереження виявив асоціативний зв'язок показника із ймовірністю виникнення ШКК у хворих на ВХ дітей ( $VS=4,40$  (95% ДІ: 1,98-9,89) при  $VP=2,70$  (95% ДІ: 1,58-4,75)). Попри невисоку ЧТ та СТ тесту, посттестова  $PV+$  збільшилася на 12,7 %, а  $PV-$  знизилася на 53,8 % при хорошому значенні  $NND - 2,82$ , що дозволяє використовувати цей тест в якості прогностичного фактору.

Таблиця 4.2

Діагностична цінність обтяженого сімейного анамнезу по виразковій хворобі та показники клінічно-епідеміологічного ризику реалізації виразкової хвороби і шлунково-кишкової кровотечі в дітей

Показники		Основна група (n=147) / Група порівняння (n=70)	Ik підгрупа (n=99) / Iк підгрупа (n=48)	
Діагностична цінність, % (95% ДІ)	Чутливість	44,9 (41,0-47,0)	68,8 (56,2-79,5)	
	Специфічність	92,9 (84,6-97,3)	66,7 (60,6-71,9)	
	Прогностична цінність	+	93,0 (84,8-97,3)	50,0 (40,9-57,8)
		-	44,5 (40,6-46,6)	81,5 (74,1-87,5)
Відношення правдоподібності	+	6,29 (2,66-17,32)	2,06 (1,43-2,83)	
	-	0,59 (0,54-0,70)	0,47 (0,29-0,72)	
NND		2,65 (2,26-3,91)	2,82 (1,95-5,93)	
BP (95% ДІ)		1,68 (1,43-1,82)	2,70 (1,59-4,75)	
ВШ (95% ДІ)		10,59 (3,81-31,79)	4,40 (1,98-9,89)	

У сім'ях 22 хворих (у 7,1 % Ik підгрупи та у 31,2 % Iк підгрупи,  $\chi^2=14,85$ ,  $p<0,001$ ) виявлено ускладнений ШКК перебіг ВХ (табл. 4.3). Встановлено, що попри низьку ЧТ, однак високу СТ, за наявності даного тесту у хворої на ВХ дитини шанс виникнення в неї ШКК зростає у 5,97 рази (95 % ДІ: 2,05-17,94) при BP 2,58 (95 % ДІ: 1,56-3,60).

Аналіз характеру сімейної обтяженості в хворих дітей залежно від лінії успадкування показав переважання захворювань ШКТ по материнській лінії, ніж по батьківській (53,6 % та 25,0 %,  $p<0,05$ ). Серед здорових осіб відзначається така ж закономірність, хоча різниця не вірогідна (55,6 % та 44,4 %,  $p>0,05$ ).

Необхідно зазначити важливість обтяженого анамнезу за двома лініями, що простежувалося лише у родовах хворих дітей (21,4 %).

Наведені дані дають змогу розцінювати наявність сімейної обтяженості за двома лініями як прогностично несприятливий чинник реалізації патології ШКТ у дітей. Як у Ік підгрупі, так і у Пк підгрупі частіше захворювання ШКТ виявляли у родоводі матері, ніж батька (Ік підгрупа – 58,2 % проти 29,8 %,  $\chi^2=10,93$ ,  $p<0,01$ ; Пк підгрупа – 46,7 % проти 17,8 %,  $\chi^2=8,60$ ,  $p<0,01$ ).

Таблиця 4.3

Діагностична цінність позитивного генеалогічного анамнезу щодо виразкових шлунково-кишкових кровотеч та показники клінічно-епідеміологічного ризику реалізації кровотечі у хворі на виразкову хворобу дитини

Показники		Ік підгрупа (n=99) / Пк підгрупа (n=48)	
Діагностична цінність, % (95% ДІ)	Чутливість	31,3 (56,2-79,5)	
	Специфічність	92,9 (88,2-96,6)	
	Прогностична цінність	+	68,2 (46,9-84,6)
-		73,6 (69,9-76,5)	
Відношення правдоподібності	+	4,42 (1,82-11,37)	
	-	0,74 (0,63-0,89)	
NND		4,14 (2,83-10,29)	
BP (95% ДІ)		2,58 (1,56-3,60)	
VШ (95% ДІ)		5,97 (2,05-17,94)	

Попри це, порівняльний аналіз частоти патології ШКТ в дітей залежно від тяжкості перебігу ВХ показав вірогідне переважання в групі дітей із ШКК обтяженості родоводу за обома лініями ( $\chi^2=8,92$ ,  $p<0,05$ ).

Однак, подальший аналіз діагностичної цінності показників позитивного генеалогічного анамнезу щодо патології ШКТ за лінією батька та за лінією матері щодо верифікації ШКК у хворі на ВХ дитини, наведених у таблиці 4.4, виявив низькі показники ЧТ та СТ, а також ВР та ВШ, що не

дозволяє використовувати їх в якості діагностичних тестів.

Таблиця 4.4

Діагностична цінність обтяженості сімейного анамнезу по захворюванням шлунково-кишкового тракту залежно від лінії успадкування та показники клінічно-епідеміологічного ризику реалізації кровотечі у хворої на виразкову хворобу дитини

Показники		Лінії успадкування			
		за родоводом батька	за родоводом матері	за родоводом обох батьків	
Діагностична цінність, % (95% ДІ)	Чутливість	17,8 (9,1-28,8)	46,7 (34,8-59,0)	35,6 (25,1-44,1)	
	Специфічність	70,1 (64,3-77,5)	41,8 (33,8-50,1)	88,1 (81,0-93,8)	
	Прогностична цінність	+	28,6 (14,7-46,2)	35,0 (26,1-44,2)	66,7 (47,0-82,6)
		-	56,0 (51,3-61,8)	53,8 (43,6-64,5)	67,0 (61,7-71,4)
Відношення правдоподібності	+	0,60 (0,26-1,28)	0,80 (0,53-1,18)	2,98 (1,32-7,08)	
	-	1,17 (0,92-1,41)	1,28 (0,82-1,93)	0,73 (0,60-0,92)	
ВР (95% ДІ)		0,65 (0,30-1,21)	0,76 (0,46-1,24)	2,02 (1,23-2,89)	
ВШ (95% ДІ)		0,51 (0,81-1,39)	0,63 (0,27-1,44)	4,07 (1,43-11,88)	
р		>0,05	>0,05	<0,01	

З іншого боку, використання обтяженості по захворюванням ШКТ за двома родоводами в якості діагностичного тесту щодо ймовірності виникнення ШКК, попри низьку чутливість (35,6 %) та достатню специфічність (88,1 %), не змінювало вірогідність її наявності при позитивному тесті, проте знижувало вірогідність даної події за від'ємного тесту на 34,1 % при показниках ВШ 4,07 (95 % ДІ: 1,43-11,88), ВР 2,02 (95 % ДІ: 1,23-2,89) та NND 4,23 (95 % ДІ: 2,64-16,45).

Аналіз частоти реєстрації ВХ в родичів хворих на ВХ дітей залежно від лінії успадкування показав, що попри переважання частоти виявлення ВХ у дітей обох клінічних підгруп у родоводі матері, з вірогідно вищою (у 3,0 рази,  $\chi^2=5,28$ ,  $p<0,05$ ) частотою у дітей із ШКК, порівняно із хворими на неускладнену ВХ, виявляли дану патологію у родичів за двома родоводами. У зв'язку з чим, проведено оцінку можливості використання даного тесту у якості діагностичного щодо реалізації у хворої на ВХ дитини кровотечі (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Діагностична цінність обтяженості сімейного анамнезу по виразковій хворобі залежно від лінії успадкування та показники клінічно-епідеміологічного ризику реалізації кровотечі у хворої на виразкову хворобу дитини

Показники		Лінії успадкування			
		за родоводом батька	за родоводом матері	за родоводом обох батьків	
Діагностична цінність, % (95% ДІ)	Чутливість	18,2 (8,4-30,4)	45,5 (32,5-58,8)	36,4 (24,5-44,2)	
	Специфічність	63,6 (53,9-75,8)	48,5 (35,5-61,8)	87,9 (76,0-95,8)	
	Прогностична цінність	+	33,3 (15,4-55,7)	46,9 (33,5-60,6)	75,0 (50,6-91,3)
		-	43,8 (37,0-52,1)	47,1 (34,5-60,0)	58,0 (50,2-63,2)
Відношення правдоподібності	+	0,50 (0,18-1,26)	0,88 (0,531-1,54)	3,0 (1,02-10,44)	
	-	1,29 (0,92-1,70)	1,12 (0,67-1,90)	0,72 (0,58-0,99)	
ВР (95% ДІ)		0,59 (0,24-1,14)	0,88 (0,51-1,51)	1,79 (1,01-2,48)	
ВШ (95% ДІ)		0,39 (0,11-1,37)	0,78 (0,27-2,31)	4,14 (1,03-17,94)	
p		>0,05	>0,05	<0,05	

Одержані результати дають підстави вважати, що жоден із наведених показників щодо обтяженості по ВХ за одним із родоводів у дітей, хворих на ВХ, не вказував на вірогідний ризик реалізації в них ШКК.

Однак, наявність у дитини обтяженої спадковості по ВХ за двома родоводами попри низьку ЧТ (36,4 %) характеризувалася достатньо високою СТ (87,9 %). Відношення ВП+ та ВП- відповідно становило 3,0 і 0,72. Орієнтація на даний тест хоча і не підвищувала ПВ(+) ШКК, однак при від'ємному тесті зменшувала на 16,1%. Даний тест можна використовувати в якості прогностичного щодо виникнення ШКК у хворих на ВХ дітей, оскільки він підвищує ризик реалізації ускладнення у 1,79 рази (95 % ДІ: 1,01-2,48) при ВШ 4,14 (95 % ДІ: 1,03-17,94).

Вірогідно частіше в дітей основної групи, порівняно зі здоровими (рис. 4.6), діагностували несприятливий генеалогічний анамнез (43,6 % та 1,4 %,  $p < 0,01$ ) та у 3,1 рази рідше – сприятливий (23,8 % та 74,3 %,  $p < 0,05$ ). Умовно сприятливий генеалогічний анамнез діагностували дещо частіше, проте без вірогідної різниці, в дітей, хворих на ВХ (32,6 % та 24,3 %,  $p > 0,05$ ).

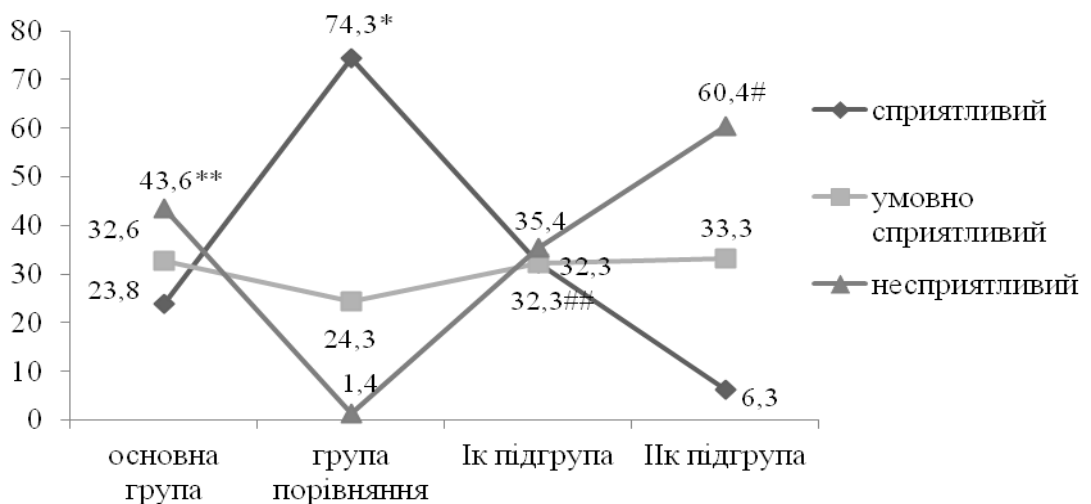


Рис. 4.6 Розподіл видів генеалогічного анамнезу у дітей груп порівняння (%). Примітки: \* - вірогідно щодо дітей основної групи ( $p < 0,01$ ); \*\* - вірогідно щодо дітей групи порівняння ( $p < 0,05$ ); # - вірогідно щодо дітей Ік підгрупи ( $p < 0,05$ );### - вірогідно щодо дітей Ік підгрупи ( $p < 0,01$ ).



Натомість у дітей Ік та Ік підгруп майже з однаковою частотою реєстрували умовно сприятливий генеалогічний анамнез (32,3 % проти 33,3 %,  $p>0,05$ ), тоді як вірогідно частіше у хворих із ШКК він був несприятливим (60,4 % проти 35,4 %,  $\phi=0,237$ ,  $p<0,05$ ).

Для визначення ролі спадковості у виникненні ШКК при ВХ ми визначали загальну обтяженість анамнезу з розрахунком загального генеалогічного індексу обтяженості по захворюванням ШКТ (ЗГІ ШКТ) та спрямованість обтяженості генеалогічного анамнезу з розрахунком генеалогічного індексу обтяженості по ВХ (ГІ ВХ).

У середньому ЗГІ ШКТ у дітей основної групи був у 2,6 рази вищим за такий у дітей групи порівняння ( $p<0,05$ ), а у хворих із ШКК у 1,6 рази за показник у пацієнтів із спадково необтяженою ВХ (рис. 4.7).

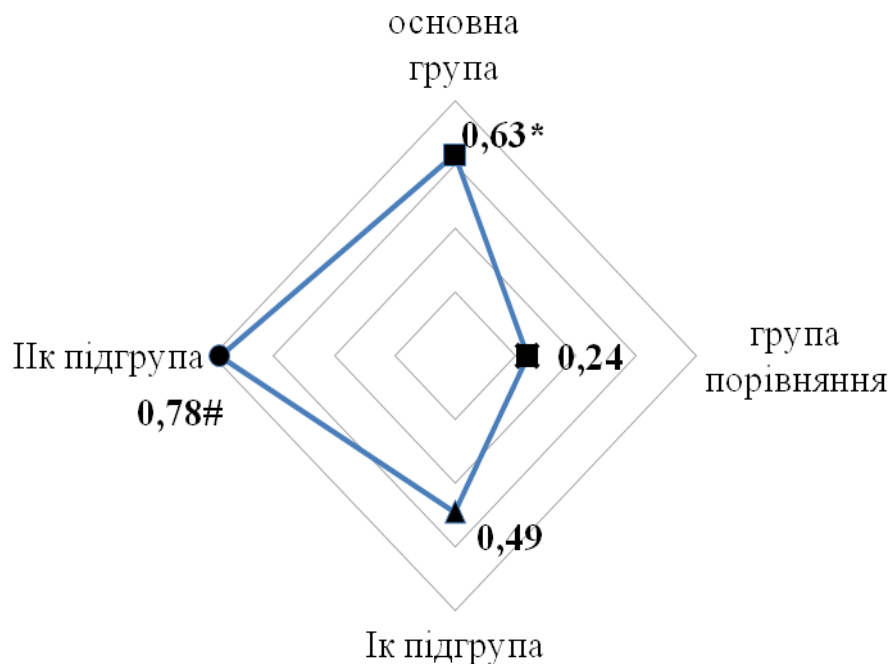


Рис. 4.7 Загальний генеалогічний індекс у дітей груп порівняння (ум.од.).

Примітки: \* - вірогідно щодо дітей групи порівняння ( $p<0,05$ ); # - вірогідно щодо дітей Ік групи ( $p<0,05$ ).

Розраховано показники ГІ ВХ у групах хворих дітей із обтяженим сімейним анамнезом (рис. 4.8). У Ік підгрупі низькі значення ГІ ВХ ( $<0,1$ )

виявлено у 18,2 % випадків, середні (0,1-0,3) - у 36,4 % осіб, високі ( $\geq 0,4$ ) - у 45,4 % пацієнтів; у осіб Ік підгрупи низькі значення ГІ ВХ не виявлено в жодної дитини, середні – у 21,2 % та високі - у 78,8 % пацієнтів. Отже, в дітей із ШКК в цілому генеалогічний анамнез по ВХ можна оцінити як несприятливий, тоді як у хворих на неускладнену ВХ - як умовно сприятливий.

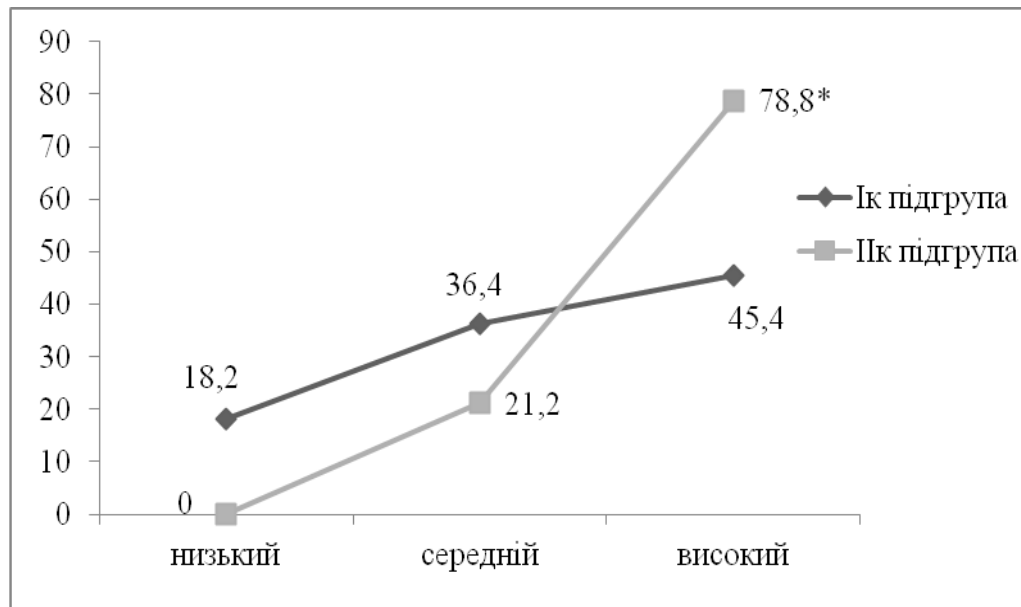


Рис. 4.8 Показники генеалогічного індексу по виразковій хворобі в хворих дітей.

Примітка. \* - вірогідно щодо показника в дітей Ік підгрупи ( $p < 0,05$ ).

Враховуючи отримані дані щодо показників ЗГІ та ГІ нами розрахована діагностична цінність їх як тестів щодо значущості у розвитку ускладненої ШКК ВХ в дітей (табл. 4.6).

Аналізуючи показник несприятливого ЗГІ як діагностичного тесту були отримані середні значення ЧТ та СТ в межах 60,0 % при невисокому показнику ПЦПР та дещо вищому ПЦВР, що не дозволяє нам його розцінювати як такий, що має високу діагностичну значущість.

Це підтверджується й невисокими, але вірогідними, епідеміологічними показниками ВР (1,98, 95 % ДІ: 1,19-3,33) та ВШ (2,79, 95 % ДІ: 1,29-6,05).

Таблиця 4.6

Діагностична цінність несприятливого загального генеалогічного індексу по захворюванням шлунково-кишкового тракту і високого генеалогічного індексу по виразковій хворобі та показники клінічно-епідеміологічного ризику реалізації кровотечі у хворої на виразкову хворобу дитини

Показники		Загальний генеалогічний індекс	Генеалогічний індекс	
Діагностична цінність, % (95% ДІ)	Чутливість	60,4 (48,8-71,9)	78,8 (65,6-89,2)	
	Специфічність	64,6 (58,5-70,2)	54,5 (41,4-64,9)	
	Прогностична цінність	+	45,3 (35,9-55,7)	64,6 (52,8-71,8)
		-	77,1 (69,8-83,8)	72,0 (54,6-85,7)
Відношення правдоподібності	+	1,71 (1,15-2,42)	1,73 (1,12-2,54)	
	-	0,612 (0,40-0,89)	0,39 (0,17-0,83)	
ВР (95% ДІ)		1,98 (1,19-3,33)	2,26 (1,16-5,03)	
ВШ (95% ДІ)		2,79 (1,29-6,05)	4,46 (1,35-15,27)	
NND		3,99 (2,37-15,69)	3,0 (1,85-14,34)	
р		<0,01	<0,01	

Високий ГІ ВХ можна розглядати як високочутливий (78,8 %), проте недостатньо специфічний тест щодо ймовірності виникнення ШКК в дітей, хворих на ВХ. Причому посттестова вірогідність ускладненого перебігу ВХ підвищувалась лише на 6,3 % при зниженні на 28,0 % за умов від'ємного результату тесту. Ймовірність виникнення ШКК у хворої дитини за наявності даного тесту, враховуючи епідеміологічні ризики, збільшиться у 4,46 (95 % ДІ: 1,35-15,27) при ВР 2,26 (95 % ДІ: 1,16-5,03), що дозволяє його враховувати в якості прогностичного маркеру.

Таким чином, вивчення генеалогічного анамнезу дозволило виділити основні його компоненти, що можуть сприяти виникненню ВХ та ШКК на

тлі ВХ і дітей. Оцінка їх діагностичної значимості показала, що орієнтація виключно на дані показники є недостатньою у верифікації ймовірності ускладненого ШКК перебігу ВХ, проте вони рекомендуються до застосування в комплексній оцінці прогностичного ризику виникнення кровотечі з урахуванням ще й клінічно-параклінічних особливостей.

Клінічна картина неускладненої та ускладненої ШКК ВХ у дітей залежить від багатьох факторів, зокрема, стану компенсаторних можливостей організму, локалізації запального процесу, ступеня крововтрати, віку хворого, наявності гелікобактерної інфекції, тощо.

Тому, враховуючи клінічну гетерогенність захворювання та з метою визначення діагностичних критеріїв ускладненої кровотечею ВХ, проведено аналіз клінічної картини дітей Ік та Ік підгруп спостереження.

Аналіз структури ВХ в цілому показав, що у  $(89,8 \pm 2,5)$  % випадків діагностовано ВХДПК, що майже у 10 разів частіше, ніж ВХШ, яку верифіковано у  $(8,84 \pm 2,3)$  % хворих ( $t=23,65$ ,  $p<0,01$ ). У 2 (1,4 %) пацієнтів встановлено поєднане ураження шлунка та ДПК. В підгрупах обстежених спостерігалася така ж тенденція переважання уражень ДПК. Так, у  $(5,1 \pm 2,2)$  % хворих Ік підгрупи діагностовано ВХШ, у  $(93,9 \pm 2,4)$  % пацієнтів – ВХДПК ( $t=27,31$ ,  $p<0,01$ ) та у 1,0 % - поєднане ураження. У дітей Ік підгрупи ВХДПК верифікували у  $(81,2 \pm 5,6)$  % хворих, ВХШ – у  $(16,7 \pm 5,4)$  % пацієнтів ( $t=8,29$ ,  $p<0,05$ ), поєднану локалізацію – у 2,1 % випадків.

Порівняльний міжгруповий аналіз показав, що попри високу частоту ВХДПК в обох клінічних підгрупах, у дітей Ік підгрупи вірогідно частіше траплялася ВХШ, ніж у пацієнтів Ік підгрупи ( $t=2,0$ ,  $p<0,05$ ), тоді як у останніх, навпаки, - ВХДПК ( $t=2,07$ ,  $p<0,05$ ).

Середній вік виникнення захворювання в основній групі становив  $(13,4 \pm 3,2)$  років, у Ік підгрупі -  $(13,2 \pm 2,6)$  років та Ік групі -  $(14,9 \pm 2,1)$  років. Причому ВХДПК виникала в більш ранньому віці, ніж ВХШ (середній вік виникнення -  $(12,2 \pm 2,3)$  та  $(14,8 \pm 2,6)$  років. Даний віковий аналіз пояснює вищий відсоток уражень шлунка в Ік підгрупі, порівняно з Ік підгрупою.

Аналіз гендерних особливостей у частоті та класифікації ВХ показав переважання у 1,4 рази захворювання у хлопчиків ( $t=3,20$ ,  $p<0,05$ ). Міжгруповий аналіз вірогідної різниці не встановив ( $p>0,05$ ), внутрішньогруповий – у групі хворих на неускладнену ВХ теж не виявив статистично значущої різниці ( $t=1,86$ ,  $p>0,05$ ), хоча у хлопчиків захворювання траплялося у 1,3 рази частіше, проте в підгрупі дітей із ШКК різниця становила 1,8 рази на користь осіб чоловічої статі та була вірогідною ( $t=2,99$ ,  $p<0,05$ ).

Проведено оцінку діагностичної цінності віку та статі як тесту верифікації ШКК при ВХ у дітей. Так, вік дитини старше 12 років володіє високими ЧТ (83,3 %, 95 % ДІ: 73,5-90,3) та СТ (81,2 %, 95 % ДІ: 70,6-91,2), ВП+ даного тесту 5,0, а ВП- – 0,20. Ризик виникнення ШКК у дитини даного віку характеризувався: ВШ - 25,0 (95 % ДІ: 7,66-86,59), ВР – 5,0 (95 % ДІ: 2,77-9,31), при цьому NND становив 1,5 (95 % ДІ: 1,24-2,13). Використання даного тесту для визначення ймовірності виникнення ШКК підвищувало ПВ+ на 6,3 %, і знижувало вірогідність ШКК при ПВ- на 16,7 %.

При аналізі діагностичної цінності чоловічої статі як фактору ризику виникнення виразкової ШКК у дітей встановлено, що ЧТ та СТ знаходилися на рівні 65 % при відношенні правдоподібності даного тесту за позитивного результату – 1,82, а за від'ємного – 0,55. При використанні даного тесту ПВ ШКК при позитивному результаті зростала на 8,5% та знижувалась при від'ємному результаті тесту на 11,2 %. Відношення ризику виникнення ШКК у хворих на ВХ чоловічої статі становило 3,33 (95% ДІ 1,33-8,41) при ВР = 1,82 (95% ДІ 1,15-2,90) та NND = 3,43 (95 % ДІ: 2,05-14,02).

*H. pylori*-асоційовану ВХ діагностовано у 87,8 % дітей основної групи. Вірогідної різниці у частоті виявлення гелікобактерної інфекції в клінічних підгрупах не виявлено: *H. pylori* встановлено у  $(86,9\pm 3,4)$  % дітей Ік підгрупи та у  $(89,6\pm 4,4)$  % дітей Ікк підгрупи ( $t=0,49$ ,  $p>0,05$ ).

Клінічна картина ВХ у дітей обох клінічних підгруп базувалася на трьох основних синдромах: больовому, диспепсичному та

астеновегетативному.

Вірогідної різниці у частоті виявлення основних синдромів у порівнювальних клінічних підгрупах не виявлено: больовий синдром траплявся у  $(94,9 \pm 2,2)$  % пацієнтів Ік підгрупи та  $(93,7 \pm 3,5)$  % осіб Пк підгрупи ( $t=0,29$ ,  $p>0,05$ ); диспепсичний -  $(92,9 \pm 2,6)$  % та  $(97,9 \pm 2,1)$  % випадків ( $t=1,51$ ,  $p>0,05$ ) та астеновегетативний – у  $(85,9 \pm 3,5)$  % та  $(87,5 \pm 4,8)$  % випадків ( $t=0,28$ ,  $p>0,05$ ) відповідно.

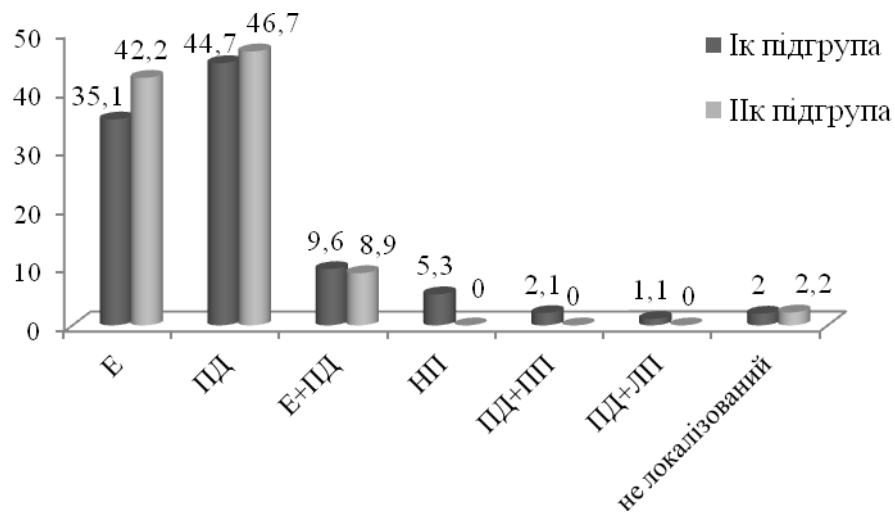


Рис. 4.9 Локалізація больового синдрому в дітей, хворих на неускладнену та ускладнену шлунково-кишковою кровотечею виразкову хворобу (%)

(Е – епігастральна ділянка, ПД – пілородуоденальна ділянка, НП – навколо пупкова ділянка, ПП – праве підребер'я, ЛП – ліве підребер'я).

Найчастіше больовий синдром локалізувався в епігастральній (37,5 %:  $(35,1 \pm 4,9)$  % дітей Ік підгрупи та у  $(42,2 \pm 7,4)$  % осіб Пк підгрупи,  $t=0,80$ ,  $p>0,05$ ) і пілородуоденальній (45,3 %:  $(44,7 \pm 5,1)$  % дітей Ік підгрупи та у  $(46,7 \pm 7,4)$  % осіб Пк підгрупи,  $t=0,22$ ,  $p>0,05$ ) ділянках. Вірогідної різниці у локалізації болю в дітей обох клінічних підгруп нами не встановлено, хоча частіше в дітей Ік підгрупи виявлено локалізацію болю й в інших ділянках (рис. 4.9).

Оцінку інтенсивності больового синдрому проводили за візуально-

аналоговою шкалою, а у дітей молодшого віку – за мімічною шкалою оцінки болю. Згідно отриманих результатів (рис. 4.10), діти, хворі на неускладнену ВХ, вірогідно частіше, ніж пацієнти з ШКК, характеризували біль як помірний ((68,1±4,8) % проти (35,6±7,1) % випадків,  $t=3,78$ ,  $p<0,05$ ). Натомість у останніх у 4,9 рази частіше турбував сильний біль ((57,8±7,4) % проти (11,7±3,3) % випадків,  $t=5,71$ ,  $p<0,01$ ).

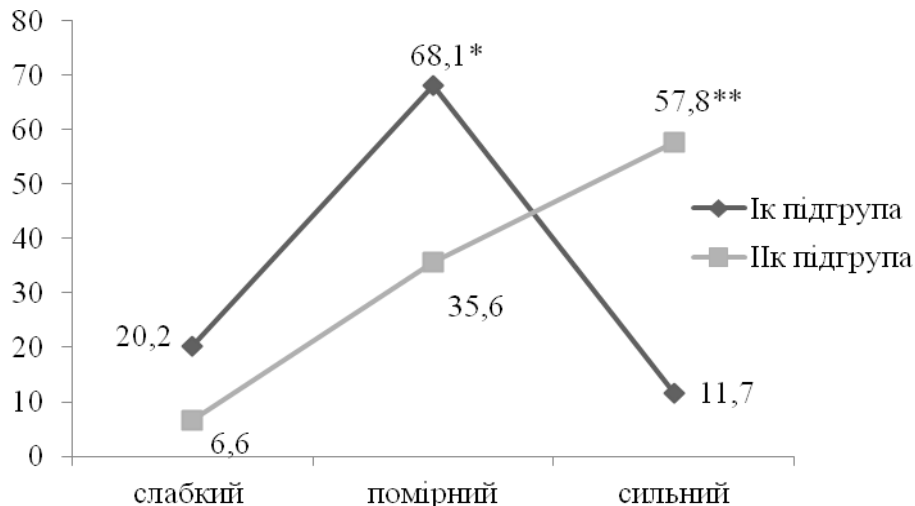


Рис. 4.10 Інтенсивність болювого синдрому у хворих на неускладнену та ускладнену шлунково-кишковою кровотечею виразкову хворобу (%).

Примітки: \* - вірогідно щодо дітей Ік підгрупи ( $p<0,05$ ); \*\* –вірогідно щодо дітей Ік підгрупи ( $p<0,01$ ).

Варто зауважити, що у дітей Ік підгрупи частіше біль носив періодичний характер та у 2 рази частіше спостерігався «мойтганівський ритм болю», ніж у хворих із ШКК, в яких можна виділити два основних типи еволюції болювого синдрому: у 75,5 % дітей відзначалося поступове наростання болювої симптоматики, у решта на першому етапі з'являвся несильний непостійний нелокалізований біль, який потім різко посилювався, що слугувало приводом для звернення до лікаря.

Вірогідної різниці у часі виникнення болювого синдрому залежно від прийому їжі між клінічними підгрупами нами не виявлено ( $t=0,67$ ,  $p>0,05$ ). У переважної більшості дітей біль виникав натще та через 1-1,5 години після

вживання їжі. Проте, в дітей Ік підгрупи вірогідно частіше біль спостерігався вночі, ніж у осіб Ік підгрупи ( $t=2,12$ ,  $p<0,05$ ).

У 82,9 % дітей, хворих на неускладнену ВХ, біль переважно носив тупий, ниючий характер і лише у 12,8 % хворих – нападоподібний ( $t=13,5$ ,  $p<0,01$ ). У хворих із ШКК за частотою вірогідно переважав нападоподібний біль (62,2 %), на біль ниючого характеру скаржилися лише 26,7 % хворих ( $t=3,63$ ,  $p<0,05$ ). Міжгруповий порівняльний аналіз (рис. 4.11) показав вірогідно вищий відсоток хворих із нападоподібним болем у Ік підгрупі, ніж у Ік підгрупі ( $t=6,2$ ,  $p<0,01$ ) та, навпаки, з ниючим болем у останніх, порівняно з хворими із ШКК ( $t=7,4$ ,  $p<0,05$ ).

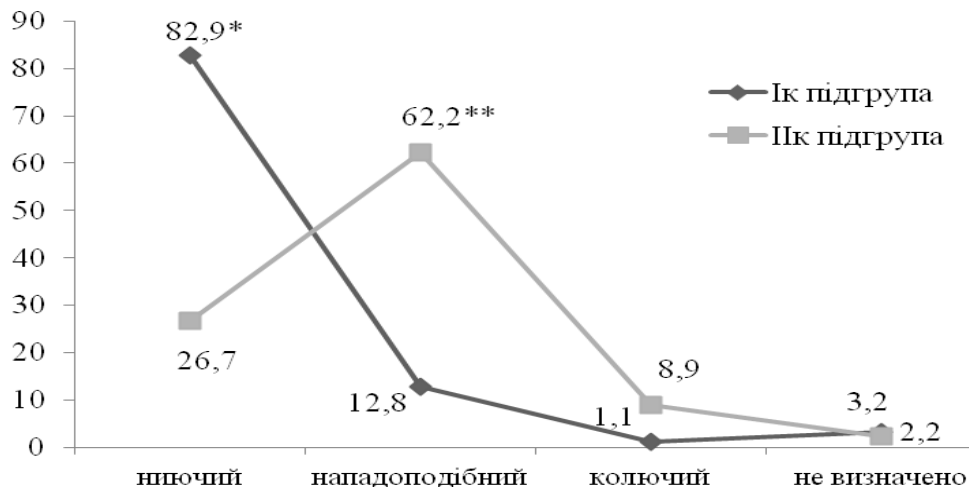


Рис. 4.11 Характер больового синдрому у хворих на неускладнену та ускладнену шлунково-кишковою кровотечею виразкову хворобу (%).

Примітки: \* - вірогідно щодо дітей Ік підгрупи ( $p<0,01$ ); \*\* – вірогідно щодо дітей Ік підгрупи ( $p<0,01$ ).

Враховуючи результати аналізу больового синдрому, вважалось необхідним оцінити діагностичну цінність тестів, таких як сильний за інтенсивністю та нападоподібний за характером біль у ймовірності виникнення ШКК (табл. 4.7).

Попри помірну чутливість даних діагностичних тестів та достатньо високу специфічність, вони володіють помірною правдоподібністю. Наведені



результати діагностичної цінності тестів та епідеміологічної значущості дозволяють вважати представлені ознаки больового синдрому як такі, що впливають на ймовірність ШКК.

Таблиця 4.7

Діагностична цінність ознак больового синдрому та показники клінічно-епідеміологічного ризику реалізації кровотечі у хворі на виразкову хворобу дитини

Показники		Сильний за інтенсивністю біль	Переймоподібний характер болю
Діагностична цінність, % (95% ДІ)	Чутливість	64,4 (52,6-73,9)	62,2 (50,2-72,0)
	Специфічність	88,3 (82,6-92,8)	87,2 (81,5-91,9)
	Прогностична цінність	+	72,5 (59,1-83,1)
-		83,8 (78,4-88,1)	82,8 (77,4-87,3)
Відношення правдоподібності	+	5,50 (3,0-10,30)	4,87 (2,71-8,90)
	-	0,40 (0,28-0,57)	0,43 (0,31-0,61)
ВР (95% ДІ)		4,49 (2,70-7,0)	4,08 (2,49-6,36)
ВШ (95% ДІ)		13,68 (5,26-36,48)	11,26 (4,43-29,19)
NND		1,9 (1,50-2,84)	2,02 (1,56-3,16)
р		<0,001	<0,01

Порівняльний аналіз диспепсичного синдрому представлено в таблиці 4.8. Враховуючи отримані дані варто зазначити, що диспепсичний синдром характеризувався різноманітністю ознак. Попри це, діти з ШКК вірогідно частіше, а ніж хворі на неускладнену ВХ, скаржилися на нудоту ((68,1±6,8) % проти (43,5±5,2)%,  $t=2,88$ ,  $p<0,05$ ) та блювоту ((59,6±7,2) % проти (18,5±4,1) %,  $t=5,0$ ,  $p<0,01$ ). Вирізнявся між підгрупами й характер блювотного вмісту. Так, в дітей із ШКК у 27,7 % випадків відзначалась блювота за типом «кавової гущі», тоді як в Ік підгрупі таких випадків не було. Крім того, у хворих Ік підгрупи у 3,9 рази частіше діагностували

блювоту з домішками крові ( $t=2,16$ ,  $p<0,05$ ). Варто виділити й те, що лише у хворих на ВХ, ускладнену ШКК, виявляли дьогтеподібні випорожнення, що становило 17,0 % випадків.

Таблиця 4.8

Частота ознак диспепсичного синдрому в дітей, хворих на неускладнену та ускладнену шлунково-кишковою кровотечею виразкову хворобу

Ознака	Ік підгрупа (n=99)	Ік підгрупа (n=48)	p
	M ± m, %	M ± m, %	
Немає	n=7	n=1	>0,05
	7,1±2,6	2,1±2,1	
Виявлено	n=92	n=47	>0,05
	92,9±2,6	97,9±2,1	
Нудота	43,5±5,2	68,1±6,8	<0,05
Блювота	18,5±4,1	59,6±7,2	<0,01
- за типом «кавової гущі»	0	27,7±6,5	<0,05
- з домішками крові	4,3±2,1	17,0±5,5	<0,05
Відрижка	19,6±4,1	23,4±6,2	>0,05
Печія	41,3±5,1	44,7±7,2	>0,05
Метеоризм	9,8±3,1	8,5±4,1	>0,05
Зниження апетиту	13,1±3,5	21,3±6,0	>0,05
Схильність до запорів	33,7±4,9	23,4±6,2	>0,05
Нестійкість випорожнень	9,8±3,1	17,0±5,5	>0,05
Мелена	0	17,0±5,5	<0,05

Щодо інших ознак диспепсичного синдрому вірогідної різниці між клінічними підгрупами не виявлено ( $p>0,05$ ).

Проведено оцінку діагностичної цінності ознак диспепсичного синдрому як тестів вірогідності виникнення ШКК, частота яких вірогідно

відрізнялася в дітей Ік підгрупи від такої в дітей Ік підгрупи, а саме: нудоти, блювоти, блювоти за типом «кавової гущі» та мелени. При середніх значеннях чутливості та високих специфічності тестів встановлено, що їх можна розглядати як показники середнього ризику верифікації ШКК за наявності нудоти (ВШ=2,77, 95 % ДІ: 1,25-6,20; ВР=1,98, 95 % ДІ: 1,16-3,52), блювоти (ВШ=6,5, 95 % ДІ: 2,77-15,47; ВР=3,08, 95 % ДІ: 1,89-4,88), блювоти за типом «кавової гущі» (ВР=3,71, 95 % ДІ: 2,46-3,71) та мелени (ВР=3,49, 95 % ДІ: 2,14-3,49).

Третє місце за частотою ознак в дітей обох підгруп порівняння посідає астено-вегетативний синдром (табл. 4.9).

Провідними ознаками астено-вегетативного синдрому в дітей, хворих на ВХ, були головний біль (40,8 %), загальна слабкість (30,6 %), підвищена втома (23,1 %), поганий сон (23,1 %), емоційна лабільність (38,8 %).

Варто зауважити, що попри відсутність у більшості ознак суттєвих відмінностей у підгрупах спостереження, у дітей Ік підгрупи вони значно виразніші. Так, у цих хворих вірогідно частіше реєстрували запаморочення ( $t=2,51$ ,  $p<0,05$ ), «шум у вухах» ( $t=2,21$ ,  $p<0,05$ ), «миготіння мурашок перед очима» ( $t=2,95$ ,  $p<0,05$ ), раптову загальну слабкість ( $t=2,48$ ,  $p<0,05$ ), емоційну лабільність ( $t=2,10$ ,  $p<0,05$ ).

Діагностична цінність даних ознак показала їх значущість в якості верифікації ШКК у хворої на ВХ дитини, що підтверджено значеннями клінічно-епідеміологічних показників: запаморочення (ВШ=13,4 (95 % ДІ: 5,46-33,10), ВР=4,51 (95 % ДІ: 2,50-8,15)), «шум у вухах» (ВШ=4,76 (95 % ДІ: 1,34-16,89), ВР=4,05 (95 % ДІ: 2,48-6,60)), «миготіння мурашок перед очима» (ВШ=8,54 (95 % ДІ: 2,20-33,06), ВР=6,75 (95 % ДІ: 4,44-10,25)), раптова загальна слабкість (ВШ=5,52 (95 % ДІ: 1,59-19,19), ВР=2,39 (95 % ДІ: 0,78-7,32)), емоційна лабільність (ВШ=2,43 (95 % ДІ: 1,14-5,18), ВР=1,80 (95 % ДІ: 1,24-2,61)).

Таблиця 4.9

Характеристика астено-вегетативного синдрому в дітей, хворих на неускладнену та ускладнену шлунково-кишковою кровотечею виразкову хворобу

Ознака	Ік підгрупа (n=99)	Ік підгрупа (n=48)	p
	M ± m, %	M ± m, %	
Немає	n=14	n=6	>0,05
	14,4±3,5	14,3±5,4	
Виявлено	n=85	n=42	>0,05
	85,9±3,5	87,5±4,8	
Головний біль	42,3±5,4	57,1±7,6	>0,05
Запаморочення	12,9±3,6	33,3±7,3	<0,05
«Шум у вухах»	4,7±2,3	19,1±6,1	<0,05
«Миготіння мурашок перед очима»	3,5±2,0	23,8±6,6	<0,05
Короткочасна втрата свідомості	0	7,1±3,9	>0,05
Загальна слабкість	34,1±5,1	38,1±7,5	>0,05
Раптова загальна слабкість	4,7±2,3	21,4±6,3	<0,05
Підвищена втома	24,7±4,7	30,9±7,1	>0,05
Поганий сон	28,2±4,9	23,8±6,6	>0,05
Емоційна лабільність	37,6±5,3	57,1±7,6	<0,05
Підвищене потовиділення	15,3±3,9	19,0±6,1	>0,05

При об'єктивній оцінці, окрім даних locus minoris, звертали увагу на фізичний розвиток дитини, стан шкірних покривів та слизових оболонок, показники гемодинаміки.

Фізичний розвиток дітей обох підгруп суттєво не страждав та відповідав віковим нормативам – середній гармонійний ( $t=0,38$ ,  $p>0,05$ ). Лише у 5 (10,4 %) дітей Ік та 8 (8,1 %) осіб Ік підгрупи з тривалим

анамнезом ВХ фізичний розвиток був розцінений як нижчий за середній із переважним дефіцитом маси тіла.

Вірогідно частіше в дітей Пк підгрупи, на відміну від хворих Ік підгрупи, визначали блідість шкірних покривів та синці під очима ((64,6±6,9) % проти (18,2±3,9) %,  $t=5,86$ ,  $p<0,05$ ).

Оцінюючи показники гемодинаміки (АТ та ЧСС) виявлено, що у переважної більшості хворих обох груп вони знаходились у межах вікової норми. Так, нормальні показники ЧСС діагностовано у 75,8 % дітей Ік підгрупи та 60,4 % осіб Пк підгрупи ( $t=1,86$ ,  $p>0,05$ ). Однак, у 18,2 % пацієнтів, хворих на неускладнену ВХ, діагностовано нижчі за вікову норму значення ЧСС, натомість у Пк підгрупі таких дітей не було. Цей факт, на нашу думку, можна пояснити парасимпатичною спрямованістю вегетативної нервової системи. Пришвидшення показників ЧСС до 90 пошт/хв діагностовано у 22,9 % дітей Пк підгрупи та у 4,0 % пацієнтів Ік підгрупи ( $t=2,96$ ,  $p<0,05$ ); 90-110 пошт/хв – у 12,5 % та у 2,0 % хворих відповідно та більше 110 пошт/хв зареєстровано лише в дітей із ШКК (4,2 %). Середнє значення ЧСС при поступленні у хворих на неускладнену ВХ становило (78,9±22,1) пошт/хв, тоді як у осіб із ШКК – (89,6±16,4) пошт/хв.

У більшості дітей як Ік підгрупи, так і Пк підгрупи, зареєстровані значення АТ, які відповідали віковій нормі. Однак, порівняльний аналіз показав, що з вірогідно вищою частотою нормативні показники АТ виявляли у осіб із неускладненою ВХ, ніж у хворих із ШКК ((85,6±3,5) % проти (70,8±6,6) %,  $t=2,02$ ,  $p<0,05$ ) та вірогідно рідше гіпотонічні значення ((10,1±3,0) % проти (25,0±6,3) %,  $t=2,15$ ,  $p<0,05$ ). Високі значення АТ діагностовано лише у 4,0 % дітей Ік підгрупи та 4,2 % хворих Пк підгрупи ( $p>0,05$ ).

Беручи до уваги наявність у хворих на ВХ хронічної гіпоксії та хронічного запалення СО шлунка та ДПК, а також крововтрату різного ступеня у дітей Пк підгрупи, доцільним вважали визначити та оцінити показники гемограми периферійної крові, що відображує дані патологічні

зсуви в організмі у дітей підгруп порівняння (табл. 4.10) та основні біохімічні показники крові (табл. 4.11).

Таблиця 4.10

Показники гемограми периферійної крові хворих груп порівняння (M±m)

Показники гемограми	Iк підгрупа (n=99)	IIк підгрупа (n=48)	p
Еритроцити, Т/л	3,94±0,06	3,02±0,09	<0,05
Гемоглобін, г/л	119,48±2,59	98,31±2,19	<0,05
Кольоровий показник	0,91±0,006	0,80±0,005	<0,05
ШОЕ, мм/год	5,59±0,36	5,62±0,29	>0,05
Лейкоцити, Г/л	6,53±0,28	6,31±0,32	>0,05

Порівняльний аналіз показників гемограми периферійної крові представників клінічних підгруп порівняння дозволив виявити статистично значущі відмінності з боку червоних клітин крові. Так, середні показники вмісту гемоглобіну у дітей Iк підгрупи становили (119,48±2,59) г/л, тоді як в IIк підгрупі – (98,31±2,19) г/л ( $p < 0,05$ ).

Середній вміст еритроцитів був відповідно (3,84±0,06) Т/л проти (3,02±0,09) Т/л ( $p < 0,05$ ), також нижчим у дітей із ШКК було значення кольорового показника у (0,80±0,005) ум.од. проти (0,91±0,006) ум.од. ( $p < 0,05$ ) При цьому вірогідних змін з боку лейкограми в підгрупах порівняння нами не встановлено ( $p > 0,05$ ). З отриманих результатів можна зробити висновок, що в дітей із ШКК вірогідно частіше виявляються ознаки анемії різного ступеня.

Проте, варто зазначити, що не завжди при поступленні до стаціонару у дітей із ШКК ми спостерігали зміни в гемограмі. Так, нами був встановлений кореляційний зв'язок між тривалістю клінічної симптоматики та наявністю змін у загальному аналізі крові та ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,01$ ), тобто, чим пізніше дитина звернулася за допомогою з моменту виникнення ознак кровотечі, тим виразніші зміни в гемограмі.

Аналіз діагностичної цінності показників червоних клітин крові як тесту показав, що значення ЧТ та СТ знаходиться на рівні 69 %, при цьому показники ВП+=2,15, а ВП-=0,45. Посттестова вірогідність ПВ+ при цьому підвищувалася на 8,9 % та знижувалася при ПВ- на 11,2 %. Отримані дані дозволяють нам розглядати зміни червоних клітин крові в якості тесту верифікації ШКК в дітей, хворих на ВХ (ВШ=3,23 (95 % ДІ: 2.14-15.32) при ВР=1,73 (95 % ДІ: 1,02-3,25).

Таблиця 4.11

Біохімічні показники крові у дітей підгруп порівняння (M±m)

Показник	Ік підгрупа (n=99)	Ік підгрупа (n=48)
Загальний білок, г/л	67,1±0,5	62,1±0,3
Білірубін загальний, мкмоль/л	15,9±0,2	21,41±0,2
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,1±0,2	3,5±0,1
АлАТ, Од/л	29,0±0,6	36,4±0,5
АсАТ, Од/л	34,8±0,9	39,6±0,8
$\beta$ –ліпопротеїди, од	54,4±1,3	50,2±1,1
Тимолова проба, ум.од.	2,8±0,7	3,9±0,6
Креатинін, мкмоль/л	67,2±3,1	74,5±3,9
Сечовина, ммоль/л	4,2±0,6	5,1±0,4
Загальний холестерин, ммоль/л	3,5±0,2	3,9±0,3

Примітка. Вірогідної різниці між показниками в підгрупах порівняння не виявлено ( $p>0,05$ ).

При вивченні результатів біохімічного аналізу крові виявлено, що середні значення більшості показників у клінічних підгрупах знаходилися в межах вікових норм та вірогідно не вирізнялися ( $p>0,05$ ), хоча в дітей Ік підгрупи вони були дещо вищими (окрім загального білка), ніж у осіб Ік підгрупи.

З метою визначення можливої прихованої крововтрати всім дітям було проведено аналіз калу на приховану кров (або реакцію Грегерсена). Аналізуючи отримані дані, варто зауважити, що у 100 % дітей Ік підгрупи встановлено позитивний результат, тоді як у дітей Ік підгрупи - лише у 26,3 % випадків ( $p < 0,05$ ). Зазначене вимагало проведення оцінки діагностичної цінності даного тесту в верифікації ШКК, яка показала його високу чутливість (100%) та специфічність (73,3%) при  $NND=1,36$  (95 % ДІ: 1,36-1,63), що дозволяє його враховувати як прогностично значущий.

У дітей, хворих на ВХ, проведення ендоскопічного дослідження встановило вірогідне переважання уражень СО ДПК над ураженнями СО шлунка (89,8 % та 8,8 %,  $t=12,59$ ,  $p < 0,01$ ; рис. 4.12).

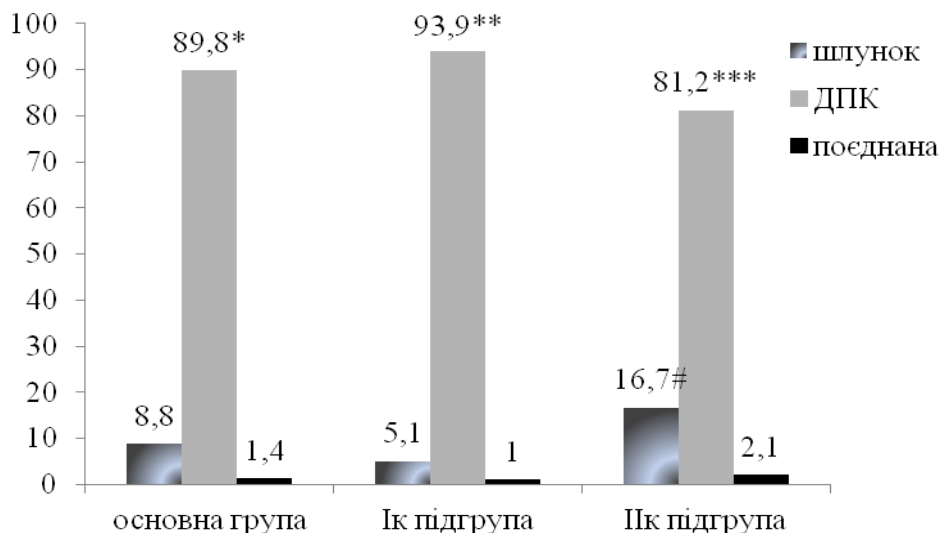


Рис. 4.12 Топографія виразок СО шлунка та ДПК в дітей (%)

Примітки: \* - вірогідно щодо хворих на ВХ шлунка ( $p < 0,05$ ); \*\* - вірогідно щодо дітей Ік підгрупи з ураженням шлунка та Ікк підгрупи з ураженням ДПК ( $p < 0,05$ ); \*\*\* - вірогідно щодо дітей Ікк підгрупи з ураженням шлунка ( $p < 0,05$ ); # - вірогідно щодо дітей Ік підгрупи з ураженням шлунка ( $p < 0,05$ ).

У  $(5,1 \pm 2,2)$  % хворих Ік підгрупи діагностовано ураження шлунка, у  $(93,9 \pm 2,4)$  % пацієнтів – ДПК ( $t=27,31$ ,  $p < 0,01$ ) та у 1,0 % - поєднане ураження. У дітей Ікк підгрупи виразку ДПК виявлено у  $(81,2 \pm 5,6)$  % хворих,



виразку шлунка – у  $(16,7 \pm 5,4)$  % пацієнтів ( $t=8,29$ ,  $p<0,05$ ), поєднану локалізацію – у 2,1 % випадків.

Однак, порівнюючи частоту уражень в дітей залежно від наявності ШКК, слід зазначити, що у дітей із ШКК вірогідно частіше траплялася виразка шлунка, ніж у хворих на неускладнену ВХ ( $t=2,0$ ,  $p<0,05$ ), тоді як у останніх, навпаки, - частіше уражалася ДПК ( $t=2,07$ ,  $p<0,05$ ).

Встановлено, що найчастішою локалізацією виразки в дітей обох клінічних груп була цибулина ДПК (87,1 %,  $p<0,01$ ; рис. 4.13).

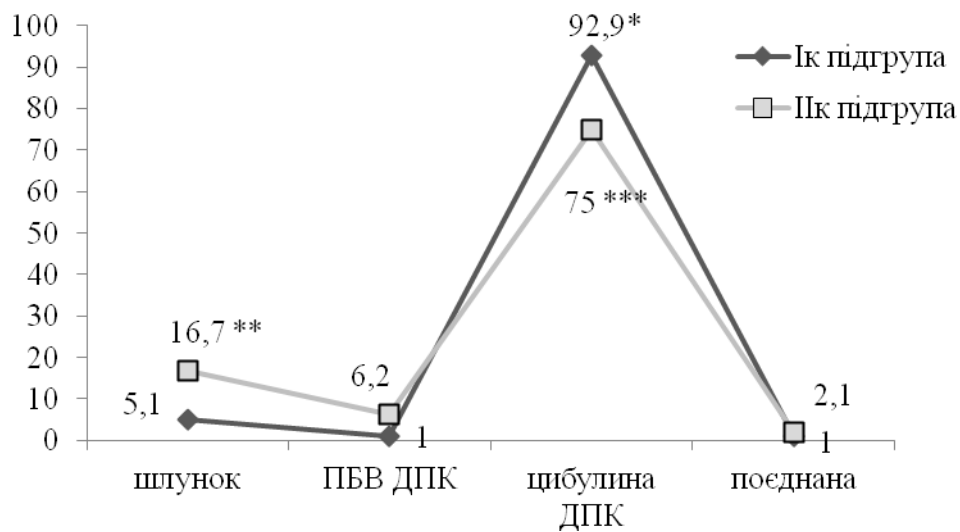


Рис. 4.13 Локалізація виразкових уражень в дітей груп порівняння (%)  
(ПБВ ДПК – постбульбарний відділ ДПК)

Примітки: \* - вірогідно щодо дітей Ік підгрупи ( $p<0,05$ ) та дітей Ік підгрупи з локалізацією виразки у шлунку та у постбульбарному відділі ДПК ( $p<0,05$ ); \*\* - вірогідно щодо дітей Ік підгрупи з локалізацією виразки у шлунку ( $p<0,05$ ); \*\*\* - вірогідно щодо дітей Ік підгрупи з локалізацією виразки у шлунку та у постбульбарному відділі ДПК ( $p<0,05$ ).

Порівняльний міжгруповий аналіз показав, що в дітей Ік підгрупи локалізація виразки в цибулині ДПК траплялася вірогідно частіше, ніж у пацієнтів Ік підгрупи ( $(92,9 \pm 2,6)$  % проти  $(75,0 \pm 6,3)$  %,  $t=2,65$ ,  $p<0,05$ ).

Натомість у дітей Ік підгрупи дещо частіше виявлено ураження постбульбарного відділу ДПК (6,2 % проти 1,0 % випадків,  $t=1,44$ ,  $p>0,05$ ).

Переважно у дітей як Ік підгрупи, так і Іпк підгрупи виразковий дефект цибулини ДПК діагностували по передній та задній стінці (рис. 4.14).

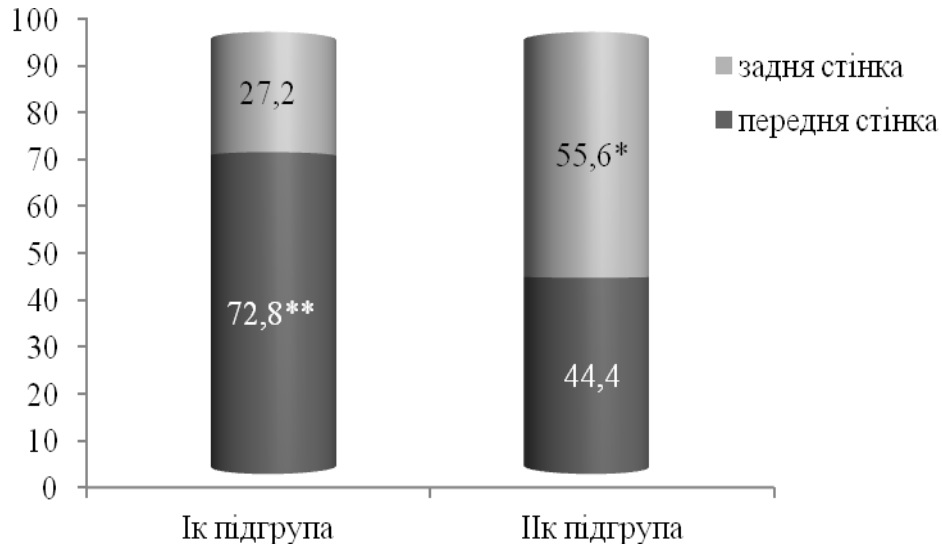


Рис. 4.14 Топографічна локалізація виразок цибулини ДПК в дітей підгруп порівняння (%)

Примітки: \* - вірогідно щодо дітей Ік підгрупи з ураженням задньої стінки ( $p<0,05$ ); \*\* - вірогідно щодо дітей Іпк підгрупи з ураженням передньої стінки ( $p<0,05$ ) та Ік підгрупи з ураженням задньої стінки ( $p<0,01$ ).

Так, з 92 дітей Ік підгрупи у 67 (72,8±4,6) % випадків уражалася передня стінка, тоді як у 25 (27,2±4,6) % випадків – задня стінка ( $t=6,96$ ,  $p<0,05$ ). У хворих Іпк підгрупи вірогідної різниці у частоті топографічного ураження цибулини ДПК не встановлено: так, дефект передньої стінки виявляли у 16 з 36 дітей (44,4±8,3) %, задньої стінки – у 20 (55,6±8,3) % осіб ( $t=0,95$ ,  $p>0,05$ ).

Проведення порівняльного міжгрупового аналізу частоти реєстрації топографічного ураження цибулини ДПК можна зробити висновок, що в дітей із ШКК вірогідно частіше, ніж у хворих на неускладнену ВХ, виявляли

виразку по задній стінці цибулини ДПК, тоді як у останніх – передньої стінки ( $t=2,99$ ,  $p<0,05$ ).

Відзначено, що даний показник володіє середньою чутливістю (55,6%) проте достатньою специфічністю (72,3%), ПЦПР та ПЦВР даного тесту відповідно становили 44,4 % і 80,7 % при ПВ+=67,1 %, ПВ-=37,9 %, що асоціюється з вірогідним ризиком реалізації ШКК у хворих на ВХ дітей: ВШ = 3,92 (95% ДІ: 1,47-10,67) при ВР = 2,67 (95% ДІ 1,33-5,35) при NND=3,14.

При ендоскопічному дослідженні проведено об'єктивізацію та визначено стійкість кровотечі за класифікацією J. Forrest (1974) у дітей Ік групи (рис. 4.15). Аналізуючи отримані дані, можна зазначити, що у підгрупі хворих із ШКК вірогідно частіше діагностувався нестабільний гемостаз. Незважаючи на те, що у 33,3 % дітей ендоскопічно діагностовано FIII, у них були клінічні ознаки кровотечі в анамнезі, оскільки більшість із них звернулася за медичною допомогою через 2-3 доби після появи клінічних проявів.

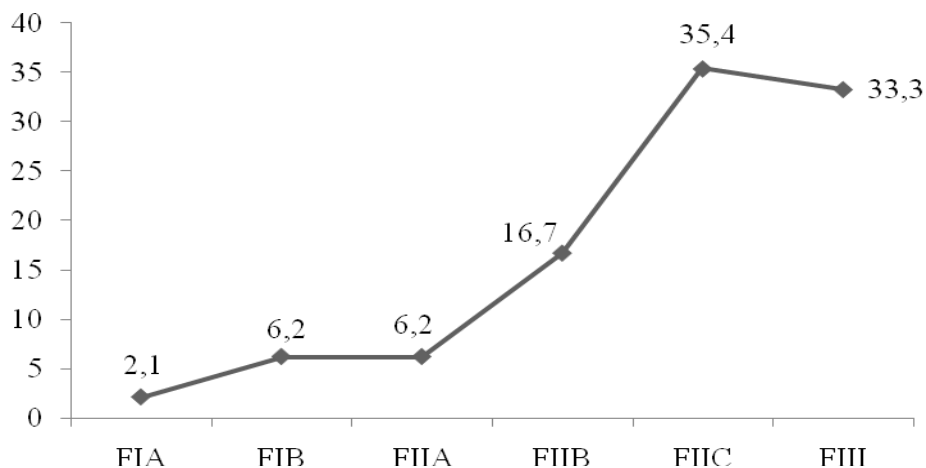


Рис. 4.15 Розподіл хворих із ШКК за класифікацією J. Forrest (%).

У хворих на ВХ дітей із вірогідним переважанням траплялися поодинокі ураження шлунка та ДПК (83,0 %,  $p<0,01$ ). Аналізуючи частоту в дітей залежно від перебігу ВХ, слід зазначити, що у хворих на неускладнену ВХ вірогідно рідше траплялися множинні ураження СО ((12,1±3,3)%, у решти (87,9±3,3)% пацієнтів Ік підгрупи – поодинокі ураження СО ( $t=16,3$ ,

$p < 0,01$ ). Така ж тенденція простежується і в осіб із ШКК ((27,1±6,4)% проти (72,9±6,4)% випадків,  $t=5,05$ ,  $p < 0,05$ ), проте з дещо меншою різницею (рис. 4.16).

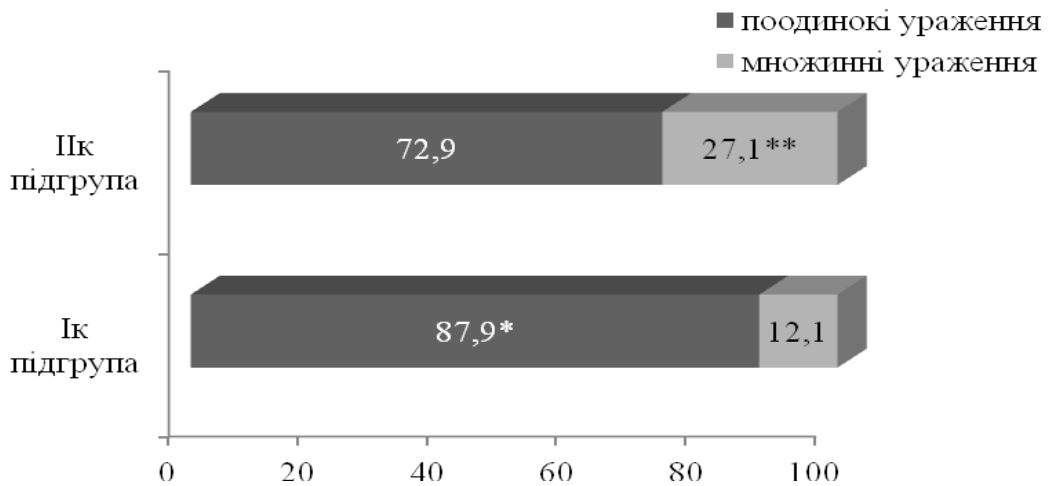


Рис. 4.16 Множинність уражень СО шлунка та ДПК в дітей підгруп порівняння (%).

Примітки: \* - вірогідно щодо відповідної ознаки у дітей Ік підгрупи ( $p < 0,05$ ); \*\* - вірогідно щодо відповідної ознаки у дітей Ік підгрупи ( $p < 0,05$ ).

Порівняльний аналіз дозволяє зазначити, що у хворих із ШКК, на відміну від пацієнтів із неускладненою ВХ, вірогідно частіше виявляли множинні ураження СО ( $t=2,08$ ,  $p < 0,05$ ).

У 56,6 % дітей, хворих на неускладнену ВХ, діагностовано виразкові дефекти малого розміру, у 42,4 % - середнього розміру та лише у 1,0 % - великі виразки. Натомість у хворих на ускладнену ШКК ВХ у 35,4 % випадків виявляли дефекти малого розміру, тоді як у 60,4 % - середнього діаметру, великі виразки реєстрували лише у 4,2 % дітей (рис. 4.17).

З погляду на отримані дані можна константувати, що в дітей Ік підгрупи вірогідно частіше діагностуються малі виразки, порівняно з дітьми Ік підгрупи ( $t=2,48$ ,  $p < 0,05$ ), в яких вірогідно вищі показники отримані щодо середніх у діаметрі виразкових дефектів ( $t=2,08$ ,  $p < 0,05$ ).

Виходячи з того, що такі показники як наявність множинних дефектів СО та середній розмір виразки вірогідно частіше виявляли у дітей із ШКК, проаналізовано діагностичну цінність цих показників.

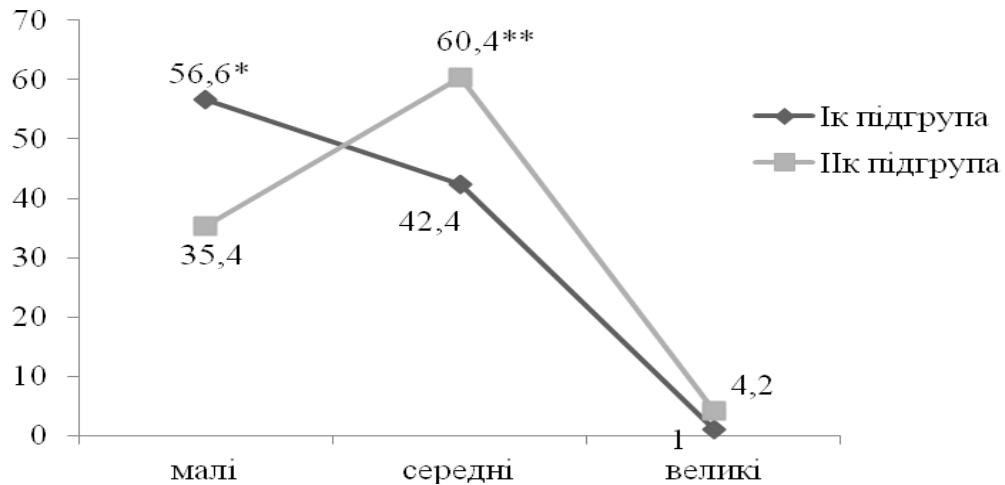


Рис. 4.17 Частота виразкових уражень у дітей підгруп порівняння залежно від розміру виразки (%).

Примітки: \* - вірогідно щодо відповідної ознаки у дітей Ік підгрупи ( $p < 0,05$ ); \*\* - вірогідно щодо відповідної ознаки у дітей Ік підгрупи ( $p < 0,05$ ).

Відзначено, що наявність множинних дефектів, як діагностичний тест, володіє низькою чутливістю (27,1 %) проте високою специфічністю (87,9%) у верифікації ШКК, суттєво не впливаючи на посттестові шанси події при позитивному (2,23) та від'ємному (0,83) результатах даного клінічного тесту. При цьому ВШ=2,69 (95 % ДІ: 1,03-7,07), а ВР=1,81 (95 % ДІ: 1,02-2,81), що свідчить про помірну асоціацію даного тесту з виникненням ШКК у дітей.

При аналізі можливого використання середнього розміру виразкового дефекту як діагностичного тесту встановлено, що при середніх значеннях ЧТ (63,0 %) та СТ (57,1 %) посттестова вірогідність події при позитивному результаті підвищувалася на 10,6 % та знижувалася при від'ємному - на 8,6 %, показник ВШ при цьому становив 2,27 (95 % ДІ: 1,04-4,99), а ВР=1,78 (95 % ДІ: 1,03-3,05), що свідчить про помірний вплив даного показника на виникнення ШКК у дітей.

Вченими доведено, що ВХ – це вищий ступінь прояву запального процесу, проте, враховуючи клінічну та ендоскопічну гетерогенність захворювання, нами проведено порівняльний аналіз ступеня активності запалення СО залежно від наявності ШКК. Наші дослідження встановили, що у 38,1 % хворих був I ступінь активності запалення СО, у 49,0 % пацієнтів – II ступінь активності запалення СО, у 12,9 % хворих – III ступінь активності запалення СО.

Внутрішньогруповий аналіз показав, що в дітей Iк підгрупи майже з однаковою частотою реєструються I та II ступені активності запалення СО ((44,4±5,0)% та (48,5±5,0) % випадків,  $p>0,05$ ), III ступінь діагностовано лише у (8,1±2,7) % випадків. Тоді як у IIк підгрупі вірогідно частіше діагностували II ступінь активності запалення ((52,1±7,2) % випадків,  $p<0,05$ ), ніж I та III, які, в свою чергу, виявляли майже з однаковою частотою ((25,0±6,2) % та (22,9±6,1) % випадків,  $p>0,05$ ).

Порівняльний міжгруповий аналіз виявив дещо інші закономірності (рис. 4.18).

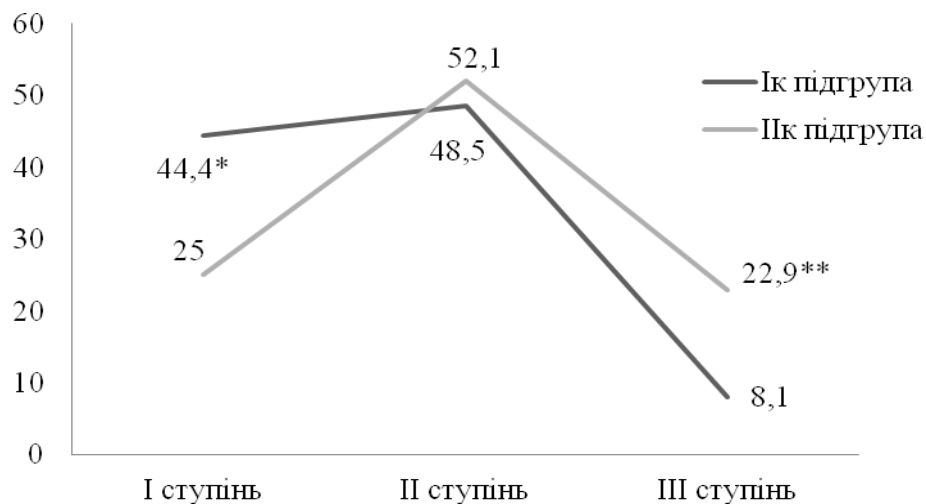


Рис. 4.18 Ступінь активності запалення в дітей підгруп порівняння (%).

Примітки: \* - вірогідно щодо відповідної ознаки у дітей IIк підгрупи ( $p<0,05$ );

\*\* - вірогідно щодо відповідної ознаки у дітей Iк підгрупи ( $p<0,05$ ).

Так, у дітей Ік підгрупи вірогідно рідше діагностували ІІІ ступінь активності запалення СО, порівняно з дітьми з ШКК виразкового генезу ((8,1±2,7)% проти 22,9 %,  $t=2,23$ ,  $p<0,05$ ), однак вірогідно частіше в них реєстрували І ступінь (44,4 % проти 25,0 %,  $t=2,43$ ,  $p<0,05$ ). ІІ ступінь активності запалення виявлено у 48,5 % дітей, хворих на неускладнену ВХ, та 52,1 % пацієнтів із ШКК ( $t=0,41$ ,  $p>0,05$ ).

Аналіз клінічно-епідеміологічної значущості ступеня активності запалення СО встановив вірогідний асоціативний зв'язок між високим ступенем активності запалення та ймовірністю виникнення ШКК у дитини з ВХ (ВШ=3,38, 95 % ДІ: 1,14-10,15; ВР=2,0 (95 % ДІ: 1,09-3,01,  $\chi^2=6,32$ ,  $p<0,05$ ).

Дуоденогастральний рефлюкс діагностовано у 42 (28,6 %) хворих на ВХ (рис. 4.19), з вірогідно вищою частотою в дітей із ШКК ( $t=1,99$ ,  $p<0,05$ ).

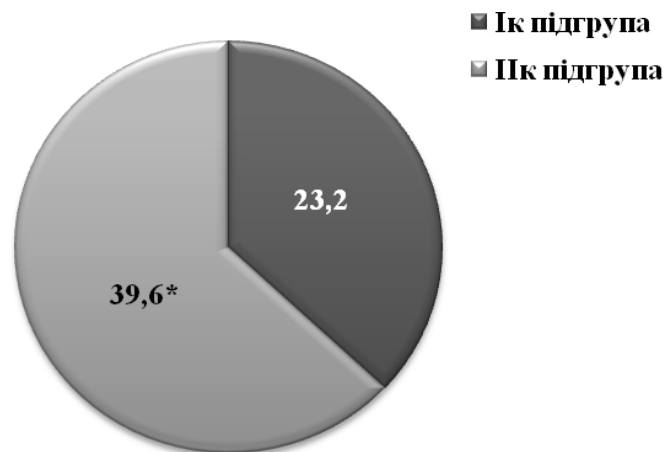


Рис. 4.19 Частота дуоденогастрального рефлюксу в дітей підгруп порівняння (%)

Примітка. \* - вірогідно щодо дітей Ік підгрупи ( $p<0,05$ ).

У цілому показники клінічно-епідеміологічного ризику даної події становили: ВШ – 1,88 (95 % ДІ: 0,89-3,97), ВР – 1,53 (95 % ДІ: 0,98-2,40). Чутливість даного тесту становила 45,7 %, СТ – 69,5 %, ПЦПР – 25,7 %, ПЦВР – 74,1 % при ПВ+ =59,7 %, ПВ- =44,1 %.

Аналіз кислотопродукувальної функції шлунка у хворих на ВХ дітей виявив вірогідне переважання гіперацидності (68,7 %), нормаацидність діагностовано у 21,8 % пацієнтів та лише у 7,5 % хворих діагностовано гіпоацидний стан. Попри переважання гіперацидності в цілому у обстежених хворих, порівняльний міжгруповий аналіз виявив вірогідно вищу частоту гіперацидності серед дітей Ік підгрупи ((79,2±5,9) % проти (63,6±4,8) %,  $t=2,04$ ,  $p<0,05$ ), тоді як у Ік підгрупі переважали виразки зі збереженою кислотопродукцією ((29,3±4,6) % проти (12,5±4,8) %,  $t=2,54$ ,  $p<0,05$ ). Гіпоацидні стани визначалися майже з однаковою частотою в дітей підгруп порівняння ( $p>0,05$ , рис. 4.20). Даний факт підтверджує роль кислотно-пептичного фактору в розвитку ВХ та виникненні ШКК.

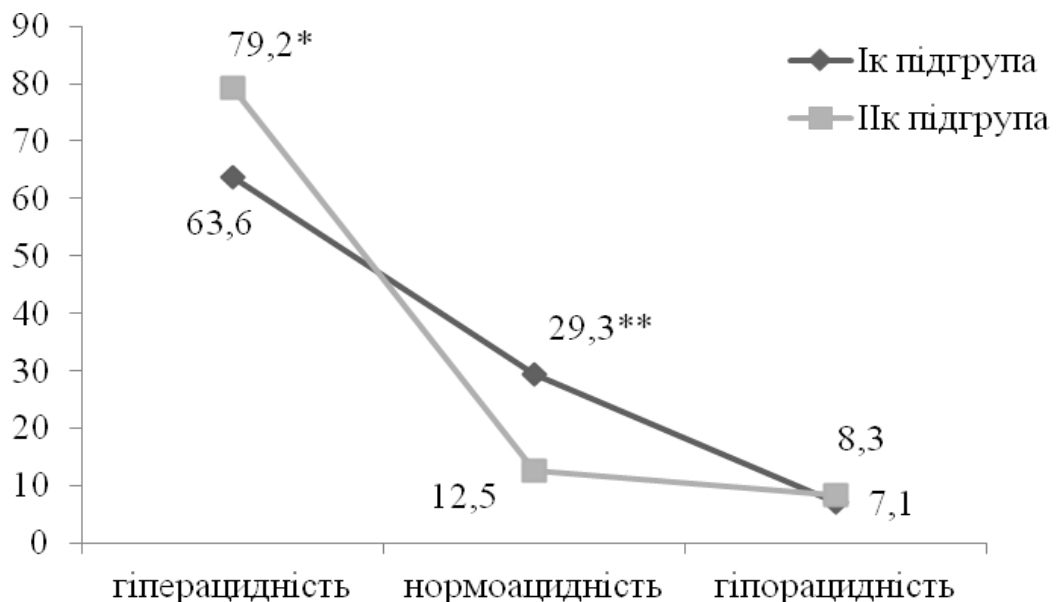


Рис. 4.20 Частотний розподіл дітей підгруп порівняння залежно від кислотопродукції (%)

Примітки: \* - вірогідно щодо відповідної ознаки у дітей Ік підгрупи ( $p<0,05$ ); \*\* - вірогідно щодо відповідної ознаки у дітей Ік підгрупи ( $p<0,05$ ).

Діагностична цінність гіперацидності як тесту верифікації ШКК характеризувалася низькою ЧТ (37,6 %), проте високою СТ (78,3 %), ВП+=1,73, ВП-=0,80, посттестові шанси виникнення ШКК у хворої на ВХ



дитини при позитивному результаті зростали у 1,73 рази, при від'ємному – знижувалися у 0,80 рази, при цьому ВШ=2,17 (95 % ДІ: 0,97-4,87) та ВР=1,24 (0,68-2,27).

Одним із головних ендогенних етіологічних чинників, що сприяють виникненню ВХ, вважають *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Тому, нами був проведений аналіз частоти виявлення даного мікроорганізму в групах обстежених дітей декількома методами.

*H. pylori* виявлено 129 (87,8 %) дітей, хворих на ВХ та 13 (18,6 %) здорових осіб ( $\phi=0,680$ ,  $p<0,01$ ). Різниці у частоті виявлення гелікобактерної інфекції в клінічних групах нами не встановлено, *H. pylori* траплявся майже з однаковою частотою (Ік підгрупа – 86,9 %, Ік підгрупа – 89,6 % випадків,  $p>0,05$ ).

Незважаючи на цей факт, виявлено різницю у ступені засівання СО шлунка *H. pylori* в клінічних підгрупах (рис. 4.21).

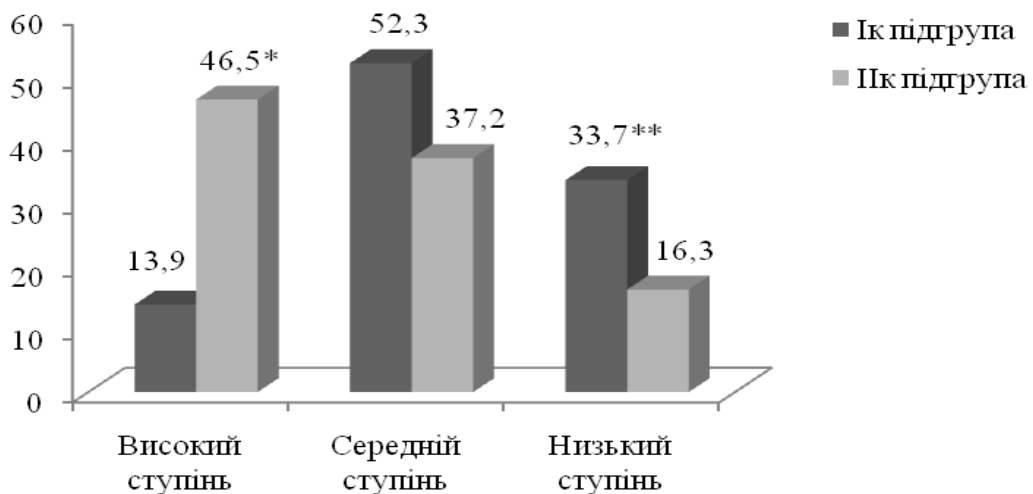


Рис. 4.21 Частотний розподіл дітей за ступенем засівання слизової оболонки шлунка *Helicobacter pylori* (%).

Примітки: \* - вірогідно щодо дітей Ік підгрупи ( $p<0,01$ ); \*\* - вірогідно щодо дітей Ікк підгрупи ( $p<0,05$ ).

Так, у дітей із ШКК діагностували переважно високий та середній ступінь засівання СО шлунка *H. pylori*, тоді як у підгрупі дітей, хворих на неускладнену ВХ, - середній та низький. Порівняльний міжгруповий аналіз показав, що у пацієнтів Ік підгрупи вірогідно частіше, ніж у хворих Ік підгрупи, відмічався високий ступінь засівання ( $\phi=0,355$ ,  $p<0,01$ ), тоді як у останніх – низький ( $\phi=0,183$ ,  $p<0,05$ ). Середній ступінь у 1,4 рази частіше діагностували в дітей, хворих на неускладнену ВХ, проте ця різниця не вірогідна ( $\phi=0,143$ ,  $p>0,05$ ).

Визначено сумарний титр антитіл до антигену CagA *H. pylori* у крові хворих дітей (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Частотний розподіл хворих на виразкову хворобу дітей залежно від сумарного титру антитіл до антигену CagA *H. pylori* у крові

Показник	Підгрупи спостереження, %		
	Ік підгрупа (n=99)	Ік підгрупа (n=48)	p
Негативний (менше 1:5)	12,1	8,3	>0,05
Сумнівний (1:5)	1,0	2,1	>0,05
Слабкопозитивний (1:10)	8,1	4,2	>0,05
Позитивний (1:20)	28,3	12,5	<0,05
Сильнопозитивний (1:40)	32,3	16,7	<0,05
Сильнопозитивний (1:80)	14,1	27,1	>0,05
Сильнопозитивний (1:160)	4,0	29,2	<0,01

Встановлено, що вірогідно частіше у хворих Ік підгрупи, порівняно з пацієнтами Ік підгрупи, виявляли титри 1:20 ( $\phi=0,176$ ,  $p<0,05$ ) та 1:40 ( $\phi=0,165$ ,  $p<0,05$ ), що свідчать про ймовірність середнього ступеня засівання CagA штамом *H. pylori*, тоді як у дітей із ШКК – високого (1:160,  $\phi=0,359$ ,  $p<0,01$ ).

Аналіз діагностичної цінності *H. pylori* як тесту вірогідності виникнення ШКК у хворих на ВХ не дозволяє використовувати його в якості діагностичного маркеру, проте високий титр антитіл до антигену CagA *H. pylori* (ЧТ=77,8 %, СТ=73,6 %, ПВ+=74,7 %, ПВ-=23,2 %) та високий ступінь засівання СО *H. pylori* (ЧТ=62,5 %, СТ=75,6 %, ПВ+=72,0 %, ПВ-=33,1 %) підвищують шанс виникнення ШКК у 9,77 (95 % ДІ: 3,01-31,77) та у 5,18 (95 % ДІ: 2,25-11,91) при ВР=7,22 (95 % ДІ: 4,94-10,56) та ВР=3,44 (95 % ДІ: 2,26-5,23) рази відповідно, що дозволяє їх використовувати в якості предикторів ризику верифікації ШКК у дітей, хворих на ВХ.

Проведення кореляційного аналізу дозволило встановити позитивний кореляційний зв'язок у дітей Ік підгрупи між активністю кровотечі та наявністю гелікобактерної інфекції ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ), а також між активністю кровотечі та ступенем засівання СО *H. pylori* ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, проведений аналіз клінічно-лабораторних та ендоскопічних ознак ВХ, що ускладнилась ШКК, дозволив виділити прогностично значущі щодо ймовірності виникнення ШКК у хворої на ВХ дитини фактори, а саме: анамnestичні (несприятливий генеалогічний анамнез, обтяжений за двома родоводами), клінічні (наявність сильного, нападоподібного болю в епігастральній або пілородуоденальній ділянках, нудоти, блювоти за типом «кавової гущі», мелени, запаморочення, раптової загальної слабкості, емоційної лабільності, блідість шкірних покривів, пришвидшення ЧСС, зниження АТ), лабораторні (ознаки анемії різного ступеня тяжкості, позитивний тест на приховану кров, високий сумарний титр антитіл до антигену CagA *H. pylori* в крові), ендоскопічні (локалізація виразки на задній стінці цибулини ДПК та у шлунку, виразки середнього розміру, III ступінь активності запалення СО, III ступінь засівання СО *H. pylori*), функціональні (гіперацидність).

#### 4.2.2 Система гемостазу у дітей, хворих на виразкову хворобу

Останнім часом велике значення у розвитку виразкової кровотечі надають порушенням у системі гемостазу, зумовленим впливом багатьох факторів, провідний із яких важко виділити, оскільки дані, що отримані при дослідженні системи гемостазу у хворих із гострими виразковими кровотечами досить суперечливі. Однак, в цілому вони доводять, що зміни у системі гемостазу відбуваються у всіх ланках.

При ШКК відбувається активація системи гемостазу, яка спрямована на зупинку кровотечі [181]. Попри це, короточасна гіперкоагуляція змінюється гіпокоагуляційними порушеннями, вираженість та тривалість яких залежить від тяжкості кровотечі, що у постгеморагічному періоді призводить до посиленого відкладання фібрину не лише в ділянці кровотечі, але й в інших відділах та, в результаті, погіршує розлади мікроциркуляції та репаративні процеси в ділянці виразкового дефекту [25].

Доведено, що зміни в системі гемостазу вирізняються залежно від тяжкості крововтрати. За тяжкої та вкрай тяжкої крововтрати спостерігаються некробіотичні процеси в ділянці виразки, що часто призводить до рецидиву [79].

Тому, враховуючи механізми реагування на ураження С0 гастродуоденальної ділянки та визначальні ознаки гемостазу, незначну кількість даних щодо досліджень гемостазу в дітей при ШКК, в даному підрозділі ми вирішили оцінити основні показники коагулограми в різні періоди розвитку ШКК, яка виникла на тлі ВХ.

У зв'язку з чим, нами було досліджено показники судинно-тромбоцитарного гемостазу (кількість тромбоцитів) та коагуляційного гемостазу (протромбіновий час (ПЧ), протромбіновий індекс (ПІ), час рекальцифікації (ЧР), активований час рекальцифікації (АЧР), рівень фібриногену А та наявність фібриногену Б).

У попередньому підрозділі нами було встановлено, що в дітей із ШКК, на відміну від хворих на неускладнену ВХ, відбуваються зміни з боку червоних клітин гемограми, зокрема, вірогідно знижується рівень еритроцитів та гемоглобіну, порівняно з дітьми Ік підгрупи та здоровими, у яких, в середньому, показники залишалися в межах вікової норми ((3,02±0,09) Т/л проти (3,94±0,06) Т/л та (4,3±0,06) Т/л відповідно,  $p<0,05$ ; (98,31±2,19) г/л проти (119,48±2,59) г/л та (131,2±6,3) г/л відповідно,  $p<0,05$ ).

Крім того, виявлено, що в дітей із ШКК вірогідно знижувалося й значення гематокриту, тоді як у хворих на неускладнену ВХ та дітей групи порівняння даний показник не виходив за межі нормативних ((34,2±0,3) % проти (37,3±0,5) % та (42,2±0,8) % відповідно,  $p<0,05$ ). Отримані дані наведені у таблиці 4.13.

Таблиця 4.13

Середні значення окремих показників загального аналізу крові у дітей, хворих на неускладнену та ускладнену кровотечею виразкову хворобу

Показник	Норма	Група порівняння (n=70)	Основна група (n=147)	
			Ік підгрупа (n=99)	Ік підгрупа (n=48)
Еритроцити, Т/л	3,5-4,7	4,3±0,06	3,94±0,06	3,02±0,09*
Гемоглобін, г/л	120,0-140,0	131,2±6,3	119,48±2,59	98,31±2,19*
Кольоровий показник	0,8-1,0	0,92±0,002	0,91±0,006	0,80±0,005*
Гематокрит (%)	36-48	42,2±0,8	37,3±0,5	34,2±0,3*

Примітка. \* - вірогідно щодо дітей Ік підгрупи та групи порівняння ( $p<0,05$ ).

Також хотілось би зазначити, що в дітей Ік підгрупи значення показників гемограми хоча й знаходились у межах норми, але були нижчими, порівняно зі здоровими, що підтверджує дані літератури про наявність навіть незначних, але ознак кровотечі при кожному випадку утворення виразки СО.

Проведений аналіз змін у представлених показниках гемограми виявив кореляційні зв'язки зі ступенем тяжкості крововтрати в дітей Ік підгрупи:

еритроцити –  $r=0,69$ ,  $p<0,05$ ; гемоглобін –  $r=0,72$ ,  $p<0,01$ ; гематокрит –  $r=0,53$ ,  $p<0,05$ .

Збереження виявлених порушень у процесі спостереження за хворими, або їх зниження, свідчать, про ймовірний ризик виникнення рецидиву кровотечі (еритроцитів – ВШ=1,87 (95 % ДІ: 1,21-8,29), гемоглобіну – ВШ=2,19 (95 % ДІ: 1,41-10,36), гематокриту - ВШ=2,04 (95 % ДІ: 0,69-7,45).

Аналіз показників гемостазу у дітей клінічних підгруп спостереження не виявив вірогідних відхилень щодо нормативних показників у хворих Ік підгрупи при поступленні до стаціонару ( $p>0,05$ ), тоді як у дітей Ік підгрупи спостерігали незначні зміни за відсутності в цілому вірогідної різниці з показниками нормативних значень ( $p>0,05$ ), проте деякі з них були вірогідно нижчі за такі в дітей Ік підгрупи (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Гемостатичні показники крові у дітей, хворих на ускладнену кровотечею виразкову хворобу при поступленні

Показник	Норма	Основна група (n=147)	
		Ік підгрупа (n=99)	Ік підгрупа (n=48)
Тромбоцити, Г/л	180-320	294,2±11,2	256,5±9,6*
Протромбіновий час, сек	15-19	17,4±0,7	23,2±0,5*
Протромбіновий індекс, %	80-100	91,2±3,4	73,9±3,2*
Час рекальцифікації, сек	60-120	86,4±4,5	118,5±6,2*
Активованій час рекальцифікації, сек	50-70	64,3±5,1	76,2±5,3*
Фібриноген А, г/л	2,0-4,0	3,5±0,2	3,1±0,3*
Фібриноген Б	негативний	негат.	негат.
Гематокрит (%)	36-48	37,3±0,5	34,2±0,3*

Примітка. \* - вірогідно щодо показників Ік підгрупи ( $p<0,05$ ).

Так, на відміну від дітей із неускладненим перебігом ВХ, у пацієнтів із ШКК спостерігали подовження ПЧ ((23,2±0,5) сек проти (17,4±0,7),  $p<0,05$ ), ЧР ((118,5±6,2) сек проти ((86,4±4,5),  $p<0,05$ ), АЧР ((72,2±5,3) сек проти (64,3±5,1),  $p>0,05$ ) при зниженні рівня тромбоцитів ((256,5±9,6) Г/л проти (294,2±11,2) Г/л,  $p>0,05$ ) та показника ПІ ((73,9±3,2) % проти (91,2±3,4) %,  $p<0,05$ ).

Отже, вивчення тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу дозволило виявити незначні зрушення при поступленні в дітей Ік підгрупи, які свідчили про активацію зовнішнього та внутрішнього механізму коагуляції, хоча ці зміни відбувалися практично в межах нормативних значень.

Спостереження в динаміці не виявило патологічних змін у системі гемостазу в дітей Ік підгрупи ( $p>0,05$ ), проте в дітей із ШКК визначали ряд зрушень. У системі тромбоцитарної ланки гемостазу у дітей із ШКК виявлено зменшення кількості тромбоцитів порівняно з вихідними даними та нормативними значеннями ((169,1±9,4) Г/л,  $p<0,05$ ) на 3-тю добу, натомість на 7-му добу спостерігали нормалізацію рівня (246,3±7,6) Г/л,  $p>0,05$ , рис. 4.22).

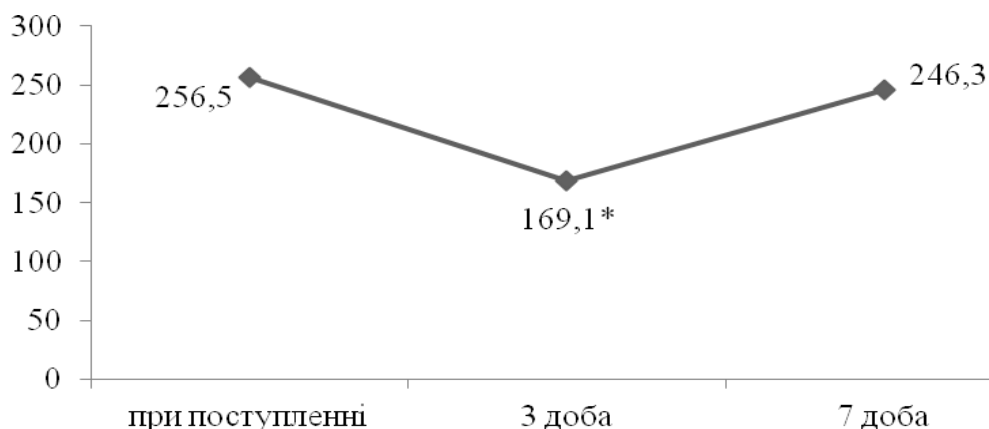
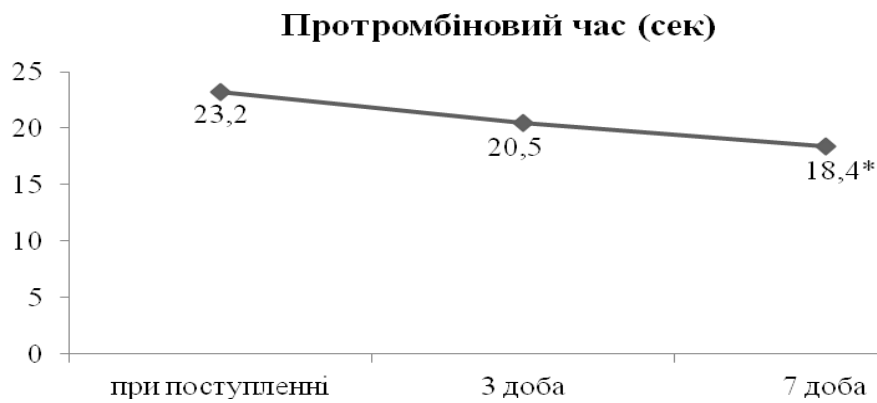


Рис. 4.22 Динаміка показників тромбоцитів у крові хворих на ускладнену кровотечею виразкову хворобу (Г/л).

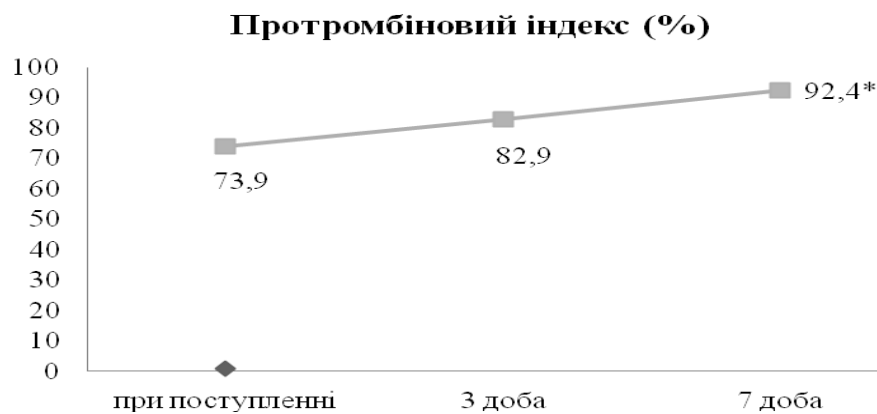
Примітка. \* - вірогідно щодо показника при поступленні ( $p<0,05$ ).

Однак, варто зазначити, що у 3 осіб ми не відзначали істотного підвищення рівня тромбоцитів на 7-му добу, що можна розцінити як підвищений ризик рецидиву кровотечі.

При госпіталізації в дітей із ШКК відзначено подовження ПЧ ( $23,2 \pm 0,5$ ) сек) при поступовому скороченні на 3-тю добу ( $20,5 \pm 0,6$ ) сек,  $p > 0,05$ ) та нормалізацією на 7-му добу ( $18,4 \pm 0,3$ ) сек,  $p < 0,05$ , рис. 4.23). При цьому ПІ у дітей Пк підгрупи в динаміці спостереження підвищувався від  $(73,9 \pm 3,2)$  % до  $(82,9 \pm 2,8)$  % на 3-тю добу та  $(92,4 \pm 2,9)$  % на 7-му добу ( $p < 0,05$ ).



А



Б

Рис.4.23 Динаміка протромбінового часу (А) та протромбінового індексу (Б) у крові хворих на ускладнену кровотечею виразкову хворобу.

Примітка. \* - вірогідно щодо показника при поступленні ( $p < 0,05$ ).



ЧР при поступленні майже у 1,4 рази був вищий за такий на 7-му добу ((112,5±6,2) сек проти (81,6±3,5) сек,  $p<0,05$ ) та вірогідно не відрізнявся від значення на 3-тю добу, хоча й був вищим (105,2±4,1) сек,  $p>0,05$ ).

Така ж тенденція спостерігалася й у значеннях АЧР: при поступленні - (76,2±5,3) сек, на 3-тю добу - (72,8±4,7) сек та на 7-му добу – (63,6±3,8) сек (рис. 4.24).

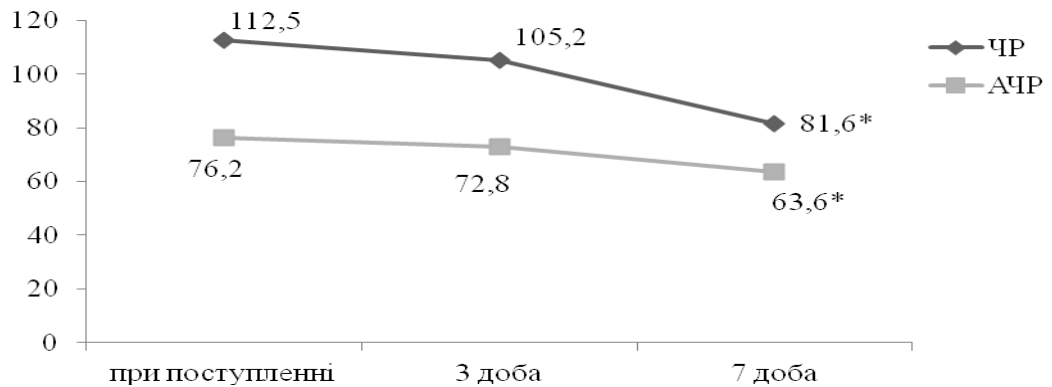


Рис.4.24 Динаміка показників часу рекальцифікації (сек) та активованого часу рекальцифікації у крові хворих на ускладнену кровотечею виразкову хворобу (сек).

Примітка. \* - вірогідно щодо показника при поступленні ( $p<0,05$ ).

Рівень фібриногену А при поступленні становив (3,1±0,3) г/л, на 3-тю добу спостерігалася незначне зниження ((2,6±0,1) г/л) з поступовим підвищенням на 7-му добу спостереження ((3,4±0,2) г/л),  $p<0,05$  (рис. 4.25).

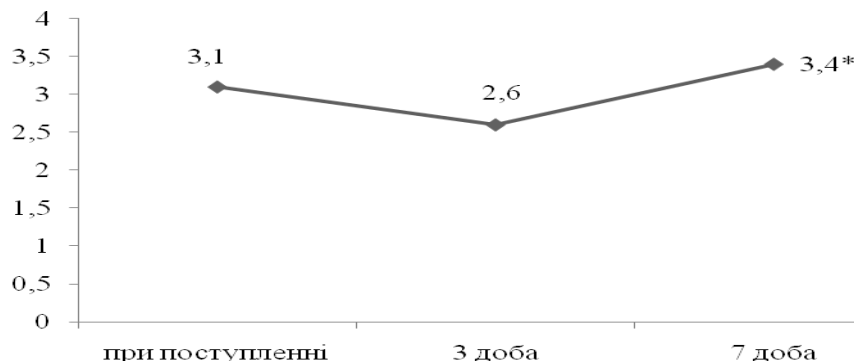


Рис. 4.25 Динаміка показників фібриногену А у крові хворих на ускладнену кровотечею виразкову хворобу (г/л).

Примітка. \* - вірогідно щодо показника на 3 добу ( $p<0,05$ ).

Проаналізовано показники гемостазиограми в дітей із ШКК залежно від активності кровотечі за J. Forrest (1974). Встановлено, що вірогідно суттєвіші зрушення відбуваються при активній кровотечі та тяжкій крововтраті (рис. 4.26-4.27).

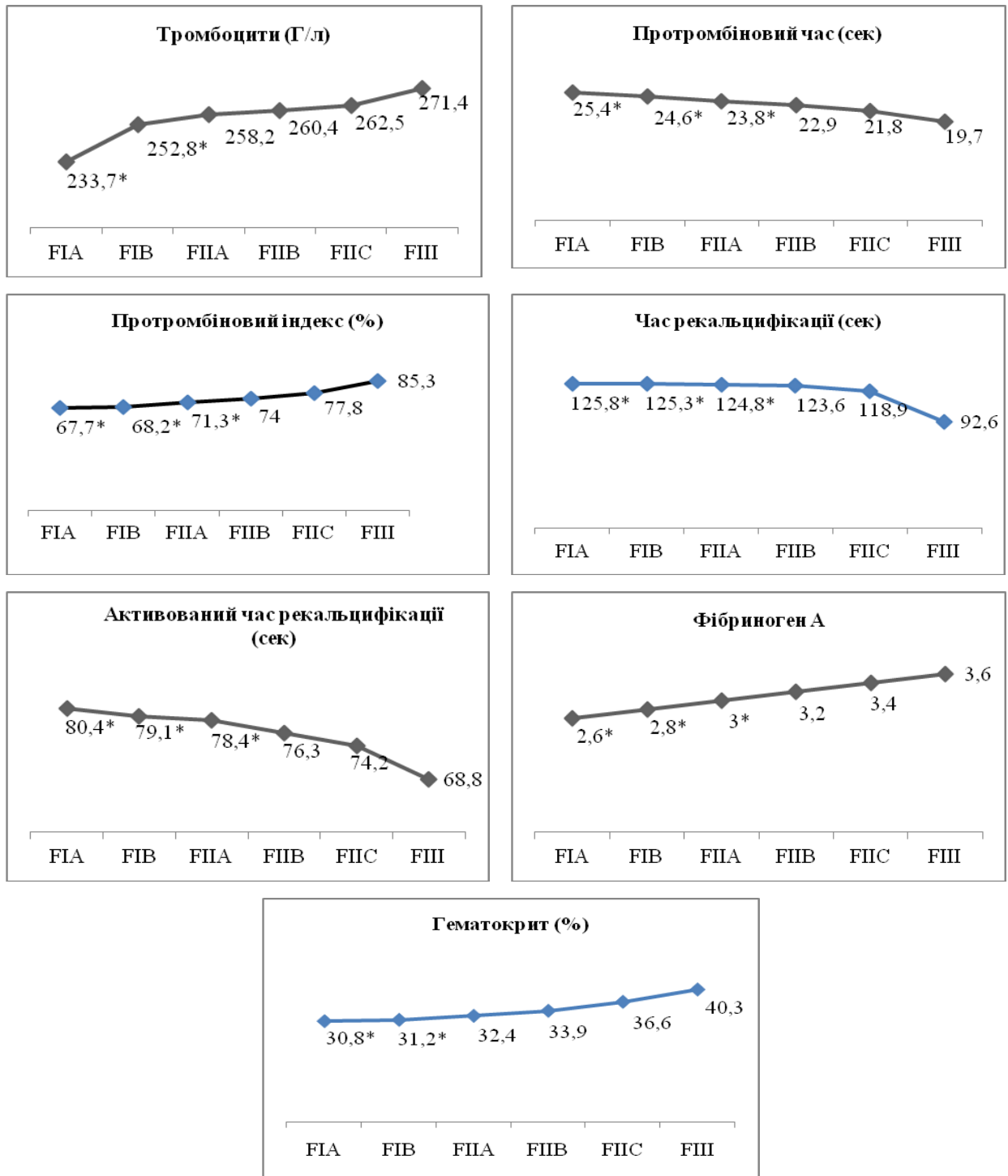


Рис. 4.26 Показники гемостазиограми в дітей, хворих на ускладнену кровотечею виразкову хворобу залежно від активності кровотечі.

Примітка. \* - вірогідно щодо показників при FIIС, FIII (p < 0,05).

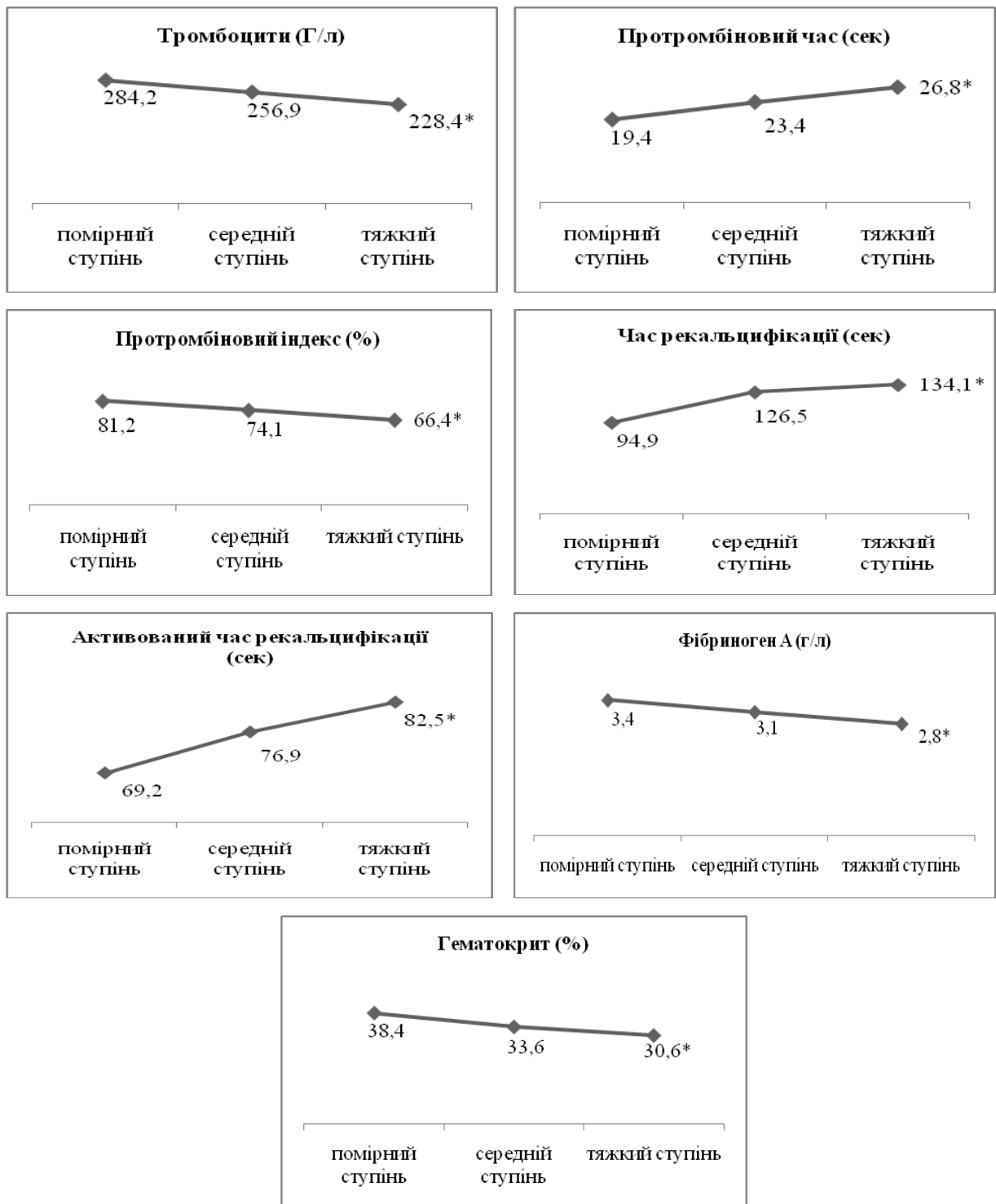


Рис. 4.27 Показники гемостазиограми в дітей, хворих на ускладнену кровотечею виразкову хворобу залежно від тяжкості крововтрати.  
Примітка. \* - вірогідно щодо показників при помірній крововтраті ( $p < 0,05$ ).

Слід зауважити, що при незначній крововтраті гіпокоагуляційні зміни не визначалися. Порушення в гемостазиограмі виявляли лише при середньому

та тяжкому ступені крововтрати, що підтверджується встановленим кореляційним зв'язком між ступенем активації системи згортання та тяжкістю крововтрати ( $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ).

Отже, у дітей, хворих на ускладнену ШКК ВХ, у крові більш виражені гіпокоагуляційні зміни: відзначено вірогідне подовження ЧТ, АЧР, ПЧ при зниженні рівня тромбоцитів, ПІ та фібриногену А, однак подальше динамічне спостереження показало відновлення показників впродовж 3-7 діб постгеморагічного періоду.

Беручи до уваги труднощі оцінки тривалості гіперкоагуляційного періоду, можна вважати, що він продовжується не лише хвилини, а й години, що визначається тяжкістю та швидкістю кровотечі.

Таким чином, проведений аналіз системи гемостазу у хворих на ВХ дітей виявив зміни у пацієнтів із ШКК, вираженість яких залежить від ступеня тяжкості крововтрати, активності кровотечі та виникнення раннього рецидиву. Цей факт дозволив виявити значимість показників системи гемостазу для визначення можливого ризику рецидиву кровотечі та вибору тактики лікування.

#### **4.2.3 Вміст про- та протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові дітей, хворих на виразкову хворобу**

Останнім часом все ширше розглядається теорія імуноульцерогенезу у розвитку ВХ. Внаслідок виникнення запалення СО шлунка та ДПК відбувається порушення цитокінового статусу безпосередньо у вогнищі тканинного ушкодження прилеглої ділянки та на відстані. На сьогодні вважається, що реалізація імунітету при *Helicobacter*-асоційованій ВХ відбувається за Th1-шляхом, проте є й інші дослідження, які виявили експресію генів цитокінів, що секретуються і Th1, і Th2-лімфоцитами. Тому, зацікавленість у дослідженні концентрації про- (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-8) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-1РА) інтерлейкінів при неускладненій ВХ та

ускладненій ШКК, що поставлено за мету у даному підрозділі, пов'язана з ключовим значенням цих інтерлейкінів у розвитку запального процесу та регуляції імунної відповіді.

Аналіз цитокінового профілю у контингенту хворих на ВХ дітей та здорових встановив вірогідне підвищення в сироватці крові концентрації як про-, так і протизапальних інтерлейкінів на початку лікування у дітей основної групи (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Концентрація інтерлейкінів у сироватці крові дітей груп порівняння ( $M \pm m$ )

Інтерлейкіни, пг/мл	Основна група (n=119)	Група порівняння (n=70)	p
ІЛ-1 $\beta$	93,4 $\pm$ 4,2	10,3 $\pm$ 2,6	<0,01
ІЛ-8	107,4 $\pm$ 5,3	11,4 $\pm$ 2,4	<0,01
ІЛ-4	32,2 $\pm$ 2,6	3,6 $\pm$ 2,3	<0,01
ІЛ-1РА	1321 $\pm$ 48,2	382 $\pm$ 13,2	<0,05

Так, концентрація ІЛ-1 $\beta$  в сироватці крові дітей основної групи перевищувала у 9,1 рази ( $p < 0,01$ ), ІЛ-8 – у 9,4 рази ( $p < 0,01$ ), ІЛ-4 – у 8,9 рази ( $p < 0,01$ ), ІЛ-1РА – у 3,4 рази ( $p < 0,05$ ) таку в сироватці крові здорових дітей.

Порівняння вмісту інтерлейкінів у сироватці крові дітей Ік та Ік підгруп теж виявило ряд відмінностей (табл. 4.16). Концентрація ІЛ-1 $\beta$  у хворих із ШКК була у 1,7 рази ( $p < 0,05$ ), а ІЛ-8 – у 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) вища, ніж в дітей, хворих на неускладнену ВХ. Натомість у хворих Ік підгрупи діагностовано нижчі показники вмісту протизапальних інтерлейкінів, порівняно з дітьми Ік підгрупи (ІЛ-4 – у 2,0 рази ( $p < 0,05$ ), ІЛ-1РА – у 1,4 рази ( $p > 0,05$ )).

Таблиця 4.16

Концентрація інтерлейкінів у сироватці крові хворих на виразкову хворобу дітей ( $M \pm m$ )

Інтерлейкіни, пг/мл	Iк підгрупа (n=86)	IIк підгрупа (n=33)	p
ІЛ-1 $\beta$	68,4 $\pm$ 3,3	118,4 $\pm$ 5,1	<0,05
ІЛ-8	84,9 $\pm$ 4,4	129,3 $\pm$ 6,2	<0,05
ІЛ-4	43,1 $\pm$ 3,2	21,3 $\pm$ 2,0	<0,05
ІЛ-1РА	1530 $\pm$ 53,6	1112 $\pm$ 42,8	>0,05

Проте, попри підвищення, в цілому, концентрацій про- та протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові хворих на ВХ дітей, у частини пацієнтів ми не виявили порушень (рис. 4.28).

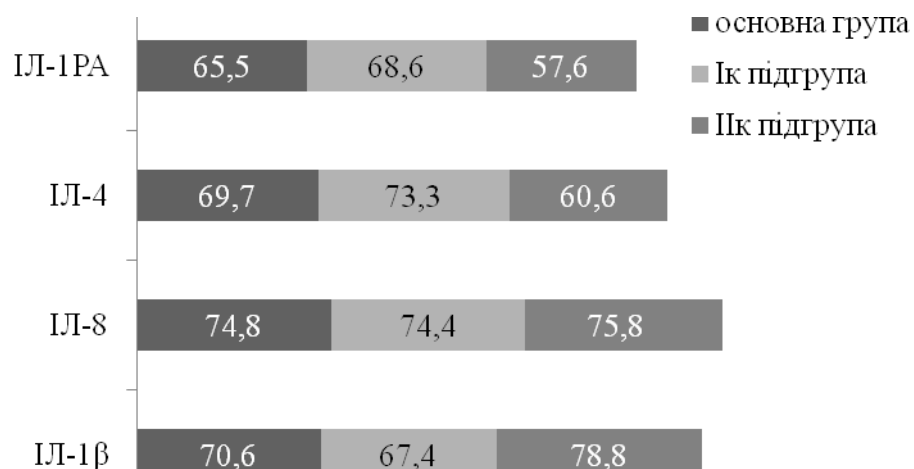


Рис. 4.28 Частота хворих із зміненим інтерлейкіновим профілем (%).

Так, підвищення концентрації ІЛ-1 $\beta$  діагностовано у 70,6 %, ІЛ-8 – у 74,8 %, ІЛ-4 – у 69,7 % та ІЛ-1РА – у 65,5 % пацієнтів. Порівняльний аналіз частоти хворих із змінами концентрації інтерлейкінів показав, що у Iк підгрупі частка дітей із нормальним рівнем прозапальних інтерлейкінів у сироватці крові була дещо більшою (ІЛ-1 $\beta$  -  $t=1,30$ ,  $p>0,05$ , ІЛ-8 -  $t=0,15$ ,

$p > 0,05$ ), а протизапальних – навпаки, меншою (ІЛ-4 -  $t=1,30$ ,  $p > 0,05$ , ІЛ-1РА -  $t=1,11$ ,  $p > 0,05$ ), ніж у пацієнтів Ік підгрупи.

Таку тенденцію частково можна пояснити більш пізнім зверненням за медичною допомогою дітей із неускладненою ВХ, ніж пацієнтів із ШКК, які, в більшості випадків, поступали у відділення в ургентному порядку.

Кореляційний аналіз встановив вірогідні зв'язки між концентрацією інтерлейкінів у сироватці крові дітей, хворих на ВХ, та: характером перебігу захворювання (ІЛ-1 $\beta$  –  $r=0,61$ ,  $p < 0,01$ ; ІЛ-8 –  $r=0,52$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-4 –  $r=0,49$ ,  $p < 0,05$  та ІЛ-1РА –  $r=0,46$ ,  $p < 0,05$ ), вираженістю запальних змін (ІЛ-1 $\beta$  –  $r=0,63$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-8 –  $r=0,71$ ,  $p < 0,01$ ; ІЛ-4 –  $r=0,46$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-1РА –  $r=0,43$ ,  $p < 0,05$ ) та активністю запалення (ІЛ-1 $\beta$  –  $r=0,74$ ,  $p < 0,01$ ; ІЛ-8 –  $r=0,72$ ,  $p < 0,01$ ; ІЛ-4 –  $r=0,51$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-1РА –  $r=0,48$ ,  $p < 0,05$ ).

Тому, доцільним було проведення порівняльного аналізу концентрації інтерлейкінів у дітей, хворих на ВХ, залежно від наявності ШКК та з урахуванням клінічно-параклінічних особливостей, встановлених у попередніх підрозділах.

Вивчено концентрації інтерлейкінів у дітей обох клінічних підгруп залежно від тривалості захворювання. Встановлено, що як у Ік підгрупі, так і у Ік підгрупі, вірогідно вищі показники діагностували при тривалості захворювання менше 1 року, порівняно з показниками в дітей із виразковим анамнезом більше трьох років. Причому, в дітей Ік підгрупи концентрація прозапальних інтерлейкінів була вірогідно вищою у всіх періодах спостереження, на відміну від дітей Ік підгрупи, натомість прозапальних інтерлейкінів істотно не вирізнялась (рис. 4.29).

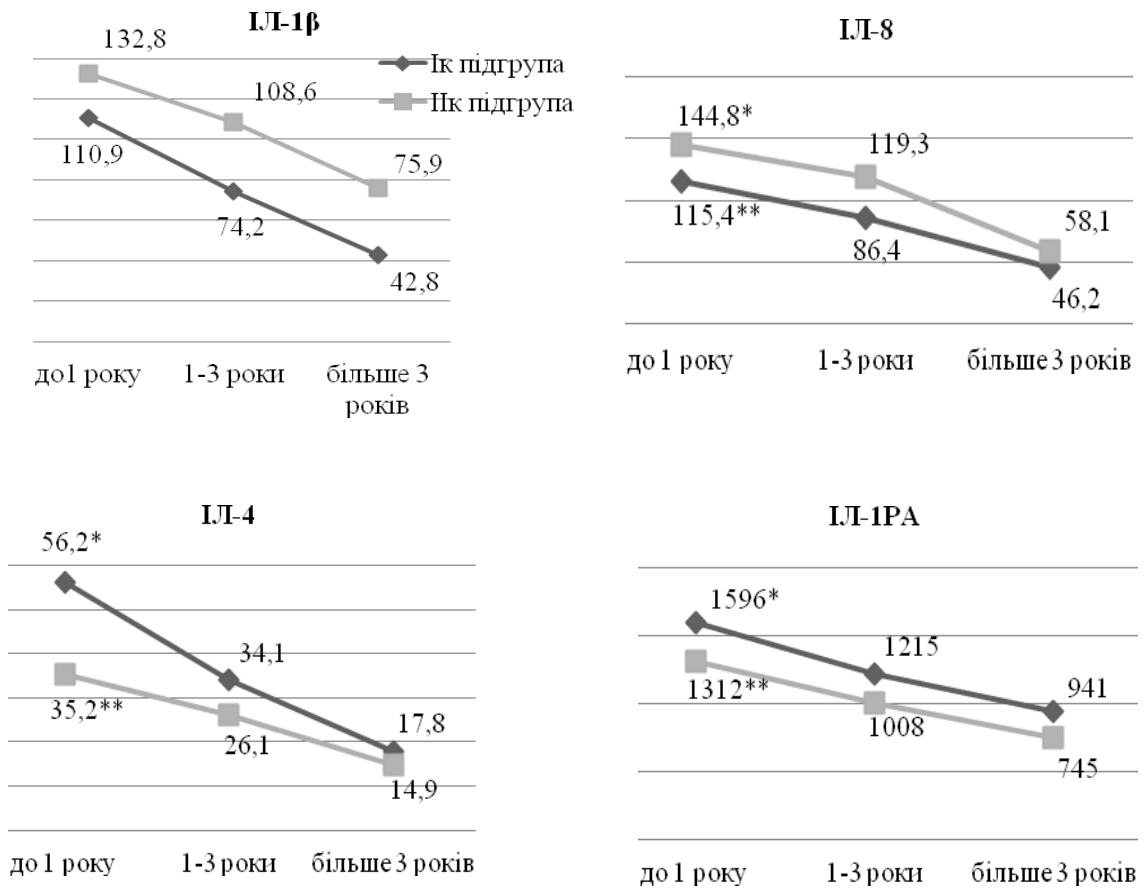


Рис. 4.29 Концентрація інтерлейкінів у сироватці крові дітей клінічних підгруп спостереження залежно від тривалості виразкового анамнезу (пг/мл). Примітки: \* - вірогідно щодо показника з тривалістю анамнезу більше 3 років та до відповідного показника Ік підгрупи ( $p < 0,05$ ); \*\* - вірогідно щодо показника з тривалістю анамнезу більше 3 років ( $p < 0,05$ ).

Встановлені обернені кореляційні зв'язки між тривалістю анамнезу захворювання та концентрацією інтерлейкінів у сироватці крові хворих, що можна пояснити поступовим зниженням імунної відповіді на дію верифікаційних факторів (Ік підгрупа: ІЛ-1 $\beta$  -  $r = -0,54$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-8 -  $r = -0,56$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-4 -  $r = -0,49$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r = -0,48$ ,  $p < 0,05$ ; Пк підгрупа: ІЛ-1 $\beta$  -  $r = -0,62$ ,  $p < 0,01$ ; ІЛ-8 -  $r = -0,60$ ,  $p < 0,01$ ; ІЛ-4 -  $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r = -0,48$ ,  $p < 0,05$ ).



Варто також зазначити, що в дітей Ік підгрупи за умов виникнення повторної кровотечі концентрації інтерлейкінів були вірогідно нижчими, порівняно з такими в дітей із кровотечею, що виникла вперше.

Даний факт підтверджується встановленими кореляційними зв'язками між кількістю рецидивів ШКК та рівнем інтерлейкінів (ІЛ-1 $\beta$  –  $r=-0,54$ ,  $p<0,05$  ІЛ-8 –  $r=-0,49$   $p<0,05$ ; ІЛ-4 –  $r=-0,43$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-1РА –  $r=-0,44$ ,  $p<0,05$ ).

Вірогідної різниці у показниках рівня інтерлейкінів між клінічними підгрупами залежно від наявності *H. pylori* нами не встановлено ( $p>0,05$ ). При цьому в обох клінічних підгрупах вірогідно вищі показники діагностовано за наявності в дитини гелікобактер-асоційованої ВХ.

У зв'язку з чим, нами проаналізовано кореляційні зв'язки між гелікобактеріозом та концентрацією як про-, так і протизапальних інтерлейкінів (Ік підгрупа: ІЛ-1 $\beta$  -  $r=0,56$ ,  $p<0,01$ ; ІЛ-8 -  $r=0,63$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-4 -  $r=0,36$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ; Ік підгрупа: ІЛ-1 $\beta$  -  $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-8 -  $r=0,64$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-4 -  $r=0,38$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ).

Визначення концентрації інтерлейкінів у сироватці крові дітей Ік та Ік підгруп залежно від розміру виразкового дефекту не виявила статистичних відмінностей ( $p>0,05$ ).

В обох підгрупах дітей найнижчі показники відзначали за наявності виразки малого розміру, найвищі – середнього та великого (табл. 4.17).

Незважаючи на це, міжгруповий аналіз виявив вірогідно вищі показники прозапальних та нижчі протизапальних інтерлейкінів у дітей із ШКК, на відміну від пацієнтів із неускладненою ВХ, відповідно до розміру виразки.

Отже, вміст прозапальних та протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові дітей незалежно від наявності ШКК збільшувався пропорційно розміру виразки (Ік підгрупа: ІЛ-1 $\beta$  -  $r=0,72$ ,  $p<0,01$ ; ІЛ-8 -  $r=0,64$ ,  $p<0,01$ ; ІЛ-4 -  $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ; Ік підгрупа: ІЛ-1 $\beta$  -  $r=0,73$ ,  $p<0,01$ ; ІЛ-8 -  $r=0,71$ ,  $p<0,01$ ; ІЛ-4 -  $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r=0,52$ ,  $p<0,05$  ).

Таблиця 4.17

Вміст інтерлейкінів у дітей основної групи залежно від розміру виразкового дефекту ( $M \pm m$ )

	Розмір виразки	ІЛ-1 $\beta$	ІЛ-8	ІЛ-4	ІЛ-1РА
Ік підгрупа (n=86)	малий	39,7 $\pm$ 4,4	64,6 $\pm$ 7,0	21,9 $\pm$ 4,5	1198 $\pm$ 85,2
	середній	73,2 $\pm$ 4,5	85,9 $\pm$ 5,2	48,2 $\pm$ 4,1	1547 $\pm$ 74,6
	великий	92,3 $\pm$ 1,0	104,2 $\pm$ 1,0	59,2 $\pm$ 1,0	1845 $\pm$ 1,0
Ік підгрупа (n=33)	малий	84,2 $\pm$ 6,8	106,4 $\pm$ 8,3	13,9 $\pm$ 2,0	895 $\pm$ 56,3
	середній	129,6 $\pm$ 6,4	132,6 $\pm$ 8,2	21,2 $\pm$ 2,1	1115 $\pm$ 62,1
	великий	141,4 $\pm$ 2,1	148,9 $\pm$ 2,1	28,8 $\pm$ 2,1	1326 $\pm$ 10,0
p		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Таку ж закономірність було встановлено у хворих щодо активності запалення СО шлунка та ДПК. Так, у дітей обох клінічних груп вірогідно вищі показники концентрації інтерлейкінів реєстрували при III ступені активності запалення СО, нижчі – при I ступені, причому ця різниця виразніша в дітей із ШКК щодо хворих із неускладненою ВХ (рис. 4.30).

З огляду на отримані дані, встановлені прямі вірогідні кореляційні зв'язки між ступенем активності запалення та концентрацією інтерлейкінів у сироватці крові (Ік підгрупа: ІЛ-1 $\beta$  -  $r=0,43$ ,  $p<0,01$ ; ІЛ-8 -  $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-4 -  $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ; Ік підгрупа: ІЛ-1 $\beta$  -  $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-8 -  $r=0,56$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-4 -  $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ).

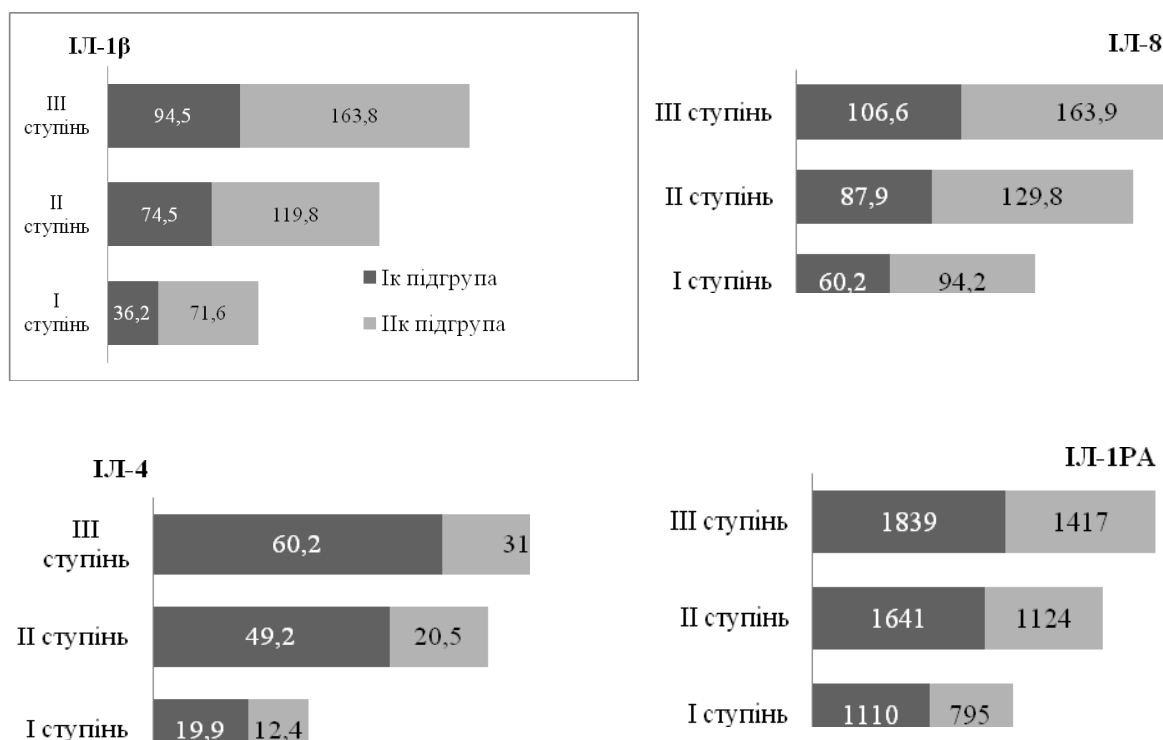


Рис. 4.30 Концентрація інтерлейкінів у сироватці крові (пг/мл).

Примітка. Вірогідність різниці між клінічними підгрупами ( $p < 0,05$ ) та між ступенями активності запалення в кожній клінічній підгрупі ( $p < 0,05$ ).

Встановлено (рис. 4.31), що в дітей із активною кровотоцею рівень прозапальних інтерлейкінів вірогідно вищий, ніж у пацієнтів із стабільним гемостазом ( $p < 0,05$ ). Попри даний факт, концентрація протизапальних інтерлейкінів у них на момент поступлення вірогідно нижча ( $p < 0,05$ ).

Встановлені вірогідні прямі кореляційні зв'язки між активністю кровотоці та концентрацією прозапальних інтерлейкінів у сироватці крові (IL-1β –  $r = 0,57$ ,  $p < 0,05$ ; IL-8 –  $r = 0,59$ ,  $p < 0,05$ ) та зворотні з концентрацією протизапальних інтерлейкінів (IL-4 –  $r = -0,46$ ,  $p < 0,05$ ; IL-1RA –  $r = -0,43$ ,  $p < 0,05$ ), підтвердили отримані нами дані.

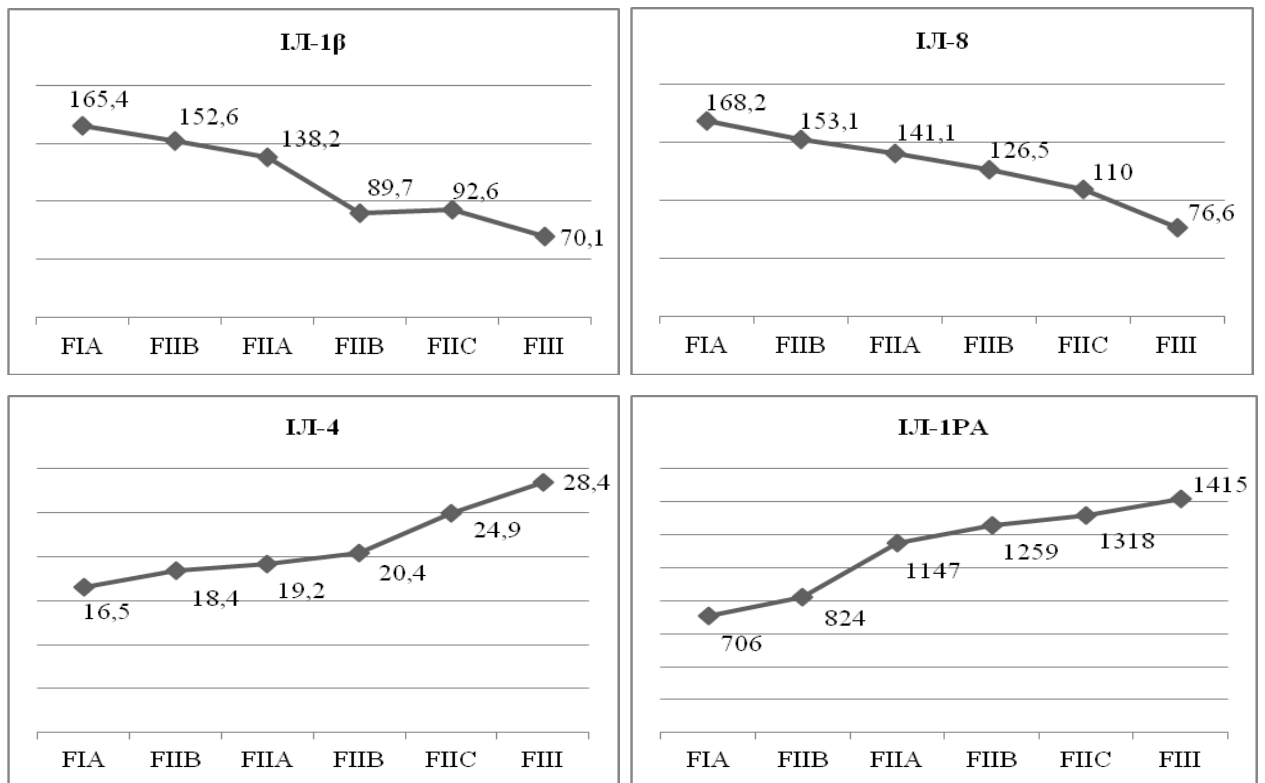


Рис. 4.31 Концентрація інтерлейкінів у дітей залежно від активності кровотечі (пг/мл).

Вміст інтерлейкінів у дітей із ШКК різнився залежно від ступеня крововтрати. Істотні зміни інтерлейкінового гомеостазу виявляли в пацієнтів із середнім та тяжким ступенем крововтрати (рис. 4.32). Варто зазначити, що за наявності I ступеня вірогідних відмінностей у концентрації інтерлейкінів від таких у дітей Ік підгрупи нами не встановлено.

Також виявлено вірогідні прямі кореляційні зв'язки між ступенем крововтрати та концентрацією інтерлейкінів у дітей із ШКК (ІЛ-1 $\beta$  –  $r=0,65$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-8 –  $r=0,62$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-4 –  $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-1РА –  $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ).

Крім того, у переважної більшості дітей із ШКК в динаміці розвитку захворювання спостерігали зниження вмісту прозапальних та зростання концентрації протизапальних інтерлейкінів ( $t=2,43$ ,  $p<0,05$ ). Однак, у 7 (14,6 %) дітей Ік підгрупи ми спостерігали збереження високого рівня прозапальних інтерлейкінів у фазі рубцювання виразки (або загоєння післяопераційної рани), що можна розцінювати як несприятливий

прогностичний критерій рецидиву захворювання та виникнення рецидиву кровотечі.

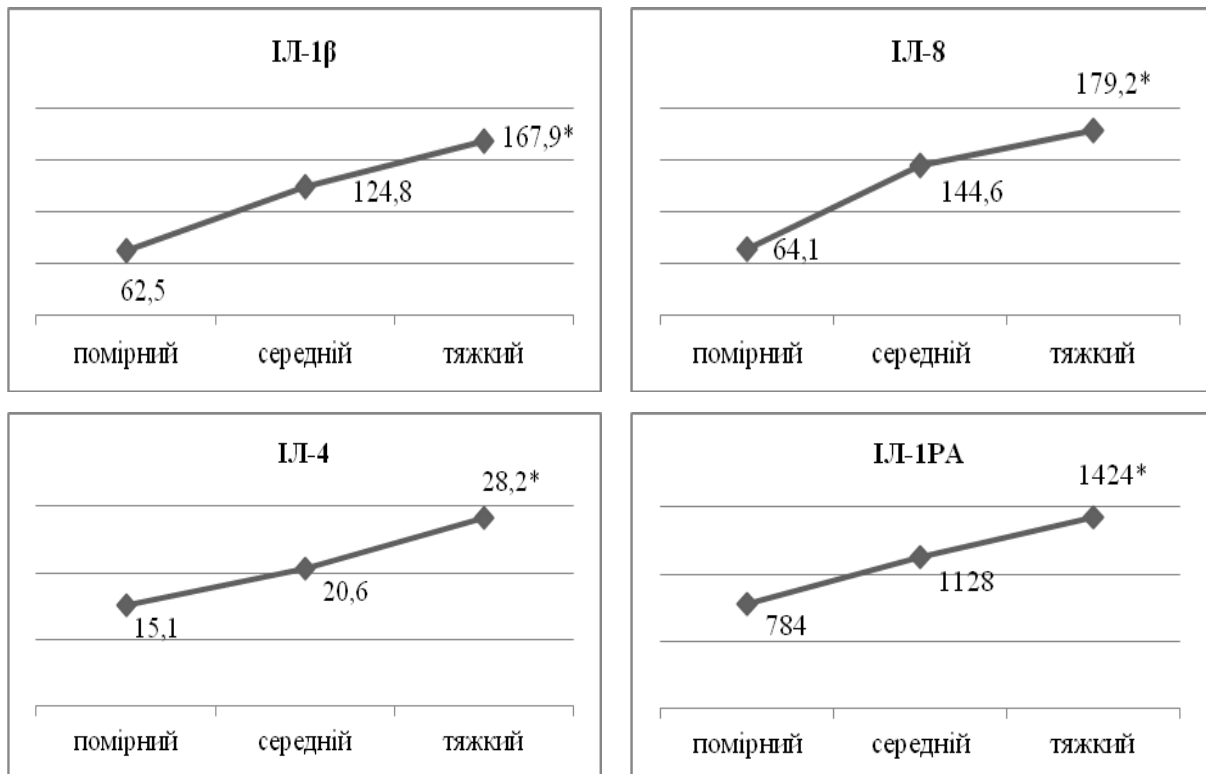


Рис. 4.32 Концентрація інтерлейкінів у дітей, хворих на ускладнену кровотечею виразкову хворобу, залежно від ступеня тяжкості крововтрати (пг/мл).

Примітка. \* - вірогідно щодо показників при помірному та середньому ступені тяжкості крововтрати ( $p < 0,05$ ).

Отже, порівняльний аналіз інтерлейкінового гомеостазу у сироватці крові дітей, хворих на ВХ, залежно від наявності ШКК показав, що в більшості дітей обох клінічних підгруп спостерігаються зміни у концентрації як про-, так і протизапальних інтерлейкінів, проте більш виразніші порушення спостерігаються в дітей із ШКК, особливо з боку прозапальних інтерлейкінів, що свідчить про сильнішу активацію запального процесу у слизовій оболонці шлунка та ДПК, а також підтверджують патогенетичну роль прозапальних інтерлейкінів у механізмі прогресування імунних

порушень, підтримці запального процесу у вогнищі ураження та підвищенні цитотоксичної активності клітин. Причому показники прозапальних інтерлейкінів можуть слугувати в якості критерію гострої фази захворювання та тяжкості перебігу з розвитком ШКК, тоді як протизапальні – в якості критерію тривалості та розршення запального процесу.

#### **4.2.4 Показники метаболітів монооксиду нітрогену в плазмі крові дітей, хворих на виразкову хворобу**

Відомо, що регуляція більшості функцій у тканинах та клітинах організму здійснюється за участі сигнальних молекул, представником нового класу яких є монооксид нітрогену (NO). Дана молекула бере участь у процесах запалення, регулює мікроциркуляцію у СО, має інгібуючу дію на продукцію парієнтальними клітинами шлунка соляної кислоти тощо.

Тому, саме вивченню можливих ефектів впливу NO на виникнення ВХ та ШКК при ВХ у дітей присвячено даний підрозділ.

У зв'язку з відсутністю референтних значень метаболітів монооксиду нітрогену (mNO) у сироватці крові дітей, першочерговою необхідністю було визначення концентрації mNO у осіб групи порівняння. Так, встановлено, що середній вміст mNO у сироватці крові здорових дітей становив  $(9,61 \pm 0,16)$  мкмоль/л.

Співставлення концентрації mNO в основній групі та групі порівняння виявило вірогідно вищі значення у хворих на ВХ дітей ( $(18,26 \pm 0,15)$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ , рис. 4.33).

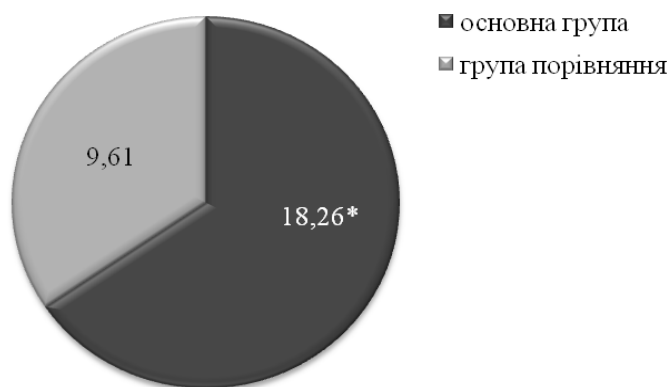


Рис. 4.33 Концентрація метаболітів монооксиду нітрогену в сироватці крові здорових та хворих на виразкову хворобу дітей (мкмоль/л).

Примітка. \* - вірогідно щодо дітей групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Визначено концентрацію мNO у хворих клінічних підгруп спостереження (рис. 4.34). Так, за наявності ШКК концентрація мNO підвищувалася в середньому до  $(22,71 \pm 0,14)$  мкмоль/л, що вірогідно вище як за показник у здорових дітей ( $p < 0,05$ ), так і за показник у хворих на неускладнену ВХ ( $(13,81 \pm 0,16)$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ).

Визначено рівень мNO залежно від тривалості виразкового анамнезу (рис. 4.35). Найвищі показники мNO спостерігаються в дітей із анамнезом до року з вірогідним їх зниженням у хворих із анамнезом від 1 до 3 років та більше трьох років ( $p < 0,05$ ). Причому, в дітей із ШКК, концентрація мNO у всіх анамнестичних періодах вірогідно вища, ніж у дітей із неускладненим перебігом ВХ ( $p < 0,05$ ).

Виявлено кореляційний зв'язок між тривалістю виразкового анамнезу та концентрацією мNO у сироватці крові хворих на ВХ дітей ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,05$ ).

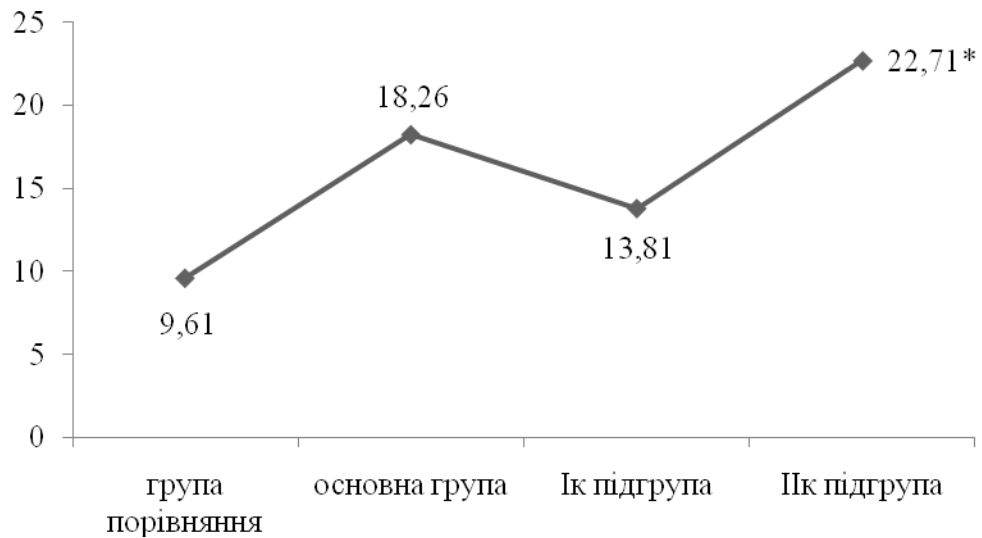


Рис. 4.34 Концентрація метаболітів монооксиду нітрогену в сироватці крові дітей (мкмоль/мл).

Примітка. \* - вірогідно щодо показника в решта групах ( $p < 0,05$ ).

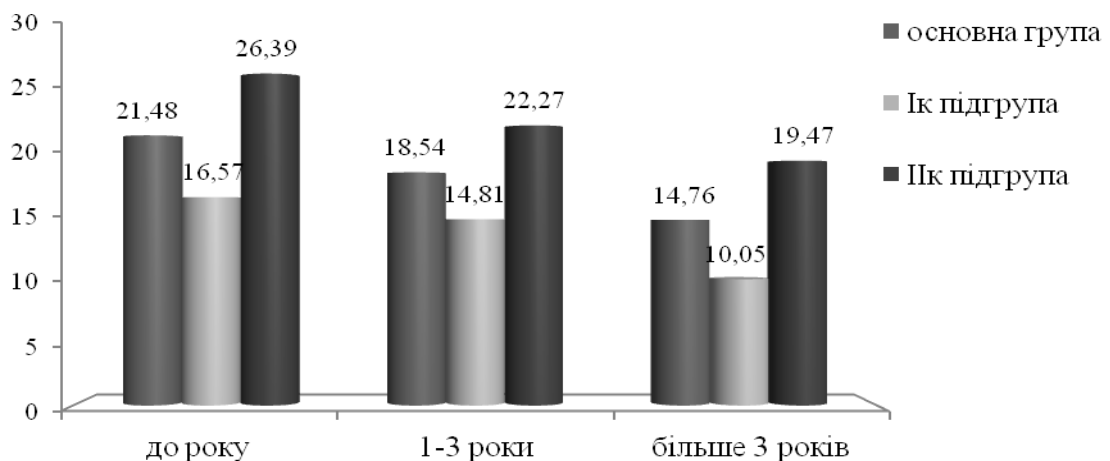


Рис. 4.35 Концентрація метаболітів монооксиду нітрогену у сироватці крові дітей, хворих на виразкову хворобу, залежно від тривалості виразкового анамнезу (мкмоль/л).

Встановлено різницю між показниками концентрації мНО у хворих на *H.pylori*-неасоційовану ВХ та *H.pylori*-асоційовану ВХ з вірогідно вищим значенням у останніх ((12,41±0,15) мкмоль/л проти (24,11±0,12) мкмоль/л,  $p < 0,01$ , рис. 4.36).



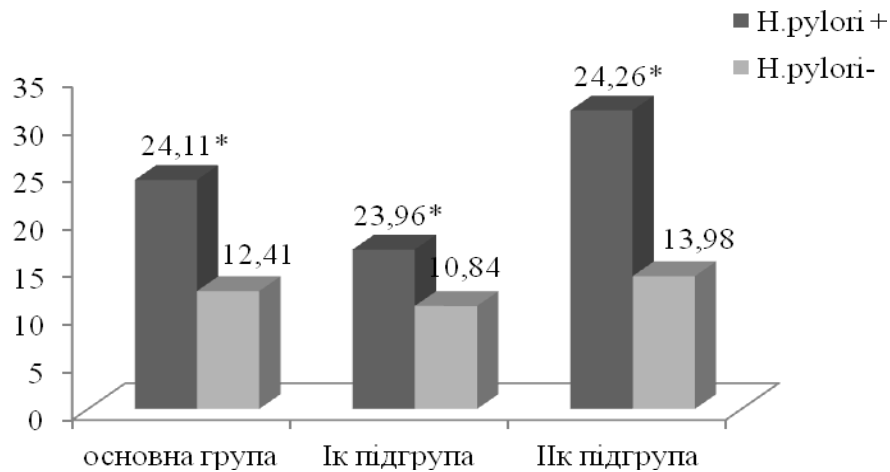


Рис. 4.36 Концентрація метаболітів монооксиду нітрогену у сироватці крові хворих залежно від наявності *H. pylori* (мкмоль/мл).

Примітка. \* - вірогідно щодо показника дітей, хворих на *H. pylori*-неасоційовану ВХ ( $p < 0,05$ ).

Причому за відсутності суттєвої міжгрупової різниці у концентрації мNO в дітей Iк та IIк підгруп ( $p > 0,05$ ), вірогідно нижчі показники виявляли як у хворих на неускладнену ВХ, так і у хворих із ШКК, за відсутності гелікобактерної інфекції (Iк підгрупа:  $(10,84 \pm 0,14)$  мкмоль/л проти  $(16,78 \pm 0,13)$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ; IIк підгрупа:  $(13,98 \pm 0,15)$  мкмоль/л проти  $(31,44 \pm 0,14)$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ).

Встановлено кореляційний зв'язок між показниками мNO в сироватці крові дітей із ШКК та ступенем засівання *H. pylori* ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,05$ ).

Виявлена різниця концентрації показників продукції мNO у дітей, хворих на ВХ, в тому числі й з ШКК, залежно від інфікування *H. pylori* зумовлена рядом факторів, серед яких певне значення має збільшення активності індукцибельної NOS при бактеріальному інфікуванні у зв'язку з включенням активних макрофагів у вогнище запалення, що призводить до підвищення рівня мNO.

Не встановлено вірогідної різниці між рівнем мNO у сироватці крові залежно від топографічного розташування виразки, хоча незначно вищі

показники діагностовано при локалізації у ДПК (Ік підгрупа:  $(13,80 \pm 0,11)$  мкмоль/л проти  $(14,02 \pm 0,14)$  мкмоль/л,  $p > 0,05$ ; Ік підгрупа:  $(22,60 \pm 0,12)$  мкмоль/л проти  $(22,78 \pm 0,14)$  мкмоль/л,  $p > 0,05$ , рис. 4.37).

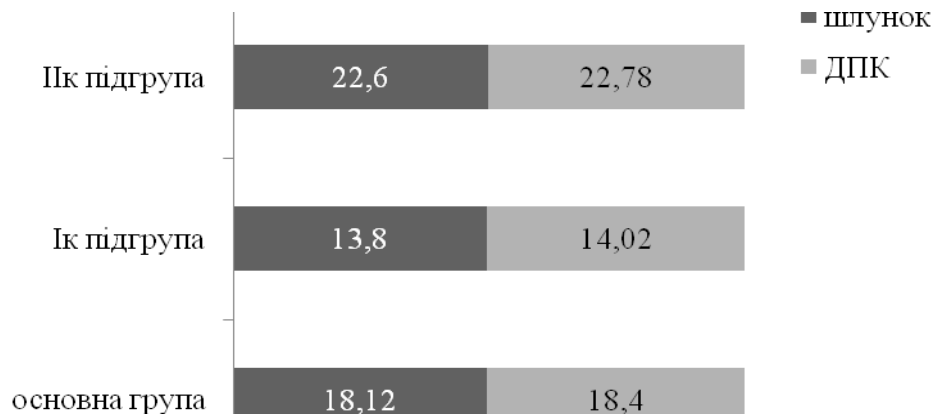


Рис. 4.37 Концентрація метаболітів монооксиду нітрогену в сироватці крові хворих залежно від локалізації виразки (мкмоль/мл).

З даних, отриманих в процесі дослідження було встановлено, що ШКК у дітей, хворих на ВХ, вірогідно частіше трапляються при локалізації процесу в цибулині ДПК. Тому, проаналізовано рівень мНО у сироватці крові дітей Ік підгрупи залежно від даної ознаки (рис. 4.38).

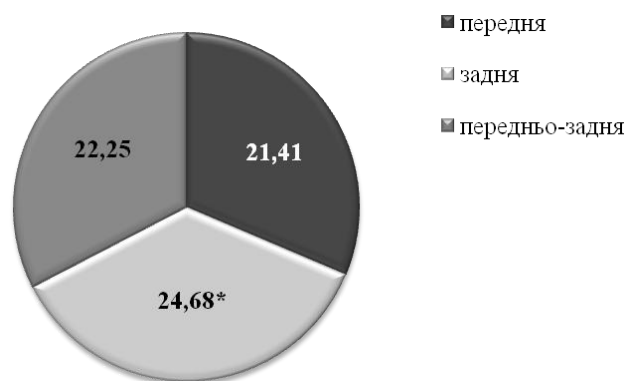


Рис. 4.38 Концентрація метаболітів монооксиду нітрогену у сироватці крові дітей Ік підгрупи (мкмоль/мл).

Примітка. \* - вірогідно щодо показника при локалізації виразки по передній стінці цибулини ДПК ( $p < 0,05$ ).

Слід зауважити, що в дітей із ШКК при локалізації виразки по задній стінці цибулини ДПК виявляли вірогідно вищу концентрацію мNO у сироватці крові, порівняно з відповідним показником при локалізації по передній стінці цибулини ДПК ((24,68±0,15) мкмоль/л проти (21,41±0,14) мкмоль/л,  $p<0,05$ ).

Встановлено залежність концентрації мNO від розміру виразкового дефекту (рис. 4.39). Так, чим більша виразка за розмірами, тим нижча концентрація мNO у сироватці крові ( $r=-0,67$ ,  $p>0,05$ ). Представлена кореляція спостерігається у дітей обох клінічних підгруп. Отримані результати можна пояснити наявністю у структурних елементах шлунка та ДПК індукованої NO-синтази, при деструкції яких знижується кількість NO-синтазпродукуючих епітеліоцитів, що призводить до зменшення продукції мNO.

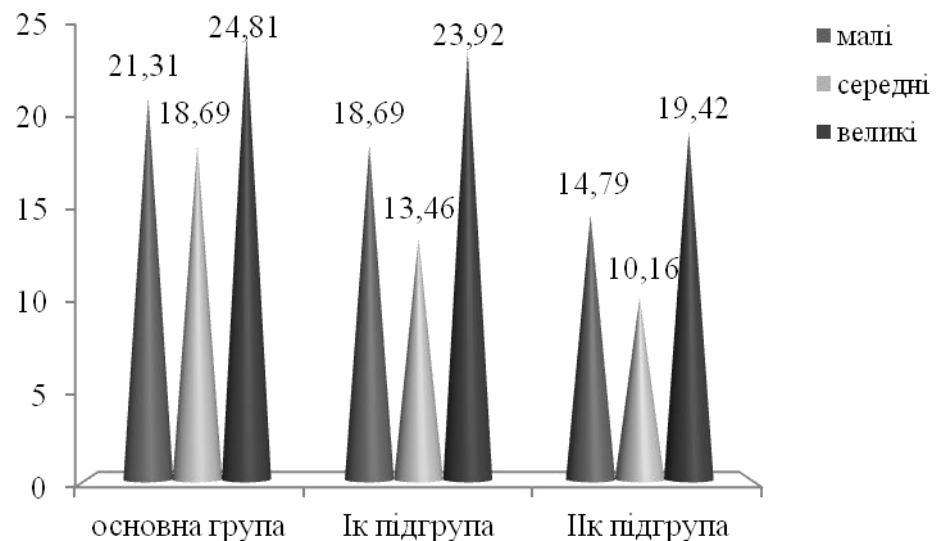


Рис.4.39 Концентрація метаболітів монооксиду нітрогену в сироватці крові хворих дітей залежно від розміру виразки (мкмоль/л).

У хворих обох клінічних підгруп із III ступенем активності запалення СО визначалися вірогідно вищі показники мNO у сироватці крові, ніж із I та II ступенем (рис. 4.40). Причому ці зміни виразніші у пацієнтів із ШКК ( $p<0,05$ ).

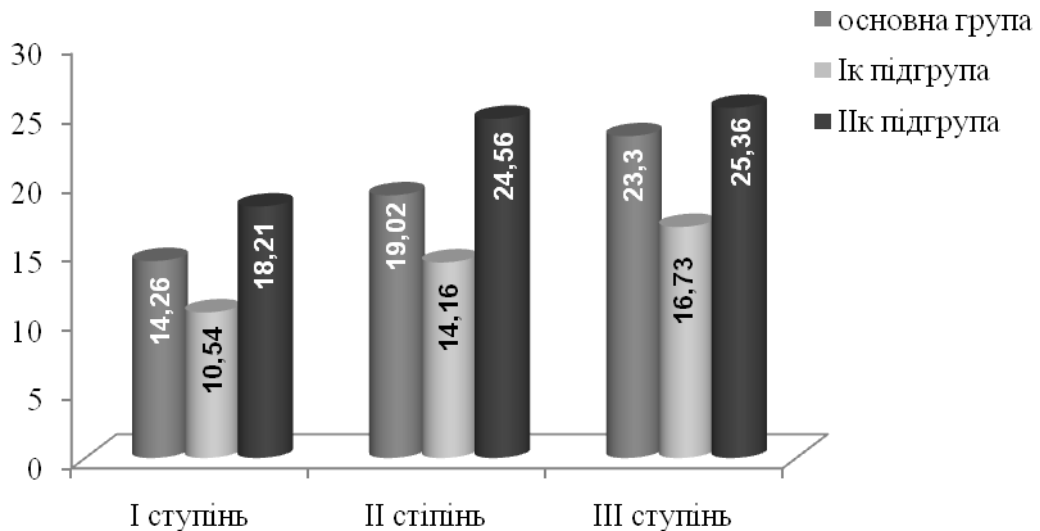


Рис. 4.40 Концентрація метаболітів монооксиду нітрогену в сироватці крові хворих залежно від ступеня активності запалення слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки (мкмоль/л).

Внаслідок цього, встановлено прямий кореляційний зв'язок між ступенем активності запалення СО та концентрацією мNO у сироватці крові хворих на ВХ дітей (основна група -  $r=0,56$ ,  $p<0,05$ ; Ік підгрупа –  $r=0,48$ ,  $p<0,05$ , ІІк підгрупа –  $r=0,62$ ,  $p<0,01$ ).

Враховуючи те, що NO бере участь у регуляції шлункової секреції та моторики ШКТ, тому важливим було визначити концентрацію мNO у сироватці крові хворих залежно від стану кислотопродукувальної функції шлунка та наявного дуоденогастрального рефлюксу (ДГР).

За результатами досліджень у хворих на ВХ в цілому та Ік і ІІк підгруп із гіперацидністю реєстрували вірогідно вищу концентрацію мNO ( $p<0,05$ ) з переважанням значень у дітей із ШКК (рис. 4.41).

Отримані дані підтверджують результати, представлені у попередніх підрозділах щодо вірогідно вищої частоти в дітей із ШКК гіперацидних виразок.

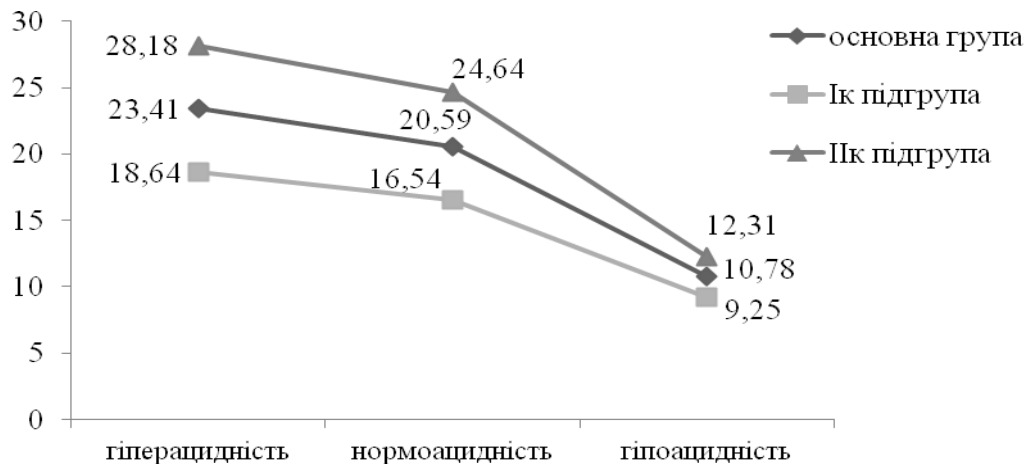


Рис. 4.41 Концентрація метаболітів монооксиду нітрогену в сироватці крові хворих дітей залежно від стану кислотопродукувальної функції шлунка (мкмоль/л).

Крім того, встановлено кореляційні зв'язки між гіперацидною ВХ та концентрацією  $mNO$  (основна група:  $r=0,59$ ,  $p<0,05$ , Ік підгрупа:  $r=0,52$ ,  $p<0,05$ , Ікк підгрупа:  $r=0,64$ ,  $p<0,01$ ), причому найсильніший він у підгрупі дітей із ШКК.

За наявності ДГР у хворої дитини концентрація  $mNO$  вірогідно підвищується, що підтверджується даними, зображеними на рис. 4.42.

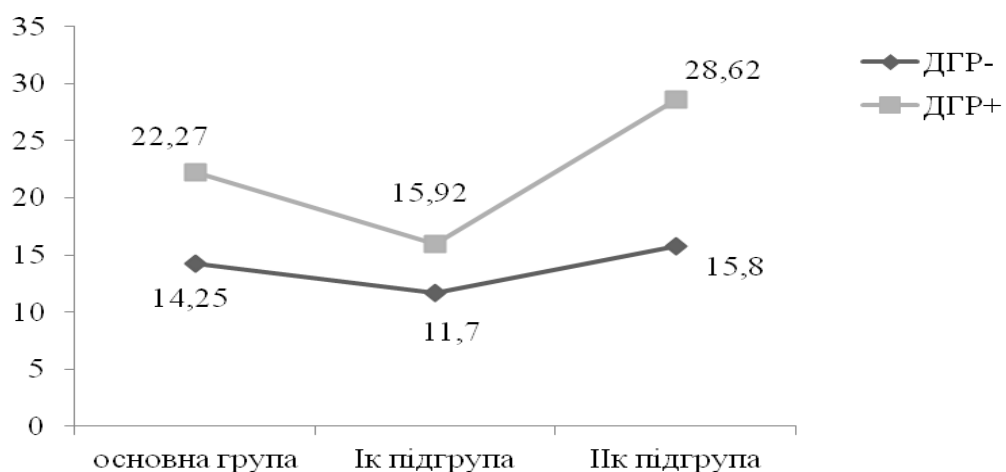


Рис. 4.42 Концентрація метаболітів монооксиду нітрогену в сироватці крові хворих дітей залежно від наявності дуоденогастрального рефлюксу (мкмоль/л).

Наявність ДГР прямо пропорційна концентрації mNO у сироватці крові хворої на ВХ дитини (основна група:  $r=0,47$ ,  $p<0,05$ , Iк підгрупа:  $r=0,43$ ,  $p<0,05$ , IIк підгрупа:  $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ).

Проведено аналіз концентрації mNO у сироватці крові хворих із ШКК при ВХ залежно від доби спостереження. Відзначено зростання у переважній більшості хворих концентрації mNO на 1-у добу після виникнення ШКК та поступове зниження на 7-у добу (табл. 4.18). У 3 пацієнтів на 7-у добу після виникнення ШКК не спостерігали істотного зниження концентрації mNO ( $p>0,05$ ). Це були діти з раннім рецидивом кровотечі з виразки гастродуоденальної ділянки.

Таблиця 4.18

Концентрація метаболітів монооксиду нітрогену в сироватці крові дітей, хворих на ускладнену кровотечею виразкову хворобу ( $M\pm m$ )

Діти з ШКК при ВХ (n=33)	Доба спостереження після кровотечі		
	1 доба	3 доба	7 доба
	22,71±0,14	19,24±0,12	16,26±0,13
	мкмоль/л	мкмоль/л	мкмоль/л*

Примітка. \* - вірогідно щодо концентрації метаболітів монооксиду нітрогену в дітей із кровотечею на 1-у та 3-тю доби ( $p<0,05$ ).

Виявлено різницю у концентрації mNO у сироватці крові дітей із ШКК залежно від активності кровотечі за J. Forrest (1974). Найвищі показники діагностовано в дітей із FIA ((33,85±0,12) мкмоль/л), FIB ((30,38±0,11) мкмоль/л) та FIIA ((25,1±0,12) мкмоль/л), дещо нижчі у осіб із FIIB ((20,60±0,13) мкмоль/л). Вірогідно нижчий рівень mNO у сироватці крові виявлено в дітей із FIIC ((15,26±0,14) мкмоль/л) та FIID ((11,17±0,15) мкмоль/л), рисунок 4.43.

Встановлено позитивний вірогідний кореляційний зв'язок між концентрацією mNO у сироватці крові дітей із ШКК та активністю кровотечі ( $r=0,86$ ,  $p<0,01$ ).

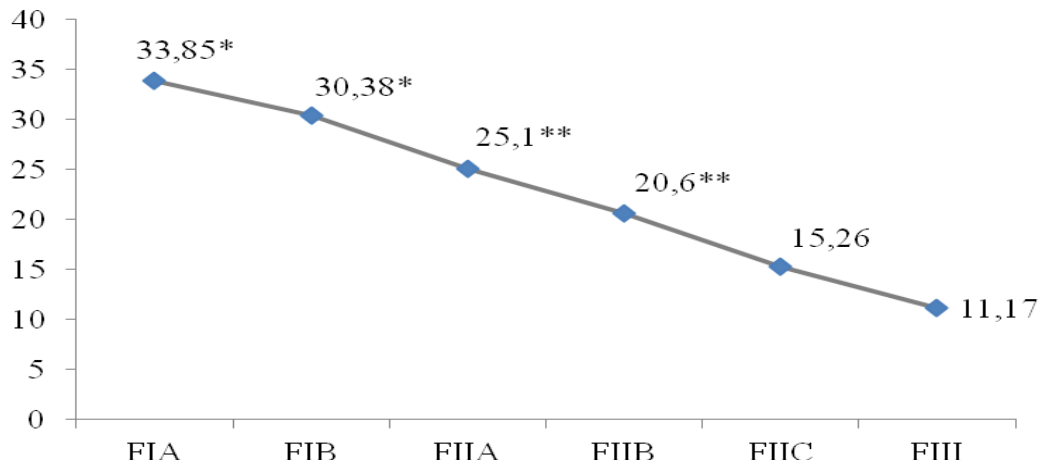


Рис. 4.43 Концентрація метаболітів монооксиду нітрогену у сироватці крові хворих дітей залежно від активності кровотечі (мкмоль/л).

Примітки: \* - вірогідно щодо показників при нестійкому та стійкому гемостазі ( $p < 0,05$ ); \*\* - вірогідно щодо показників при стійкому гемостазі ( $p < 0,05$ ).

Отримані дані щодо концентрації мNO у сироватці крові хворих із ШКК залежно від ступеня тяжкості крововтрати (рис. 4.44).

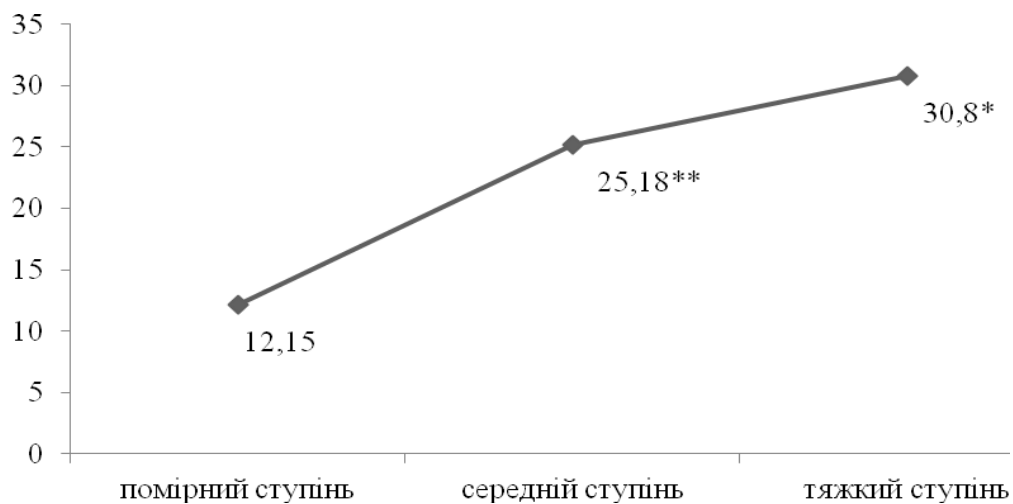


Рис. 4.44 Концентрація метаболітів монооксиду нітрогену у сироватці крові хворих дітей залежно від ступеня крововтрати (мкмоль/л).

Примітки: \* - вірогідно щодо показника при середньому та помірному ступенях крововтрати ( $p < 0,05$ ); \*\* - вірогідно щодо показника при помірному ступені крововтрати ( $p < 0,05$ ).

Варто зазначити, що вірогідно вища концентрація мНО визначалася у хворих із тяжким ступенем крововтрати, натомість при помірній крововтраті показник мНО незначно підвищувався. Встановлено, що рівень мНО прямо пропорційний тяжкості крововтрати у хворої на ВХ дитини ( $r=0,68$ ,  $p<0,01$ ).

Таким чином, у дітей із ШКК при ВХ спостерігається істотне підвищення концентрації мНО у сироватці крові порівняно з дітьми, хворими на неускладнену виразкову хворобу, та здоровими, що залежить від терміну спостереження, наявності гелікобактерної інфекції, локалізації та розмірів виразки, ступеня активності запалення, активності кровотечі, тяжкості крововтрати, кислотопродукувальної функції шлунка, наявності ДГР. Тривале збереження високої концентрації мНО у сироватці крові хворих із ШКК підвищує ризик розвитку її рецидиву.

#### **4.2.5 Генетичні закономірності прогнозування шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу**

Вагома роль у формуванні відповіді організму на вплив патогенного фактору при ВХ відводиться імунній системі, в реалізації дії якої та координації імунологічних реакцій особливе значення приділяється інтерлейкінам, які забезпечуючи взаємозв'язок між клітинами імунної, фагоцитарної систем та гемостазом, призводять до регенерації тканин та утворення рубця [75]. Порушення балансу прозапальних та протизапальних інтерлейкінів, визначає клінічний поліморфізм захворювання, його наслідки та ефективність проведеного лікування, регуляція якого зумовлена їх генетичним поліморфізмом [273]. Незважаючи на те, що все більша кількість проведених досліджень доводять роль цитокінів у регуляції судинно-тромбоцитарного гемостазу та процесу згортання крові, мало вивченими залишаються питання впливу алельного поліморфізму генів цитокінів на гемостаз при ШКК виразкового генезу. Існує думка, що підвищена концентрація ІЛ- $1\beta$  у СО шлунка та ДПК може сприяти рецидивуванню ВХ



та розвитку ускладнень, оскільки він регулює взаємодію між лейкоцитами та ендотеліальними клітинами, що призводить до оклюзії мікроциркуляторного русла та ішемії, а відповідно – до гіпоксії та пошкодження ендотеліально-епітеліальних клітин [133].

Тому, у даному підрозділі нами вирішено вивчити генетичний біалельний поліморфізм гена ІЛ-1 $\beta$ , у позиції (-511) з одонуклеотидною заміною (С/Т) та частоту тандемних повторень гена ІЛ-1РА, варіабельність асоціацій яких спостерігається у різних країнах та етнічних групах, що вимагає проведення окремих досліджень для визначення їх ролі в розвитку найпоширенішого ускладнення ВХ – ШКК у конкретної дитини.

Приклади електрофореограм ПЛР продуктів ампліфікації і рестрикції нуклеотидної послідовності поліморфної ділянки -511СТ гена ІЛ-1 $\beta$  та ампліфікації нуклеотидної послідовності поліморфної ділянки гена ІЛ-1РА представлено на рис. 4.45.

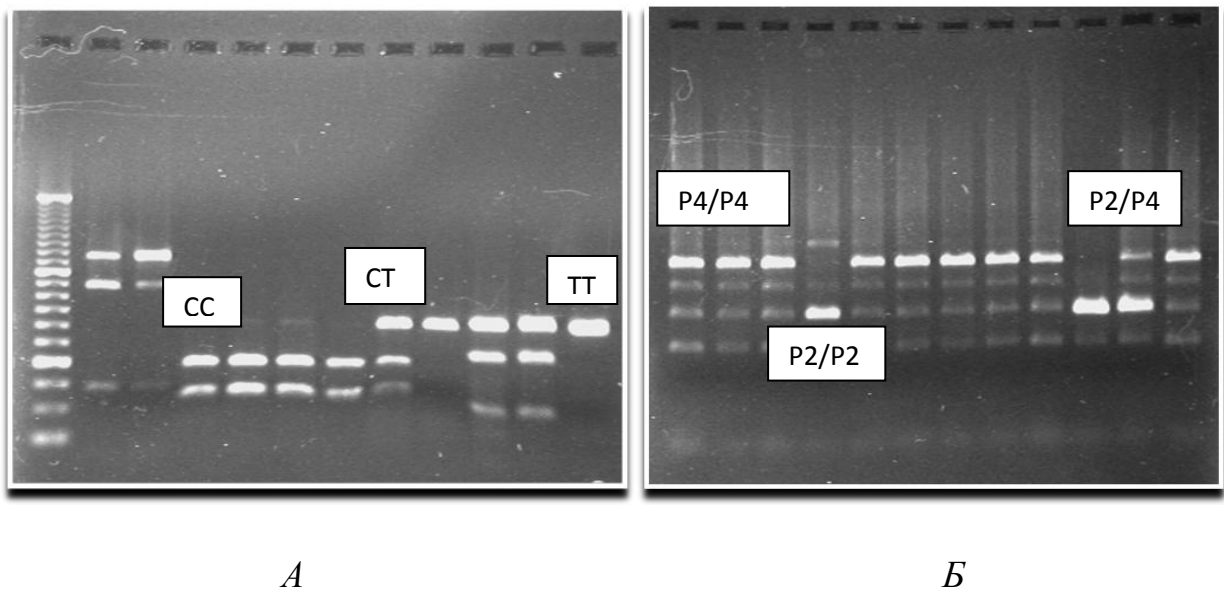


Рис. 4.45 Електрофореограма

А -продуктів ампліфікації та рестрикції нуклеотидної послідовності поліморфної ділянки -511СТ гена ІЛ-1 $\beta$ ; Б - ампліфікації нуклеотидної послідовності поліморфної ділянки гена ІЛ-1РА

Результати дослідження поліморфізму гена ІЛ-1 $\beta$  у промоторній ділянці -511СТ у групах хворих на ВХ та здорових дітей представлено в таблиці 4.19

Таблиця 4.19

Розподіл алелей та генотипів гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ в дітей груп порівняння

Показник	Алелі		Генотипи		
	ІЛ-1 $\beta$ -511*С	ІЛ-1 $\beta$ -511*Т	ІЛ-1 $\beta$ -511СС	ІЛ-1 $\beta$ -511СТ	ІЛ-1 $\beta$ -511ТТ
Група порівня (n=70)	0,507	0,493	0,257	0,500	0,243
Основна група (n=147)	0,728	0,272	0,653	0,150	0,197
$\chi^2$ , p	20,5, <0,0001		36,8, <0,0001	30,05, <0,0001	0,59, >0,05
ВШ / 95 % ДІ	2,60 / 1,71-3,95	0,38 / 0,25-0,58	5,44 / 2,88-10,26	0,18 / 0,09-0,34	0,77 / 0,39-1,51
ВР / 95 % ДІ	1,40 / 1,19-1,66	0,54 / 0,41-0,71	1,70 / 1,33-2,04	0,49 / 0,34-0,65	0,91 / 0,72-1,16

Примітка. ВР- відносний ризик; ВШ – відношення шансів.

З огляду на отримані дані, можна зазначити, що у здорових осіб майже з однаковою частотою траплялися дика і мутантна алелі гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ ( $\chi^2=0,06$ ,  $p>0,05$ ), тоді як у групі хворих на ВХ дітей із вірогідно вищою частотою діагностували дику алель гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ ( $\chi^2=122,15$ ,  $p<0,0001$ ). Порівняльний аналіз частотного розподілу алелей гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ у групах спостереження виявив переважання у хворих на ВХ дітей алелі ІЛ-1 $\beta$ -511\*С, тоді як у здорових осіб – алелі ІЛ-1 $\beta$ -511\*Т ( $\chi^2=20,5$ ,  $p<0,0001$ ).

Попри відсутність вірогідних відмінностей між групою хворих та здорових осіб за поширеністю генотипу ІЛ-1 $\beta$ -511ТТ ( $\chi^2=0,59$ ,  $p>0,05$ ), генотип ІЛ-1 $\beta$ -511СС траплявся у 2,54 рази частіше ( $\chi^2=36,8$ ,  $p<0,0001$ ), а генотип ІЛ-1 $\beta$ -511СТ у 3,33 рази рідше у хворих на ВХ дітей, порівняно зі здоровими ( $\chi^2=30,0$ ,  $p<0,0001$ ).

Аналізуючи діагностичну цінність алелі ІЛ-1 $\beta$ -511\*С як тесту верифікації ВХ у дітей, встановлено, що при достатніх показниках ЧТ

(65,3 %) та СТ (74,3 %) ймовірність виникнення ВХ підвищується у 2,60 рази (95 % ДІ: 1,71-3,95) при  $VP=1,40$  (95 % ДІ:1,19-1,66).

Визначено діагностичну цінність генотипу  $IL-1\beta-511CC$  у виникненні ВХ в дітей. При високій ЧТ (72,8 %) та низькій СТ (49,3 %) показник ВШ становить 5,44 (95 % ДІ: 2,88-10,26), а  $VP=1,70$  (95 % ДІ: 1,33-2,04), що свідчить про його значущість для верифікації ВХ у дітей.

Отже, підвищена схильність до розвитку ВХ спостерігається в осіб із дикою алеллю  $IL-1\beta-511*C$  та гомозиготним за нею генотипом  $IL-1\beta-511CC$ , тоді як мутантна алель  $IL-1\beta-511*T$  та гетерозиготний за нею генотип  $IL-1\beta-511CT$  можна розцінювати в якості протекторів.

Проведено аналіз розподілу частот алелей та генотипів гена  $IL-1\beta-511CT$  в дітей, хворих на ВХ, залежно від реалізації захворювання з розвитком ШКК.

Внутрішньогруповий розподіл частот алелей гена  $IL-1\beta-511CT$  показав, що як у  $I_k$ , так і у  $II_k$  підгрупі вірогідно частіше відсутній генетичний дефект у структурі гена: так, алель  $IL-1\beta-511*C$  у 3,50 рази частіше траплялася в дітей, хворих на неускладнену ВХ, та у 1,67 рази в дітей із ШКК, ніж алель  $IL-1\beta-511*T$  (табл. 4.20).

Таблиця 4.20

Розподіл алелей та генотипів гена  $IL-1\beta-511CT$  в клінічних підгрупах хворих

Показник	Алелі гена $IL-1\beta-511CT$		Генотипи гена $IL-1\beta-511CT$		
	$*C$	$*T$	$CC$	$CT$	$TT$
$I_k$ підгрупа (n=99)	0,778	0,222	0,697	0,162	0,141
$II_k$ підгрупа (n=48)	0,625	0,375	0,563	0,125	0,313
$\chi^2$	7,62		2,58	0,34	5,98
P	<0,01		>0,05	>0,05	<0,05
ВШ / 95% ДІ	0,48/ 0,28-0,81	2,10 /1,23-3,57	0,56 /0,27-1,14	0,74 /0,27-2,03	2,76 /1,20-6,34
VP/ 95% ДІ	0,62 /0,45-0,89	1,61 /1,12-2,23	0,68 /0,42-1,14	0,82 /0,33-1,62	1,85 /1,07-2,86

Примітка. VP- відносний ризик; ВШ – відношення шансів.

Однак, незважаючи на це, порівняльний аналіз між клінічними групами виявив вірогідно вищу частоту алелі ІЛ-1 $\beta$ -511\**T* у дітей Ік підгрупи, ніж Ік підгрупи ( $\chi^2=7,62$ ,  $p<0,01$ ).

У 56,3 % дітей із ШКК та у 69,7 % дітей із неускладненою ВХ траплявся генотип ІЛ-1 $\beta$ -511*CC*, у 12,5 % і 16,2 % - генотип ІЛ-1 $\beta$ -511*CT* та у 31,3 % і 14,1 % - генотип ІЛ-1 $\beta$ -511*TT*.

Порівнюючи отримані результати, виявлено, що попри відсутність вірогідної різниці у розподілі генотипів ІЛ-1 $\beta$ -511*CC* та ІЛ-1 $\beta$ -511*CT* гена ІЛ-1 $\beta$ -511*CT* між хворими Ік та Ік підгруп спостереження, гомозиготний за мутантною алеллю генотип у 2,22 рази частіше траплявся в дітей із ШКК, ніж у хворих на неускладнену ВХ ( $\chi^2=5,98$ ,  $p<0,05$ ), тоді як в останніх у 1,24 рази – гомозиготний за дикою алеллю генотип ( $\chi^2=2,58$ ,  $p>0,05$ ).

За результатами отриманих даних щодо розподілу алелей та генотипів гена ІЛ-1 $\beta$ -511*CT* у хворих на ВХ дітей залежно від реалізації ШКК доцільним було розрахувати діагностичну цінність наявності генетичного дефекту у структурі гена ІЛ-1 $\beta$ -511*CT* в якості тесту верифікації ШКК у дитини, хворої на ВХ (табл. 4.21).

Таблиця 4.21

Діагностична цінність генетичного дефекту у структурі гена ІЛ-1 $\beta$ -511*CT* у реалізації кровотечі в дітей, хворих на виразкову хворобу

Показники		ІЛ-1 $\beta$ -511* <i>T</i>	ІЛ-1 $\beta$ -511 <i>TT</i>
Діагностична цінність, % (95% ДІ)	Чутливість	37,5 (29,6-45,4)	31,3 (20,9-41,3)
	Специфічність	77,8 (73,9-81,6)	85,9 (80,8-90,7)
	Прогностична цінність	+	45,0 (35,5-54,5)
-		72,0 (68,4-75,5)	72,0 (67,8-76,1)
Відношення правдоподібності	+	1,69 (1,13-2,47)	2,21 (1,09-4,45)
	-	0,80 (0,69-0,95)	0,80 (0,65-0,98)
NND		6,54 (3,69-28,38)	5,84 (3,12-58,8)

Примітка. NND - кількість осіб, яких необхідно обстежити для попередження одного хибнопозитивного результату.

Так, мутантна алель (ІЛ-1 $\beta$ -511\**T*) та гомозиготний за нею генотип (ІЛ-1 $\beta$ -511*TT*) попри низьку чутливість та ПЦПР, однак високу специфічність та ПЦВР, призводить до зростання ймовірності реалізації кровотечі у хворій на ВХ дитини відповідно у 2,10 (95 % ДІ: 1,23-3,57) та 2,76 (95 % ДІ: 1,20-6,34) рази.

Враховуючи генетичну гетерогенність гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ у реалізації ВХ у здорових дітей та ШКК – у хворих на ВХ дітей, необхідним було встановити можливі асоціативні зв'язки між поліморфізмом гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ у здорових та ймовірністю дебюту в них ВХ із ШКК. Тому, проведено порівняльний аналіз частотного розподілу алелей та генотипів гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ між здоровими та хворими на ускладнену ШКК дітьми (табл. 4.22).

Таблиця 4.22

Розподіл алелей та генотипів гена інтерлейкіна-1бета у хворих із виразковою шлунково-кишковою кровотечею та здорових дітей

Показник	Алелі гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ		Генотипи гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ		
	* <i>C</i>	* <i>T</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>
Пк підгрупа (n=48)	0,625	0,375	0,563	0,125	0,313
Група порівняння (n=70)	0,507	0,493	0,257	0,500	0,243
$\chi^2$	3,20		11,25	17,6	0,70
P	>0,05		<0,01	<0,01	>0,05
ВШ / 95% ДІ	1,62 /0,95-2,75	0,62 /0,36-1,05	3,71 /1,70-8,12	0,14 /0,05-0,38	1,42 /0,62-3,21
ВР/ 95% ДІ	1,34 /0,95-1,90	0,75 /0,53-1,05	2,09 /1,31-3,25	0,27 /0,11-0,57	1,22 /0,71-1,93

Примітка. ВР- відносний ризик; ВШ – відношення шансів.

Порівняльний аналіз розподілу алелей гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ у підгрупі хворих із ШКК та групі здорових не виявив вірогідної різниці ( $\chi^2=3,20$ ,

$p > 0,05$ ). Генотип ІІ-1 $\beta$ -511 $TT$  траплявся майже з однаковою частотою в досліджуваних дітей ( $\chi^2=0,70$ ,  $p > 0,05$ ).

Попри це, вірогідно частіше у хворих із ШКК діагностували гомозиготний за дикою алеллю генотип ( $\chi^2=11,25$ ,  $p < 0,001$ ) та рідше гетерозиготний за мутантною алеллю генотип ( $\chi^2=17,6$ ,  $p < 0,001$ ), що збігається з тенденцією, встановленою в загальній когорті обстежених хворих.

Однак, варто зазначити, що ризик виникнення виразкової ШКК у здорової дитини за наявності генотипу ІІ-1 $\beta$ -511 $CC$  підвищується у 3,71 рази (95 % ДІ: 1,70-8,12), проте він у 1,79 рази менший, ніж реалізації неускладненої ВХ (ВШ=6,64, 95 % ДІ: 3,34-13,20,  $\chi^2=20,42$ ,  $p < 0,001$ ) та у 1,47 рази, порівняно з верифікацією ВХ в цілому (ВШ=5,44, 95 % ДІ: 2,88-10,26,  $\chi^2=36,77$ ,  $p < 0,001$ ). Дана ознака (генотип ІІ-1 $\beta$ -511 $CC$ ), як діагностичний тест дебюту ВХ з кровотечею володіє середньою чутливістю та достатньо хорошою специфічністю при показнику відношення правдоподібності за позитивного результату – 2,19, від'ємного – 0,59 (табл. 4.23).

Таблиця 4.23

Діагностична цінність генотипу ІІ-1 $\beta$ -511 $CC$  у реалізації виразкової хвороби, ускладненою кровотечею у здорових дітей

Показники		ІІ-1 $\beta$ -511 $CC$
Діагностична цінність, % (95% ДІ)	Чутливість	56,3 (44,6-66,7)
	Специфічність	74,3 (66,3-81,5)
	Прогностична цінність	+
		71,2 (63,6-78,1)
Відношення правдоподібності	+	2,19 (1,32-3,59)
	-	0,59 (0,41-0,84)
NND		3,27 (2,08-9,17)

Примітка. NND - кількість осіб, яких необхідно обстежити для попередження одного хибнопозитивного результату.

Враховуючи те, що продукція ІЛ-1 $\beta$  регулюється також і рецепторним антагоністом ІЛ-1, а, відповідно, концентрація останнього теж визначає рівень впливу ІЛ-1 $\beta$  на клінічний перебіг захворювання, нами вивчена частота поліморфізму гена ІЛ-1РА у групах спостереження, яка показала, що у дітей всіх груп спостереження домінуючими за частотою були алелі з двома та чотирма тандемними повторами (табл. 4.24), інші варіації спостерігалися в обстежених дітей із низькою частотою ( $p > 0,05$ ).

Порівняльний аналіз розподілу алелей гена ІЛ-1РА у групі здорових та хворих на ВХ дітей встановив, що частота алелі з чотирма тандемними повторами (P4-ІЛ-1РА) гена ІЛ-1РА у 1,45 рази ( $\chi^2 = 13,47$ ,  $p < 0,05$ ) вища в дітей, хворих на ВХ.

У той же час, в групі порівняння частіше (у 1,23 рази) виявляли алель із двома тандемними повторами (P2-ІЛ-1РА) гена ІЛ-1РА ( $\chi^2 = 4,0$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.24

## Алельний розподіл частот гена ІЛ-1РА у групах спостереження

Алелі	Основна група (n=147)	Група порівняння (n=70)	ВШ (95 % ДІ)	ВР (95 % ДІ)	$\chi^2$ , p
P2 (n=178)	0,377	0,478	0,66 (0,43-1,01)	0,87 (0,75-1,00)	4,00 <0,05
P3 (n=10)	0,007	0,06	0,11 (0,02-0,58)	0,29 (0,05-0,81)	$\phi = 0,16$ <0,01
P4 (n=235)	0,602	0,414	2,14 (1,39-3,29)	1,28 (1,11-1,47)	13,47 <0,001
P5 (n=11)	0,014	0,05	0,26 (0,06-1,02)	0,53 (0,18-1,01)	$\phi = 0,11$ <0,01

Примітка. ВР - відносний ризик; ВШ – відношення шансів.

З погляду на встановлений факт, враховуючи дані епідеміологічного аналізу, за наявності у дитини алелі P4-ІЛ-1РА ризик реалізації захворювання зростає у 2,14 рази (95 % ДІ: 1,39-3,29), при цьому чутливість тесту становить 60,2 %, специфічність – 58,6 % (табл. 4.25).

Таблиця 4.25

Діагностична цінність алелі *P4-ІЛ-1РА* у реалізації виразкової кровотечі у здорових дітей

Показники		<i>P4-ІЛ-1РА</i>	
Діагностична цінність, % (95% ДІ)	Чутливість	60,2 (56,8-63,5)	
	Специфічність	58,6 (51,4-65,4)	
	Прогностична цінність	+	75,3 (71,1-79,4)
-		41,2 (36,2-46,0)	
Відношення правдоподібності	+	1,45 (1,17-1,84)	
	-	0,68 (0,56-0,84)	
NND		5,32 (4,46-12,17)	

Примітка. NND - кількість осіб, яких необхідно обстежити для попередження одного хибнопозитивного результату.

Аналізуючи частоту алельного поліморфізму гена *ІЛ-1РА* у клінічних групах (табл. 4.26), варто зазначити, що у хворих *Ік* підгрупи, частіше, ніж у дітей *Ік* підгрупи траплялася алель *P2-ІЛ-1РА* ( $\chi^2=43,6$ ,  $p<0,001$ ).

Таблиця 4.26

Алельний розподіл частот гена *ІЛ-1РА* у клінічних підгрупах

Алелі	<i>Ік</i> підгрупа (n=99)	<i>Ік</i> підгрупа (n=48)	ВШ (95 % ДІ)	ВР (95 % ДІ)	$\chi^2$ , p
<i>P2</i> (n=111)	0,247	0,646	5,54 (3,16-9,75)	3,01 (2,11-4,29)	43,6 <0,001
<i>P3</i> (n=2)	0,001	0,01	2,07 (0,05-76,73)	1,54 (0,08-3,02)	$\phi=0,27$ >0,05
<i>P4</i> (n=177)	0,727	0,344	0,20 (0,11-0,34)	0,35 (0,24-0,49)	39,7 <0,001
<i>P5</i> (n=4)	0,02	0	-	-	-

Примітка. ВР - відносний ризик; ВШ – відношення шансів.



Натомість алель *P4-ІЛ-1РА* в них діагностували рідше, порівняно з хворими на неускладнену ВХ ( $\chi^2=39,7$ ,  $p<0,001$ ).

За результатами отриманих даних, розглядаючи алель *P2-ІЛ-1РА* як діагностичну ознаку реалізації ШКК в дітей, хворих на ВХ, варто зазначити, що він володіє достатньою специфічністю та чутливістю при ВП+ 2,61, ВП- 0,47, підвищуючи ризик реалізації події у 5,54 (95 % ДІ: 3,16-9,75) при ВР=3,01 (95 % ДІ: 2,11-4,29), що дозволяє його розцінювати як предиктор виразкової ШКК у хворих (табл. 4.27).

Таблиця 4.27

Діагностична цінність алелі *P2-ІЛ-1РА* у реалізації кровотечі в дітей, хворих на виразкову хворобу

Показники		<i>P2-ІЛ-1РА</i>
Діагностична цінність, % (95% ДІ)	Чутливість	60,2 (56,8-63,5)
	Специфічність	58,6 (51,4-65,4)
	Прогностична цінність	+
-		41,2 (36,2-46,0)
Відношення правдоподібності	+	1,45 (1,17-1,84)
	-	0,68 (0,56-0,84)
NND		5,32 (4,46-12,17)

Примітка. NND - кількість осіб, яких необхідно обстежити для попередження одного хибнопозитивного результату.

Порівняльний аналіз частоти алельного поліморфізму гена *ІЛ-1РА* у здорових та хворих із ШКК (табл. 4.28) показав, що верифікація ШКК у здорової дитини зростає майже вдвічі за наявності в неї алелі з двома тандемними повторами (ВШ=1,99, 95 % ДІ: 1,13-3,51).

Таблиця 4.28

Алельний розподіл частот гена ІЛ-1РА у хворих на виразкову хворобу,  
ускладнену кровотечею, та здорових

Алелі	Група порівняння (n=70)	Ік підгрупа (n=48)	ВШ (95 % ДІ)	ВР (95 % ДІ)	$\chi^2$ , p
P2 (n=129)	0,478	0,646	1,99 (1,13-3,51)	1,51 (1,07-2,16)	6,43 <0,05
P3 (n=9)	0,06	0,01	0,174 (0,01-1,40)	0,265 (0,01-1,21)	3,39 >0,05
P4 (n=91)	0,414	0,344	0,74 (0,42-1,31)	0,83 (0,58-1,17)	1,20 >0,05
P5 (n=7)	0,05	0	0	0	0

Примітка. ВР - відносний ризик; ВШ – відношення шансів.

Розподіл генотипів гена ІЛ-1РА серед здорових та хворих на ВХ дітей представлено на рис. 4.46.

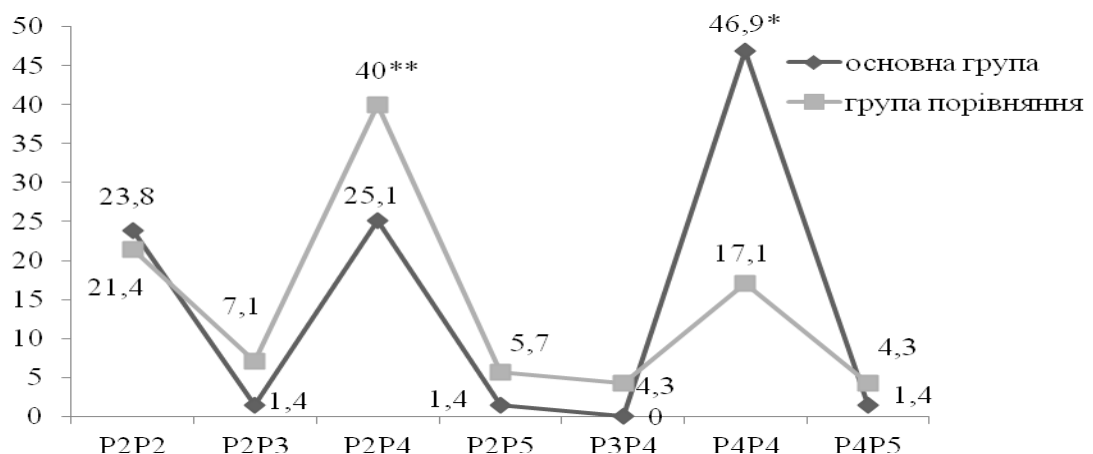


Рис.4.46 Частотний розподіл генотипів гена ІЛ-1РА у групах обстежених дітей (%).

Примітки: \* - вірогідно щодо дітей групи порівняння з генотипом P4P4-ІЛ-1РА (p<0,001); \*\* - вірогідно щодо дітей основної групи з генотипом P2P4-ІЛ-1РА (p<0,05).

У дітей, хворих на ВХ, вірогідно частіше траплявся генотип *P4P4-ІЛ-1РА*, на відміну від здорових осіб ( $\chi^2=17,99$ ,  $p<0,001$ ), та рідше генотип *P2P4-ІЛ-1РА* ( $\chi^2=4,09$ ,  $p<0,05$ ). Генотип *P2P2-ІЛ-1РА* виявляли майже з однаковою частотою серед порівнювальних груп ( $\chi^2=0,15$ ,  $p>0,05$ ).

Діагностична цінність генотипу *P4P4-ІЛ-1РА* (табл. 4.29) як тесту верифікації ВХ характеризувалася низькою чутливістю (46,9 %) та високою специфічністю (82,9 %).

При цьому посттестова вірогідність ПВ+ підвищувалася на 11,8 % при зниженні ПВ- на 6,9 %. Ризик виникнення ВХ зростає у 4,28 рази (95 % ДІ: 2,02-9,19) за наявності даного тесту при ВР=1,48 (95 % ДІ: 1,24-1,70), що дозволяє його розцінювати як фактор реалізації події, тоді як генотип *P2P4-ІЛ-1РА* може виступати в якості протекторного (ВШ=0,54, 95 % ДІ: 0,28-1,03; ВР=0,80, 95 % ДІ: 0,62-1,01).

Таблиця 4.29

Діагностична цінність генотипу *P4P4-ІЛ-1РА* у верифікації виразкової хвороби у дітей

Показники		<i>P4P4-ІЛ-1РА</i>
Діагностична цінність, % (95% ДІ)	Чутливість	46,9 (42,4-50,4)
	Специфічність	82,9 (73,3-90,1)
	Прогностична цінність	+ 85,2 (77,0-91,4) - 42,6 (37,7-46,4)
Відношення правдоподібності	+	2,74 (1,59-5,16)
	-	0,640 (0,55-0,78)
NND		3,36 (2,47-6,36)

Примітка. NND - кількість осіб, яких необхідно обстежити для попередження одного хибнопозитивного результату.

У Ік підгрупі у 4,5 рази переважали особи з генотипом *P2P2*-ІЛ-1РА, ніж у Ік підгрупі (50,0 % проти 11,1 %,  $\chi^2=26,95$ ,  $p<0,001$ ), натомість у підгрупі хворих на неускладнену ВХ у 2,86 рази – діти з генотипом *P4P4*-ІЛ-1РА (59,6 % проти 20,8 %,  $\chi^2=19,50$ ,  $p<0,001$ ). Інші генотипи розподілилися майже з однаковою частотою (рис. 4.47).

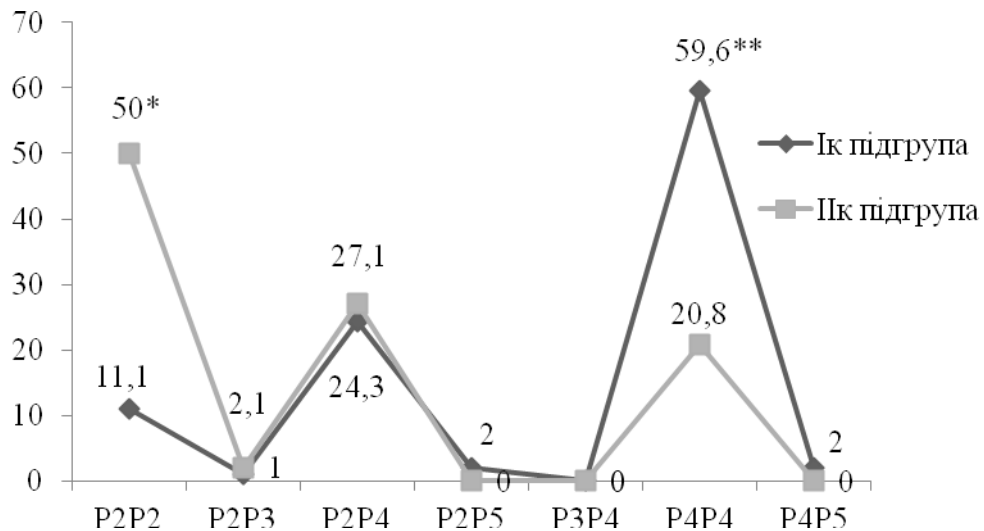


Рис. 4.47 Частотний розподіл генотипів гена ІЛ-1РА в клінічних підгрупах (%)

Примітки: \* - вірогідно щодо дітей Ік підгрупи з генотипом *P2P2*-ІЛ-1РА ( $p<0,001$ ); \*\* - вірогідно щодо дітей Ік підгрупи з генотипом *P4P4*-ІЛ-1РА ( $p<0,001$ ).

В результаті проведеного аналізу отриманих даних було встановлено, що за наявності алелі *P2P2*-ІЛ-1РА в дітей, хворих на ВХ, ризик виникнення кровотечі зростає у 8,0 рази (95 % ДІ: 3,19-20,42).

Діагностична цінність даного тесту підтверджує його значущість, про що свідчить достатня його чутливість та висока специфічність і  $NND=2,57$  (табл. 4.30).

Таблиця 4.30

Діагностична цінність генотипу *P2P42-ІЛ-1РА* у реалізації ШКК у дітей,  
хворих на ВХ

Показники		<i>P2P2-ІЛ-1РА</i>	
Діагностична цінність, % (95% ДІ)	Чутливість	50,0 (38,8-59,2)	
	Специфічність	88,9 (83,4-93,4)	
	Прогностична цінність	+	68,6 (53,2-81,2)
-		78,6 (73,8-82,5)	
Відношення правдоподібності	+	4,5 (2,34-8,92)	
	-	0,56 (0,44-0,73)	
NND		2,57 (1,90-4,50)	

Примітка. NND кількість осіб, яких необхідно обстежити для попередження одного хибнопозитивного результату.

З метою виявлення асоціацій між поліморфізмом гена *ІЛ-1РА* у здорових осіб та ймовірністю виникнення в них ускладненої ШКК ВХ проведено аналіз частоти генотипів гену (рис. 4.48).

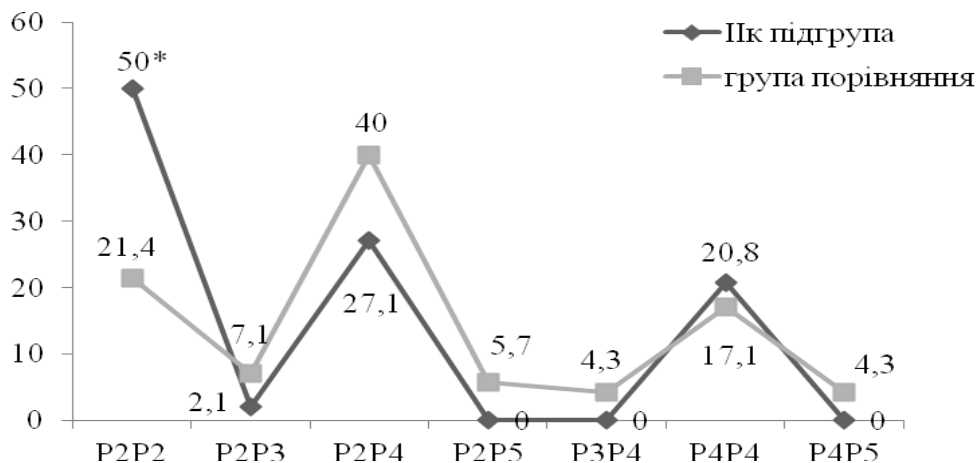


Рис. 4.48 Частотний розподіл генотипів гена *ІЛ-1РА* в хворих із виразковою ШКК та здорових

Примітка. \* - вірогідно щодо здорових із генотипом *P2P2-ІЛ-1РА* ( $p < 0,01$ ).

Слід зазначити, що у підгрупі дітей із ШКК у 2,34 рази частіше, на відміну від групи здорових осіб, траплялася алель *P2P2-ІЛ-1РА* ( $\chi^2=10,50$ ,  $p<0,01$ ), проте генотип *P2P4-ІЛ-1РА* - у 1,48 рази рідше ( $\chi^2=2,09$ ,  $p>0,05$ ). В розподілі інших генотипів суттєвої різниці не виявлено.

За даними клінічно-епідеміологічного аналізу ризик реалізації виразкової ШКК у здорової дитини підвищується у 3,67 рази (95 % ДІ: 1,53-8,90) при цьому  $VR=2,03$  (95 % ДІ: 1,28-3,05) за наявності в неї гомозиготного з двома тандемними повторами генотипу гена *ІЛ-1РА*. Діагностична цінність даного тесту представлено в табл. 4.31, яка доводить достатню ЧТ та СТ при середніх значеннях ПЦПР та ПЦВР, що дозволяє розцінювати його вплив на верифікацію виразкової ШКК у здорових як достатньо значущий.

Таблиця 4.31

Діагностична цінність генотипу *P2P42-ІЛ-1РА* у реалізації виразкової ШКК в здорових

Показники		<i>P2P2-ІЛ-1РА</i>
Діагностична цінність, % (95% ДІ)	Чутливість	50,0 (38,7-60,1)
	Специфічність	78,6 (70,8-85,5)
	Прогностична цінність	+
-		69,6 (62,7-75,8)
Відношення правдоподібності	+	2,33 (1,32-4,15)
	-	0,64 (0,47-0,87)
NND		3,50 (2,19-10,59)

Примітка. NND - кількість осіб, яких необхідно обстежити для попередження одного хибнопозитивного результату.

Таким чином, оцінюючи отримані дані варто зазначити, що структура генів *ІЛ-1 $\beta$ -511СТ* та *ІЛ-1РА* різниться в дітей, хворих на ВХ, залежно від

наявності ШКК та у здорових осіб, що дозволяє розглядати поліморфізм даних генів в якості факторів ризику або протекції до виникнення кровотечі.

#### КОРОТКЕ РЕЗЮМЕ ДО РОЗДІЛУ:

1. Серед хворих на ВХ дітей переважали пацієнти з умовно сприятливим та несприятливим соціальним (тютюнокуріння та вживання алкоголю батьками, тютюнокуріння хворими дітьми, конфлікти в родині, жорстоке ставлення, нерозуміння, байдужість, виховання за принципом емоційного відторгнення, покарання або гіперпротекції, егоцентричного виховання) та умовно сприятливим біологічним (ускладнений перебіг вагітності, загроза переривання вагітності, аномалії пологової діяльності, фетоплацентарна недостатність, штучне вигодовування дитини та ранній перехід на штучне вигодовування, порушення режиму та якості харчування, несприятливий преморбідний фон (хронічні вогнища інфекції, анемія, хронічний гастрит та гастродуоденіт, перенесені кишечні інфекції)) анамнезом. У дітей із ШКК визначені найвищі індекси соціального ( $0,57 \pm 0,28$ ) ум.од. та біологічного ( $0,56 \pm 0,26$ ) ум.од. анамнезів.

2. За результатами клінічно-епідеміологічного аналізу встановлено умовно сприятливий генеалогічний анамнез (ЗГІ ШКТ 0,49, ГІ ВХ  $>0,1$ ) у хворих із неускладненою ВХ та несприятливий у хворих із ускладненою ВХ (ЗГІ ШКТ 0,78, ГІ ВХ  $>0,4$ ).

3. Предикторами розвитку неускладненої ВХ у дітей є обтяжена спадковість по хворобах ШКТ (ВШ=9,24 (95% ДІ: 4,79-17,83)), по ВХ (ВШ=10,59 (95% ДІ: 3,81-31,79)).

4. Предикторами розвитку ускладненої ШКК ВХ є анамнестичні (обтяжена спадковість по хворобах ШКТ (ВШ=7,16 (95% ДІ: 2,07-24,8)), по ВХ (ВШ=4,4 (95% ДІ: 1,9-9,89)), по ШКК (ВШ=5,97 (95% ДІ: 2,0-17,94)), обтяженість за двома родоводами (ВШ=4,07 (95% ДІ: 1,43-11,88))); клінічні (сильний, нападоподібний біль в епігастральній або пілородуоденальній

ділянках (ВШ=13,68 (95% ДІ: 5,26-36,48)), нудоти (ВШ=2,77 (95 % ДІ: 1,25-6,20)), блювоти (ВШ=6,5 (95 % ДІ: 2,77-15,47)), блювоти за типом «кавової гущі» (ВР=3,71 (95 % ДІ: 2,46-3,71)) та мелени (ВР=3,49 (95 % ДІ: 2,14-3,49)), запаморочення, раптової загальної слабкості, емоційної лабільності, блідість шкірних покривів, пришвидшення ЧСС, зниження АТ), лабораторні (ознаки анемії різного ступеня тяжкості (ВШ=3,23 (95 % ДІ: 2,14-15,32)), позитивний тест на приховану кров, високий сумарний титр антитіл до антигену СаgА *H. pylori* в крові), ендоскопічні (локалізація виразки на задній стінці цибулини ДПК (ВШ=3,92 (95% ДІ: 1,47-10,67)) та у шлунку, виразки середнього розміру (ВШ=2,27 (95 % ДІ: 1,04-4,99), III ступінь активності запалення СО (ВШ=3,38, (95 % ДІ: 1,14-10,15)); III ступінь засівання СО (*H. pylori*)), функціональні (гіперацидність).

5. У хворих із ШКК більш виражені гіпокоагуляційні зміни, що залежали від ступеня тяжкості крововтрати, активності кровотечі та виникнення раннього рецидиву: вірогідне подовження ЧТ, АЧР, ПЧ при зниженні рівня тромбоцитів, ПІ та фібриногену А

6. Вміст прозапальних інтерлейкінів у сироватці крові дітей із ШКК був вищий (у 1,7 рази ( $p < 0,05$ ), ІЛ-8 – у 1,5 рази ( $p < 0,05$ ), а протизапальних інтерлейкінів (ІЛ-4 – у 2,0 рази ( $p < 0,05$ ), ІЛ-1РА – у 1,4 рази ( $p > 0,05$ )) нижчий за такий у дітей, хворих на неускладнену ВХ.

7. Встановлено прямі вірогідні кореляційні зв'язки між концентрацією інтерлейкінів у сироватці крові дітей, хворих на ВХ, та характером перебігу захворювання (ІЛ-1 $\beta$  –  $r = 0,61$ ,  $p < 0,01$ ; ІЛ-8 –  $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-4 –  $r = 0,49$ ,  $p < 0,05$  та ІЛ-1РА –  $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ), вираженістю запальних змін (ІЛ-1 $\beta$  –  $r = 0,63$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-8 –  $r = 0,71$ ,  $p < 0,01$ ; ІЛ-4 –  $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-1РА –  $r = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ), активністю запалення (ІЛ-1 $\beta$  –  $r = 0,74$ ,  $p < 0,01$ ; ІЛ-8 –  $r = 0,72$ ,  $p < 0,01$ ; ІЛ-4 –  $r = 0,51$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-1РА –  $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ), активністю кровотечі (ІЛ-1 $\beta$  –  $r = 0,57$ ,  $p < 0,05$  ІЛ-8 –  $r = 0,59$   $p < 0,05$ ), ступенем крововтрати (ІЛ-1 $\beta$  –  $r = 0,65$ ,  $p < 0,05$  ІЛ-8 –  $r = 0,62$   $p < 0,05$ ; ІЛ-4 –  $r = 0,51$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-1РА –  $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ); зворотні між активністю кровотечі та вмістом ІЛ-4 –  $r = -0,46$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-1РА



–  $r=-0,43$ ,  $p<0,05$ , тривалістю анамнезу захворювання та вмістом ІЛ-1 $\beta$  -  $r=-0,62$ ,  $p<0,01$ ; ІЛ-8 -  $r=-0,60$ ,  $p<0,01$ ; ІЛ-4 -  $r=-0,51$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r=-0,48$ ,  $p<0,05$ ). Вміст прозапальних та протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові хворих дітей збільшувався пропорційно розміру виразки.

Показники прозапальних інтерлейкінів можуть слугувати в якості критерію гострої фази захворювання та тяжкості перебігу з розвитком ШКК, тоді як протизапальні – в якості критерію тривалості та розрешення запального процесу.

8. У дітей із ШКК при ВХ спостерігається істотне підвищення концентрації мNO у сироватці крові порівняно з дітьми, хворими на неускладнену виразкову хворобу, та здоровими, що залежить від терміну спостереження, наявності гелікобактерної інфекції, локалізації та розмірів виразки, ступеня активності запалення, активності кровотечі, тяжкості крововтрати, кислотопродукувальної функції шлунка, наявності ДГР. Тривале збереження високої концентрації мNO у сироватці крові хворих із ШКК підвищує ризик розвитку її рецидиву.

9. Структура генів ІЛ-1 $\beta$ -511СТ та ІЛ-1РА різниться в дітей, хворих на ВХ, залежно від наявності ШКК та у здорових осіб, що дозволяє розглядати поліморфізм даних генів в якості факторів ризику або протекції до виникнення кровотечі. У групі хворих на ВХ дітей із вірогідно вищою частотою діагностували алелі ІЛ-1 $\beta$ -511\*С, тоді як у здорових осіб – алелі ІЛ-1 $\beta$ -511\*Т ( $\chi^2=20,5$ ,  $p<0,0001$ ). Генотип ІЛ-1 $\beta$ -511СС траплявся у 2,54 рази частіше ( $\chi^2=36,8$ ,  $p<0,0001$ ), а генотип ІЛ-1 $\beta$ -511СТ у 3,33 рази рідше у хворих на ВХ дітей, порівняно зі здоровими ( $\chi^2=30,0$ ,  $p<0,0001$ ). Підвищена схильність до розвитку ВХ спостерігається в осіб із дикою алеллю ІЛ-1 $\beta$ -511\*С та гомозиготним за нею генотипом ІЛ-1 $\beta$ -511СС, тоді як мутантна алель ІЛ-1 $\beta$ -511\*Т та гетерозиготний за нею генотип ІЛ-1 $\beta$ -511СТ можна розцінювати в якості протекторів (вірогідно вища частота алелі ІЛ-1 $\beta$ -511\*Т у дітей із ШКК. Генотип ІЛ-1 $\beta$ -511ТТ траплявся майже з однаковою частотою в досліджуваних групах ( $\chi^2=0,70$ ,  $p>0,05$ ).

10. Ризик виникнення виразкової ШКК у здорової дитини за наявності генотипу ІЛ-1 $\beta$ -511СС підвищується у 3,71 рази (95 % ДІ: 1,70-8,12).

11. Частота алелі з чотирма тандемними повторами (P4-ІЛ-1РА) гена ІЛ-1РА у 1,45 рази ( $\chi^2=13,47$ ,  $p<0,05$ ) вища в дітей, хворих на ВХ, при цьому ризик реалізації захворювання зростає у 2,14 рази (95 % ДІ: 1,39-3,29).

12. У дітей із ШКК частіше траплялася алель P2-ІЛ-1РА ( $\chi^2=43,6$ ,  $p<0,001$ ), що підвищувало ризик реалізації події у 5,54 (95 % ДІ: 3,16-9,75) та дозволило розцінювати його як предиктор виразкової ШКК.

13. Вірогідно частіше у хворих дітей траплявся генотип P4P4-ІЛ-1РА ( $\chi^2=17,99$ ,  $p<0,001$ ), що призводило до підвищення ризику виникнення ВХ у 4,28 рази (95 % ДІ: 2,02-9,19) та дозволило розцінювати як фактор реалізації події, тоді як генотип P2P4-ІЛ-1РА може виступати в якості протекторного (ВШ=0,54, 95 % ДІ: 0,28-1,03). За наявності алелі з двома тандемними повторами в дітей, хворих на ВХ, ризик виникнення кровотечі зростає у 8,0 рази (95 % ДІ: 3,19-20,42).

Друковані роботи до розділу:

1. Інфікування Н. Руюлі та функціональний стан шлунка в дітей / В.Г. Остапчук, Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, **С.О. Сокольник** // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. - Т.ХІІ, №4 (46). – С. 95-98.

2. Особливості перебігу виразкової хвороби в дітей залежно від генетичної гетерогенності *Helicobacter pylori* / С.В. Сокольник, Т.В. Сорокман, **С.О. Сокольник** // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2014. - Т5, №1. – С. 27-30.

3. **Сокольник С.О.** Стан системи оксиду азоту під час шлунково-кишкових кровотеч у дітей із виразковою хворобою / С.О. Сокольник // Хірургія дитячого віку. – 2014. - № 3-4 (44-45). – С. 72-75.

4. **Sokolnyk S.O.** Concentration of pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins in the blood of children with complicated peptic ulcer / S.O. Sokolnyk,

- I.I. Pasternak // British Journal of Science, Education and Culture. – 2014. – No.1. (5) (January-June). – Vol. III. – P. 382-385.
5. **Сокольник С.О.** Стан системи гемостазу в дітей з виразковими шлунково-кишковими кровотечами / С.О. Сокольник // Клінічна анатомія та операт. хірургія. – 2014. - Т.13, № 4 (14). – С. 68-70.
6. **Сокольник С.О.** Дослідження цитокінового гомеостазу в дітей із шлунково-кишковими кровотечами / С.О. Сокольник // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. - Т.XIV, №1 (51). – С. 146-148.
7. **Сокольник С.О.** Ендоскопічні ознаки виразкової хвороби в дітей, ускладненої шлунково-кишковою кровотечею / С.О. Сокольник // Здоровье ребенка. – 2015. - №2 (61) – С. 29-31.
8. **Сокольник С.О.** Біологічні та соціальні особливості розвитку дітей із шлунково-кишковими кровотечами при виразковій хворобі / С.О. Сокольник // Буковинський медичний вісник. – 2015. - Т. 19, № 2 (74). – С. 183-185.
9. **Сокольник С.О.** Значення генеалогічного анамнезу в розвитку шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу / С.О. Сокольник // Перинатология и педиатрия. – 2015. - №2 (62) – С. 71-73.
10. **Сокольник С.О.** Генетичні аспекти прогнозування шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу / С.О. Сокольник // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина – 2015. - № 1. – С. 83-85.
11. **Сокольник С.О.** Клінічно-параклінічні особливості виразкових гастродуоденальних кровотеч у дітей / С.О. Сокольник // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. - Т.XIV, №2. – С. 46-48.
12. **Сокольник С.О.** Клінічно-параклінічні особливості виразкових гастродуоденальних кровотеч у дітей / С.О. Сокольник // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. - Т.XIV, №2. – С. 46-48.
13. **Сокольник С.В.** Влияние полиморфизмов генов интерлейкина-1 бета (-511С/Т) и интерлейкина-8 (-251А/Т) на продукцию интерлейкина-1 бета и интерлейкина-8 у детей, болеющих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / С.В. Сокольник, **С.О. Сокольник** // Материалы Всероссийской

научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященной 70-летию профессора А.А. Чумакова, Россия, Ярославль. – 2012. – с. 122.

14. Сокольник С.В. Клінічні варіанти та морфо-функціональна характеристика виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей / С.В. Сокольник, Т.В. Сорокман, **С.О. Сокольник** // Матеріали I науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Проблеми та здобутки дитячої гастроентерології», Чернівці, БДМУ. – 2012. – с. 62-64.

15. Sokolnyk S.V. Interleukin-8 gene cluster polymorphisms and cagA-positive *Helicobacter pylori* strains increase the risk of complications of duodenal ulcer in children / S.V. Sokolnyk, T.V. Sorokman, **S.O. Sokolnyk** // Collection of Scientific Papers (VI Latvian gastroenterology Congress with International participation). – 2013. – P. 51.

16. Сорокман Т.В. Фазные изменения концентрации интерлейкинов в крови детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки у детей / Т.В. Сорокман, **С.О.Сокольник** // Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания: VI конгресс педиатров стран СНГ. – Беларусь, Минск. – 2014. – с. 139.

17. **Сокольник С.О.** Вплив молекулярно-генетичних маркерів на ризик розвитку перфоративних виразок шлунка та дванадцятипалої кишки в дітей / С.О. Сокольник, А.В. Іринчин, І.І. Пастернак // Науково-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнародною участю, березень 2014 р.: матер. – Харків, 2014. – С. 233-234.

18. **Сокольник С.О.** Екзогенні чинники ризику шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу / С.О. Сокольник // Матеріали 96 підсумкової науково-практичної конференції професорсько-викладацького персоналу БДМУ, Чернівці. – 2015. – С. 211-212.

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ МАЛОІНВАЗИВНИХ ЕНДОХІРУРГІЧНИХ МЕТОДІВ ЗУПИНКИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОЇ КРОВОТЕЧІ В ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ

Хірургами розробляються та постійно удосконалюються рекомендації щодо діагностики та лікування ШКК. Доведено, що одним із перспективних напрямків покращення результатів лікування таких хворих є вдосконалення методів неоперативного гемостазу, профілактика розвитку рецидиву кровотечі. Тому важливим є правильний підбір ефективного методу лікування в кожному конкретному випадку, результатом якого є досягнення стабільного гемостазу.

Попри активне впровадження ендоскопічних методів гемостазу в дорослих, у дитячій практиці їх застосування викликає багато дискусій у зв'язку з відсутністю достатньої доказової бази. Проте, у літературі з'являються все більше даних, які доводять необхідність впровадження ендоскопічних методів лікування кровотеч із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в дітей.

Існує безліч способів ендоскопічного гемостазу (ін'єкційний, електрокоагуляція, кліпування, лігування тощо), проте немає чітких даних про те, коли, при якому джерелі кровотечі, ступені інтенсивності обґрунтовано застосування ендоскопічного гемостазу та різних його методів [6]. Не вирішені остаточні питання, який саме метод ендоскопічного гемостазу повинен бути застосований при конкретному джерелі кровотечі та чи необхідна комбінація методів. Зберігається й відкритим питання ендоскопічного прогнозу рецидиву кровотечі [61, 190]. Тому, не зменшується

інтерес хірургів до пошуку нових патогенетично обґрунтованих методів зупинки ШКК, які б мали високу ефективність та мінімум недоліків.

Отже, ефективне лікування ВХ, ускладненої ШКК, повинно бути спрямоване на усунення морфологічного субстрату виразки, відновлення моторно-евакуаторної функції, зниження кислотопродукувальної функції, ерадикацію гелікобактерної інфекції.

У даному розділі нами покладено за мету проаналізувати ефективність різних схем та методів лікування ускладненої кровотечею ВХ у дітей, що використовувалися в хірургічному відділенні Чернівецької міської дитячої клінічної лікарні та визначити основні покази до їх застосування при різних стигматах кровотечі.

### **5.1 Оцінка надійності гемостазу при застосуванні різних методів лікування виразкових кровотеч в дітей**

Враховуючи те, що кровотеча у дітей виникає на тлі перебігу основного захворювання – виразкової хвороби (ВХ), лікування виразкової кровотечі у дітей проводили у два етапи:

- 1) досягнення стабільного гемостазу;
- 2) противиразкова терапія.

Всім пацієнтам проведено комплексне лікування ВХ, що включало медикаментозну терапію та/або ендоскопічний гемостаз. Останній виконували з використанням трьох методів: зрошення гемостатичними препаратами (інгібітори фібринолізу), електрокоагуляція (ЕК) та аргон-плазмова коагуляція (АПК).

Залежно від лікувальних заходів діти були розподілені на чотири лікувальні підгрупи: 1л (15 дітей) – хворі, які отримували лише консервативну противиразкову та гемостатичну терапію; 2л (13 дітей) – хворі, яким проводили ендоскопічний гемостаз зрошенням гемостатичними препаратами (інгібітори фібринолізу) на тлі консервативної противиразкової

та гемостатичної терапії; 3л (7 дітей) – хворі, яким проводили ендоскопічний гемостаз методом ендоскопічної ЕК на тлі консервативної противиразкової та гемостатичної терапії; 4л (13 дітей) – хворі, яким проводили ендоскопічний гемостаз методом ендоскопічної АПК на тлі консервативної противиразкової та гемостатичної терапії.

Після екстреної ЕФГДС перші три доби (спочатку – болюсно, далі – внутрішньовенно краплинно до зникнення високого ризику рецидиву кровотечі) вводили ін'єкційні антисекреторні засоби (до 12 років - Н<sub>2</sub>-гістаміноблокатор фамотидин («Квамател») у дозі 1-2 мг/кг/добу; після 12 років - інгібітор протонної помпи пантопразол у дозі 0,5-0,8 мг/кг/добу, але не більше 40 мг/добу) з подальшим переходом на таблетовані форми. Лікування ВХ проводили згідно протоколу з урахуванням гелікобактер-асоційованості, починаючи з 2-3 доби при відсутності протипоказів до прийому таблетованих препаратів.

Також хворим було призначено гемостатичну терапію загального впливу на гемостаз залежно від ступеня тяжкості (внутрішньовенні інфузії свіжозамороженої плазми, діцинон, ε-амінокапронова та транексамова кислоти, вікасол).

Контроль за ступенем кровотечі та стабілізацією гемостазу проводили на основі клінічно-лабораторних (редукція основних ознак кровотечі, гемодинамічні показники – загальний аналіз крові, коагулограма) показників та даних контрольної ЕФГДС (контроль за джерелом кровотечі після проведеного ендоскопічного гемостазу здійснювали через 4, 12, 24 год, на 3, 7 доби, загоєння виразки - 28 добу).

Оцінка ефективності лікування захворювання проводилася з урахуванням клінічно-параклінічних (час зникнення клінічних проявів ВХ, нормалізація концентрації мНО та показників інтерлейкінового профілю, нормалізація кислотопродукції, ерадикація *H. pylori*, строки рубцювання виразки) та економічних (час перебування на стаціонарному лікуванні) показників.

Ендоскопічне дослідження проводили в режимі моніторингу з метою оцінки локальних змін в динаміці, результатів лікувального впливу на патологічне вогнище, загосння виразкових дефектів, особливостей їх епітелізації та рубцювання.

Крім того, проводили катамнестичне (лонгітудінальне) спостереження за пацієнтами впродовж року (контроль у 3, 6 місяців та рік) з метою визначення рецидиву кровотечі та появи ранніх та пізніх рецидивів захворювання.

Нами було проаналізовано основні фактори, які б могли вплинути на ефективність гемостазу та вибір методу лікування, зокрема, час госпіталізації пацієнта від появи клінічної симптоматики, ступінь активності кровотечі, локалізація джерела кровотечі, розмір виразки в дітей підгруп порівняння.

Термін госпіталізації хворих із виразковою ШКК наведено в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Термін госпіталізації дітей, хворих на виразкову хворобу, ускладнену кровотечею

Лікувальні підгрупи		Термін госпіталізації									
		до 6 год		6-12 год		12-24 год		2 доба		>3 діб	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
n=48	1л	-		1	2,1	1	2,1	6	12,5	7	14,6
	2л	1	2,1	1	2,1	2	4,2	6	12,5	3	6,3
	3л	1	2,1	2	4,2	1	2,1	3	6,3	-	
	4л	2	4,2	4	8,3	3	6,3	4	8,3	-	
<i>Всього</i>		4	8,3	8	16,7	7	14,6	19	39,6	10	20,8

Аналізуючи отримані дані, можна зазначити, що більша частина обстежених дітей зверталася за медичною допомогою після 24 годин



(60,4±7,1) % проти (39,6±7,1) % відповідно, ( $t=2,09$ ,  $p<0,05$ ). Внутрішньогруповий аналіз виявив деяку різницю у часі госпіталізації дітей в підгрупах спостереження. Так, діти 1л підгрупи були госпіталізовані переважно після 1-ї доби ( $p<0,05$ ), тоді як хворі 4л підгрупи - у перші 24 год. ( $p<0,05$ ), в пацієнтів 2л та 3л підгруп вірогідної різниці не виявлено ( $p>0,05$ ).

Проаналізовано розподіл дітей із виразковою кровотечею залежно від локалізації джерела кровотечі (табл. 5.2). Вірогідної різниці між лікувальними підгрупами не виявлено ( $p>0,05$ ).

Таблиця 5.2

Розподіл дітей хворих на ускладнену шлунково-кишковою кровотечею виразкову хворобу, залежно від локалізації джерела кровотечі

Локалізація кровотечі	Діти (n=48)							
	1л		2л		3л		4л	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Шлунок (n=8)	2	4,2	2	4,2	1	2,1	3	6,3
Передня стінка цибулини ДПК (n=16)	6	12,5	5	10,4	2	4,2	3	6,3
Задня стінка цибулини ДПК (n=20)	6	12,5	6	12,5	3	6,3	5	10,4
Постбульбарний відділ ДПК (n=3)	1	2,1	-	-	1	2,1	1	2,1
Поєднане ураження (n=1)	-	-	-	-	-	-	1	2,1

Розподіл дітей із ШКК за розміром виразкового дефекту представлено на рис. 5.1. До 1л підгрупи увійшли майже з однаковою частотою діти з виразками малого та середнього розмірів; у 2л та 3л підгрупах удвічі, а 4л підгрупі - втричі частіше діагностовано виразки середнього розміру; великі виразки виявлено лише в 3л та 4л підгрупах.

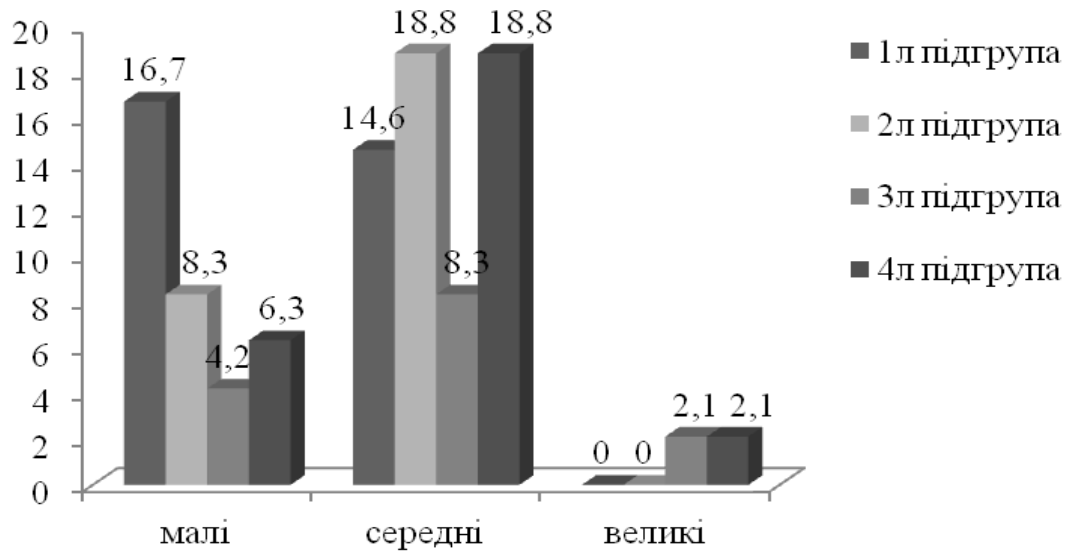


Рис. 5.1. Розподіл дітей із виразковою шлунково-кишковою кровотечею залежно від розміру виразки (%)

За активністю кровотечі за J. Forrest (1974) до 1л та 2л підгруп увійшли діти із FII, FIII; до 3л та 4л підгруп – з FI та FII (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Розподіл дітей, хворих на ускладнену шлунково-кишковою кровотечею виразкову хворобу, за активністю кровотечі за J. Forrest (1974)

Активність кровотечі	Діти, хворі на ускладнену ШКК ВХ (n=48)							
	1л		2л		3л		4л	
	абс.	%	Абс.	%	абс.	%	абс.	%
FIA	-	-	-	-	-	-	1	2,1
FIB	-	-	-	-	1	2,1	2	4,2
FIIA	-	-	-	-	1	2,1	2	4,2
FIIB	-	-	1	2,1	2	4,2	5	10,4
FIIC	5	10,4	6	12,5	3	6,3	3	6,3
FIII	10	20,8	6	12,5	-	-	-	-

Проведено порівняльний аналіз ефективності першого етапу лікування – досягнення гемостазу та профілактика раннього рецидиву кровотечі. Встановлено, що ефективність гемостазу залежала від активності кровотечі та способу її зупинки.

Проаналізовано ефективність гемостазу в дітей *1л* підгрупи. При поступленні в даній підгрупі дітей нестабільний гемостаз діагностовано у 33,3 % пацієнтів. Після завершення екстренної ЕФГДС 7 (46,7 %) хворим цієї підгрупи проведено внутрішньовенне болюсне введення  $H_2$ -гістаміноблокатора (квamatелу), 8 (53,3 %) дітям – інгібітору протонної помпи (пантопразолу/езомепразолу) з подальшим переведенням на краплинне введення до моменту зникнення ризику рецидиву кровотечі та подальшим переведенням на пероральний прийом.

При проведенні контрольної ЕФГДС у 60,0% хворих *1л* підгрупи діагностовано нестабільний гемостаз ( $p_{\phi} < 0,05$ ). Лише у 2 (13,3 %) дітей зі стабільним гемостазом, що отримували інгібітор протонної помпи, діагностовано позитивну динаміку загоєння виразкового дефекту, тоді як у хворих, яким вводили  $H_2$ -гістаміноблокатор, позитивних змін не виявлено.

Проведення ЕФГДС на 3-тю добу виявило у 4 (26,7 %) хворих *1л* підгрупи з нестабільним гемостазом (у 3 пацієнтів, що отримували  $H_2$ -гістаміноблокатор, та у 1 дитини, якій вводили інгібітор протонної помпи) збереження ризику рецидиву кровотечі. У 2 (13,3 %) дітей на фамотидині та у 1 (6,7 %) дитини на пантопразолі виник рецидив кровотечі ( $p_{\phi} < 0,05$ ).

Крім того, в дітей із FIII, що отримували  $H_2$ -гістаміноблокатор, порівняно із хворими, що отримували інгібітор протонної помпи, у двічі рідше діагностовано позитивну динаміку щодо розміру виразкового дефекту (6 (40,0 %) та 3 (20,0 %) відповідно,  $p_{\phi} < 0,05$ ). На 7-му добу лише у 3 дітей, які отримували  $H_2$ -гістаміноблокатор, відзначено збереження ризику кровотечі.

Ендоскопічний гемостаз проведено дітям *2л*, *3л* та *4л* підгруп. Слід зазначити, що проведення зрошування гемостатичним препаратом 6 (46,1 %) пацієнтам *2л* підгрупи зі стабільним гемостазом пов'язано з наявністю в них

вираженого больового синдрому та вираженою гіперацидністю з метою профілактики виникнення кровотечі.

Первинний ендоскопічний гемостаз було досягнуто у 76,9 % дітей 2л підгрупи, 85,7 % пацієнтів 3л підгрупи та у всіх хворих 4л підгрупи. Однак, при контрольній ЕФГДС (оцінка стійкості первинного гемостазу) ризик рецидиву кровотечі був знятий у 12 (92,3 %) пацієнтів 4л та лише у 4 (57,1 %) хворих 3л ( $p_{\phi} > 0,05$ ) та 6 (46,1 %) пацієнтів 2л підгруп ( $p_{\phi} < 0,05$ ), рис 5.2.

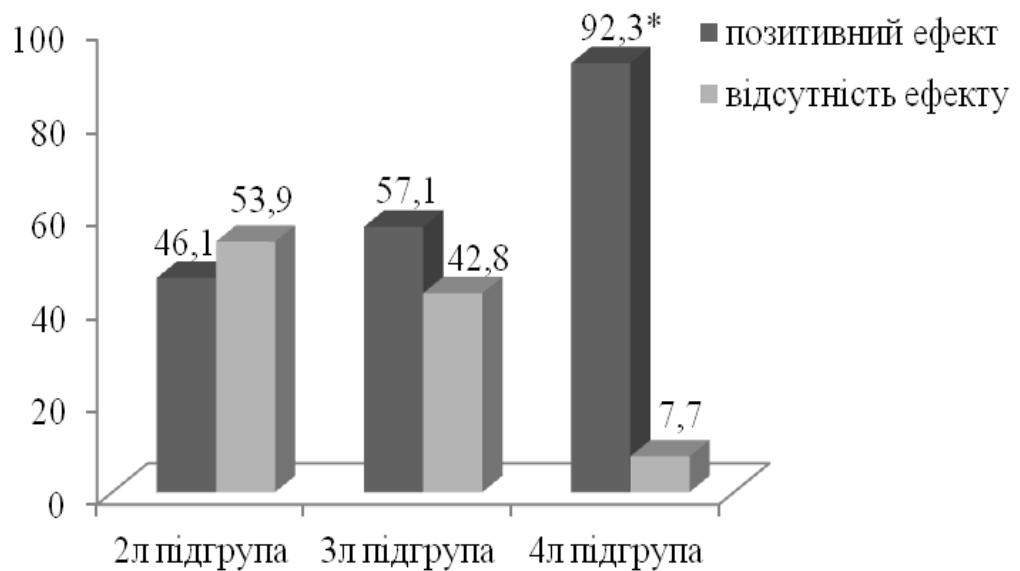


Рис. 5.2. Стійкість первинного ендоскопічного гемостазу в дітей (%)

Примітка. \* – різниця вірогідна щодо показника в 2л підгрупі ( $p_{\phi} < 0,05$ ).

Аналіз локалізації джерела кровотечі в дітей, у яких не було досягнуто стійкого гемостазу, показав, що переважно це були місця, що відносяться до топографічно тяжко доступних для проведення процедури. Так, у 2л підгрупі стійкість гемостазу не було досягнуто у 6 дітей із локалізацією виразки по малій кривизні шлунка (1 особа), постбульбарному відділі ДПК (1 особа) та задній стінці цибулини ДПК (4 особи); у 3л підгрупі – у постбульбарному відділі ДПК (1 особа) та по задній стінці цибулини ДПК (2 особи); у 4л підгрупі – у 1 дитини з поєднаним ураженням. Хотілось би зазначити, що у решта дітей 4л підгрупи з локалізацією виразки у постбульбарному відділі

ДПК, по задній стінці та по малій кривизні шлунка досягнуто стійкий гемостаз, що підтверджує можливості проведення процедури АПК у ділянках з поганою візуалізацією.

Крім того, причину відсутності бажаного ефекту в дітей, яким проводили ендоскопічну ЕК, можна пояснити й власне контактністю методу та, як наслідок, прилипання сформованого тромбу до електроду і його відрив.

Хворим із відсутнім ефектом після першого сеансу лікування було проведено повторні курси ендоскопічного гемостазу. Так, у решти дітей 3л та 4л підгруп стійкість гемостазу було досягнуто після проведення другого, а у 23,1 % дітей 2л підгрупи – третього сеансу місцевого гемостазу (рис. 5.3).

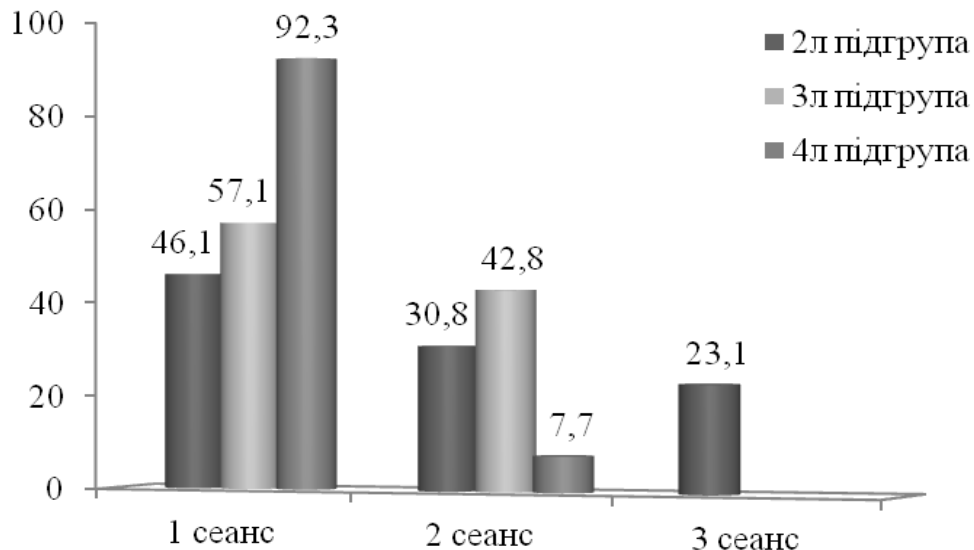


Рис. 5.3. Частота хворих із позитивним ефектом ендоскопічного гемостазу залежно від кількості проведених сеансів ендоскопічного гемостазу (%)

Ендоскопічний моніторинг за хворими, яким проведена місцева зупинка кровотечі різними методами, показав, що лише в дітей 4л підгрупи на 3-ю добу спостереження простежувалася позитивна динаміка рубцювання виразки. Натомість у 46,2 % дітей 2л підгрупи та 42,9 % хворих 3л підгрупи на 3-ю добу розміри виразкового дефекту залишалися попередніми. У 3 дітей

2л та 2 дітей 3л підгрупи діагностовано ранній рецидив кровотечі, яка була успішно зупинена, тоді як в 4л підгрупі таких випадків не було.

Аналізуючи причини їх виникнення, можна зробити висновок про складність проведення процедури ендоскопічного зрошення гемостатичним препаратом та ендоскопічної ЕК у топографічно тяжкодоступних для проведення процедури джерелах кровотечі (у 2 дітей 2л підгрупи та 1 дитини 3л підгрупи), що нівелюється при використанні в якості ендоскопічного гемостазу АПК, яка доступна при розташуванні у даних місцях кровоточивої виразки; 1 пацієнту 2л підгрупи – необхідно було проведення повторного сеансу ендоскопічного гемостазу у зв'язку зі збереженням картини тромбованої судини; у 1 хворого 3л підгрупи діагностовано несприятливий виразковий анамнез із клінікою часто рецидивувального перебігу ВХ, що супроводжувалося виснаженням показників гомеостазу (імунозахисних механізмів, системи гемостазу та мНО), тому, на нашу думку, необхідно на тлі місцевого та протокольного противиразкового лікування призначити імуномодулюючу терапію та донатор монооксиду нітрогену.

Слід також зазначити, що ускладнень при проведенні ендоскопічного гемостазу в жодній з підгруп дітей ми не спостерігали. Однак, у 4 дітей 2л та 2 хворих 3л підгрупи внаслідок недостатньої ефективності проведеного лікування відбулося загоєння виразкового дефекту з розвитком помірної деформації цибулини ДПК (незначне зменшення розмірів цибулини ДПК, скорочення однієї стінки, балкоподібні складки СО, що конвертують до рубця, які повністю не розправляються при інсуфляції повітря).

Отже, найкращий ефект первинного гемостазу та збереження його стійкості досягнуто при використанні АПК, натомість у дітей, яким проведено інші методи лікування не встановлено високого терапевтичного ефекту щодо першого етапу лікування виразкової кровотечі (рис. 5.4).

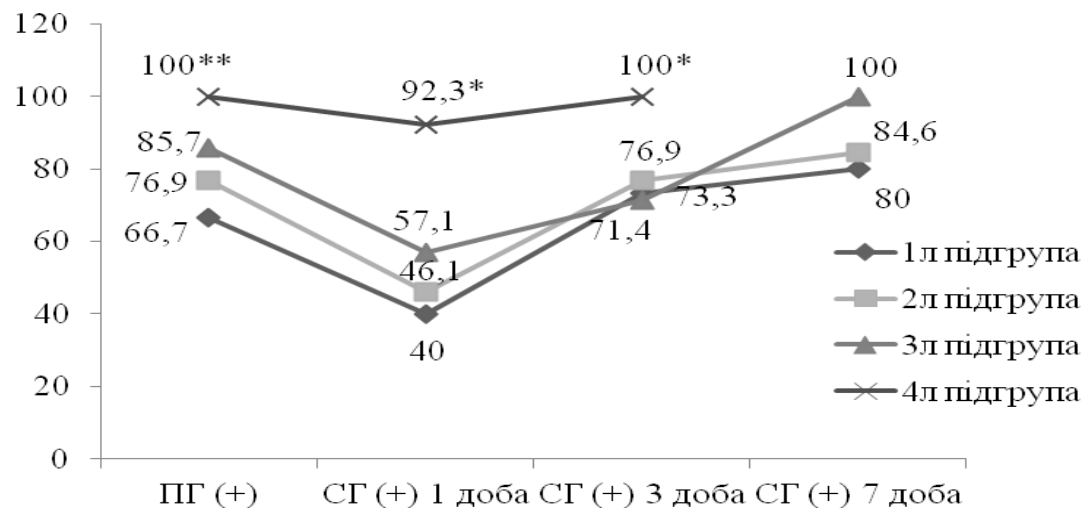


Рис. 5.4 Порівняльна ефективність стійкості гемостазу в лікувальних підгрупах (%), ПГ – первинний гемостаз, СГ – стабільний гемостаз).

Примітки: \* - вірогідно щодо показника в дітей 1л, 2л та 3л підгруп ( $p_{\varphi} < 0,05$ ); \*\* - вірогідно щодо показника в дітей 1л, 2л підгруп ( $p_{\varphi} < 0,05$ ).

Отже, отримані результати свідчать про високу ефективність ендоскопічного АПК у якості малоінвазивного ендохірургічного гемостазу при виразковій кровотечі в дітей порівняно з іншими методами місцевого гемостазу (рис. 5.5).

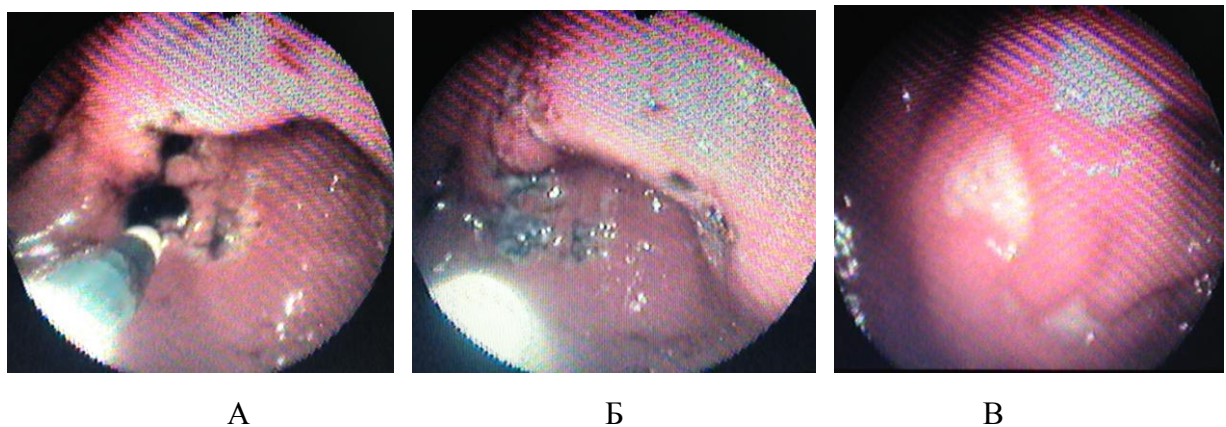


Рис. 5.5 Ендофото проведеної ендоскопічної аргон-плазмової коагуляції кровоточивої виразки в дитини 4л підгрупи: хопчик Б., 9 років (Медична карта стаціонарного хворого №5240).

Діагноз: Виразкова хвороба шлунка, виразка малої кривизни шлунка. Стадія свіжої виразки. Кровотеча з виразки шлунка ФІА. (А – проведення аргон-плазмової коагуляції; Б – 1 доба; В – 3 доба).

Підсумовуючи результати ефективності використаних методів ендохірургічного та консервативного гемостазу та профілактики рецидиву виразкової кровотечі в дітей дозволив встановити пріоритетність методу залежно від виду кровотечі (табл. 5.4). Так, за наявності кровотечі F1, F1A, F1B та/або розташуванні джерела кровотечі у тяжкодоступних місцях із метою досягнення стійкого результату рекомендовано проводити АПК (у випадку неможливості технічного виконання – з обережністю ЕК); при F1C – АПК, зрошення гемостатичними препаратами; при F1D та з метою профілактики рецидиву кровотечі в дітей із обтяженим по ШКК виразковим анамнезом – зрошення гемостатичними препаратами, АПК, адекватна консервативна терапія з використанням в якості ін’єкційних антисекреторних засобів інгібітори протонної помпи.

Таблиця 5.4

Пріоритетність вибору ендохірургічної тактики гемостазу та профілактики рецидиву виразкових кровотеч у дітей

Характеристика джерела кровотечі за J.Forrest	Метод ендоскопічного гемостазу			Консервативна терапія
	Аргон-плазмова коагуляція	Електрокоагуляція	Зрошення гемостатичними препаратами	
F1	+++	++	-	-
F1A, F1B	+++		+	-
F1C	++	-	++	+
F1D, профілактика рецидиву кровотечі	+	-	+++	+++

Діагностичну цінність застосування ендоскопічної АПК як малоінвазивного ендохірургічного методу первинної зупинки кровотечі в дітей із F1, F1D представлено в таблиці 5.5.



Таблиця 5.5

Ефективність застосування ендоскопічної АПК як методу первинної зупинки виразкової кровотечі в дітей (F1, FII)

Показники		Ендоскопічний гемостаз (АПК)	
Діагностична цінність, % (95% ДІ)	Чутливість	57,1 (42,6-61,7)	
	Специфічність	90,9 (63,0-99,5)	
	Прогностична цінність	+	92,3 (68,8-99,6)
		-	52,6 (36,5-57,6)
Відношення правдоподібності	+	6,29 (1,15-128,3)	
	-	0,47 (0,39-0,91)	
ВР (95% ДІ)		1,95 (1,08-2,35)	
ВШ (95% ДІ)		13,3 (1,26-333,0)	
ЗВР (95% ДІ)		0,94 (0,08-1,35)	
ЧХНП		2,23 (1,75-18,99)	

Примітка. ВР – відносний ризик, ВШ – відношення шансів, ЗВР – зниження відносного ризику, ЧХНП – число хворих, яких необхідно пролікувати.

З огляду на наведені в таблиці показники, варто зазначити, що даний метод володіє достатньою чутливістю та високою специфічністю при збільшенні ПВ+ на 36,3 % та зниженні ПВ- на 18,0 % підвищує ефективність гемостазу при кровотечах F1, FII у 13,3 рази (95 % ДІ: 1,26-333,0;  $\chi^2=6,91$ ,  $p=0,009$ ), при цьому показник ЧХНП становить 2,23.

Наступним етапом нашого дослідження була оцінка ефективності власне противиразкової терапії дітей в лікувальних підгрупах.

В цілому, на тлі проведеного лікування у всіх підгрупах ми спостерігали зниження суб'єктивних проявів та редукцію основних синдромів ускладненої ШКК ВХ. Однак, варто зазначити, що більш швидке нівелювання клінічно-ендоскопічних проявів встановлено в дітей 4л підгрупи.

Порівняльний аналіз динаміки больового, диспепсичного та астено-вегетативного синдромів у хворих дітей представлено на рис. 5.6.

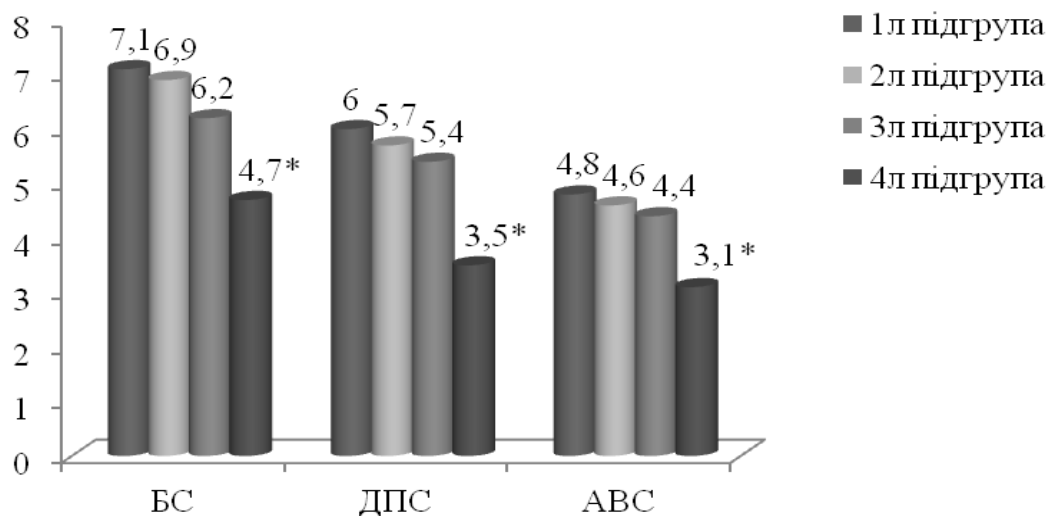


Рис. 5.6. Терміни зникнення основних клінічних проявів ВХ, ускладненої ШКК, залежно від підходу до лікування (дні)

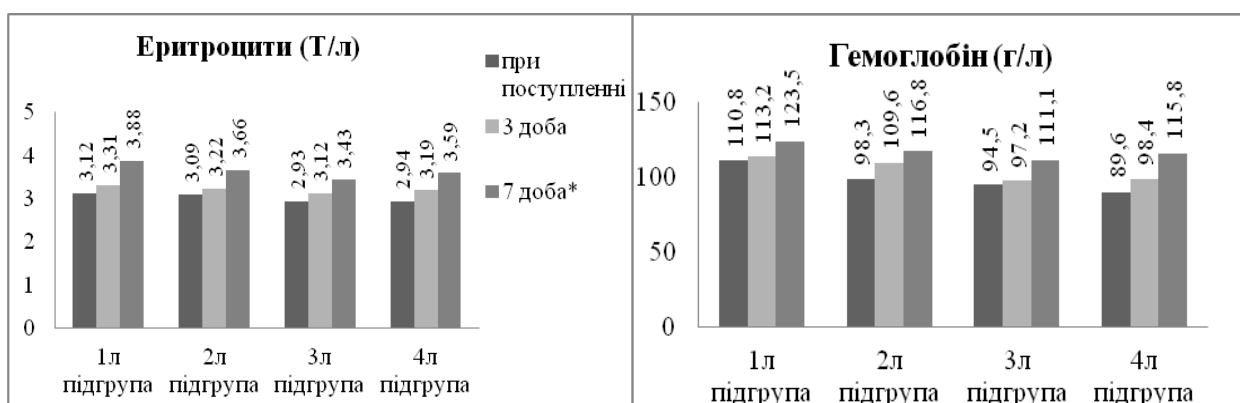
Примітки: БС – больовий синдром, ДПС – диспепсичний синдром, АВС – астеновегетативний синдром; \* - вірогідно щодо показників у дітей 1л, 2л та 3л підгруп ( $p_{\varphi} < 0,05$ ).

З погляду на висвітлене на рис. 5.6 можна зазначити, що вірогідно швидше редукція больового синдрому спостерігалась у дітей 4л підгрупи (у середньому на  $(4,7 \pm 0,3)$  день) порівняно з часом зникнення даної ознаки у пацієнтів інших лікувальних підгруп: у хворих 1л - у середньому на  $(7,1 \pm 0,3)$  день, 2л - на  $(6,9 \pm 0,1)$  день та 3л - на  $(6,2 \pm 0,2)$  день ( $p_{\varphi} < 0,05$ ). У останніх (1л, 2л та 3л підгрупи) вірогідної різниці нами не встановлено ( $p_{\varphi} > 0,05$ ).

Таку ж тенденцію відмічено й щодо диспепсичного (4л -  $(3,5 \pm 0,2)$  день проти 1л -  $(6,0 \pm 0,2)$  день, 2л -  $(5,7 \pm 0,3)$  день та 3л -  $(5,4 \pm 0,2)$  день,  $p_{\varphi} < 0,05$ ) та астеновегетативного синдромів (4л -  $(3,1 \pm 0,1)$  день проти 1л -  $(4,8 \pm 0,2)$  день, 2л -  $(4,6 \pm 0,1)$  день та 3л -  $(4,4 \pm 0,1)$  день,  $p_{\varphi} < 0,05$ ).

Варто також зазначити, що в дітей 1л підгрупи залежно від виду антисекреторного засобу нивілювання больового та диспепсичного синдромів різнилася. Так, вони зникали швидше при застосуванні інгібіторів протонової помпи, хоча різниця не була вірогідною (больовий синдром зникав при застосуванні  $H_2$ -гістаміноблокатору на  $(7,5 \pm 0,4)$  день, інгібітора протонової помпи – на  $(6,7 \pm 0,3)$  день,  $p_{\phi} > 0,05$ ; диспепсичний синдром – відповідно на  $(6,3 \pm 0,2)$  день та  $(5,7 \pm 0,2)$  день,  $p_{\phi} > 0,05$ ). Аналізуючи отримані дані, можна побачити, що час редукції больового та диспепсичного синдромів у дітей 1л підгрупи за умов використання інгібітора протонової помпи майже не вирізнявся від такого в дітей 2л підгрупи ( $p_{\phi} > 0,05$ ), що підтверджує значення кислото-пептичного фактору у виникненні кровотечі та необхідності призначення сильних тривалодіючих антисекреторних препаратів.

Динамічний аналіз показників гемограми та гемостазіограми теж виявив ряд відмінностей у процесі лікування між підгрупами спостереження. При поступленні у дітей 4л підгрупи спостерігалися нижчі показники рівня гемоглобіну та еритроцитів, гематокриту, тромбоцитів, фібриногену та ПП на тлі вищих показників ПЧ, ЧР, АЧР, ніж у дітей 1л і 2л підгруп, та майже не відрізнялися від таких у хворих 3л підгрупи (рис. 5.7).



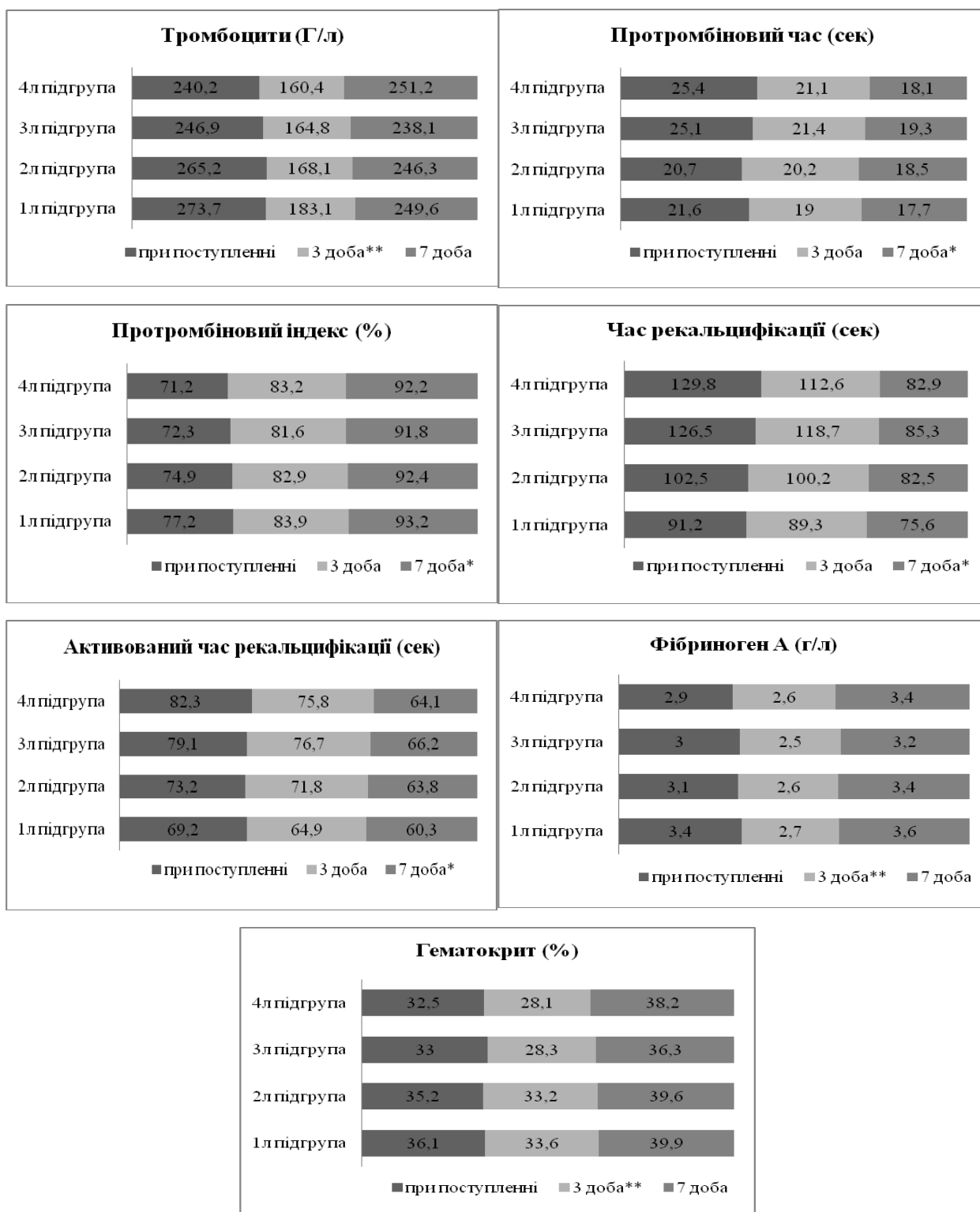


Рис. 5.7 Динаміка рівня еритроцитів, гемоглобіну та показників гемостазиограми у хворих залежно від тактики лікування

Примітки: \* - вірогідно щодо показників при поступленні ( $p_{\phi} < 0,05$ ), \*\* - вірогідно щодо показників при поступленні та на 7 добу ( $p_{\phi} < 0,05$ ).

Аналіз динаміки показників, наведених на рисунку 5.7 показав, що в кожній із лікувальних підгруп при поступленні спостерігалися вірогідно

нижчі за нормативні значення рівні еритроцитів та гемоглобіну, з поступовим підвищенням на 3 добу та вірогідним збільшенням на 7 добу спостереження. Попри це, у хворих 4л підгрупи відзначено кращу позитивну динаміку вмісту гемоглобіну та еритроцитів у процесі лікування, ніж у дітей в інших підгрупах.

Таку ж внутрішньопідгрупову та міжпідгрупову тенденцію ми виявили при аналізі динаміки показників гемостазіограми. З отриманих даних можна зробити висновок, що незважаючи на те, що при поступленні більш виражені зрушення в системі тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу ми спостерігали в дітей 3л та 4л підгруп, натомість на 7 добу в процесі лікування отримані показники в дітей 4л підгрупи свідчили про кращу стабілізацію гемостазу, ніж у дітей 3л підгрупи, та майже не вирізнялися від таких у 1л та 2л підгрупах, в яких відмічено незначні порушення гемостазіограми при поступленні. Попри це, кращий динамічний рух реєстрували в пацієнтів, яким у якості ендоскопічного гемостазу проведено АПК, порівняно з хворими інших лікувальних підгруп.

Цей факт, на нашу думку, можна пояснити тим, що до 4л підгрупи увійшли діти лише з кровотечею, що триває, та нестабільним гемостазом, що супроводжувалася середнім та тяжким ступенем крововтрати, тоді як у 1л та 2л підгрупах були діти зі стабільним гемостазом та помірною і середньою крововтратою. При цьому, у дітей 3л підгрупи, до якої увійшли діти з кровотечею FІ, FІІ, ми спостерігали більш повільнішу стабілізацію показників, ніж у хворих 4л підгрупи, що свідчить про кращий гемостатичний ефект АПК порівняно з ЕК.

У динаміці лікування ми відмітили, що попри загальну тенденцію до нормалізації показників у кожній із лікувальних підгруп, вірогідно краща динаміка спостерігалася саме в дітей, яким на тлі противиразкової терапії проведено АПК, натомість у 1л, 2л та 3л підгрупах первинний гемостаз не забезпечив високої ефективності, що сприяло виникненню ранніх рецидивів.

Враховуючи те, що в попередньому розділі нами встановлено зміни з боку інтерлейкінового профілю в дітей із виразковою кровотечею, на рівень якого впливали й ступінь активності та тяжкості кровотечі, ми оцінили характер змін концентрації про- та протизапальних інтерлейкінів в дітей залежно від проведеного лікування.

При поступленні у хворих ми спостерігали вірогідне підвищення концентрації прозапальних інтерлейкінів на тлі помірного збільшення протизапальних інтерлейкінів. Причому, в дітей 3л та 4л підгруп показники істотно не відрізнялися на початку лікування, проте підвищення концентрації прозапальних інтерлейкінів були вірогідно вищі за такі в дітей 1л та 2л підгруп (ІЛ-1 $\beta$ : (146,2 $\pm$ 4,1) пг/мл та (151,2 $\pm$ 3,2) пг/мл проти (78,6 $\pm$ 3,1) пг/мл та (97,3 $\pm$ 2,2) пг/мл,  $p_{\phi}$ <0,05; ІЛ-8: (160,8 $\pm$ 3,9) пг/мл та (164,8 $\pm$ 4,1) пг/мл проти (87,2 $\pm$ 3,3) пг/мл та (104,3 $\pm$ 2,6) пг/мл,  $p_{\phi}$ <0,05). Натомість у них виявляли й вірогідно нижчі показники концентрації протизапальних інтерлейкінів при поступленні (ІЛ-4: (18,7 $\pm$ 1,3) пг/мл та (17,8 $\pm$ 1,2) пг/мл проти (24,1 $\pm$ 1,3) пг/мл та (24,6 $\pm$ 1,1) пг/мл,  $p_{\phi}$ <0,05; ІЛ-РА: (1067 $\pm$ 12,3) пг/мл та (756 $\pm$ 14,1) пг/мл проти (1347 $\pm$ 21,5) та пг/мл(1278 $\pm$ 16,8) пг/мл,  $p_{\phi}$ <0,05), що, можливо, й пояснює виникнення у цих хворих активної кровотечі.

У процесі лікування ми спостерігали поступове зниження концентрації прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1 $\beta$ : 1л – у 4,1 рази, 2л – у 4,1 рази та 3л – у 4,9 рази проти 4л - у 6,8 рази ( $p_{\phi}$ <0,05); ІЛ-8: 1л – у 5,4 рази, 2л – у 5,2 рази, 3л – у 5,5 рази проти 4л - у 7,1 рази ( $p_{\phi}$ <0,05)) та підвищення протизапальних (ІЛ-4: 1л – у 1,5 рази, 2л – у 1,6 рази, 3л – у 1,3 рази проти 4л – у 1,8 рази  $p_{\phi}$ <0,05; ІЛ-1РА: 1л – у 1,3 рази, 2л – у 1,3 рази, 3л – у 1,4 рази проти 4л – у 1,7 рази,  $p_{\phi}$ <0,05) у всіх підгрупах хворих, проте найкращий ефект діагностовано саме у 4л підгрупі.

Варто зазначити, що у 7 осіб (2 дитини 1л підгрупа, 2 пацієнта – 2л підгрупа, 2 хворих - 3л підгрупа, 1 особа – 4л підгрупа) не спостерігали в процесі лікування істотного зниження концентрації прозапальних інтерлейкінів, з них у 4 осіб встановлено рецидив кровотечі.

Отже, збереження високої концентрації прозапальних інтерлейкінів на тлі лікування може слугувати несприятливою прогностичною ознакою ризику рецидиву виникнення кровотечі.

Визначено динаміку концентрації мNO у сироватці крові дітей порівнювальних підгруп (рис. 5.8).

З рисунку 5.8 видно, що в дітей 4л підгрупи спостерігалось більш істотне та вірогідно швидше (у 1,7 рази) зниження концентрації мNO у процесі лікування, порівняно з показниками в дітей 1л (у 1,2 рази), 2л (у 1,3 рази) та 3л (у 1,4 рази) підгруп.

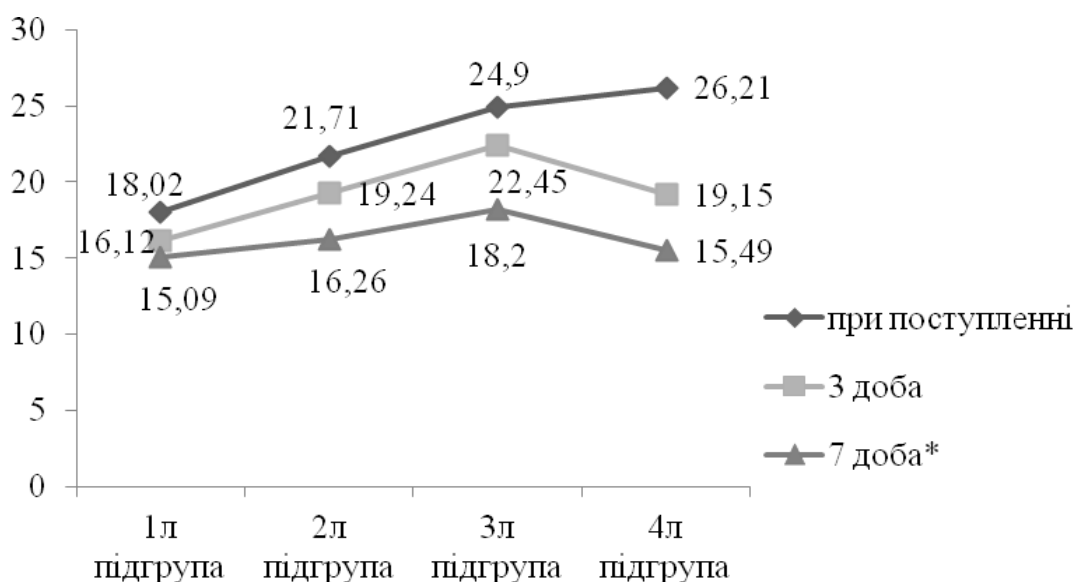


Рис. 5.8. Динаміка концентрації мNO у сироватці крові дітей, хворих на виразкову хворобу, ускладнену кровотечею залежно від тактики лікування (мкмоль/л)

Примітка. \* - вірогідно щодо показників при поступленні, а в 4л підгрупі ще й на 3 добу ( $p_{\phi} < 0,05$ ).

Аналіз результатів ендоскопічного дослідження, проведеного на 28 добу, підтвердив ефективність комплексного лікування ускладненої кровотечею ВХ із використанням АПК (рис. 5.9).

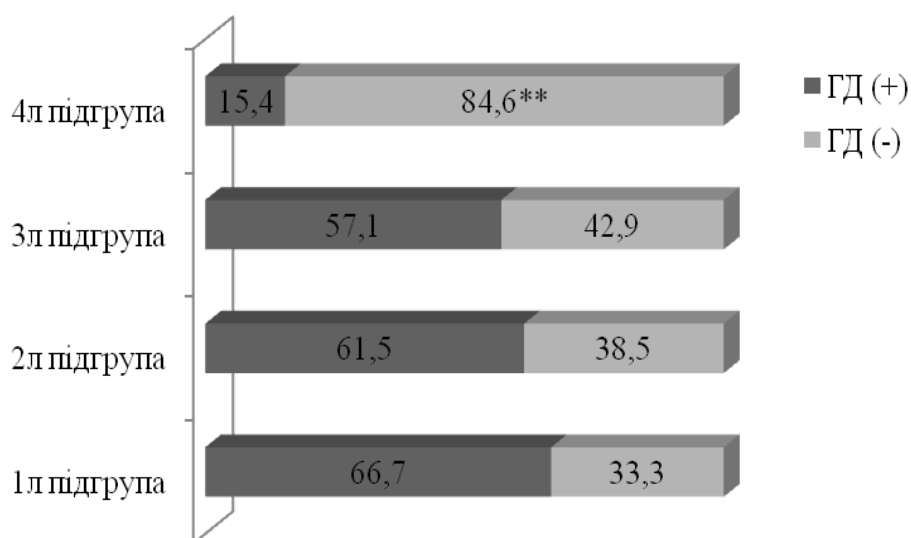
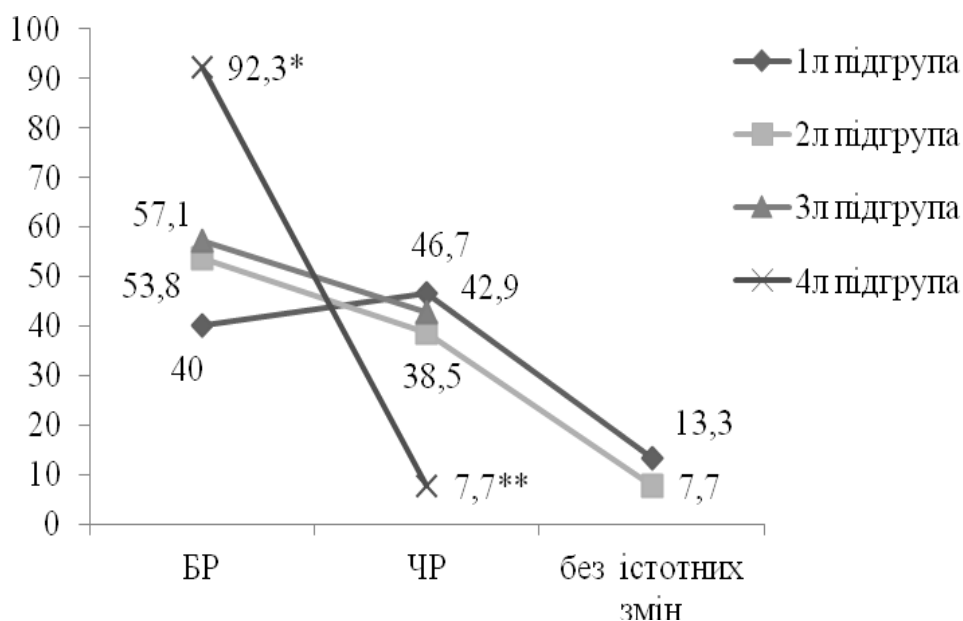


Рис. 5.9. Ендоскопічна ефективність проведеного лікування в підгрупах порівняння, % (БР – стадія білого рубця, CR – стадія червоного рубця, ГД - гастродуоденіт)

Примітки: \* - вірогідно щодо показника в дітей 1л та 2л підгруп ( $p_{\phi} < 0,05$ ); \*\* - вірогідно щодо показника в дітей 1л, 2л та 3л підгруп ( $p_{\phi} < 0,05$ ).

Як у дітей 1л (40,0 % та 46,7 %,  $p_{\phi} > 0,05$ ), так і у дітей 2л (53,8 % та 38,5 %,  $p_{\phi} > 0,05$ ) та 3л (57,1 % та 42,9 %,  $p_{\phi} > 0,05$ ) підгруп вірогідної різниці у частоті реєстрації стадії білого та червоного рубця не виявлено. Тоді як у



хворих 4л підгрупи вірогідно частіше діагностовано стадію білого рубця (92,3 % проти 7,7 %,  $p_{\phi} < 0,01$ ). Варто також зазначити, що у двох дітей 1л підгрупи та у 1 особи 2л підгрупи ми не спостерігали загоєння виразкового дефекту, хоча відзначено зменшення його розмірів. Це були діти з нестабільним гемостазом та раннім рецидивом кровотечі.

Крім того, у 66,7 % дітей 1л підгрупи, у 61,5 % пацієнтів 2л підгрупи та у 57,1 % хворих 3л підгрупи зберігалися ознаки гастродуоденіту. Натомість у дітей 4л підгрупи дану ознаку діагностовано лише у 15,4 % осіб ( $p_{\phi} < 0,05$ ). Виходячи з отриманих даних, можна зробити висновок, що застосування АПК в комплексному лікуванні ускладненої кровотечею ВХ сприяє більш швидкому відновленню СО.

Порівняльний аналіз результатів впливу лікування на кислотопродукувальну функцію шлунка в динаміці продемонстровано на рисунку 5.10.

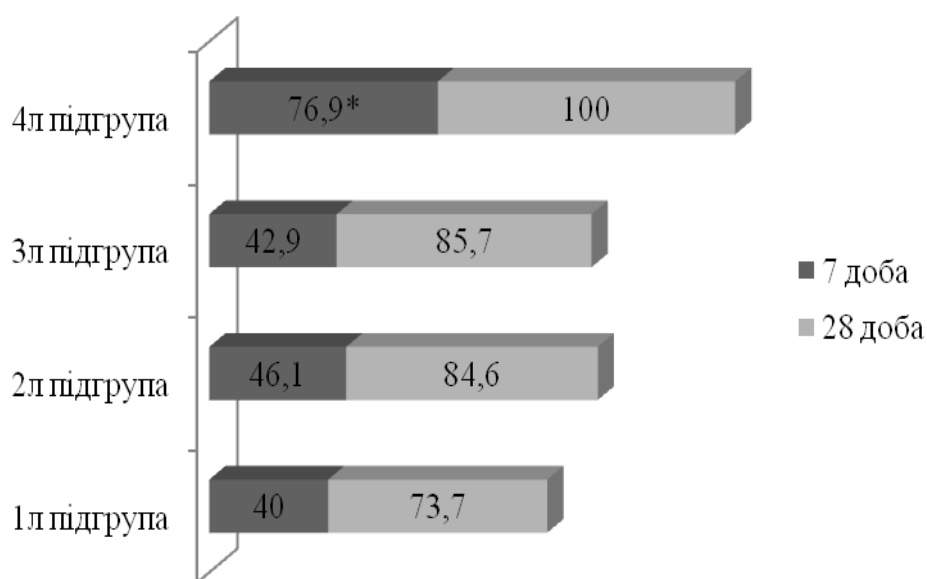


Рис. 5.10. Динаміка нормалізації кислотопродукувальної функції в хворих залежно від тактики лікування (%)

Примітка. \* - вірогідно щодо відповідних показників у дітей інших лікувальних підгруп ( $p_{\phi} < 0,05$ ).

Відзначено, що у більшій кількості хворих 4л підгрупи на 7 добу діагностовано нормалізацію кислотопродукувальної функції шлунка на противагу пацієнтам 1л, 2л та 3л підгруп ( $p_{\phi} < 0,05$ ); на 28 добу міжгрупова різниця зменшилася ( $p_{\phi} > 0,05$ ), однак лише у 4л підгрупі було досягнуто 100 % результату.

У 89,6 % пацієнтів із виразковою ШКК діагностовано при поступленні *H. pylori* (у 13 хворих 1л підгрупи (86,7 %), у 11 пацієнтів 2л підгрупи (84,6 %), у 6 осіб 3л підгрупи (85,7 %) та у всіх осіб 4л підгрупи. Вірогідної різниці у частоті гелікобактерної інфекції між підгрупами порівняння не виявлено ( $p_{\phi} > 0,05$ ). У процесі лікування 100 % ерадикації не вдалося досягнути в жодній із лікувальних підгруп. Однак, дещо кращий ефект спостерігали у дітей 4л підгрупи, хоча вірогідної різниці між підгрупами не встановлено (рис. 5.11).

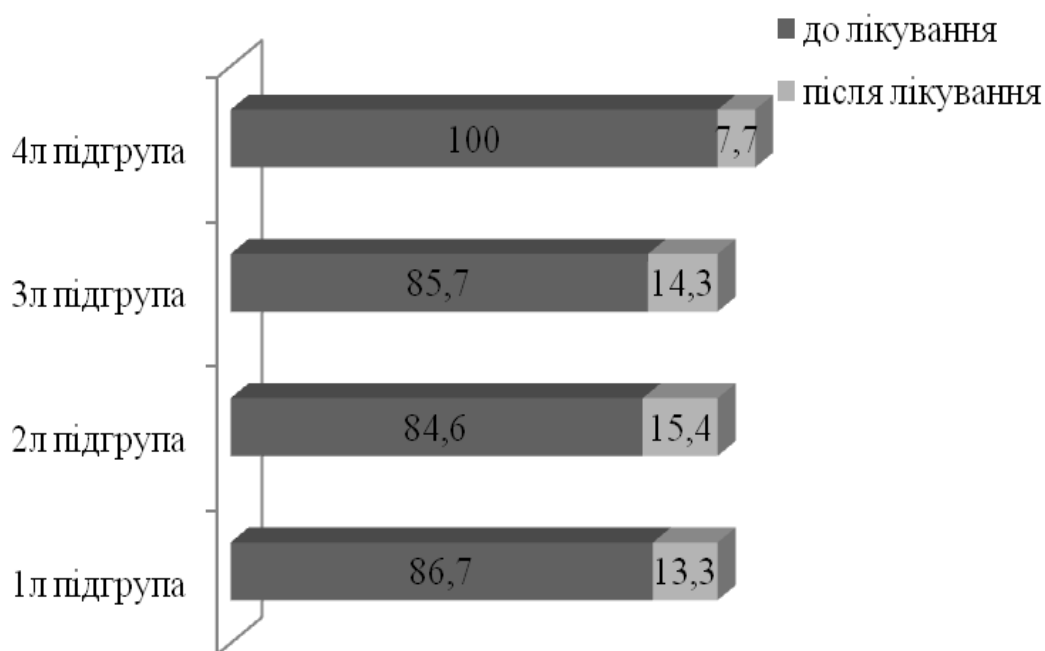


Рис. 5.11 Частота виявлення *H. pylori* у хворих на ускладнену ШКК ВХ до та після лікування (%).

Відсутність суттєвих розбіжностей у ефективності ерадикації між лікувальними підгрупами можна пояснити тим, що застосування

ендоскопічного гемостазу лише опосередковано впливає на гелікобактерну інфекцію, оскільки він лише забезпечує сприятливий фон для дії медикаментозних засобів, на ефективність яких впливають стан імунної системи, мНО, які, в свою чергу, забезпечують відповідну реактивність організму на наявність збудника.

Також нами проаналізовано ефективність проведеного лікування в підгрупах порівняння залежно від поліморфізму генів ІЛ-1 $\beta$ -511СТ та ІЛ-1РА. Варто зазначити, що недостатній ефект від лікування та виникнення рецидивів спостерігали в дітей 1л, 2л та 3л підгруп за наявності в них мутацій генів ІЛ-1 $\beta$ -511СТ та ІЛ-1РА. Так, у 4 дітей, в яких діагностовано ранні рецидиви виявлено генотипи ІЛ-1 $\beta$ -511ТТ та Р2/Р2 ІЛ-1РА. Причому у переважної більшості дітей, які увійшли до 4л підгрупи (з кровотечам FI, FII), як показали попередні наші дослідження, теж діагностували гомозиготну за ІЛ-1 $\beta$ -511\*Т алеллю мутацію гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ та гомо- або гетерозиготну за Р2\*ІЛ-1РА алеллю гена ІЛ-1РА. Цей факт дозволяє вважати за необхідне застосовувати АПК не лише з метою зупинки кровотечі, але й профілактики рецидиву кровотечі в дітей із стабільним гемостазом при наявності клінічних ознак кровотечі, що відбулася, та зазначених вище генотипів генів ІЛ-1 $\beta$ -511СТ та ІЛ-1РА.

Тривалість перебування в хірургічному стаціонарі дітей за умови використання в комплексному лікуванні АПК скоротилася в середньому на (3,2 $\pm$ 0,2) дні: на (4,0 $\pm$ 0,2) дні, порівняно із дітьми 1л підгрупи, на (3,3 $\pm$ 0,3) дні – 2л підгрупи та на (2,3 $\pm$ 0,2) дні – 3л підгрупи. Термін перебування в цілому на стаціонарному лікуванні (хірургічне та гастроентерологічне відділення) в дітей 4л підгрупи зменшився в середньому на (4,1 $\pm$ 2,1) дні: на (4,6 $\pm$ 2,1) дні порівняно із дітьми 1л підгрупи, на (4,3 $\pm$ 2,2) дні - 2л підгрупи та на (3,3 $\pm$ 2,1) дні – 3л підгрупи ( $p_{\phi}$ <0,05), рис. 5.12.

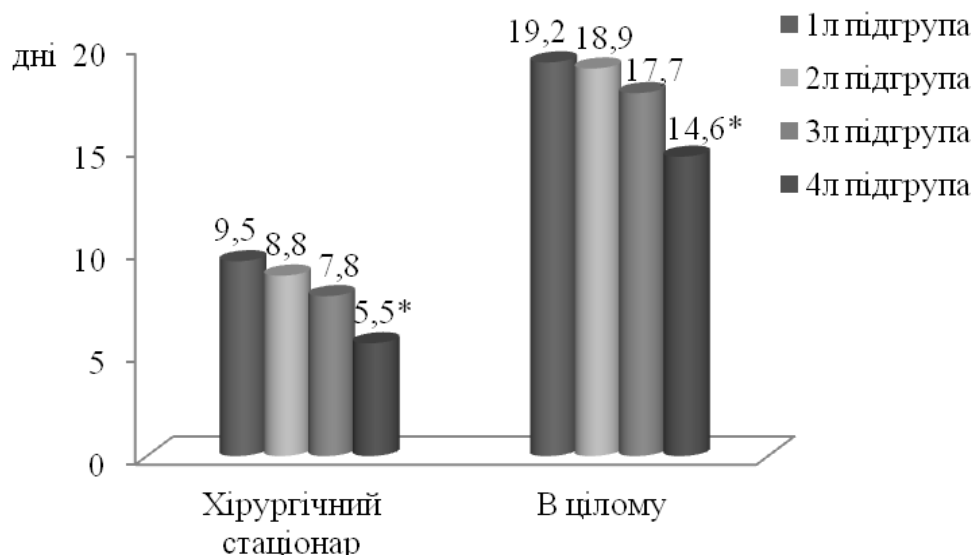


Рис. 5.12 Терміни перебування на стаціонарному лікуванні хворих на ускладнену ШКК ВХ залежно від тактики лікування (ХС – хірургічний стаціонар).

Примітка. \* - вірогідно щодо показників у інших лікувальних підгрупах ( $p_{\varphi} < 0,05$ ).

Отже, підсумовуючи отримані дані, можна зробити висновок, що за умов використання АПК у комплексному лікуванні дітей із виразковою кровотечею спостерігається більш швидкий регрес основних клінічно-ендоскопічних ознак захворювання та стабілізація лабораторних зрушень, порівняно із застосуванням у якості ендоскопічного гемостазу зрошення гемостатичними препаратами, ЕК та лише проведення консервативних заходів, хоча за умов стабільного гемостазу та необтяженого виразкового анамнезу достатньо проводити лише адекватну консервативну терапію або в комплексі зі зрошенням гемостатичним засобом із застосуванням в якості антисекреторного засобу – інгібітора протонної помпи. Тоді як за наявності активної кровотечі, або нестабільного гемостазу найкращий ефект досягається за використання АПК в якості ендоскопічного гемостазу. У зв'язку з високим ризиком виникнення ускладнень при проведенні

процедури ЕК (за даними літератури [214, 215]) цей метод варто застосовувати з обережністю, хоча він має достатньо хороший ефект.

Також варто зауважити, що при виявленні порушень у інтерлейкіновому профілі та концентрації мНО, незважаючи на опосередкований вплив АПК за рахунок швидкої стабілізації гемостазу, необхідно проводити їх медикаментозну корекцію (імуномоделюючими засобами та/або донаторами моно оксиду нітрогену) для досягнення більш стійкого та швидкого ефекту.

Клінічно-епідеміологічний аналіз ефективності комплексного лікування ускладненої кровотечею ВХ показав, що за умов застосування АПК щодо тактики в 1л підгрупі ЗВР=130,1 % при ЧХНП=1,91; в 2л підгрупі - ЗВР=71,4% при ЧХНП=2,6; в 3л підгрупі – ЗВР=62,0 % при ЧХНП=2,84.

## **5.2 Ефективність ендоскопічної аргон-плазмової коагуляції в лікуванні виразкової хвороби в дітей, ускладненої кровотечею (катамнестичне спостереження)**

З метою оцінки стійкості запропонованого нами комплексного лікуванні виразкової кровотечі нами проведено катамнестичне спостереження за пацієнтами впродовж року з контролем у 3, 6 та 12 місяців.

Лонгітудінальне спостереження за хворими показало, що через 3 місяці після проведеного лікування у жодної дитини не виник рецидив кровотечі. Проте, у 8 (16,7 %) осіб, які знаходились під спостереженням, виявлено ознаки больового, диспепсичного та астеновегетативного синдромів. При проведенні ЕФГДС у 2 (13,3 %) дітей 1л підгрупи та 1 (7,7 %) дитини 2л підгрупи зареєстровано рецидив ВХ (1 особа з FIIС, 2 осіб з FIII). У 2 (13,3 %) пацієнтів 1л, 2 (15,4 %) – 2л та 1 (14,3 %) - 3л підгрупи спостерігали ознаки гастродуоденіту, в двох з них (1 хворий 1л та 1 - 3л підгрупи) діагностовано ДГР. *H. pylori* виявлено у 7 дітей з ознаками запалення. Аналіз кислотопродукувальної функції шлунка показав збереження функції лише у двох осіб, що звернулися за допомогою, у решти (6 дітей) – виявлено

гіперацидність. З метою профілактики виникнення рецидиву кровотечі дитині з ВХ ФПС проведено сеанс АПК, решті – призначено відповідно до протоколу МОЗ України консервативне лікування. Слід зазначити, що жодна дитина 4л підгрупи впродовж 3 місяців після лікування не звернулась до лікаря зі скаргами, характерними для захворювань ШКТ.

Через 6 місяців у 3 (20,0 %) пацієнтів 1л підгрупи, 2 (15,4 %) хворих 2л підгрупи та 1 (14,5 %) особи 3л підгрупи діагностовано рецидив ВХ, у двох пацієнтів з яких констатовано ФПС. Слід зазначити, що у жодної дитини 4л підгрупи не виявлено рецидиву ВХ. У 11 дітей зареєстровано гастродуоденіт: 4 (26,7 %) - 1л підгрупи, 3 (23,1 %) – 2л підгрупи, 2 (28,6 %) – 3л підгрупи та 2 (15,4 %) – 4л підгрупи. У 2 пацієнтів 3л підгрупи та 1 особи 1л підгрупи виявлено ДГР; 1 дитини 2л підгрупи – рефлюкс-езофагіт І ст. Гелікобактеріоз діагностовано у 8 дітей, які звернулися за допомогою; підвищення кислотопродукції – у 9 пацієнтів.

Через рік у 4 (26,7 %) хворих 1л підгрупи, у 3 (23,1 %) пацієнтів 2л підгрупи та у 1 (14,5 %) дитини 3л підгрупи зареєстровано рецидив ВХ, з них у 4 осіб діагностовано рецидив кровотечі: 2 дітей 1л та по 1 дитині 2л та 3л підгруп. Попри це, у 1 (7,7 %) дитини 4л підгрупи виявлено рецидив ВХ без ознак кровотечі. У 73,7 % дітей 1л, 69,2 % - 2л та 57,1 % - 3л підгрупи верифіковано гастродуоденіт, натомість у дітей 4л підгрупи – лише у 30,8 % випадків ( $p_{\phi} < 0,05$ ). ДГР констатовано у 7 осіб (2 (13,3 %) – 1л, 2 (15,4 %) - 2л та 3 (42,8 %) – 3л підгруп). Рефлюкс-езофагіт І-ІІ ст. діагностовано у 2 пацієнтів 1л та 2л підгруп. Підвищення кислотопродукувальної функції шлунка зареєстровано у 83,8 % хворих, інфікування *H. pylori* - у половини обстежених з наявною клінічною симптоматикою.

Отже, однорічне катамнестичне спостереження підтверджує ефективність і доцільність комплексного лікування ВХ, ускладненої кровотечею, із застосуванням АПК (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Результати річного катамнестичного спостереження за дітьми з виразковою кровотечею (%)

Ознака	1л підгрупа (n=15)			2л підгрупа (n=13)			3л підгрупа (n=7)			4л підгрупа* (n=13)		
	3 міс	6 міс	рік	3 міс	6 міс	рік	3 міс	6 міс	рік	3 міс	6 міс	рік
	Скарги											
Больовий синдром	20,0	40,0	100	23,1	30,8	92,3	14,3	42,8	71,4	-	7,7	30,8
Диспепсичний синдром	26,7	46,7	100	23,1	38,5	92,3	14,3	42,8	57,1	-	15,4	30,8
Астено-вегетативний синдром	26,7	40,0	86,7	15,4	30,8	69,2	14,3	28,6	42,8	-	7,7	23,1
Ендоскопічні ознаки												
Гастро-дуоденіт	13,3	26,7	73,7	15,4	23,1	69,2	14,3	28,6	57,1	-	15,4	30,8
Виразка	13,3	20,0	26,7	7,7	15,4	23,1	-	14,3	14,3	-	-	7,7
ДГР	6,7	6,7	13,3	-	-	15,4	14,3	28,6	42,8	-	-	-
Рефлюкс-езофагіт	-	-	6,7	-	7,7	7,7	-	-	-	-	-	-
Ознаки кровотечі	6,7	6,7	13,3	-	7,7	7,7	-	-	14,3	-	-	-

Примітка. \* - вірогідно щодо відповідних показників в інших підгрупах спостереження ( $p_{\phi} < 0,05$ ).

Цей факт, на нашу думку, можна пояснити швидкою стабілізацією за допомогою АПК кровотечі в дітей, що дозволяє зменшити тривалість дії захисних систем на етіологічні фактори, тим самим зберігаючи їх від виснаження. При тривалому періоді порушень гемодинамічних та імунореактивних механізмів відбувається їх поступове виснаження та зменшення реактивності на повторний вплив етіологічного агента.

З метою комплексної характеристики фізичного, психологічного, емоційного стану дітей лікувальних підгруп порівняння нами проведено оцінку якості життя (ЯЖ) до (рис. 5.13), через 6 місяців та через рік (рис. 5.14) після лікування за допомогою опитувальника SF-36, адаптованого для дітей, та індекс ЯЖ до та через рік після проведеного лікування (табл. 5.7).

Дослідження показали, що при поступленні у всіх підгрупах дітей спостерігали погіршення показників фізичного та психологічного стану з перевагою змін фізичного здоров'я, що характеризувалося зниженням фізичної і соціальної активності та емоційного тону. Порівняння даних шкал ЯЖ у дітей підгруп спостереження до лікування не виявило вірогідної різниці у показниках обох компонент опитувальника SF-36, проте дещо нижчими вони були в дітей із тривалим анамнезом ВХ та за наявності активної кровотечі.

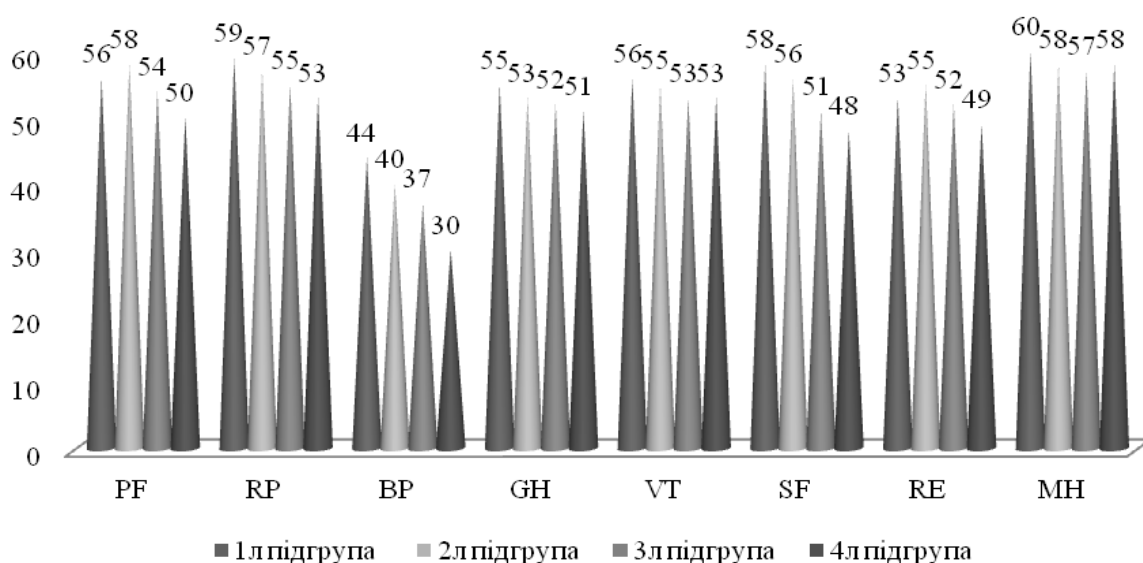
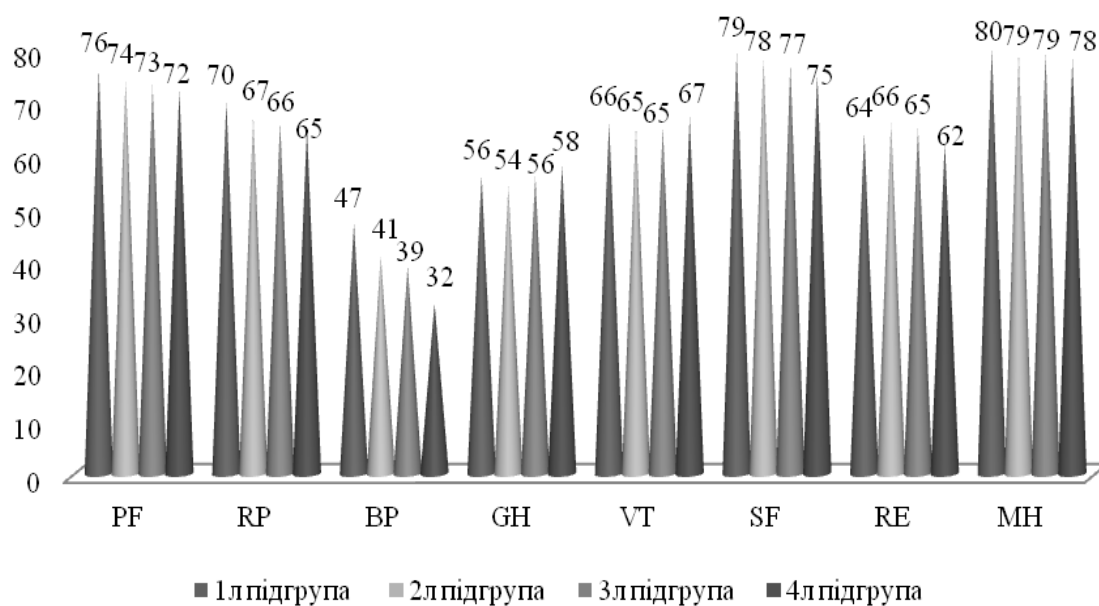


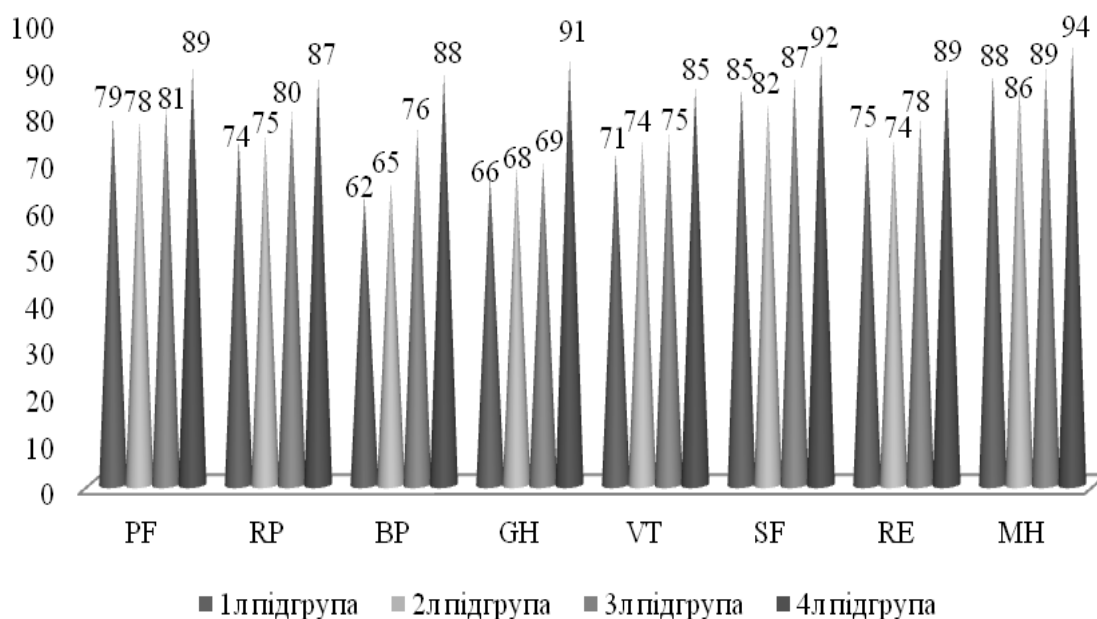
Рис. 5.13 Показники якості життя хворих до лікування за даними опитувальника SF-36 (бали)

(фізичне функціонування (PF), рольове фізичне функціонування (RP), шкала болю (BP), загальний стан здоров'я (GH), життєва активність (VT), соціальне функціонування (SF), рольове емоційне функціонування (RE), психологічне здоров'я (MH)).





А



Б

Рис.5.14 Показники якості життя хворих через 6 місяців (А) та через рік (Б) після лікування залежно від лікувальної тактики за даними опитувальника SF-36 (бали)

(фізичне функціонування (PF), рольове фізичне функціонування (RP), шкала болю (BP), загальний стан здоров'я (GH), життєва активність (VT), соціальне функціонування (SF), рольове емоційне функціонування (RE), психологічне здоров'я (MH)).

В цілому через рік після лікування показники обох компонент опитувальника в дітей були вищими, ніж при поступленні та через 6 місяців спостереження, та майже не вирізнялися в осіб 1л, 2л та 3л підгруп ( $p_{\phi} > 0,05$ ), натомість вони були вірогідно нижчими за такі в дітей 4л підгрупи ( $p_{\phi} < 0,05$ ).

Таблиця 5.7

Якість життя хворих із виразковою кровотечею до та через рік після лікування (%)

Індекс якості життя	1л підгрупа (n=15)		2л підгрупа (n=13)		3л підгрупа (n=7)		4л підгрупа (n=13)	
	до	після	до	після	до	після	до	після
Мінімальний (19 % і<)	-	-	-	-	-	-	-	-
Дуже низький (20-39 %)	6,7	-	15,4		28,6	-	15,4	-
Низький (40-59 %)	60,0*	20,0	61,5*	23,1	42,8*	14,3	61,5*	-
Знижений (60-79 %)	26,7	66,7*	23,1	69,2*	28,6	71,4*	23,1	30,8
Задовільний (80 % і>)	6,7	6,7	-	7,7	-	14,3	-	69,2*/#

Примітки: \* - вірогідно щодо внутрішньопідгрупових показників ( $p_{\phi} < 0,05$ ); # - вірогідно щодо показників у інших лікувальних підгрупах ( $p_{\phi} < 0,05$ ).

До лікування індекс ЯЖ в середньому у всіх підгрупах обстежених знаходились у проміжку 40-59 %, що дозволило оцінити його як низький. Через рік після лікування у переважної більшості осіб 4л підгрупи індекс ЯЖ знаходився у діапазоні більше 80 % ( $p_{\phi} < 0,05$ ), що розцінюється як задовільний, та був вірогідно вищим за такий у пацієнтів 1л, 2л, 3л підгруп

( $p_{\phi} < 0,05$ ), в яких в середньому він реєструвався в межах 60-79 % та розцінювався як знижений.

Отже, спостереження за хворими в катамнезі підтверджують стійкість лікувального результату при застосуванні АПК в якості місцевого гемостазу в дітей, хворих на ускладнену кровотечею ВХ.

#### КОРОТКЕ РЕЗЮМЕ ДО РОЗДІЛУ:

1. Первинний стійкий ендоскопічний гемостаз вдалося досягти у 92,3 % пацієнтів при використанні АПК та лише у 57,1 % хворих при застосуванні ендоскопічної ЕК та у 46,1 % пацієнтів при проведенні зрошення гемостатичним препаратом. За умов використання АПК ефективність гемостазу підвищується у 13,3 рази при зниженні ризику його неефективності на 94,9 %. При активності кровотеч F1, F1A, F1B найкращий ефект спостерігається при застосуванні АПК.
2. Ранній рецидив кровотечі діагностовано у 3 осіб, які отримували лише консервативну терапію, 3 дітей, яким було проведене місцеве зрошення гемостатичним препаратом та 2 пацієнтів, яким проведена ендоскопічна ЕК. Причиною виникнення рецидиву кровотечі після ендоскопічного гемостазу є складність проведення процедури ендоскопічного зрошення гемостатичним препаратом та ендоскопічної ЕК у топографічно тяжкодоступних для проведення процедури джерелах кровотечі, що нівелюється при використанні в якості ендоскопічного гемостазу АПК.
3. За умов проведення лише консервативної терапії (при F1C, F1D) варто в якості анисекреторних засобів використовувати інгібітори протонної помпи.
4. У дітей, яким із метою гемостазу проведено АПК, вірогідно швидше зникали основні синдроми захворювання, ніж у хворих, при застосуванні ЕК, зрошення гемостатичним препаратом і лише консервативного лікування та вірогідно швидше відбувалося загоєння виразкового дефекту.

5. Ефективність ерадикації *H. pylori* у хворих залежно від тактики лікування вірогідно не вирізнялася, хоча й була дещо вищою в дітей, яким проведено АПК.
6. Встановлено пріоритетність методу гемостазу залежно від виду кровотечі: за наявності кровотечі F1, F1A, F1B та/або розташуванні джерела кровотечі у тяжкодоступних місцях із метою досягнення стійкого результату рекомендовано проводити АПК (у випадку неможливості технічного виконання – з обережністю ЕК); при F1C – АПК, зрошення гемостатичними препаратами; при F1D та з метою профілактики рецидиву кровотечі в дітей із обтяженим по ШКК виразковим анамнезом – зрошення гемостатичними препаратами, АПК, адекватна консервативна терапія з використанням в якості ін'єкційних антисекреторних засобів інгібітори протонної помпи.
7. Тривалість перебування в хірургічному стаціонарі дітей за умови використання в комплексному лікуванні АПК скоротилася на 4,0 дні, порівняно із дітьми, що перебували лише на консервативному лікуванні, на 3,3 дні – при проведенні зрошення гемостатичним засобом та на 2,3 дні – при застосуванні ЕК, при зменшенні терміну стаціонарного лікування в цілому на 4,6, 4,3 та 3,3 доби відповідно.
8. Через 3 місяці рецидив ВХ діагностовано в дітей, які отримували лише консервативну терапію та яким було проведене ендоскопічне зрошення гемостатиком, через 6 місяців – у 3-х осіб, що перебували лише на консервативному лікуванні, у 2-х пацієнтів з проведеним місцевим гемостазом шляхом зрошення гемостатичним препаратом, у 1-го хворого після ЕК, причому в 2-х із них діагностовано ознаки нестабільного гемостазу; через рік – лише у 1-ї дитини, якій проведено АПК виявлено рецидив ВХ без ознак кровотечі, тоді як у 3-х осіб, яким проведено зрошення гемостатиком (у 1-ї особи – нестабільний гемостаз), у 1-ї дитини – після ЕК (нестабільний гемостаз) та у 4-х дітей, які знаходилися лише на консервативному лікуванні (у 2-х осіб – ознаки нестабільного гемостазу).

9. Якість запропонованого нами лікування виразкової кровотечі підтверджено показниками індексу якості життя пацієнтів, який через рік після лікування розцінений як задовільний, натомість у пацієнтів із іншими тактиками лікування – як знижений.

Друковані роботи до розділу:

1. Оцінка ефективності різних схем терапії виразкової хвороби в дітей / Т.В. Сорокман, Л.Ю. Хлуновська, С.В. Сокольник, **С.О. Сокольник** // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – Т.ХІІ, №4 (46). – С. 119-121.
2. Постерадикаційний період гелікобактер-асоційованої виразкової хвороби в дітей / С.В. Сокольник, Т.В. Сорокман, **С.О. Сокольник**, Н.О. Зимагорова // Здоровье ребенка. – 2014. – №1 (52). – С. 16-19.
3. Сорокман Т.В. Сравнительная оценка эффективности антихеликобактерной терапии у детей с язвенными желудочно-кишечными кровотечениями / Т.В. Сорокман, **С.О. Сокольник**, Л.В. Швигар // Хирургия Восточная Европа. – 2014. – № 4 (12). – С. 62-68.
4. **Сокольник С.О.** Ендоскопічні ознаки виразкової хвороби в дітей, ускладненої шлунково-кишковою кровотечею / С.О. Сокольник // Здоровье ребенка. – 2015. – №2 (61). – С. 29-31.
5. **Сокольник С.О.** Порівняльна ефективність методів ендоскопічного гемостазу при ускладненій кровотечею виразкової хвороби в дітей / С.О. Сокольник // «ScienceRise» Medical Science. – 2015. – №5/4 (10). – С. 103-106.
6. **Сокольник С.О.** Аргоноплазмова коагуляція при кровоточивих виразках шлунка та дванадцятипалої кишки в дітей / С.О. Сокольник // Медицина неотложных состояний. – 2015. – №4 (67). – С. 73-76.
7. **Сокольник С.О.** Застосування аргон-плазмової коагуляції в комплексному лікуванні шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на

виразкову хворобу / С.О. Сокольник // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Т. 19, № 3 (75). – С. 183-185.

8. **Сокольник С.О.** Оцінка ефективності ендоскопічного та фармакологічного гемостазу в дітей із виразковими шлунково-кишковими кровотечами / С.О. Сокольник // Клінічна анатомія та операт. хірургія. – 2015. – Т.14, № 2 (52) – С. 43-46.

9. Сорокман Т.В. Сроки реабілітації дітей с язвенними желудочно-кишковими кровотеченнями / Т.В. Сорокман, **С.О. Сокольник** // Матеріали науково-практичної конференції с міжнародним участєм «Актуальні проблеми медичної реабілітації, фізіотерапії і спортивної медицини». Узбекистан, Самарканд. – 2014. – №4 (80). – С. 210-211.

10. Сорокман Т.В. Рациональная терапия язвенных желудочно-кишечных кровотечений у детей, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией / Т.В. Сорокман, **С.О. Сокольник** // Академический журнал Западной Сибири. - 2015. – Т. 11, № 1 (56). – С. 20-21.

11. Сорокман Т.В. Застосування ендоскопічних методів лікування виразкових кровотеч у дітей / Т.В. Сорокман, **С.О. Сокольник**, Б.А. Дячук // Досягнення медичної науки, як чинник стабільності розвитку медичної практики: міжнарод. наук.-практ. конф., 13-14 березня 2015 р.: матер. – Дніпропетровськ, 2015. – С. 65-66.

12. Сорокман Т.В. Efficiency of using sulphirid in complex treatment of children with duodenal ulcer and ulcerous gastrointestinal bleeding / Т.В. Сорокман, **С.О.Сокольник** // Медичні науки:напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі: науково-практична конференція – Одеса. – 2015. – С. 56-57.

13. **Сокольник С.О.** Деструктивні ускладнення виразкової хвороби у дітей на сучасному етапі / С.О. Сокольник, О.Г. Шлик // Здобутки клінічної та експериментальної медицини: підсумкова наук.-практ. конф., квітень 2015 р.: матер. – Тернопіль, 2015. – С. 181.

14. **Сокольник С.О.** Мікроендоскопічні методи лікування виразкових кровотеч у дітей / С.О. Сокольник // Педіатрична гастроентерологія: наука і

практика: міжрегіон. наук.-практ. конф., травень 2015 р.: матер. – Харків, 2015. – С. 79-80.

15. Сокольник С.О. Перспективні напрямки в лікуванні шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу / С.О. Сокольник // Сучасні досягнення в дієтології гастроентерологічних захворювань у дітей: науково-практичний симпозиум, квітень 2015 р.: матер. – Чернівці, 2015. – С. 66-67.

16. **Сокольник С.О.** Використання аргон-плазмової коагуляції при шлунково-кишкових кровотечах в дітей, хворих на виразкову хворобу / С.О. Сокольник // XXIII з'їзд хірургів України, 21-23 жовтня, 2015 р.: матер. – Київ, 2015. – С. 483-484.

17. **Сокольник С.О.** Перспективні методи ендоскопічного гемостазу шлунково-кишкових кровотеч при виразковій хворобі в дітей: методичні рекомендації (92.15/232.15) / С.О. Сокольник, Т.В. Сорокман, Ю.П. Кукуруза // Укрмедпатентінформ МОЗ України. – Київ, 2015. – 30 с.

18. Удосконалення лікування виразкової хвороби у дітей / Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, **С.О. Сокольник**, Л.В. Швигар // Деклараційний патент на корисну модель № 93210 (UA), Україна, МПК 2014.01 C13K 5/00, C12N 9/08 (2006.01), A61P 1/04 (2006.01), Заявка № u 2014 03140, Заявл. 28.03.2014 р.: опубл. 25.09.2014 р. Бюл. №18.

## РОЗДІЛ 6

### **ОБГРУНТУВАННЯ ПРОГНОСТИЧНОГО, ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНОГО АЛГОРИТМІВ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ КРОВОТЕЧ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ В ДІТЕЙ**

Останнім часом все актуальнішими у медичній практиці стають питання прогнозування захворювань, оскільки на основі отриманих результатів прогнозу в лікаря з'являється можливість більш раціонально підібрати комплекс лікувально-профілактичних заходів.

Тому, одним із важливих завдань у хірургії виразкових кровотеч є вірогідне прогнозування перебігу ВХ, загрози виникнення кровотечі і рецидиву даного ускладнення та наслідків захворювання. З метою прогнозування розвитку рецидиву кровотечі у дорослих запропоновано багато методик, які базуються на певних прогностичних ознаках на основі вивчення прогностично значущих показників. У доступній нам літературі є лише поодинокі інформація щодо деяких прогностичних ознак та їх значення у виникненні виразкових ШКК в дітей.

У попередніх розділах ми виявили та вивчили фактори ризику розвитку ВХ у дітей, ускладненої ШКК, на основі проведення аналізу анамнестичних, клінічно-параклінічних особливостей перебігу захворювання, а також вивчено ефективність різних методів лікування, що спонукало до виділення найбільш прогностично значущих факторів у виникненні ШКК з метою розробки прогностично-діагностичної та лікувально-профілактичної тактики.

З великого арсеналу однакових для різних захворювань факторів нами було виділено характерні для ускладненої саме ШКК ВХ та за допомогою математичного аналізу визначено поєднання факторів ризику, що дозволяє



прогнозувати вірогідність виникнення ШКК у хворих на ВХ дітей, ймовірність дебюту захворювання з ШКК та розвиток рецидиву кровотечі.

У цілому, оцінка показників діагностичної цінності клінічно-параклінічних результатів комплексного обстеження хворих у верифікації виразкової ШКК показала, що численні з наведених показників можна розглядати як вірогідні, проте недостатньо виражені, оскільки жоден із даних тестів не може бути самостійно використаний для вірогідного підтвердження чи спростування ймовірності виникнення кровотечі. Однак, комплексна оцінка їх внеску в розвиток ВХ, ускладненої ШКК, або виникнення ШКК у хворих на ВХ, дозволить збільшити їх діагностичну значущість.

На основі проведених досліджень нами запропонована діагностична констеляційна таблиця (додаток), яка базується на послідовному аналізі Вальда у модифікації Кульбака [58] з розрахунком діагностичних коефіцієнтів (ДК) і показників їх інформативності (І) та передбачають покрокове додавання ДК.

За умови досягнення порогу зі значенням (+13) виноситься рішення щодо ймовірності виникнення ШКК, при досягненні порогу (-13) робиться висновок про відсутність ризику виникнення виразкової кровотечі. Проміжне значення (при недосягненні діагностичного порогу зі знаком (+) чи (-)) розглядається як невизначене.

Проведений аналіз констеляційної таблиці показав, що при додаванні усіх показників зі знаком (+) загальна сума ДК становила 204,9, сума ДК зі знаком (-) сягала 108,5. При цьому загальна сума анамнестичних ДК зі знаком (+) становить 35,4 (17,1 % від загальної суми балів зі знаком (+)), тоді як зі знаком (-) – 41,6 (38,3 % від загальної суми балів зі знаком (-)).

Загальна сума ДК зі знаком (+) клінічно-лабораторних та генетичних ознак становила 125,0 (60,4 % від загальної суми балів зі знаком (+)), натомість сума ДК зі знаком (-) дорівнювала 50,1 (46,2 % від суми балів зі знаком (-)).

Сума ДК зі знаком (+), що відображали ендоскопічні параметри,

становила 44,5 (21,5 % від загальної суми балів зі знаком (+)). Сума ДК зі знаком (-) становила 16,8 (15,5 % від загальної суми балів зі знаком (-)). Урахування варіанту антисекреторної терапії виявив лише ДК зі знаком (+), сума яких сягає 1,9 балів.

Аналізуючи отримані результати в цілому, варто зазначити, що кожен із представлених компонентів таблиці (анамнестичний, клінічно-лабораторний та генетичний, а також ендоскопічний) володіють достатньою чутливістю та специфічністю, що забезпечує досягнення діагностичного порогу та дозволяє використовувати їх не лише разом, а й окремо. Це надає можливість аналізувати ризик виникнення ШКК у хворої на ВХ дитини на різних рівнях надання медичної допомоги.

Діагностична та інформативна значущість наведених у констеляційній таблиці даних дозволила нам виділити найбільш вагомими несприятливі ознаки та розрахувати внесок кожної з них у виникнення ШКК у хворої на ВХ дитини на основі клінічно-епідеміологічного аналізу (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Клінічно-епідеміологічні показники статистично значущих ( $p < 0,05$ ) чинників ризику виникнення кровотечі у хворої на виразкову хворобу дитини

Ознаки	ВР, 95 % ДІ	ВШ, 95 % ДІ
Несприятливий соціальний анамнез	2,47 (1,36-4,48)	2,68 (0,77-9,29)
Умовно-сприятливий біологічний анамнез	1,51 (0,37-3,13)	2,49 (1,84-14,0)
Несприятливий генеалогічний анамнез	1,71 (1,06-2,75)	2,79 (1,37-5,68)
Сімейна обтяженість щодо захворювань шлунково-кишкового тракту за двома родоводами	2,98 (1,97-4,49)	4,07 (1,56-10,61)
Сімейна обтяженість по виразковій хворобі	2,06 (1,23-3,46)	4,40 (2,10-9,22)
Сімейна обтяженість по виразковій хворобі за двома родоводами	3,0 (1,95-4,62)	4,14 (1,17-14,65)
Сімейна обтяженість по виразковим кровотечам	4,42 (2,94-6,65)	5,97 (2,24-15,94)

Продовження таблиці 6.1

Високий генеалогічний індекс	3,58 (2,30-5,54)	6,62 (3,0-14,58)
Тривалість захворювання > року	1,16 (0,75-3,42)	1,61 (0,75-3,42)
Виразений больовий синдром	4,49 (2,70-7,0)	13,68 (5,26-36,48)
Біль нападopodobного характеру	4,08 (2,49-6,36)	11,26 (4,43-29,19)
Нудота	1,98 (1,16-3,52)	2,77 (1,25-6,20)
Блювота	3,08 (1,89-4,88)	6,50 (2,77-15,47)
Запаморочення	4,51(2,50-8,15)	13,4 (5,46-33,1)
Раптова загальна слабкість	2,39 (0,78-7,32)	5,52 (1,59-19,19)
Шум у вухах	4,05 (2,48-6,60)	4,76 (1,34-16,89)
«Миготіння мурашок перед очима»	6,74 (4,43-10,25)	8,54 (2,21-33,1)
Емоційна лабільність	1,80 (1,24-2,61)	2,43 (1,14-5,18)
Блідість шкірних покривів	3,55 (2,19-5,75)	8,21 (3,75-17,93)
Тахікардія	6,53 (4,44-9,61)	10,15 (3,70-27,81)
Гіпотонія	2,47 (1,54-3,96)	2,97 (1,18-7,45)
<i>T</i> алель гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ	1,61 (1,12-2,23)	2,10 (1,23-3,57)
<i>TT</i> генотип гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ	1,85 (1,07-2,86)	2,76 (1,20-6,34)
<i>P2</i> алель гена ІЛ-1РА	3,01 (2,11-4,29)	5,54 (3,16-9,75)
<i>P2/P2</i> генотип гена ІЛ-1РА	3,2 (2,03-4,65)	8,0 (3,19-20,42)
Висока концентрація ІЛ-1 $\beta$ при поступленні	2,34 (1,32-10,34)	2,56 (1,13-9,33)
Висока концентрація ІЛ-8 при поступленні	2,41 (0,76-6,95)	2,62 (1,10-8,64)
Низька концентрація ІЛ-4 при поступленні	1,87 (0,16-12,43)	1,99 (1,18-14,52)
Низька концентрація ІЛ-1РА при поступленні	1,72 (0,07-8,34)	1,84 (1,12-9,21)
Висока концентрація мНО у крові при поступленні	2,14 (1,22-10,48)	2,53 (1,57-12,64)
Низький рівень тромбоцитів	2,05 (1,12-7,16)	2,24 (1,43-9,64)
Подовжений ЧР	2,11 (1,23-8,41)	2,62 (1,07-11,78)
Подовжений АЧР	2,14 (0,94-15,79)	2,36 (1,35-17,54)
Подовжений ПЧ	2,28 (0,98-8,55)	2,41 (1,15-9,48)
Знижений ПІ	1,84 (1,11-10,33)	2,04 (1,02-13,48)
Знижений рівень фібриногену А	1,59 (0,31-7,43)	1,67 (1,13-10,32)
Виразка шлунка	3,30 (1,99-5,45)	3,76 (1,59-12,20)
Виразка задньої стінки цибулини ДПК	2,30 (1,48-3,59)	3,35 (1,50-7,47)

Продовження таблиці 6.1

Множинні виразкові дефекти	2,3 (1,40-3,57)	2,69 (1,2-6,47)
Виразки середнього та великого розмірів	1,49 (0,91-2,44)	2,37 (1,16-4,84)
Високий ступінь активності запалення	2,84 (1,77-4,54)	3,38 (1,26-9,08)
Наявність дуоденогастрального рефлюксу	1,53 (0,98-2,40)	1,88 (0,89-3,97)
Гіперацидність	1,24 (0,68-2,27)	2,17 (0,97-4,87)
Високий ступінь засівання <i>CO</i> <i>H. pylori</i>	3,44 (2,26-5,23)	5,18 (2,25-11,91)
Високий титр антитіл до <i>CagA</i> гена <i>H.pylori</i>	7,22 (4,94-10,56)	9,77 (3,01-31,77)

З погляду на отримані дані встановлено, що 24 фактора несуть низький ризик реалізації кровотечі (20,8 % – анамнестичний блок, 62,5 % - клінічно-лабораторний і генетичний, решта – ендоскопічний блок), 10 чинників – середній (30,0 % - анамнестичний блок, 30,0 % - клінічно-лабораторний і генетичний блок та 40,0 % - ендоскопічний блок) та 11 предикторів – високий (18,2 % - анамнестичний блок, 72,7 % - клінічно- лабораторний і генетичний блок та 9,1 % - ендоскопічний блок).

Звичайно, враховуючи поліетіологічність ВХ, варто зауважити, що у більшості пацієнтів спостерігається поєднання декількох представлених несприятливих факторів ризику. Взаємне посилення їх негативного впливу на перебіг ВХ підвищує шанс виникнення ШКК, адже більшість із них знижують гемостатичний потенціал крові (розмір виразки, локалізація виразки, концентрації *mNO*, прозапальних та протизапальних інтерлейкінів, тривалість захворювання, тощо).

Отже, підсумовуючи результати проведеного математичного прогнозування реалізації кровотечі у хворої на ВХ дитини з використанням констеляційного аналізу прогностичних факторів та розрахунку значимості їх впливу на основі показників ВШ та ВР, створено індивідуалізований прогностичний алгоритм, який дозволяє підібрати відповідну лікувально-

профілактичну тактику з метою попередження виникнення виразкової кровотечі в конкретного хворого (рис. 6.1).



Рис. 6.1 Індивідуалізований прогностичний алгоритм надання лікувально-профілактичної допомоги хворим на виразкову хворобу дітям з ризиком кровотечі.

Так, за умови сприятливого прогностичного ризику (відсутність факторів високої значущості – ВШ  $< 3,0$ ) хворим на ВХ рекомендовано

амбулаторне лікування, натомість при встановленні умовно-сприятливого прогнозу (фактори, що зумовлюють середній ризик ( $VШ \geq 3,0 - < 6,0$ ) - проведення лікувально-профілактичних заходів в умовах гастроентерологічного стаціонару, однак за наявності прогностичних факторів високої значущості ( $VШ \geq 6,0$ ) необхідно лікування в умовах хірургічного стаціонару (на тлі протокольної терапії додатково проводиться корекція порушень гемостазу, інтерлейкінового гомеостазу), а після усунення факторів високої значущості - переведення у гастроентерологічне відділення для подальшого лікування. Застосування запропонованого алгоритму знижує ризик виникнення виразкової кровотечі у 4,12 рази (95 % ДІ: 1,12-27,23).

Враховуючи те, що у ряду дітей маніфестація ВХ відбулась із ШКК, ми проаналізували та виділили найбільш значущі фактори реалізації захворювання з ускладнення в здорових дітей, базуючись на анамнестичних даних, результатах лабораторних, імунологічних та імуногенетичних досліджень (табл. 6.2). Так, до значущих анамнестичних факторів, які несуть 27,3 % інформації, варто віднести умовно-несприятливі/несприятливі соціальний ( $VШ=8,85$ : низький соціальний статус, куріння батьків, несприятливий сімейний клімат, наявність професійних шкідливостей у одного з батьків), біологічний ( $VШ=3,75$ : раннє штучне вигодовування, порушення системи «мати-дитина», наявність кишкових інфекцій в анамнезі, ускладнені вагітність/пологи, полідефіцитна анемія, нерегулярність харчування зі збідненим харчовим раціоном, вживання шкідливих продуктів харчування) та генеалогічний ( $VШ=3,57$ : обтяжена спадковість щодо захворювань ШКТ та ВХ) анамнези. Клінічно-лабораторний блок значущих факторів (45,4 % інформації) включав емоційну лабільність ( $VШ=2,56$ ), дисбаланс вмісту інтерлейкінів ( $VШ=1,94$ ) та мNO ( $VШ=1,82$ ), наявність гелікобактерної інфекції ( $VШ=7,70$ ), знижений гемостатичний потенціал крові ( $VШ=2,12$ ). Велике значення надається й генетичній компоненті (27,3 % інформації), зокрема поліморфізму генів інтерлейкінів (низькопродукувального генотипу *CC* гена *IL-1 $\beta$ -511CT* та

високопродукувальних алелі (*P2*) та генотипу (*P2/P2*) гена ІЛ-1РА), який визначає збалансованість функціонування системи «макроорганізм-мікроорганізм» та корегує рівень кислотопродукувальної функції шлунка. Цей факт пояснюється сильною інгібуючою дією ІЛ-1 $\beta$  на продукцію соляної кислоти. Так, відсутність мутації гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ сприяє помірній продукції ІЛ-1 $\beta$ , що незначно блокує кислотопродукцію, а наявність високопродукувального генотипу гена його антагоністу ще більше зменшує його антисекреторний ефект, внаслідок чого кислотно-пептичний фактор виходить на перший план, посилюючи ушкодження СО шлунка та судинної стінки, сприяє виникненню шлункової метаплазії та знижує ефективність антигелікобактерної терапії.

Таблиця 6.2

Клінічно-епідеміологічні показники статистично значущих ( $p < 0,05$ ) чинників ймовірного дебюту виразкової хвороби, яка вперше проявиться кровотечею

Ознаки	ВР, 95 % ДІ	ВШ, 95 % ДІ
Умовно-сприятливий /несприятливий соціальний анамнез	2,47 (1,32-4,63)	8,85 (3,67-21,34)
Умовно-сприятливий/несприятливий біологічний анамнез	3,08 (1,58-6,01)	3,75 (2,46-14,61)
Умовно-сприятливий/несприятливий генеалогічний анамнез	3,37 (0,87-7,14)	3,57 (0,69-13,50)
СС генотип гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ	2,09 (1,31-3,25)	3,71 (1,70-8,12)
<i>P2</i> алель гена ІЛ-1РА	1,35 (0,97-1,88)	1,99 (1,16-3,38)
<i>P2/P2</i> генотип гена ІЛ-1РА	2,03 (1,28-3,05)	3,67 (1,53-8,90)
Емоційна лабільність	2,33 (1,12-9,45)	2,56 (1,28-11,34)
Дисбаланс інтерлейкінового статусу	1,82 (1,09-7,33)	1,94 (1,22-11,43)
Порушення в системі гемостазу	1,76 (0,18-5,32)	2,12 (1,34-7,43)
Підвищений вміст мНО у крові	1,69 (1,06-7,34)	1,82 (1,32-9,51)
Наявність <i>H. pylori</i>	4,32 (2,05-11,31)	7,70 (2,49-11,82)

За сумації несприятливих факторів та досягненні діагностичного порогу реалізації зростає ризик дебюту ВХ ознаками кровотечі. Так, за наявності анамнестичного блоку – ризик зростає у 5,39 рази, клінічно-лабораторного блоку – має дещо менший вплив і становить 3,23 рази, генетичного – у 3,12

рази. Незважаючи на те, що кожний із блоків сумарно несе середній ризик реалізації, у конкретної дитини він може приймати різні значення залежно від комбінації факторів, що вимагає диференційованого проведення комплексу профілактичних заходів щодо усунення або зменшення їх впливу, застосування якого знижує ризик дебюту ВХ з кровотечі у 3,84 рази (95 % ДІ: 1,03-20,15), рис. 6.2.

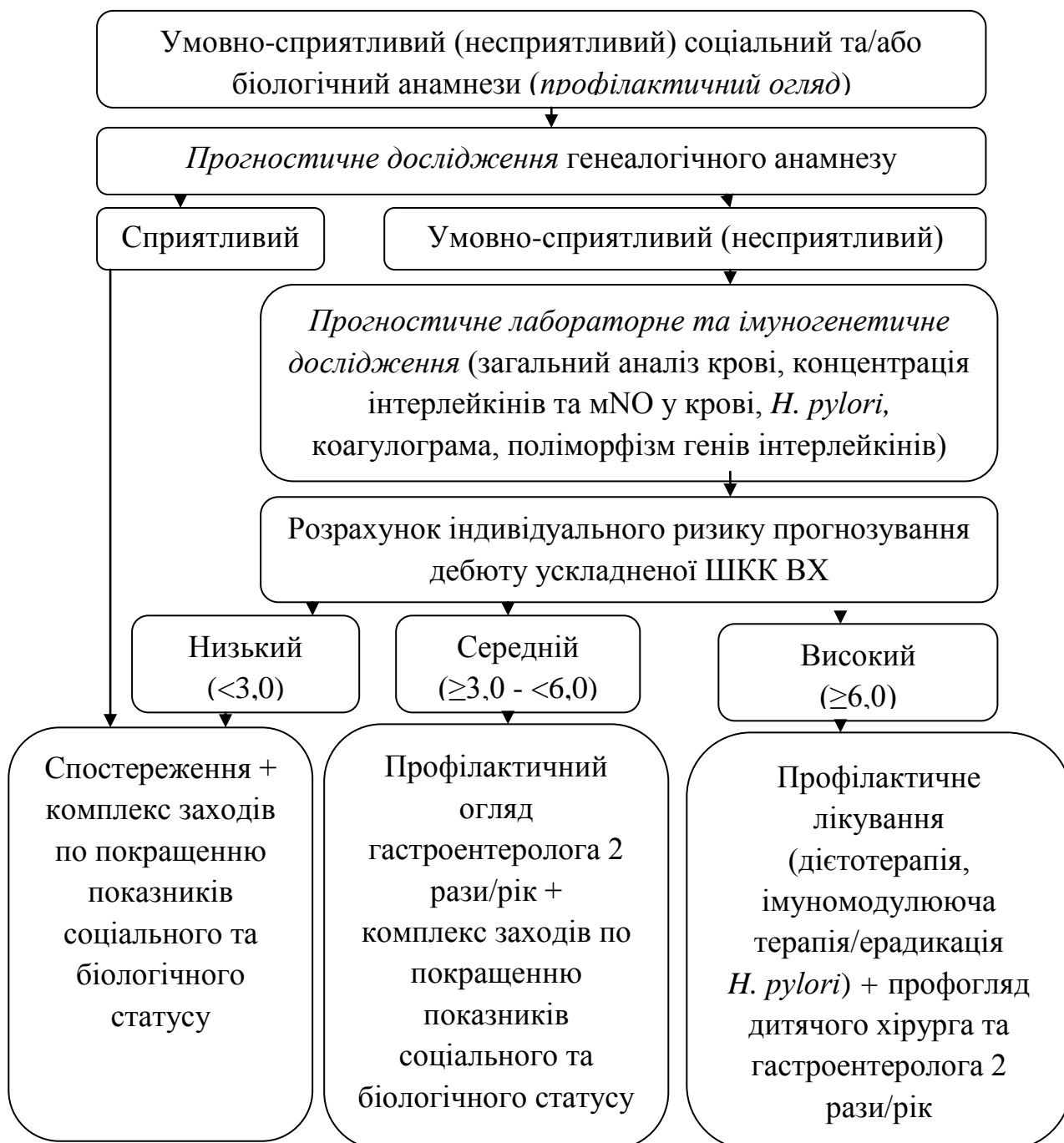


Рис. 6.2 Профілактична програма при ймовірному дебюті виразкової хвороби з кровотечі в дітей.



Аналіз результатів проведених досліджень дозволив нам розробити покроковий маршрут пацієнта з підозрою на виразкову ШКК при зверненні за медичною допомогою.

*Перший крок* полягає в оцінці суб'єктивних та анамнестичних даних. Необхідно звернути увагу на наявність виділених нами прогностичних ознак:

- а) анамнестичних даних: варто оцінити та виділити основні фактори ризику виникнення захворювання та кровотечі в дитини на основі збору генеалогічного (наявність ВХ, кровотечі в анамнезі, патології шлунково-кишкового тракту в родичів I-III ступеня спорідненості, у випадку позитивного генеалогічного анамнезу – розрахувати генеалогічний індекс), соціального та біологічного анамнезів;
- б) клінічних (суб'єктивних) даних: 1- больовий синдром (вираженість із локалізацією у епігастральній та/або пілородуоденальній ділянках); 2 - диспепсичний синдром: наявність гематомезису або блювоти за типом «кавової гущі», мелени, нудоти; 3 - астеновегетативний та інтоксикаційний синдроми: раптова загальна слабкість, шум у вухах, «миготіння мурашок» перед очима, запаморочення, серцебиття.

*Другий крок* – проведення клінічно-лабораторного обстеження: виявлення об'єктивних - блідість шкірних покривів та слизових оболонок, зниження артеріального тиску та підвищення частоти серцевих скорочень, пальцеве обстеження – наявність мелени та лабораторних змін - загальний аналіз крові (зниження гемоглобіну, еритроцитів), коагулограма (зниження рівня тромбоцитів, гематокриту, фібриногену, ПІ та подовження ПЧ, ЧР, АЧР); біохімічний аналіз крові (креатинін, сечовина, печінкові проби), оцінка реакції Грегерсена, дослідження на *H. pylori* та додатково – концентрація інтерлейкінів та метаболітів мНО.

На основі результатів перших двох кроків маршруту пацієнта доцільним є розрахунок ризику виникнення кровотечі з урахуванням значущості виділених нами факторів (низький, середній, високий).

*Третій крок* – проведення екстреної ендоскопічної діагностики (встановлення наявності та джерела кровотечі, його оцінка за стигматами).

*Четвертий крок* – вибір тактики лікування: активно-індивідуалізована диференційна тактика зупинки кровотечі (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Лікувальна тактика при шлунково-кишковій кровотечі в дітей, хворих на виразкову хворобу

<i>Forrest III</i>	
Обстеження на <i>H. pylori</i> - консервативна терапія - спостереження (1-2 доби) в умовах хірургічного стаціонару - перевід у гастроентерологічне відділення – контроль ефективності лікування (повторна ЕФГДС після лікування, контроль ерадикації <i>H. pylori</i> , визначення концентрації інтерлейкінів, мНО).	
<i>Forrest I, II</i>	
Ендоскопічний гемостаз (АПК) - контрольна ЕФГДС на 4, 12, 24 год.	
<i>Нестабільний гемостаз</i>	<i>Стабільний гемостаз</i>
Повторний сеанс ендоскопічного гемостазу (АПК) ↓	Обстеження на <i>H. pylori</i> - консервативна терапія - спостереження (3-4 доби) в умовах хірургічного стаціонару - перевід у гастроентерологічне відділення – контроль ефективності лікування (повторна ЕФГДС після лікування, контроль ерадикації <i>H. pylori</i> , визначення концентрації інтерлейкінів, мНО).
Стабільний гемостаз	
Стабілізація гемостазу відсутня	Обстеження на <i>H. pylori</i> - консервативна терапія - спостереження (3-4 доби) в умовах хірургічного стаціонару - перевід у гастроентерологічне відділення – контроль ефективності лікування (повторна ЕФГДС після лікування, контроль ерадикації <i>H. pylori</i> , визначення концентрації інтерлейкінів, мНО).
Обстеження на <i>H. pylori</i> - консервативна терапія - спостереження (7-10 діб) в умовах хірургічного стаціонару - перевід у гастроентерологічне відділення – контроль ефективності лікування (повторна ЕФГДС після лікування, контроль ерадикації <i>H. pylori</i> , визначення концентрації інтерлейкінів, мНО).	
Хірургічна тактика	

Тактика лікування спрямована на ліквідацію кровотечі з досягненням стійкого гемостазу (місцевий та/або загальний гемостаз) і профілактики рецидиву ШКК та власне противиразкова терапія.

Оцінка ефективності методів ендоскопічного гемостазу, наведена у попередньому розділі, довела необхідність включення до медикаментозної терапії АПК в дітей, хворих на ВХ, ускладнену кровотечею. Застосування в якості ендоскопічного гемостазу АПК у хворих із кровотечами при ВХ дозволяє добитися стійкого гемостазу та зменшити відсоток рецидивів кровотечі. Безконтактність методу підвищує безпечність процедури та знижує ймовірність виникнення ускладнень. Показами для використання АПК є наявність активної кровотечі та нестабільного гемостазу.

Варто зазначити, що консервативне лікування проводили згідно протоколів МОЗ України. Воно включало дієтичне харчування, відновлення об'єму циркулюючої крові та корекцію коагулопатій, гемостатичну терапію (за необхідності – гемотрансфузію) та противиразкову терапію. У випадку наявності гелікобактерної інфекції - потрійну антигелікобактерну терапію (7-10 днів).

Аналіз результатів обстеження дітей до та у процесі лікування виявило інтерлейкіновий дисбаланс, який, у частини дітей, не відновився після проведення терапії, що призвело до збереження ознак запалення та сповільнення загоєння виразкового дефекту. Враховуючи те, що продукція інтерлейкінів регулюється поліморфізмом їх генів, проведення молекулярно-генетичного дослідження щодо визначення наявності мутацій дозволить передбачити можливий вплив цитокінів. Тому, за умови виявлення у дитини низькопродукувальної алелі гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ і її генотипу та високопродукувальної алелі та гомозиготного за нею генотипу гена ІЛ-1РА, дія яких зумовлює дисбаланс інтерлейкінів, рекомендовано в комплексне лікування включати імуномодулюючий засіб протягом 10 діб.

*П'ятий крок* – прогнозування рецидиву кровотечі з розробкою індивідуалізованої програми лікувально-профілактичних заходів.

Відомо, що одним із головних завдань хірургів за наявності виразкової ШКК є своєчасна ефективна її зупинка та проведення комплексу заходів, спрямованих на попередження виникнення рецидиву кровотечі. У зв'язку з чим нами проаналізовані несприятливі чинники, які підвищують ймовірність виникнення рецидиву кровотечі при ВХ (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Клінічно-епідеміологічні показники статистично значущих ( $p < 0,05$ ) чинників ризику рецидиву кровотечі у хворої на виразкову хворобу дитини

Ознаки	ВР, 95 % ДІ	ВШ, 95 % ДІ
Чоловіча стать	1,34 (0,12-5,23)	1,45 (0,34-7,43)
Тривалість захворювання	1,26 (0,11-4,22)	1,38 (0,26-4,98)
Обтяжений сімейний анамнез по виразковій хворобі	1,67 (0,87-8,39)	1,74 (1,07-11,43)
Обтяжений сімейний анамнез щодо виразкових шлунково-кишкових кровотеч	1,88 (0,65-6,38)	2,07 (1,12-16,53)
Наявність ШКК в анамнезі	3,98 (1,09-14,35)	5,67 (1,43-13,52)
<i>T</i> алель гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ	1,98 (1,34-8,76)	2,25 (1,22-9,53)
<i>TT</i> генотип гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ	2,44 (1,04-11,43)	3,06 (1,45-9,21)
<i>P2</i> алель гена ІЛ-1РА	2,15 (1,56-15,43)	2,53 (1,06-8,45)
<i>P2/P2</i> генотип гена ІЛ-1РА	3,11 (1,21-10,32)	4,36 (1,16-15,21)
Середній та тяжкий ступінь крововтрати	2,86 (1,09-7,78)	4,38 (1,22-14,32)
Збереження високої концентрації прозапальних інтерлейкінів у динаміці лікування	2,04 (0,56-6,54)	2,58(1,34-8,36)
Низький рівень протизапальних інтерлейкінів у динаміці лікування	1,97 (0,43-7,21)	2,34 (1,05-5,32)
Збереження високої концентрації <i>mNO</i> у крові в динаміці лікування	2,76 (1,65-12,34)	3,08 (1,12-14,38)
Збереження порушень в системі гемостазу	2,84 (1,26-8,49)	3,05 (1,57-12,31)
Недостатня ерадикація <i>H. pylori</i>	1,25 (1,11-7,33)	1,69 (1,22-6,58)
Локалізація виразки по задній стінці цибулини ДПК	2,41 (1,65-11,43)	2,79 (1,45-12,39)
Виразки великого розміру	3,47 (1,30-9,47)	4,43 (1,54-12,65)
Високий ступінь активності запалення	2,52 (1,22-9,60)	3,22 (1,32-10,45)
Гіперацидність	1,97 (0,78-7,31)	2,18 (1,23-7,36)

Продовження таблиці 6.4

Forrest IA, IB	4,22 (1,34-16,43)	6,26 (2,13-18,38)
Forrest IIA, IIB	3,78 (1,54-10,44)	4,12 (2,07-12,32)
Вид ендоскопічного гемостазу		
-Зрошення гемостатичним препаратом	1,76 (1,18-5,48)	2,45 (1,35-6,94)
- Електрокоагуляція	1,24 (0,18-7,21)	1,36 (0,54-8,47)
- АПК	0,22 (0,06-3,52)	0,31 (0,11-3,79)
Антисекреторна терапія		
- Інгібітори протонної помпи	1,95 (0,26-6,45)	2,19 (0,67-6,90)
- H <sub>2</sub> -гістаміноблокатори	2,96 (1,38-9,43)	3,16 (1,33-10,29)

Аналіз даних епідеміологічного аналізу показав, що наявність у пацієнта значущих ознак, які входять до анамнестичного блоку, підвищує ризик рецидиву ШКК у 2,46 рази, за наявності клінічно-лабораторних (ВШ=2,85) та генетичних (ВШ=3,05) факторів ризик кровотечі зростає у 2,95 рази, ендоскопічно-лікувальних – у 3,31 рази. Окремо хотілось би зазначити, що найбільше значення мають наявність ШКК в анамнезі, *P2/P2* генотип гена *IL-1RA*, середній та тяжкий ступінь крововтрати, виразки великого розміру, активність попередньої кровотечі за Forrest IA, IB. Варто зауважити, що при використанні у вигляді ендоскопічного гемостазу АПК ВШ становить лише 0,31.

При встановленні низького прогностичного ризику (ВШ<3,0) рекомендовано проведення стандартної противиразкової та гемостатичної терапії, середнього (ВШ  $\geq 3,0$  - <6,0) – на тлі противиразкової та гемостатичної терапії призначення імуномодулюючого засобу, а у випадку високого ризику (ВШ  $\geq 6,0$ ) – повторний ендоскопічний гемостаз (АПК) в комбінації з попередніми терапевтичними заходами.

Таким чином, прогностичне дослідження несприятливих факторів рецидиву кровотечі у хворих на ВХ дозволить своєчасно розпочати протирецидивне лікування з вибором відповідного комплексу профілактичних заходів у дітей групи ризику.

Враховуючи отримані результати, нами розроблено диференційний діагностично-лікувальний алгоритм ускладненої ШКК ВХ (рис. 6.3).

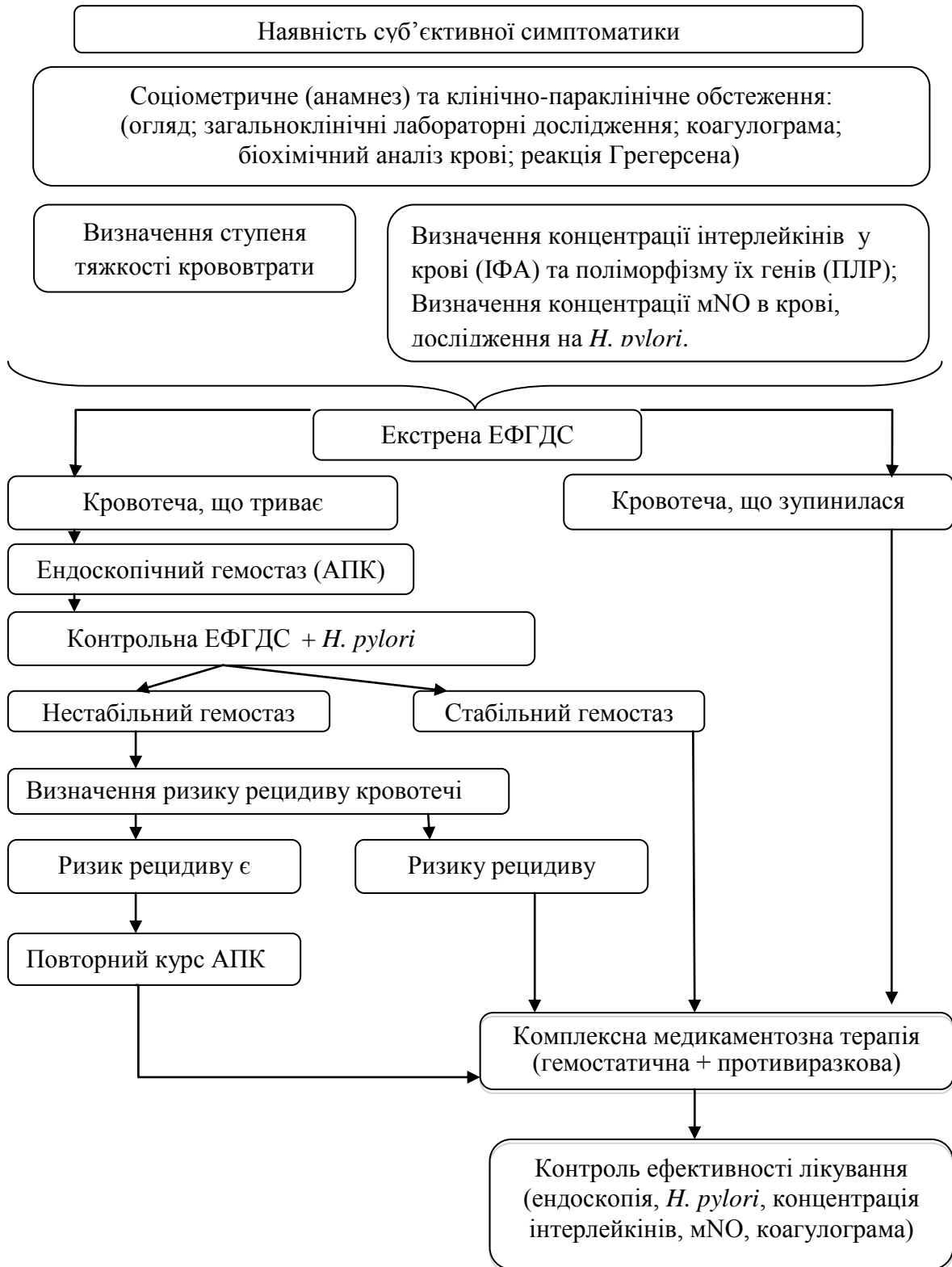


Рис. 6.3 Диференційний діагностично-лікувальний алгоритм ускладненої кровотечею виразкової хвороби у дітей

Застосування даного алгоритму знизить ризик рецидиву виразкової кровотечі у 4,32 рази (95 % ДІ: 2,11-31,15).

Крім того, на основі виділення факторів ризику виникнення виразкових ШКК та їх математичного прогнозування нами розроблена комплексна програма профілактики виникнення ШКК у хворих на ВХ дітей.

Першочерговою, на наш погляд, є необхідність при первинній диспансеризації дітей, хворих на неускладнену ВХ, провести більш глибокий аналіз анамнестичних даних (згідно з запропонованими таблицями), у випадку виявлення прогностично-несприятливих факторів - варто віднести цих дітей до окремої групи спостереження з метою проведення, окрім визначених стандартних обстежень, додаткового комплексу досліджень (коагулограму, визначення цитокінового профілю, визначення рівня метаболітів монооксиду нітрогену), що дозволить розробити індивідуалізовану протирецидивну програму.

Отже, комплекс профілактичних заходів повинен базуватися на вивченні епідеміології ускладненої ШКК ВХ у конкретної дитини, що передбачає:

- усунення прогностично-несприятливих факторів соціального (нормалізація побутових умов, створення сприятливого емоційного клімату, виключення шкідливих звичок) та біологічного (раціональне збалансоване харчування, модифікований спосіб життя, профілактика інфекційних захворювань) анамнезу;
- облік та контроль за клінічно-параклінічними факторами ризику (своєчасне виявлення та протирецидивне лікування), оцінка динаміки виразкового процесу (не рідше, ніж 2 рази на рік), проведення ендоскопічного моніторингу;
- підбір комплексу профілактичних заходів із урахуванням кожного, навіть із низькою значущістю, несприятливого щодо виникнення ШКК фактору.

Підсумовуючи результати даного розділу, можна зазначити, що встановлені фактори ризику виникнення виразкових ШКК створили можливість розробки прогностичного алгоритму кровотеч із метою їх профілактики, ранньої діагностики та адекватної лікувальної тактики в умовах хірургічного та гастроентерологічного стаціонарів та амбулаторно-поліклінічної служби.

Друковані роботи до розділу:

1. Предиктори прогнозування ускладненого перебігу виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки в дітей / Т.В. Сорокман, **С.О. Сокольник**, С.В. Сокольник, В.Г. Остапчук, Л.Ю. Хлуновська // Клінічна анатомія та операт. хірургія. – 2013. – Т.12, № 4.– С. 82-87.
2. **Сокольник С.О.** Маршрут дітей при виразкових гастродуоденальних кровотечениях / С.О. Сокольник // «ScienceRise» Medical Science. – 2015. – №7/4 (12). – С. 90-93.
3. **Сокольник С.О.** Перспективні методи ендоскопічного гемостазу шлунково-кишкових кровотеч при виразковій хворобі в дітей: методичні рекомендації (92.15/232.15) / С.О. Сокольник, Т.В. Сорокман, Ю.П. Кукуруза // Укрмедпатентінформ МОЗ України. – Київ, 2015. – 30 с.



## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Значна поширеність ВХ із тенденцією до підвищення ставить її в ряд особливо важливих медичних та соціальних проблем [24]. Незважаючи на значні успіхи в лікуванні даного контингенту хворих, нажалі частота ускладнень ВХ також неухильно зростає [146, 204].

За останні роки відбулися зміни у структурі ускладнень захворювання, внаслідок чого на перше місце вийшли ШКК [201, 325]. Різномаяття причин та механізмів розвитку виразкових ШКК зумовлює труднощі у здійсненні лікувально-профілактичних заходів серед дитячого населення [132], незважаючи на досягнуті значні успіхи у вивченні етіопатогенетичних аспектів ВХ [399], що дозволило розробити комплекс ефективних діагностично-лікувальних підходів [344].

Ускладнена ШКК ВХ в дитячому віці є тяжким та небезпечним для життя захворюванням, що спонукає до виділення її в окремий клінічний напрямок [79]. Складність діагностики, клінічний поліморфізм перебігу, недостатня ефективність існуючих методів лікування, відсутність чітких прогностичних критеріїв виникнення та рецидивування, а також чіткого алгоритму профілактичних заходів спонукають до проведення ретельного всебічного вивчення етіопатогенетичних механізмів формування, особливостей перебігу ускладненої ШКК ВХ та пошуку нових підходів до ефективного лікування.

Виходячи з наведеного вище, метою даного дослідження було підвищити ефективність надання хірургічної допомоги дітям із шлунково-кишковими кровотечами при виразковій хворобі шляхом впровадження нових методів прогнозування, профілактики та лікування на основі вивчення екзогенних та ендогенних чинників, генетичних закономірностей їх розвитку,

показників гемостазу, про- і протизапальних інтерлейкінів, метаболітів монооксиду нітрогену з розробкою прогностичного та діагностично-лікувального алгоритмів.

Для досягнення поставленої мети сформовано наступні завдання дослідження: 1) проаналізувати загальну поширеність ускладненої та неускладненої виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки в дітей; 2) визначити чинники ризику шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу; 3) оцінити клінічно-лабораторні та ендоскопічні показники у дітей, хворих на виразкову хворобу, неускладнену та ускладнену шлунково-кишковою кровотечею; 4) дослідити стан системи гемостазу, вміст інтерлейкінів та метаболітів монооксиду нітрогену у крові дітей, хворих на ускладнену шлунково-кишковою кровотечею виразкову хворобу; 5) вивчити генетичні закономірності прогнозування шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу; 6) провести аналіз ефективності різних методів лікування шлунково-кишкових кровотеч при виразковій хворобі у дітей; 7) оцінити безпосередні та віддалені результати та визначити покази до застосування методу аргон-плазмової коагуляції при шлунково-кишковій кровотечі в дітей, хворих на виразкову хворобу; 8) обґрунтувати та оцінити ефективність прогностичного і діагностично-лікувального алгоритмів та профілактики шлунково-кишкових кровотеч при виразковій хворобі в дітей.

Для вирішення поставленої мети та завдань обстежено 217 дітей віком від 7 до 18 років: 147 хворих на неускладнену та ускладнену ШКК ВХ, які знаходились на лікуванні в хірургічному та гастроентерологічних відділеннях м. Чернівці, та 70 практично здорових дітей відповідного віку. Крім того, з метою вивчення поширеності ВХ серед дітей Чернівецької області та оцінки ефективності різних методів хірургічного лікування ШКК при ВХ ретроспективно проаналізовано медичні карти стаціонарного хворого дітей, що знаходились на лікуванні в хірургічному та гастроентерологічних відділеннях лікарень міста впродовж 2003-2012 рр. (всього 3468, з яких 97

відібрано для поглибленого аналізу). Для порівняння показників поширеності та захворюваності на неускладнену та ускладнену ВХ проведено аналіз даних офіційної медичної статистики (щорічні статистичні медичні збірники «Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні» за 2003-2014 рр.).

Критеріями входження пацієнта у дослідження були: наявність ускладненої ШКК або неускладненої ВХ; місце проживання (м. Чернівці, Чернівецька область); вік (7-18 років); поінформована згода батьків і дитини на проведення обстеження та позитивне рішення локального етичного комітету.

Критеріями виключення пацієнта з дослідження були: участь пацієнтів у інших дослідженнях; наявність хронічної супутньої патології, що може вплинути на результати досліджень; шкідливі звички; захворювання крові та судин; вживання антисекреторних або антибактеріальних препаратів впродовж останнього місяця; відмова батьків від участі дитини в дослідженні.

Критерії виходу пацієнта з дослідження: рішення пацієнта та батьків припинити свою участь у дослідженнях; недотримання пацієнтом рекомендацій лікаря; поява у процесі дослідження критеріїв виключення.

Дизайн дослідження включав два основних етапи, кожний із яких мав декілька складових. Перший етап передбачав вивчення загальної поширеності та захворюваності дитячого населення України на ВХ (ускладнену та неускладнену), в тому числі в Чернівецькій області.

На другому етапі першочергово проведено скринінг-дослідження з метою формування вибірок згідно критеріїв входження та виключення, по завершенню якого подальше проспективне дослідження було проведене у 217 дітей віком 7-18 років, які були розподілені на дві групи: основну – 147 хворих на ВХ дітей та групу порівняння – 70 здорових дітей. Крім того, діти основної групи були розподілені на дві клінічні підгрупи: Ік підгрупа - 99 хворих на неускладнену ВХ та Ік підгрупа - 48 осіб, хворих на ускладнену

ШКК ВХ. Варто зазначити, що з 48 дітей, які увійшли до ІІк підгрупи, було 25 пацієнтів, які звернулися за лікуванням до хірургічного відділення, решта – з діагнозом неускладненої ВХ були госпіталізовані у гастроентерологічні відділення (на 2-3 добу після появи клінічної симптоматики) без явних ознак активної кровотечі, однак ендоскопічно в них виявлено ознаки нестабільного гемостазу, тому в наших дослідженнях ми їх віднесли до підгрупи з виразковою кровотечею.

Проспективне дослідження включало аналіз анамнестичних даних із вивченням особливостей генеалогічного, соціального і біологічного анамнезів та виділення можливих провідних екзогенних факторів, які сприяли виникненню захворювання та його ускладнень в основній групі пацієнтів; ретельне клінічно-параклінічне дослідження: вивчення особливостей клінічного перебігу неускладненої та ускладненою ШКК ВХ, оцінка загально-клінічних досліджень, показників системи гемостазу, концентрації мНО та ІІ-1 $\beta$ , ІІ-8, ІІ-4, ІІ-1РА, результатів ендоскопічного дослідження СО шлунка та ДПК (визначення локалізації кровотечі та її оцінка за стигматами), функціонального стану шлунка, діагностики *H. pylori*, молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму генів інтерлейкінів (ІІ-1 $\beta$ -511СТ, ІІ-1РА).

Для оцінки ефективності різних методів лікування діти з ускладненою ШКК ВХ були розподілені на 4 лікувальні підгрупи: 1л (15 дітей) – хворі, які отримували лише консервативну противиразкову та гемостатичну терапію; 2л (13 дітей) – хворі, яким проводили ендоскопічний гемостаз зрошенням гемостатичними препаратами (інгібітори фібринолізу) на тлі консервативної противиразкової та гемостатичної терапії; 3л (7 дітей) – хворі, яким проводили ендоскопічний гемостаз методом ендоскопічної ЕК на тлі консервативної противиразкової та гемостатичної терапії; 4л (13 дітей) – хворі, яким проводили ендоскопічний гемостаз методом ендоскопічної АПК на тлі консервативної противиразкової та гемостатичної терапії.

Заключною складовою другого етапу було виділення прогностично несприятливих факторів виникнення ШКК у хворої на ВХ дитини, дебюту ВХ з кровотечі та ризику рецидиву кровотечі з подальшою розробкою диференційних прогностично-профілактичних та діагностично-лікувального алгоритмів і покрокового маршруту пацієнта з метою вибору найбільш оптимальної лікувально-профілактичної тактики.

Усі дослідження проводилися в сертифікованих лабораторіях із використанням реактивів, що мали сертифікати фірм-виробників, або дозвіл Державного фармакологічного комітету України. Уся апаратура, задіяна в комплексному обстеженні, пройшла своєчасний метрологічний контроль.

Проведені дослідження встановили у 1,6 рази нижчий за всеукраїнський показник поширеності ВХ серед дітей Чернівецькій області (відповідно 0,52 ‰ та 0,83 ‰) [201]. Динамічний аналіз показника впродовж 2003-20012 рр. виявив тенденцію до поступового зниження поширеності ВХ по Україні, попри це у Чернівецькій області за даний десятирічний період виявлено поступове підвищення даного показника до 2008 року з подальшою його стабілізацією в межах 0,60-0,63 ‰.

В цілому спостерігається однакова тенденція в динаміці показників захворюваності серед дитячого населення Чернівецької області та по Україні [204]. Серед дітей Чернівецької області зареєстровано циклічний характер захворюваності на ВХ: поступове зростання показника з 2003 по 2007 рр. та з 2009 по 2012 рр. Попри збереження загальної тенденції поширеності та захворюваності в динаміці вірогідно вищі показники виявлено в мешканців обласного центру, ніж у мешканців сільської місцевості.

У зв'язку з тим, що аналіз частоти ускладнень ВХ окремо в дітей проводився по Україні лише з 2012 року, ми проаналізували в цілому частоту ускладненого перебігу захворювання серед населення України та області.

Встановлено, що у популяції дорослих із підлітками виразкові кровотечі траплялися у 2,14 рази частіше, ніж проривні виразки (4,06 та 1,90

на 10 тис. населення) впродовж всього періоду статистичного аналізу. Дослідження показників по Чернівецькій області виявило таку ж тенденцію, що й по Україні, з вірогідним переважанням частоти кровотеч над перфораціями та тенденцію до поступового зростання кровотеч із 2007 року.

Міжобласний аналіз, попри збереження загальної тенденції щодо переважання виразкових ШКК, показав вірогідно вищу частоту як кровотеч, так і перфорацій, у східних та центральних областях України, які відносяться до індустріальних областей, що можна розглядати як одну з причин виникнення ускладнень ВХ (негативний вплив професійних шкідливостей, забруднене навколишнє середовище тощо). За даний період Чернівецька область має середній показник поширеності ШКК серед дорослого та підліткового населення, натомість низький рівень щодо проривних виразок.

Відзначено також зменшення кількості оперативних втручань із приводу ШКК (з 0,61 у 2003 році до 0,51 у 2011 році на 10 тис. населення) у дорослих, що, можливо, пов'язане з широким впровадженням у практику ендоскопічного гемостазу на тлі консервативного лікування виразкової кровотечі [151, 152]. Однак, відсутність чітких прогностичних критеріїв призводили до збільшення частоти рецидивів [129].

Аналіз частоти ускладнень ВХ в дітей за останні три роки (2012-2014 рр.) показав незначне зниження кількості випадків ускладнень ВХ за рахунок зменшення перфоративних виразок, попри зростання ШКК, що підтверджується й в роботах інших дослідників [77, 78]. Серед числа усіх звернень за ургентною хірургічною допомогою частка ШКК вірогідно вища та поступово зростає щодо проривних виразок ( $p < 0,05$ ).

Міжрегіональний аналіз теж виявив переважання частоти ШКК над перфораціями, проте серед дитячого населення не спостерігається чіткої залежності показника від місцевості, на відміну від дорослого населення, щодо виникнення ускладненого перебігу ВХ саме в дитячому віці.

Порівняльний аналіз частоти ускладнень ВХ серед дітей Чернівецької області виявив позитивний приріст як кровотеч, так і перфорацій у 2013 році,

порівняно з 2012 роком, негативний щодо проривних виразок, та вірогідно позитивний у 2014 щодо кровотеч році з меншою частотою серед дітей районів області, які найбільш віддалені від обласного центру (Вижницький, Путильський).

Наші дослідження (2003 - I півріччя 2015 рр.) показали поступове зростання частки ускладнень, яка у 2014 році вірогідно вирізнялась від такої у попередні роки. Попри періодичність зростання та зниження обох ускладнень впродовж 2003-2012 рр., у 2013-2014 рр. відмічається вірогідне підвищення частки ШКК при зниженні перфоративних виразок.

Аналіз соціального анамнезу показав, що у здорових, на відміну від хворих дітей, вірогідно частіше виявляли сприятливий соціальний анамнез (67,2 % та 25,9 % випадків,  $\phi=0,395$ ,  $p<0,01$ ), тоді як у останніх частіше діагностовано умовно-сприятливий соціальний анамнез (66,7 % та 32,8 % випадків відповідно,  $\phi=0,318$ ,  $p<0,01$ ). Несприятливий анамнез виявлено лише в дітей основної групи. Варто зазначити, що як у Ік підгрупі, так і в Ік підгрупі, переважали діти з умовно-сприятливим та несприятливим соціальним анамнезами. Попри це, частка дітей із ШКК з умовно-несприятливим анамнезом була у 1,4 рази більша, ніж дітей, хворих на неускладнену ВХ ( $\phi=0,215$ ,  $p<0,01$ ), тоді як у останніх у 5,6 рази частіше, порівняно з хворими із ШКК, виявляли сприятливий соціальний анамнез ( $\phi=0,312$ ,  $p<0,01$ ). Індекс соціального анамнезу у 1,75 рази вищий у хворих на ВХ дітей, ніж у здорових ( $p<0,05$ ) та у 1,36 рази в осіб Ік підгрупи, порівняно з Ік підгрупою ( $p<0,05$ ).

У процесі вивчення складових біологічного анамнезу встановлено, що у цілому серед хворих на ВХ дітей переважали пацієнти з умовно сприятливим біологічним анамнезом ( $\phi=0,364$ ,  $p<0,01$ ) за рахунок пацієнтів із ШКК ( $\phi=0,286$ ,  $p<0,05$ ). Індекс біологічного анамнезу у хворих на ВХ дітей у 2,18 рази вищий за такий у здорових ( $p<0,05$ ) та у 1,4 рази в пацієнтів Ік підгрупи, порівняно з хворими Ік підгрупи ( $p<0,05$ ).

На основі вивчення біологічного та соціального анамнезів нами виділені найбільш значущі їх складові, зокрема: соціальні (проживання у місті, неповна родина, наявність тварин у помешканні, шкідливі звички у батьків, куріння дитиною, несприятливий сімейний клімат, обтяжений акушерський анамнез у матері, куріння матір'ю під час вагітності, вживання алкоголю під час вагітності) та біологічні (природне вигодовування до 3 місяців, штучне вигодовування, вживання шкідливих продуктів харчування, порушення харчового раціону, порушення функціонування системи «мати-дитина», кишкові інфекції в анамнезі, полідефіцитна анемія в анамнезі).

Отримані нами дані щодо значущості ряду факторів, таких як несприятливий сімейний клімат, шкідливі звички, штучне вигодовування, порушення режиму харчування тощо підтверджені й роботами [23, 130] щодо впливу хронічного стресу та аліментарного фактору у виникненні патології ШКТ.

Результати генеалогічного аналізу підтвердили концепцію «сумації генів» в мультифакторних захворюваннях із полігенним типом успадкування, до яких належить і ВХ [48]. Так, обтяжений сімейний анамнез по захворюваннях ШКТ встановлено у 76,2 % дітей, хворих на ВХ, що майже у три рази більше, ніж у групі здорових дітей ( $p < 0,0001$ ), переважно за рахунок дітей Пк підгрупи (93,7 % та 67,7 %,  $\chi^2 = 12,1$ ;  $p < 0,001$ ). Така ж закономірність спостерігалася й щодо частоти ВХ в родинах хворих дітей щодо родин здорових дітей ( $\chi^2 = 29,01$ ,  $p < 0,001$ ) та в сім'ях дітей із ускладненим ШКК перебігом ВХ щодо родин хворих на неускладнену ВХ ( $\chi^2 = 16,39$ ,  $p < 0,001$ ). Також встановлено позитивний кореляційний зв'язок між кількістю хворих із патологією ШКТ родичів і розвитком ВХ ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ) та кількістю хворих на ВХ родичів і виникненням ШКК ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,01$ ).

Більше того, необхідно зазначити важливість обтяженого анамнезу як щодо захворювань ШКТ, так і по ВХ за двома лініями успадкування, що простежувалося лише у родоводах хворих дітей. Встановлений факт дозволив нам розцінювати даний тест як прогностично несприятливий



чинник реалізації ВХ у здорової та виникнення ШКК у хворої дитини. Хоча у доступній нам літературі ми не знайшли інформації щодо кореляції обтяженого анамнезу з виникненням виразкової ШКК, проте отримані результати збігаються з даними [130] щодо зв'язку позитивного анамнезу за двома родоводами та розвитком ВХ.

Підсумовуючи результати генеалогічного дослідження варто зазначити, що в дітей основної групи з вірогідно вищою частотою діагностували несприятливий генеалогічний анамнез (43,6 % та 1,4 %,  $p < 0,01$ ). Попри відсутність статистичної різниці у частоті умовно-сприятливого генеалогічного анамнезу в дітей Ік та Ік підгруп (32,3 % проти 33,3 %,  $p > 0,05$ ), вірогідно частіше у хворих із ШКК він був несприятливим (60,4 % проти 35,4 %,  $\phi = 0,237$ ,  $p < 0,05$ ).

Підтвердженням отриманих даних були результати розрахунку ЗГІ та ГІ по ВХ. У середньому ЗГІ ШКТ у дітей основної групи у 2,6 рази вищий за такий у дітей групи порівняння ( $p < 0,05$ ), а у хворих із ШКК у 1,6 рази за показник у пацієнтів із спадково необтяженою ВХ. Показник ГІ в дітей Ік підгрупи у 1,73 рази перевищував такий у хворих на неускладнену ВХ. Оцінка діагностичної цінності показників високого ЗГІ та високого ГІ показала невелику значущість ЗГІ як діагностичного тесту верифікації ШКК у хворих на ВХ дітей та здорових, натомість за наявності високого ГІ ризик зростає у 4,46 (95 % ДІ: 1,35-15,27), що дозволяє його враховувати в якості прогностичного тесту.

З погляду на отримані дані анамнестичних досліджень та оцінку діагностичної значимості показників, що вірогідно різнилися в групах порівняння, можна зробити висновок, про важливість цих показників лише в комплексній прогностичній оцінці ризику виникнення ШКК у зв'язку з недостатньо високою значущістю їх в реалізації події, проте неврахування їх знизить реальну прогностичну картину.

Клінічна картина неускладненої та ускладненої ШКК ВХ у дітей залежить від багатьох факторів, зокрема, стану компенсаторних можливостей

організму, локалізації запального процесу, ступеня крововтрати, віку хворого, наявності гелікобактерної інфекції тощо.

Аналіз структури ВХ в цілому показав, що у  $(89,8 \pm 2,5)$  % випадків діагностовано ВХДПК, що майже у 10 разів частіше, ніж ВХШ, яку верифіковано у  $(8,84 \pm 2,3)$  % хворих ( $t=23,65$ ,  $p<0,01$ ) зі збереженням виявленої тенденції в клінічних підгрупах, що підтверджує дані офіційної статистики та більшості авторів щодо частоти виразкових уражень ДПК [11, 74].

Так, попри високу частоту ВХДПК в обох клінічних підгрупах, у дітей Пк підгрупи вірогідно частіше траплялася ВХШ, ніж у пацієнтів Ік підгрупи ( $t=2,0$ ,  $p<0,05$ ), тоді як у останніх, навпаки, - ВХДПК ( $t=2,07$ ,  $p<0,05$ ).

У наших дослідженнях середній вік виникнення захворювання у Пк підгрупі більший, ніж у Ік підгрупі ( $(14,9 \pm 2,1)$  та  $(13,2 \pm 2,6)$  років), причому ВХДПК виникала в більш ранньому віці, ніж ВХШ (середній вік виникнення -  $(12,2 \pm 2,3)$  та  $(14,8 \pm 2,6)$  роки). Даний віковий аналіз пояснює вищий відсоток уражень шлунка в Пк підгрупі, порівняно з Ік підгрупою та збігається з даними літератури, що з віком, попри переважання уражень ДПК, спостерігається поступове зростання частоти ВХШ [71].

Аналіз гендерних особливостей у частоті та класифікації ВХ показав переважання у 1,4 рази захворювання у хлопчиків ( $t=3,20$ ,  $p<0,05$ ) за рахунок хворих Пк підгрупи, серед яких хлопці хворіли у 1,8 рази частіше (ВШ=3,33, 95% ДІ 1,33-8,41,  $p<0,05$ ). Отримані дані співставимі з відомостями інших авторів про вищу частоту ускладненого ШКК перебігу ВХ у осіб чоловічої статі [96, 146].

У роботі підтверджено дані щодо вірогідного переважання *H. pylori*-асоційованої ВХ [24, 298], яку діагностовано у 87,8 % дітей основної групи без вірогідної різниці частоти в дітей порівнювальних клінічних підгруп.

Клінічна картина ВХ у дітей обох клінічних підгруп базувалася на трьох основних синдромах: больовому, диспепсичному та астеновегетативному, вірогідної різниці у частоті виявлення яких у

порівнювальних клінічних підгрупах не виявлено: больовий синдром траплявся у  $(94,9 \pm 2,2)$  % пацієнтів Ік підгрупи та  $(93,7 \pm 3,5)$  % осіб Ік підгрупи ( $t=0,29$ ,  $p>0,05$ ); диспепсичний -  $(92,9 \pm 2,6)$  % та  $(97,9 \pm 2,1)$  % випадків ( $t=1,51$ ,  $p>0,05$ ) та астеновегетативний – у  $(85,9 \pm 3,5)$  % та  $(87,5 \pm 4,8)$  % випадків ( $t=0,28$ ,  $p>0,05$ ) відповідно.

Якщо за локалізацією больового синдрому в обох клінічних підгрупах різниці не встановлено, оскільки у переважної більшості осіб біль проектувався на епігастральну та пілородуоденальну ділянки [26], то оцінка інтенсивності больового синдрому виявила ряд відмінностей. Так, дітей Ік підгрупи у 4,9 рази частіше, ніж пацієнтів Ік підгрупи турбував сильний біль ( $p<0,01$ ), тоді як останні частіше оцінювали біль як помірний за інтенсивністю ( $p<0,05$ ).

У переважної більшості дітей обох підгруп біль виникав натще та через 1-1,5 години після вживання їжі ( $t=0,67$ ,  $p>0,05$ ). Проте, біль у нічний час в дітей Ік підгрупи діагностувався вірогідно частіше, ніж у осіб Ік підгрупи ( $t=2,12$ ,  $p<0,05$ ).

Вірогідно вищий відсоток хворих із нападоподібним болем був у Ік підгрупі ( $t=6,2$ ,  $p<0,01$ ) та, навпаки, з болем ниючого характеру у Ік підгрупі ( $t=7,4$ ,  $p<0,05$ ).

Аналіз діагностичної цінності відмінних ознак больового синдрому дозволив виділити сильний за інтенсивністю (ВШ=13,68, 95 % ДІ: 5,26-36,48) та нападоподібний (ВШ=11,26, 95 % ДІ: 4,43-29,19) біль як епідеміологічно значущі прогностичні тести щодо ймовірності виразкової ШКК.

У роботі показано, що диспепсичний синдром характеризувався різноманітністю ознак. Однак, такі симптоми як нудота ( $t=2,88$ ,  $p<0,05$ ) та блювота ( $t=5,0$ ,  $p<0,01$ ) діагностувались при ШКК в дітей вірогідно частіше. Причому, лише в дітей Ік підгрупи відмічали блювоту за типом «кавової гущі» (27,7 %), та дьогтеподібні випорожнення (17,0 %), що відображено й в роботах [309, 398]. Наявність у дитини нудоти підвищує ризик виникнення ШКК у 2,77 (95 % ДІ: 1,25-6,20), блювоти – у 6,5 рази (95 % ДІ: 2,77-15,47).

Варто зауважити, що у переважної більшості ознак астено-вегетативного синдрому клінічні підгрупи не відрізнялися, проте більш виразнішими вони були в дітей із ШКК. Крім того, у частоті таких ознак, як запаморочення ( $t=2,51$ ,  $p<0,05$ ), «шум у вухах» ( $t=2,21$ ,  $p<0,05$ ), «миготіння мурашок перед очима» ( $t=2,95$ ,  $p<0,05$ ), раптова загальна слабкість ( $t=2,48$ ,  $p<0,05$ ), емоційна лабільність ( $t=2,10$ ,  $p<0,05$ ) відмічено статистичну вірогідність, яка дозволила оцінити їх як вірогідно позитивні діагностичні тести щодо верифікації ШКК (ВШ відповідно дорівнює 13,4; 4,76; 8,54; 5,52; 2,43).

При огляді дітей виявлено, що у 3,54 рази частіше в дітей Ік підгрупи, порівняно з хворими Ік підгрупи, відмічали блідість шкірних покривів та синці під очима ( $t=5,86$ ,  $p<0,05$ ).

У більшості дітей груп порівняння показники гемодинаміки (АТ та ЧСС) знаходились у межах вікової норми. Середнє значення ЧСС при поступленні у хворих на неускладнену ВХ становило ( $78,9\pm 22,1$ ) пошт/хв, тоді як у осіб із ШКК – ( $89,6\pm 16,4$ ) пошт/хв. Причому, в дітей Ік підгрупи вірогідно частіше виявляли пришвидшення ЧСС ( $p<0,05$ ).

Аналіз показників АТ виявив, що вірогідно частіше траплялися вищі нормативні показники АТ у осіб із неускладненою ВХ, ніж у хворих із ШКК (( $85,6\pm 3,5$ ) % проти ( $70,8\pm 6,6$ ) %,  $t=2,02$ ,  $p<0,05$ ) та вірогідно рідше реєстрували гіпотонічні значення (( $10,1\pm 3,0$ ) % проти ( $25,0\pm 6,3$ ) %,  $t=2,15$ ,  $p<0,05$ ). Високі значення АТ діагностовано лише у 4,0 % дітей Ік групи та 4,2 % хворих Ік підгрупи ( $p>0,05$ ).

Результати всебічного клінічного обстеження хворих на ВХ узгоджувалися з даними літератури [340] та дозволяли дійти висновку про можливість виділення ускладненої ШКК ВХ в окрему фенотипову форму, яка характеризувалася притаманними лише їй клінічними ознаками (нападоподібний, сильний біль, блювота за типом «кавової гущі», мелена, раптова загальна слабкість, шум у вухах, «миготіння мурашок перед очима»), що дозволяє розглядати їх в якості діагностичних критеріїв.

У роботі показано, що в дітей підгруп порівняння спостерігаються статистично значущі відмінності в показниках гемограми, переважно з боку червоних клітин, що у більшості випадків у дітей Пк підгрупи трактувалися як постгеморагічна анемія різного ступеня тяжкості. Так, у хворих на ускладнену ШКК ВХ середня кількість еритроцитів нижча щодо такої у дітей, хворих на неускладнену ВХ ( $3,02 \pm 0,09$ ) Т/л та ( $3,84 \pm 0,06$ ) Т/л відповідно, ( $p < 0,05$ ). Також у них нижчий показник гемоглобіну ( $98,31 \pm 2,19$ ) г/л проти ( $119,48 \pm 2,59$ ) г/л,  $p < 0,05$ ) та кольорового показника ( $0,80 \pm 0,005$ ) ум.од. проти ( $0,91 \pm 0,006$ ) ум.од.,  $p < 0,05$ ). При цьому вірогідних змін із боку лейкограми в підгрупах порівняння нами не встановлено ( $p > 0,05$ ), що підтверджує висновок про те, що ВХ характеризується ознаками саме хронічного, а не гострого запалення [400, 423].

Встановлений кореляційний зв'язок між тривалістю клінічної симптоматики та наявністю змін у загальному аналізі крові та ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,01$ ) підтвердив отримані дані щодо відсутності змін у гемограмі в окремих хворих, оскільки частина дітей все ж таки була доставлена до стаціонару протягом перших 6 годин. Даний факт відображений й у роботах [185].

Проведений аналіз змін у представлених показниках гемограми виявив кореляційні зв'язки зі ступенем тяжкості крововтрати в дітей Пк підгрупи: еритроцити –  $r = 0,69$ ,  $p < 0,05$ ; гемоглобін –  $r = 0,72$ ,  $p < 0,01$ ; гематокрит –  $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ . Збереження виявлених порушень у процесі спостереження за хворими, або їх зниження свідчить про ймовірний ризик виникнення рецидиву кровотечі (еритроцитів – ВШ=1,87 (95 % ДІ: 1,21-8,29), гемоглобіну – ВШ=2,19 (95 % ДІ: 1,41-10,36), гематокриту - ВШ=2,04 (95 % ДІ: 0,69-7,45).

Результати біохімічного аналізу крові показали, що більшість показників у клінічних підгрупах знаходилися в межах вікових норм та вірогідно не вирізнялися ( $p > 0,05$ ), хоча й були дещо вищими (окрім загального білка) в дітей Пк підгрупи.

Відомо, що з метою визначення можливої прихованої крововтрати всім хворим на ВХ проводять реакцію Грегерсена. У нашому дослідженні всім дітям проведено аналіз калу на приховану кров. Аналізуючи отримані дані, варто зауважити, що у 100 % дітей ІІк підгрупи встановлено позитивний результат, тоді як у дітей Ік підгрупи - лише у 26,3 % випадків ( $p < 0,05$ ), що дозволило розцінювати даний критерій як діагностичну ознаку.

З даних наукової літератури [66] відомо, що найчастішою локалізацією виразки в дитячому віці є ДПК. Наші дослідження також встановили, що найчастішою локалізацією виразки в дітей обох клінічних підгруп є цибулина ДПК (87,1 %,  $p < 0,01$ ) з переважним ураженням передньої та задньої її стінок, причому в дітей із ШКК вірогідно частіше, ніж у хворих на неускладнену ВХ, виявляли виразку по задній стінці цибулини ДПК, тоді як у останніх – передньої стінки ( $t = 2,99$ ,  $p < 0,05$ ). Більшість авторів [79, 296] теж зазначають переважання в пацієнтів з кровотечами саме локалізації виразки по задній стінці цибулини ДПК. Результати діагностичної цінності даного показника та епідеміологічного аналізу дозволили віднести його до прогностично значущих у реалізації ШКК (ВШ=3,92, 95% ДІ: 1,47-10,67).

Натепер в якості критеріальної оцінки кровотечі використовують класифікацію за J. Forrest [300]. З метою об'єктивізації та стійкості кровотечі проведена оцінка за класифікацією J. Forrest у дітей ІІк підгрупи показала переважання в них ознак нестабільного гемостазу. Причому, у 33,3 % дітей із ГІІІ відзначали клінічні ознаки кровотечі в анамнезі, оскільки більшість із них звернулася за медичною допомогою через 2-3 доби після появи клінічних проявів.

Попри переважання в обох клінічних підгрупах у цілому пацієнтів із поодинокими виразками, у хворих із ШКК, на відміну від пацієнтів із неускладненою ВХ, відзначено переважання множинних уражень СО ( $t = 2,08$ ,  $p < 0,05$ ), що узгоджується з даними [407].

У підгрупі дітей із неускладненим перебігом ВХ вірогідно частіше діагностували виразки малого та середнього розмірів, що доведено й в

роботах [140, 204]. Попри це, у хворих на ускладнену ШКК ВХ лише у 35,4 % випадків виявляли дефекти малого розміру, тоді як у 60,4 % - середнього діаметру, великі виразки реєстрували лише у 4,2 % дітей. Порівнюючи отримані дані встановлено, що в дітей Ік підгрупи вірогідно частіше діагностували малі виразки, порівняно з дітьми Ік підгрупи ( $t=2,48$ ,  $p<0,05$ ), в яких вірогідно вищі показники отримані щодо середніх у діаметрі виразкових дефектів ( $t=2,08$ ,  $p<0,05$ ).

Оцінка діагностичної цінності наявності множинних дефектів СО та середнього розміру виразок як ознак виявила помірний асоціативний зв'язок з виникненням виразкової ШКК (ВШ=2,69, 95 % ДІ: 1,03-7,07 та 2,27, 95 % ДІ: 1,04-4,99 відповідно).

Аналіз клінічно-епідеміологічної значущості ступеня активності запалення СО встановив вірогідний асоціативний зв'язок між високим ступенем активності запалення та ймовірністю виникнення ШКК у дитини з ВХ (ВШ=3,38, 95 % ДІ: 1,14-10,15).

В літературі рядом авторів доведена роль ДГР у виникненні ускладнень ВХ [165]. Проведені нами дослідження діагностували ДГР у майже третини хворих, причому вірогідно частіше його діагностували у дітей із ШКК ( $t=1,99$ ,  $p<0,05$ ), що збігається з даними, отриманими іншими дослідниками [132].

Враховуючи доведену роль у виникненні ВХ та, відповідно, ШКК, кислото-пептичного фактору [24], нами було проаналізовано кислотопродукувальну функцію шлунка у хворих на ВХ дітей. Встановлено переважання в них гіперацидності (68,7 %,  $p<0,05$ ). Вірогідно вища частота даної ознаки діагностована в Ік підгрупі ((79,2±5,9) % проти (63,6±4,8) %,  $t=2,04$ ,  $p<0,05$ ). Наявність гіперацидності у хворих на ВХ дітей підвищує шанс виникнення ШКК у 2,17 (95 % ДІ: 0,97-4,87) рази.

Незаперечним є факт ролі *H. pylori* у виникненні запального процесу в СО шлунка та ДПК [5, 326, 408], проте не завжди його присутність може викликати реалізацію захворювання, що доводить виявлена у 18,6 %

здорових дітей гелікобактерна інфекція. На думку [67] лише певні штами даного мікроорганізму та ступінь засівання сприяють виникненню деструктивних змін у СО.

У наших дослідженнях у переважної більшості дітей обох підгруп діагностовано *H. pylori*, однак виявлено різницю у ступені засівання СО шлунка мікроорганізмом. Порівняльний аналіз показав вірогідно вищу частоту високого ступеня засівання СО у пацієнтів Ік підгрупи, ніж у хворих Ік підгрупи ( $\phi=0,355$ ,  $p<0,01$ ), тоді як у останніх – низького ( $\phi=0,183$ ,  $p<0,05$ ). Статистичної вірогідності у частоті показників середнього ступеня засівання не встановлено ( $\phi=0,143$ ,  $p>0,05$ ). Показники сумарного титру антитіл до антигену CagA *H. pylori* у крові хворих Ік підгрупи знаходилися в межах середніх значень, натомість у пацієнтів із ШКК – високих.

Аналіз діагностичної цінності *H. pylori* як тесту вірогідності виникнення ШКК у хворих на ВХ не дозволяє використовувати його в якості діагностичного маркера, натомість наявність високого титру антитіл до антигену CagA *H. pylori* та високого ступеня засівання СО *H. pylori* підвищують шанс виникнення ШКК відповідно у 9,77 (95 % ДІ: 3,01-31,77) та у 5,18 (95 % ДІ: 2,25-11,91) рази, що відносить їх до прогностичних чинників ризику верифікації ШКК у дітей, хворих на ВХ.

Крім того, встановлені кореляційні зв'язки у дітей Ік підгрупи між активністю кровотечі та наявністю гелікобактерної інфекції ( $r = 0,52$ ,  $p<0,05$ ), а також між активністю кровотечі та ступенем засівання СО *H. pylori* ( $r = 0,46$ ,  $p<0,05$ ).

Таким чином, проведений аналіз клінічно-лабораторних та ендоскопічних ознак ВХ, що ускладнилась ШКК, дозволив виділити прогностично значущі щодо ймовірності виникнення ШКК у хворої на ВХ дитини фактори, оцінка діагностичної цінності яких визначила внесок кожного у верифікацію ШКК.

Доведеною є наявність зрушень у системі гемостазу в пацієнтів із кровотечами [25], проте дані про вираженість цих змін різняться в роботах



різних авторів. Тому, нами проведено динамічну оцінку гемостатичного потенціалу крові в дітей із ШКК.

При поступленні до стаціонару вірогідних відхилень у показниках гемостазиограми у хворих на ВХ дітей у цілому щодо нормативних значень не виявлено ( $p > 0,05$ ), тоді як у дітей Ік підгрупи спостерігали незначні зміни за відсутності в цілому вірогідної різниці з показниками нормативних значень ( $p > 0,05$ ), проте деякі з них були вірогідно нижчі за такі в дітей Ік підгрупи. Так, у пацієнтів із ШКК, порівняно із хворими Ік підгрупи, спостерігали подовження ПЧ ( $p < 0,05$ ), ЧР ( $p < 0,05$ ), АЧР ( $p > 0,05$ ) при зниженні рівня тромбоцитів ( $p > 0,05$ ) та показника ПІ ( $p < 0,05$ ). Встановлені зрушення підтверджували дані [25] щодо активації зовнішнього та внутрішнього механізму коагуляції, хоча в наших дослідженнях ці зміни відбувалися практично в межах нормативних значень.

Спостереження в динаміці не виявило патологічних змін у системі гемостазу в дітей Ік підгрупи ( $p > 0,05$ ), проте в дітей із ШКК в цілому визначали вірогідні зрушення гемостатичного потенціалу, особливо виразнішими вони були на 3-тю добу з поступовою стабілізацією на 7 день. Однак, варто зазначити, що у 3 осіб ми не відзначали істотних позитивних змін на 7-му добу, що можна розцінити як підвищений ризик рецидиву кровотечі.

Отже, у дітей, хворих на ускладнену ШКК ВХ, у крові більш виражені гіпокоагуляційні зміни: відзначено вірогідне подовження ЧТ, АЧР, ПЧ при зниженні рівня тромбоцитів, ПІ та фібриногену А, однак подальше динамічне спостереження показало відновлення показників впродовж 3-7 діб постгеморагічного періоду, що збігається з результатами інших дослідників [79, 401].

Також, нами проаналізовано показники гемостазиограми в дітей із ШКК залежно від активності кровотечі за J. Forrest. Встановлено, що вірогідно суттєвіші зрушення відбуваються при активній кровотечі та тяжкій крововтраті. Так, зниження гемостатичного потенціалу реєструвалося лише

при середньому та тяжкому ступені крововтрати, що підтверджується встановленим кореляційним зв'язком між ступенем активації системи згортання та тяжкістю крововтрати ( $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ).

На теперішній час доведено, що внаслідок запалення СО шлунка та ДПК відбувається порушення цитокинового статусу внаслідок ініціації антибактеріального захисту організму [161, 304, 322]. Проведений нами аналіз цитокинового профілю у контингенту хворих на ВХ дітей та здорових встановив вірогідне підвищення в сироватці крові концентрації як про- (ІЛ- $1\beta$  – у 9,1 рази ( $p<0,01$ ), ІЛ-8 – у 9,4 рази ( $p<0,01$ )), так і протизапальних (ІЛ-4 – у 8,9 рази ( $p<0,01$ ), ІЛ-1РА – у 3,4 рази ( $p<0,05$ )) інтерлейкінів на початку лікування у дітей основної групи, таку ж закономірність встановили в своїх дослідженнях [83]. Порівняння концентрації інтерлейкінів у сироватці крові дітей Ік та Ікк підгруп виявив переважання в останніх у 1,7 рази ( $p<0,05$ ) ІЛ- $1\beta$  та у 1,5 рази ( $p<0,05$ ) ІЛ-8, проте нижчі показники рівня протизапальних інтерлейкінів (ІЛ-4 – у 2,0 рази ( $p<0,05$ ), ІЛ-1РА – у 1,4 рази ( $p>0,05$ )).

Не у всіх пацієнтів при поступленні спостерігалися зміни в концентрації інтерлейкінів. Так, підвищення концентрації ІЛ- $1\beta$  діагностовано у 70,6 %, ІЛ-8 – у 74,8 %, ІЛ-4 – у 69,7 % та ІЛ-1РА – у 65,5 % пацієнтів. Причому в Ік підгрупі частка дітей із нормальним рівнем прозапальних інтерлейкінів у сироватці крові була дещо більшою, а протизапальних – навпаки, меншою, ніж у пацієнтів Ікк підгрупи, що можна пояснити більш пізнім зверненням за медичною допомогою дітей із неускладненою ВХ, ніж пацієнтів із ШКК. Таке припущення висловлюють і інші автори [195].

Встановлені кореляційні зв'язки між концентрацією інтерлейкінів у сироватці крові дітей, хворих на ВХ, та: характером перебігу захворювання (ІЛ- $1\beta$  –  $r=0,61$ ,  $p<0,01$ ; ІЛ-8 –  $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-4 –  $r=0,49$ ,  $p<0,05$  та ІЛ-1РА –  $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ), вираженістю запальних змін (ІЛ- $1\beta$  –  $r=0,63$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-8 –  $r=0,71$ ,  $p<0,01$ ; ІЛ-4 –  $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-1РА –  $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ) та активністю запалення (ІЛ- $1\beta$  –  $r=0,74$ ,  $p<0,01$ ; ІЛ-8 –  $r=0,72$ ,  $p<0,01$ ; ІЛ-4 –  $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ;

ІЛ-1РА –  $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ) спонукали до проведення порівняльного аналізу концентрації інтерлейкінів у дітей, хворих на ВХ, залежно від наявності ШКК.

Так, виявлені обернені кореляційні зв'язки між тривалістю анамнезу захворювання та концентрацією інтерлейкінів у сироватці крові хворих, що можна пояснити поступовим зниженням імунної відповіді на дію верифікаційних факторів (Ік підгрупа: ІЛ-1 $\beta$  -  $r=-0,54$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-8 -  $r=-0,56$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-4 -  $r=-0,49$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r=-0,48$ ,  $p<0,05$ ; Пк підгрупа: ІЛ-1 $\beta$  -  $r=-0,62$ ,  $p<0,01$ ; ІЛ-8 -  $r=-0,60$ ,  $p<0,01$ ; ІЛ-4 -  $r=-0,51$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r=-0,48$ ,  $p<0,05$ ). У дітей Пк підгрупи ще й між кількістю рецидивів ШКК та рівнем інтерлейкінів (ІЛ-1 $\beta$  –  $r=-0,54$ ,  $p<0,05$  ІЛ-8 –  $r=-0,49$   $p<0,05$ ; ІЛ-4 –  $r=-0,43$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-1РА –  $r=-0,44$ ,  $p<0,05$ ).

Попри встановлені вірогідно вищі концентрації інтерлейкінів у дітей із гелікобактер-асоційованою ВХ та відсутність вірогідної різниці між підгрупами, встановлені кореляції різної сили в дітей із неускладненим та ускладненим перебігом ВХ (Ік підгрупа: ІЛ-1 $\beta$  -  $r=0,56$ ,  $p<0,01$ ; ІЛ-8 -  $r=0,63$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-4 -  $r=0,36$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ; Пк підгрупа: ІЛ-1 $\beta$  -  $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-8 -  $r=0,64$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-4 -  $r=0,38$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ).

Крім того, було доведено, що найнижчі показники інтерлейкінів відзначали за наявності виразок малого розміру, найвищі – середнього та великого. Було встановлено, що в сироватці крові дітей незалежно від наявності ШКК вміст інтерлейкінів збільшувався пропорційно розміру виразки (Ік підгрупа: ІЛ-1 $\beta$  -  $r=0,72$ ,  $p<0,01$ ; ІЛ-8 -  $r=0,64$ ,  $p<0,01$ ; ІЛ-4 -  $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ; Пк підгрупа: ІЛ-1 $\beta$  -  $r=0,73$ ,  $p<0,01$ ; ІЛ-8 -  $r=0,71$ ,  $p<0,01$ ; ІЛ-4 -  $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ).

Однак, хотілося б наголосити, що в дітей Пк підгрупи показники прозапальних інтерлейкінів були вищі та протизапальних інтерлейкінів – нижчі за такі у дітей Ік підгрупи з ідентичним розміром виразки.

Таку ж закономірність було встановлено у хворих щодо ступеня активності запалення СО шлунка та ДПК. Встановлені прямі вірогідні кореляційні зв'язки між ступенем активності запалення та концентрацією інтерлейкінів у сироватці крові (Ik підгрупа: ІЛ-1 $\beta$  -  $r=0,43$ ,  $p<0,01$ ; ІЛ-8 -  $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-4 -  $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ; ІІк підгрупа: ІЛ-1 $\beta$  -  $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-8 -  $r=0,56$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-4 -  $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ).

У дітей із активною кровотечею рівень прозапальних інтерлейкінів вірогідно вищий, ніж у пацієнтів із стабільним гемостазом, а протизапальних - нижчий ( $p<0,05$ ), що підтвердили виявлені прямі кореляційні зв'язки між активністю кровотечі та концентрацією прозапальних інтерлейкінів у сироватці крові (ІЛ-1 $\beta$  -  $r=0,57$ ,  $p<0,05$  ІЛ-8 -  $r=0,59$   $p<0,05$ ) та зворотні з концентрацією протизапальних інтерлейкінів (ІЛ-4 -  $r=-0,46$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r=-0,43$ ,  $p<0,05$ ).

Вміст інтерлейкінів у дітей із ШКК різнився залежно й від ступеня крововтрати. За наявності І ступеня вірогідних відмінностей у концентрації інтерлейкінів від таких у дітей Ік підгрупи нами не встановлено ( $p>0,05$ ). Однак доведено, що чим більша крововтрата, тим вища концентрація інтерлейкінів (ІЛ-1 $\beta$  -  $r=0,65$ ,  $p<0,05$  ІЛ-8 -  $r=0,62$   $p<0,05$ ; ІЛ-4 -  $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ).

Дослідження [232] та проведені нами дослідження довели, що високий вміст інтерлейкінів спостерігається у фазі загострення, проте по мірі видужання відмічається нормалізація показників. Попри встановлену загальну тенденцію у 7 (14,6 %) дітей ІІк підгрупи у фазі рубцювання виразки спостерігали збереження високого рівня прозапальних інтерлейкінів, що можна розцінювати як несприятливий прогностичний критерій рецидиву захворювання та виникнення рецидиву кровотечі.

В роботах [169] зазначено, що індукція медіаторів запалення призводить до посиленої продукції mNO, який є біорегулятором широкого спектру дії, який контролює багато біохімічних процесів та функцій різних

клітин організму. Зокрема, доведена його участь у регуляції шлункової секреції, моторики ШКТ та захисті СО [182].

Показано, що середній вміст мНО у сироватці крові здорових дітей становив  $(9,61 \pm 0,16)$  мкмоль/л. Співставлення концентрації мНО в основній групі та групі порівняння виявило вірогідно вищі їх значення у хворих на ВХ дітей  $((18,26 \pm 0,15)$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ). Причому в дітей Ік підгрупи концентрація мНО була вірогідно вищою за таку в дітей Ік підгрупи та здорових ( $p < 0,05$ ), що зазначають і [193] автори у своїх роботах.

Встановлено кореляційний зв'язок між тривалістю виразкового анамнезу та концентрацією мНО у сироватці крові хворих на ВХ дітей ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,05$ ), що підтверджує визначену вищу концентрацію мНО в крові дітей з виразковим анамнезом до року, порівняно з такою в дітей із анамнезом від 1 до 3 років та більше трьох років ( $p < 0,05$ ). Попри вищі показники мНО в дітей Ік підгрупи у всіх діагностичних періодах, така закономірність спостерігається у обох клінічних підгрупах.

Також, вірогідно вищі значення концентрації мНО діагностовано у хворих на *H.pylori*-асоційовану ВХ  $((12,41 \pm 0,15)$  мкмоль/л проти  $(24,11 \pm 0,12)$  мкмоль/л,  $p < 0,01$ ). Причому за відсутності суттєвої міжгрупової різниці у концентрації мНО в дітей Ік та Ік підгруп ( $p > 0,05$ ), вірогідно нижчі показники виявляли як у хворих на неускладнену ВХ, так і у хворих із ШКК, за відсутності геїлкобактерної інфекції (Ік підгрупа:  $(10,84 \pm 0,14)$  мкмоль/л проти  $(16,78 \pm 0,13)$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ; Ік підгрупа:  $(13,98 \pm 0,15)$  мкмоль/л проти  $(31,44 \pm 0,14)$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ). Встановлено кореляційний зв'язок між показниками мНО в сироватці крові дітей із ШКК та ступенем засівання *H. pylori* ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,05$ ).

Не встановлено вірогідної різниці між рівнем мНО у сироватці крові залежно від топографічного розташування виразки, хоча незначно вищі показники діагностовано при локалізації у ДПК ( $p > 0,05$ ).

Однак, в дітей із ШКК за нашими даними, концентрація мНО у сироватці крові при локалізації виразки по задній стінці цибулини ДПК була

вірогідно вищою, ніж по передній стінці цибулини ДПК ((24,68±0,15) мкмоль/л проти (21,41±0,14) мкмоль/л,  $p<0,05$ ).

Також виявлено залежність концентрації мNO від розміру виразкового дефекту: чим більша виразка за розмірами, тим нижча концентрація мNO у сироватці крові ( $r=-0,67$ ,  $p>0,05$ ), що, на нашу думку та думку [353] пояснюється зменшенням кількості епітеліальних клітин при великих розмірах виразки, які є одним із джерел мNO в ШКТ.

Встановлені кореляційні зв'язки між ступенем активності запалення СО та концентрацією мNO у сироватці крові хворих на ВХ дітей (основна група -  $r=0,56$ ,  $p<0,05$ ; Ік підгрупа –  $r=0,48$ ,  $p<0,05$ , Ік підгрупа –  $r=0,62$ ,  $p<0,01$ ); між гіперацидністю та концентрацією мNO (основна група:  $r=0,59$ ,  $p<0,05$ , Ік підгрупа:  $r=0,52$ ,  $p<0,05$ , Ік підгрупа:  $r=0,64$ ,  $p<0,01$ ), наявністю ДГР та концентрацією мNO у сироватці крові хворої на ВХ дитини (основна група:  $r=0,47$ ,  $p<0,05$ , Ік підгрупа:  $r=0,43$ ,  $p<0,05$ , Ік підгрупа:  $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ) підтверджують дані літературні про вплив мNO на запальні процеси в ШКТ [170]. Варто зазначити, що найсильніші зв'язки встановлено у підгрупі дітей із ШКК.

Динамічний аналіз концентрації мNO у сироватці крові хворих із ШКК при ВХ відзначив зростання у переважній більшості хворих на 1-у добу після виникнення ШКК та поступове зниження на 7-у добу. У 3 пацієнтів на 7-у добу після виникнення ШКК не спостерігали істотного зниження концентрації мNO ( $p>0,05$ ). Це були діти з раннім рецидивом кровотечі з виразки гастродуоденальної ділянки.

Крім того, встановлено, що рівень мNO прямо пропорційний тяжкості крововтрати у хворої на ВХ дитини ( $r=0,68$ ,  $p<0,01$ ) та активності кровотечі ( $r=0,86$ ,  $p<0,01$ ).

Таким чином, у дітей із ШКК при ВХ спостерігається істотне підвищення концентрації мNO у сироватці крові порівняно з дітьми, хворими на неускладнену ВХ, та здоровими, яка залежить від перерахованих вище факторів, що підтверджується встановленими кореляційними зв'язками.

Тривале збереження високої концентрації мНО у сироватці крові хворих із ШКК підвищує ризик розвитку її рецидиву.

У дослідженнях інших вчених [3] та проведеному нами дослідженні показано, що дисбаланс між про- та потизапальними інтерлейкінами визначає клінічний поліморфізм ВХ, його наслідки та ефективність проведеного лікування. Крім того, відомо, що різний ступінь активності регуляції інтерлейкіного балансу зумовлений генетичним поліморфізмом генів сімейства інтерлейкінів [57].

У зв'язку з чим, нами було проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму генів інтерлейкінів з антагоністичною дією (ІЛ- $1\beta$ -511СТ та ІЛ-1РА), які, за даними більшості досліджень [133], визначають характер змін у СО шлунка та ДПК при ВХ.

З огляду на отримані дані, можна зазначити переважання у хворих на ВХ дітей алелі ІЛ- $1\beta$ -511\*С, тоді як у здорових осіб – алелі ІЛ- $1\beta$ -511\*Т ( $\chi^2=20,5$ ,  $p<0,0001$ ). Попри відсутність вірогідних відмінностей між групою хворих та здорових осіб за поширеністю генотипу ІЛ- $1\beta$ -511ТТ ( $\chi^2=0,59$ ,  $p>0,05$ ), генотип ІЛ- $1\beta$ -511СС траплявся у 2,54 рази частіше ( $\chi^2=36,8$ ,  $p<0,0001$ ), а генотип ІЛ- $1\beta$ -511СТ у 3,33 рази рідше у хворих на ВХ дітей, порівняно зі здоровими ( $\chi^2=30,0$ ,  $p<0,0001$ ).

Встановлено асоціації між схильністю до виникнення ВХ в осіб із дикою алеллю ІЛ- $1\beta$ -511\*С (ВШ=2,60, 95 % ДІ: 1,71-3,95) та гомозиготним за нею генотипом ІЛ- $1\beta$ -511СС (ВШ=5,44, 95 % ДІ: 2,88-10,26), тоді як мутантна алель ІЛ- $1\beta$ -511\*Т та гетерозиготний за нею генотип ІЛ- $1\beta$ -511СТ можна розцінювати в якості протекторів. У роботах [117] теж встановлено асоціації захворювання з алеллю ІЛ- $1\beta$ -511\*С та генотипом ІЛ- $1\beta$ -511СС, проте дані [2] виявили залежність із мутантною алеллю та гомозиготним за ним генотипом, інші [243] - з гетерозиготним за мутантною алеллю генотипом. Різні результати досліджень пояснюються залежністю генотипових особливостей від етнічної належності обстеженого. У зв'язку з

чим, в наше дослідження включені були лише пацієнти – українці, що проживали в Чернівецькій області.

Попри перевагу частоти алелі ІЛ-1 $\beta$ -511\*С та генотипу ІЛ-1 $\beta$ -511СС у клінічних підгрупах, порівняльний аналіз між ними виявив вірогідно вищу частоту алелі ІЛ-1 $\beta$ -511\*Т у дітей Ік підгрупи, ніж Іс підгрупи ( $\chi^2=7,62$ ,  $p<0,01$ ), що підвищує ризик реалізації кровотечі у цих хворих на ВХ у 2,10 рази (95 % ДІ: 1,23-3,57) та генотипу ІЛ-1 $\beta$ -511ТТ ( $\chi^2=5,98$ ,  $p<0,05$ ), що підвищує ризик виникнення ШКК у 2,76 рази (95 % ДІ: 1,20-6,34).

Враховуючи генетичну гетерогенність гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ у реалізації ВХ у здорових дітей та ШКК – у хворих на ВХ дітей, необхідним було встановити можливі асоціативні зв'язки між поліморфізмом гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ у здорових та ймовірністю дебюту в них ВХ із ШКК. Так, порівняльний аналіз алельного поліморфізму гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ у підгрупі хворих із ШКК та групі здорових не виявив вірогідної різниці ( $\chi^2=3,20$ ,  $p>0,05$ ). Однак, встановлено, що ризик дебюту ВХ з ШКК у здорової дитини за наявності генотипу ІЛ-1 $\beta$ -511СС підвищується у 3,71 рази (95 % ДІ: 1,70-8,12), попри це, він у 1,79 рази менший за ризик реалізації неускладненої ВХ (ВШ=6,64, 95 % ДІ: 3,34-13,20) та у 1,47 рази, порівняно з верифікацією ВХ в цілому (ВШ=5,44, 95 % ДІ: 2,88-10,26).

Нами вивчена частота поліморфізму гена ІЛ-1РА у групах та підгрупах спостереження, яка показала, що у більшості обстежених домінуючими за частотою були алелі з двома та чотирма тандемними повторами, інші варіації спостерігалися в обстежених дітей із низькою частотою ( $p>0,05$ ).

З погляду на аналіз розподілу алелей та генотипів гена ІЛ-1РА та, враховуючи дані епідеміологічної оцінки, нами було встановлено, що наявність у дитини алелі Р4-ІЛ-1РА підвищує ризик реалізації захворювання у 2,14 рази (95 % ДІ: 1,39-3,29).

Порівнюючи розподіл алельного поліморфізму гена ІЛ-1РА між клінічними підгрупами, було виділено алель Р2-ІЛ-1РА як діагностичну ознаку ймовірної ШКК в дітей, хворих на ВХ, яка підвищує ризик реалізації



події у 5,54 (95 % ДІ: 3,16-9,75), та дебюту ВХ у здорових із кровотечі при ВШ=1,99 (95 % ДІ: 1,13-3,51), що дозволяє її розцінювати як предиктор виразкової ШКК у хворих та здорових осіб.

Аналіз розподілу генотипів гена ІЛ-1РА серед здорових та хворих на ВХ дітей показав, що за наявності генотипу *P4P4*-ІЛ-1РА ризик виникнення захворювання зростає у 4,28 рази (95 % ДІ: 2,02-9,19), це дозволяє його розцінювати як фактор реалізації події, тоді як генотип *P2P4*-ІЛ-1РА може виступати в якості протекторного (ВШ=0,54, 95 % ДІ: 0,28-1,03).

За результатами порівняльного аналізу розподілу генотипів гена ІЛ-1РА в клінічних підгрупах обстежених встановлено, що наявність алелі *P2P2*-ІЛ-1РА в дітей, хворих на ВХ, підвищує ризик виникнення кровотечі у 8,0 разів (95 % ДІ: 3,19-20,42).

Пошук асоціацій між виникнення ускладненої ШКК ВХ у здорових осіб та розподілом генотипів гена ІЛ-1РА встановив, що ризик реалізації виразкової ШКК у здорової дитини підвищується у 3,67 рази (95 % ДІ: 1,53-8,90) за наявності в неї гомозиготного з двома тандемними повторами генотипу гена ІЛ-1РА.

Отже, проведений аналіз ролі генетичної компоненти в реалізації ШКК у хворих на ВХ та дебюту ВХ з кровотечі у здорових осіб показав, що в першому випадку визначальними є наявність мутацій генів ІЛ-1 $\beta$ -511СТ та ІЛ-1РА (це посилює продукцію інтерлейкінів, що сприяє з одного боку - розвитку виражених запальних змін, збереженню гіперацидності, а з іншого – підвищенню вазодилатації судин внаслідок стимуляції продукції мНО), тоді як у другому випадку – відсутність мутації гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ на тлі мутації гена ІЛ-1РА (це призводить до збереження дисбалансу інтерлейкінів та відсутності адекватної відповіді на дію етіологічного фактору).

На основі вивчення особливостей перебігу ускладненої ШКК ВХ та з метою підбору найбільш ефективної програми заходів нами проаналізовано ефективність різних схем та методів лікування ускладненої кровотечею ВХ у дітей, які використовувалися в хірургічному відділенні міської лікарні.

Лікування включало два етапи: досягнення стабільного гемостазу та власне противиразкову терапію.

Після екстреної ЕФГДС перші три доби (спочатку – болюсно, далі – внутрішньовенно краплинно до зникнення високого ризику рецидиву кровотечі) вводили ін'єкційні антисекреторні засоби з подальшим переходом на таблетовані форми. Лікування ВХ проводили згідно протоколу МОЗ України з урахуванням гелікобактер-асоційованості, починаючи з 2-3 доби при відсутності протипоказів до прийому таблетованих препаратів.

Крім того, хворим було призначено гемостатичну терапію загального впливу на гемостаз залежно від ступеня тяжкості (внутрішньовенні інфузії свіжозамороженої плазми, діцинон,  $\epsilon$ -амінокапронова та транексамова кислоти, вікасол).

Контроль за ступенем кровотечі та стабілізацією гемостазу проводили на основі клінічно-лабораторних (редукція основних ознак кровотечі, гемодинамічні показники – загальний аналіз крові, коагулограма) та даних контрольної ЕФГДС (через 4, 12, 24 годин та на 3, 7 і 28 доби).

Нами було проаналізовано основні фактори, які б могли вплинути на ефективність гемостазу та вибір методу лікування, зокрема, час госпіталізації пацієнта від появи клінічної симптоматики, ступінь активності кровотечі, локалізація джерела кровотечі, розмір виразки в дітей.

В цілому більшість дітей із ускладненою кровотечею ВХ зверталася за медичною допомогою через 24 години ( $(60,4 \pm 7,1) \%$  проти  $(39,6 \pm 7,1) \%$ ,  $t=2,09$ ,  $p<0,05$ ) після виникнення симптоматики, однак, порівняльний міжпідгруповий аналіз виявив деяку різницю у часі госпіталізації дітей в підгрупах спостереження: діти 1л підгрупи були госпіталізовані переважно після 1-ї доби ( $p<0,05$ ), тоді як хворі 4л підгрупи - у перші 24 год. ( $p<0,05$ ), в пацієнтів 2л та 3л підгруп вірогідної різниці не виявлено ( $p>0,05$ ). У той же час, за активністю кровотечі (J. Forrest, 1974) до 1л та 2л підгруп увійшли діти із FII, FIII; до 3л та 4л підгруп – з FI та FII.

Вірогідної різниці у локалізації джерела кровотечі між підгрупами не встановлено ( $p > 0,05$ ), тоді як за розміром виразкового дефекту до 1л підгрупи увійшли майже з однаковою частотою діти з виразками малого та середнього розмірів; у 2л та 3л підгрупах удвічі, а 4л підгрупі - втричі частіше діагностовано виразки середнього розміру; великі виразки виявлено лише в 3л та 4л підгрупах.

Проаналізовано ефективність гемостазу в дітей, що отримували лише консервативну терапію. Після завершення екстренної ЕФГДС 7 (46,7 %) хворим цієї підгрупи проведено внутрішньовенне болюсне введення  $H_2$ -гістаміноблокатора, 8 (53,3 %) дітям – інгібітора протонної помпи з подальшим переведенням на краплинне введення до моменту зникнення ризику рецидиву кровотечі та подальшим переведенням на пероральний прийом. При проведенні контрольної ЕФГДС у 60,0% хворих даної підгрупи діагностовано нестабільний гемостаз ( $p_{\phi} < 0,05$ ). Ендоскопічний моніторинг показав збереження ризику рецидиву кровотечі у 4 осіб, у трьох із яких виникла кровотеча.

Ендоскопічний гемостаз проведено дітям 2л, 3л та 4л підгруп. Первинний ендоскопічний гемостаз було досягнуто у 76,9 % дітей 2л підгрупи, 85,7 % пацієнтів 3л підгрупи та у всіх хворих 4л підгрупи. Однак, при контрольній ЕФГДС ризик рецидиву кровотечі був знятий у 12 (92,3 %) пацієнтів 4л та лише у 4 (57,1 %) хворих 3л ( $p_{\phi} > 0,05$ ) та 6 (46,1 %) пацієнтів 2л підгруп ( $p_{\phi} < 0,05$ ).

Аналіз локалізації джерела кровотечі в дітей, у яких не було досягнуто стійкого гемостазу, показав, що переважно це були місця, що відносяться до топографічно тяжко доступних для проведення процедури. В роботах [198, 290] теж показано зниження ефективності ендоскопічного гемостазу в хворих із локалізацією виразок по малій кривизні шлунка та у постбульбарному відділі ДПК.

Хворим із відсутнім ефектом після першого сеансу лікування було проведено повторні курси ендоскопічного гемостазу. Ендоскопічний

моніторинг за хворими, яким проведена місцева зупинка кровотечі різними методами, показав, що у 3 дітей 2л та 2 дітей 3л підгрупи діагностовано ранній рецидив кровотечі, яка була успішно зупинена, тоді як в 4л підгрупі таких випадків не було. Цей факт підтверджує високу ефективність застосування АПК в якості профілактики ранніх рецидивів кровотечі, що доведено й в роботах [64, 217, 262].

За результатами ефективності використаних методів ендоскопічного та консервативного гемостазу та профілактики рецидиву виразкової кровотечі в дітей встановлено пріоритетність методу залежно від виду кровотечі: за наявності кровотечі F1, F1A, F1B та/або розташуванні джерела кровотечі у тяжкодоступних місцях із метою досягнення стійкого результату рекомендовано проводити АПК (у випадку неможливості технічного виконання – з обережністю ЕК); при F1C – АПК, зрошення гемостатичними препаратами; при F1D та з метою профілактики рецидиву кровотечі в дітей із обтяженим по ШКК виразковим анамнезом – зрошення гемостатичними препаратами, АПК, адекватна консервативна терапія з використанням в якості ін'єкційних антисекреторних засобів інгібітори протонної помпи. Отримані нами результати співпадають із даними у дорослих щодо ефективності АПК та показів до застосування [221, 428].

За оцінкою діагностичної цінності застосування ендоскопічної АПК як малоінвазивного ендоскопічного методу первинної зупинки виразкової кровотечі в дітей із F1, F1 та результатами епідеміологічного аналізу встановлено, що даний метод володіє достатньою чутливістю (ЧТ=57,1 %) та високою специфічністю (СТ=90,9 %), ПЦПР=92,3 % та ПЦВР=52,6 %, при збільшенні ПВ+ на 36,3 % та зниженні ПВ- на 18,0 %, підвищуючи ефективність гемостазу у 13,3 рази (95 % ДІ: 1,26-333,0;  $\chi^2=6,91$ ,  $p=0,009$ ), при цьому показник ЧХНП становить 2,23.

Наступним етапом нашого дослідження була оцінка ефективності власне противиразкової терапії дітей у лікувальних підгрупах.

В цілому, на тлі проведеного лікування у всіх підгрупах ми спостерігали зниження суб'єктивних проявів та редукцію основних синдромів ускладненої ШКК ВХ. Однак, варто зазначити, що більш швидке нівелювання клінічно-ендоскопічних проявів встановлено в дітей 4л підгрупи.

Динамічний аналіз показників гемограми та гемостазіограми показав, що кращий динамічний рух реєстрували в пацієнтів, яким у якості ендоскопічного гемостазу проведено АПК, порівняно з хворими інших лікувальних підгруп ( $p_{\phi} < 0,05$ ).

У дітей 4л підгрупи на початку лікування підвищення концентрації прозапальних інтерлейкінів були вірогідно вищі, а концентрації протизапальних інтерлейкінів вірогідно нижчі за такі в дітей 1л, 2л та 3л підгруп. У процесі лікування найкраща нормалізація показників інтерлейкінового профілю виявлено саме у 4л підгрупі ( $p_{\phi} < 0,05$ ).

Варто зазначити, що у 7 осіб (2 дитини - 1л підгрупа, 2 пацієнта – 2л підгрупа, 2 хворих - 3л підгрупа, 1 особа – 4л підгрупа) не спостерігали в процесі лікування істотного зниження концентрації прозапальних інтерлейкінів, з них у 4 осіб встановлено рецидив кровотечі. Отже, збереження високої концентрації прозапальних інтерлейкінів на тлі лікування може слугувати несприятливою прогностичною ознакою ризику рецидиву кровотечі.

В дітей, яким проведено АПК, спостерігалось більш істотне та вірогідно швидше (у 1,7 рази) зниження концентрації мНО у процесі лікування, порівняно з показниками в дітей 1л (у 1,2 рази), 2л (у 1,3 рази) та 3л (у 1,4 рази) підгруп.

Отримана вища клінічно-лабораторна ефективність комплексного лікування виразкової ШКК в дітей із застосуванням АПК узгоджується з результатами досліджень, проведених [75, 186] у дорослих, які зазначають, що незважаючи на те, що АПК не впливає безпосередньо на дані показники, однак, більш швидка стабілізація місцевого гемостазу сприяє й більш

швидкій зупинці подальшого каскаду реакцій, які посилюють розвиток запальних змін та сприяють затягненню загоєння виразкового дефекту.

Ендоскопічне дослідження, проведене на 28 добу, підтвердило ефективність лікування ускладненої кровотечею ВХ із використанням АПК. У хворих 4л підгрупи вірогідно частіше діагностовано стадію білого рубця (92,3 %), ніж у дітей 1л (40,0 %), 2л (53,8 %) та 3л (57,1 %) підгруп. У двох дітей 1л підгрупи та у 1 особи 2л підгрупи ми не спостерігали загоєння виразкового дефекту, хоча відзначено зменшення його розмірів. Це були діти з нестабільним гемостазом та раннім рецидивом кровотечі. Майже у третини дітей 1л та половини осіб 2л та 3л підгруп зберігалися ознаки гастродуоденіту, тоді як у хворих 4л підгрупи – лише 15,4 % осіб. Отже, застосування АПК сприяє більш швидкій редукції ендоскопічної картини ВХ [64].

За результатами рН-метрії у дітей 4л підгрупи відмічено більш швидка нормалізація кислотопродукції, ніж у інших підгрупах ( $p_{\phi} < 0,05$ ), з досягненням 100 % ефекту на 28 добу. Тоді як лише у 73,7 % хворих 1л, 84,6 % - 2л та 85,7 % - 3л підгруп через 4 тижні діагностовано позитивний результат.

При поступленні вірогідної різниці у частоті гелікобактерної інфекції між підгрупами порівняння не виявлено ( $p_{\phi} > 0,05$ ). У процесі лікування 100 % ерадикації не вдалося досягнути в жодній із лікувальних підгруп. Однак, дещо кращий ефект спостерігали у дітей, яким проведено АПК, хоча вірогідної різниці між групами не встановлено. Отримані дані щодо ефективності ерадикаційної терапії показали необхідність корекції протокольних схем з урахуванням стану імунної відповіді та системи мНО, що узгоджується з рекомендаціями інших авторів [105, 167].

Проаналізовано ефективність проведеного лікування в підгрупах порівняння залежно від поліморфізму генів ІЛ-1 $\beta$ -511СТ та ІЛ-1РА. Недостатній ефект від лікування та виникнення рецидивів спостерігали в дітей 1л, 2л та 3л підгруп за наявності в них мутацій генів ІЛ-1 $\beta$ -511СТ та ІЛ-

1РА. Так, у 4 дітей, в яких діагностовано ранні рецидиви виявлено генотипи ІІ-1 $\beta$ -511ТТ та Р2/Р2 ІІ-1РА. Причому у переважної більшості дітей, які увійшли до 4л підгрупи (з кровотечам FI, FII), як показали попередні наші дослідження, теж діагностували гомозиготну за ІІ-1 $\beta$ -511\*Т алеллю мутацію гена ІІ-1 $\beta$ -511СТ та гомо- або гетерозиготну за Р2\*ІІ-1РА алеллю гена ІІ-1РА. Цей факт дозволяє вважати за необхідне застосовувати АПК не лише з метою зупинки кровотечі, але й профілактики рецидиву кровотечі в дітей із стабільним гемостазом при наявності клінічних ознак кровотечі, що відбулася, та зазначених вище генотипів генів ІІ-1 $\beta$ -511СТ та ІІ-1РА.

Тривалість перебування в хірургічному стаціонарі дітей за умови використання в комплексному лікуванні АПК скоротилася в середньому на 3,2 дні: на 4,0 дні, порівняно із дітьми 1л підгрупи, на 3,3 дні – 2л підгрупи та на 2,3 дні – 3л підгрупи. Термін перебування в цілому на стаціонарному лікуванні (хірургічне та гастроентерологічне відділення) в дітей 4л підгрупи зменшився в середньому на 4,1 дні: на 4,6 дні порівняно із дітьми 1л підгрупи, на 4,3 дні - 2л підгрупи та на 3,3 дні – 3л підгрупи ( $p_{\phi} < 0,05$ ).

Таким чином, проведений аналіз ефективності застосування АПК в комплексному лікуванні ускладненої ШКК ВХ показав більш швидкий регрес основних клінічно-ендоскопічних ознак захворювання та стабілізацію лабораторних зрушень, порівняно із застосуванням у якості ендоскопічного гемостазу зрошення гемостатичними препаратами, ЕК та лише проведення консервативних заходів. За умов стабільного гемостазу та необтяженого виразкового анамнезу достатньо проводити лише адекватну консервативну терапію або в комплексі зі зрошенням гемостатичним засобом із застосуванням в якості антисекреторного засобу – інгібітора протонової помпи. Тоді як за наявності активної кровотечі, або нестабільного гемостазу найкращий ефект досягається за використання АПК в якості ендоскопічного гемостазу. У зв'язку з високим ризиком виникнення ускладнень при проведенні процедури ЕК цей метод варто застосовувати з обережністю, хоча він має достатньо хороший ефект.

Клінічно-епідеміологічний аналіз ефективності комплексного лікування ускладненої кровотечею ВХ показав, що за умов застосування АПК щодо тактики в 1л підгрупі ЗВР=130,1 % при ЧХНП=1,91; в 2л підгрупі - ЗВР=71,4% при ЧХНП=2,6; в 3л підгрупі – ЗВР=62,0 % при ЧХНП=2,84.

Катамнестичне спостереження за пацієнтами впродовж року підтвердило стійкість проведеної терапії з використанням АПК. Через 3 місяці рецидив ВХ діагностовано в дітей, які отримували лише консервативну терапію та яким був проведено ендоскопічне зрошення гемостатиком, через 6 місяців – у 3 осіб, що перебували лише на консервативному лікуванні, 2 пацієнтів з проведеним місцевим гемостазом шляхом зрошення гемостатичним препаратом, 1 хворого після ЕК, причому в 2-х із них діагностовано ознаки нестабільного гемостазу; через рік – лише у 1 дитини, якій проведено АПК виявлено рецидив ВХ без ознак кровотечі, тоді як у 3 осіб, яким проведено зрошення гемостатиком (1 – нестабільний гемостаз), у 1 дитини – після ЕК (нестабільний гемостаз) та у 4 дітей, які знаходилися лише на консервативному лікуванні (2 – ознаки нестабільного гемостазу). Результати комплексного обстеження хворих у періоді клінічного благополуччя узгоджувалися з даними літератури [96, 187].

Якість запропонованого нами лікування виразкової кровотечі підтверджено показниками індексу ЯЖ пацієнтів, який через рік після лікування розцінений як задовільний, натомість у пацієнтів із іншими тактиками лікування – як знижений. Даний показник опосередковано показує суб'єктивну катамнестичну ефективність проведеного комплексного лікування.

На основі виділених діагностичних ознак ВХ, ускладненої ШКК, що становлять анамнестичний, клінічно-лабораторний і генетичний та ендоскопічний блоки, запропоновано діагностичну констеляційну таблицю, яка передбачала покрокове додавання ДК. За умови досягнення порогу зі значенням (+13) виносяться рішення щодо ймовірності виникнення ШКК, при досягненні порогу (-13) робиться висновок про відсутність ризику



виникнення виразкової кровотечі.

Значущість наведених у констеляційній таблиці даних дозволила нам виділити найбільш вагомі несприятливі ознаки та розрахувати внесок кожної з них у виникнення ШКК у хворої на ВХ дитини на основі клінічно-епідеміологічного аналізу та розробити індивідуалізований алгоритм надання лікувально-профілактичної допомоги при кровотечі у хворих на ВХ дітей. Згідно даного алгоритму за умови сприятливого прогностичного ризику (відсутність факторів високої значущості –  $VШ < 3,0$ ) хворим на ВХ рекомендовано амбулаторне лікування, при встановленні умовно-сприятливого прогнозу (фактори, що зумовлюють середній ризик ( $VШ \geq 3,0 - < 6,0$ ) - проведення лікувально-профілактичних заходів в умовах гастроентерологічного стаціонару; за наявності прогностичних факторів високої значущості ( $VШ \geq 6,0$ ) - необхідно лікування в умовах хірургічного стаціонару (на тлі протокольної терапії додатково проводиться корекція порушень гемостазу, інтерлейкінового гомеостазу), а після усунення факторів високої значущості – переведення у гастроентерологічне відділення для подальшого лікування.

У частини дітей реалізація ВХ відбулась із ШКК, у зв'язку з чим, в процесі нашого дослідження нами виділені найбільш значущі клінічно-параклінічні ознаки та визначено їх асоціативний вплив щодо дебюту ВХ з кровотечі у здорових осіб. Встановлено, що фактори анамнестичного блоку підвищують ризик реалізації у 5,39 рази, клінічно-лабораторного блоку – у 3,23 рази, генетичного – у 3,12 рази. Враховуючи комбінацію ознак у конкретної дитини, сумарно вони можуть мати низький, середній або високий ризик верифікації ВХ з кровотечі, внаслідок чого нами розроблено диференційована профілактична програма щодо усунення або зменшення їх впливу. Вона передбачає виділення груп підвищеного ризику під час профілактичних оглядів із подальшим проведенням прогностичного клінічного, лабораторного і імуногенетичного дослідження та розрахунку індивідуального прогностичного ризику. За умов низького ризику

рекомендовано спостереження та комплекс заходів по покращенню показників соціального та біологічного статусу; середнього – ще додатково профілактичний огляд гастроентерологом двічі на рік; високого – проведення профілактичного лікування (дієтотерапія, імуномодулююча терапія/ерадикація *H. pylori*).

Аналіз результатів проведених досліджень дозволив нам розробити покроковий маршрут пацієнта з підозрою на виразкову ШКК при зверненні за медичною допомогою. Перший крок передбачає оцінку суб'єктивних та анамнестичних даних; другий - проведення клінічно-лабораторного обстеження та розрахунок ризику виникнення кровотечі з урахуванням значущості виділених нами факторів (низький, середній, високий); третій - проведення екстреної ендоскопічної діагностики; четвертий - вибір тактики лікування, спрямованої на ліквідацію кровотечі з досягненням стійкого гемостазу (місцевий та/або загальний гемостаз) і профілактику рецидиву ШКК та власне противиразкова терапія. Варто зазначити, що за умов виявлення у дитини низькопродукувальної алелі гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ і її генотипу та високопродукувальної алелі та гомозиготного за нею генотипу гена ІЛ-1РА, дія яких зумовлює дисбаланс інтерлейкінів, рекомендовано в комплексне лікування включати імуномодулюючий засіб протягом 10 діб [84, 105].

П'ятий крок передбачає прогнозування рецидиву кровотечі з розробкою індивідуалізованої програми лікувально-профілактичних заходів. У зв'язку з чим нами проаналізовані несприятливі чинники, які підвищують ймовірність виникнення рецидиву кровотечі при ВХ. При встановленні низького прогностичного ризику ( $ВШ < 3,0$ ) рекомендовано проведення стандартної противиразкової та гемостатичної терапії, середнього ( $ВШ \geq 3,0 - < 6,0$ ) – на тлі противиразкової та гемостатичної терапії призначення імуномодулюючого засобу, а у випадку високого ризику ( $ВШ \geq 6,0$ ) – повторний ендоскопічний гемостаз (АПК) в комбінації з попередніми терапевтичними заходами.

З погляду на отримані результати, нами розроблено диференційний діагностично-лікувальний алгоритм ускладненої ШКК ВХ та комплексна програма профілактики виникнення ШКК у хворих на ВХ дітей. Остання повинна базуватися на вивченні епідеміології ускладненої ШКК ВХ у конкретної дитини: усунення прогностично-несприятливих факторів соціального та біологічного анамнезів; облік і контроль за клінічно-параклінічними факторами ризику, оцінка динаміки виразкового процесу та проведення ендоскопічного моніторингу; підбір комплексу профілактичних заходів із урахуванням кожного, навіть із низькою значущістю, несприятливого щодо виникнення ШКК фактору.

Таким чином, результати епідеміологічного аналізу щодо поширеності та захворюваності на ВХ та ускладнені її форми, дані клінічно-параклінічного дослідження з урахуванням генетичної компоненти, кореляційного та клінічно-епідеміологічного аналізів неускладненої та ускладненої ШКК ВХ дозволили виділити фенотипові ознаки останньої та надали можливість розробити індивідуалізований прогностичний алгоритм ймовірності виникнення ШКК та диференційовану діагностично-лікувальну і профілактичну програми на різних рівнях надання медичної допомоги з метою попередження виникнення рецидивів.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні наведено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення нового напрямку актуальної наукової проблеми дитячої хірургії – підвищення ефективності надання хірургічної допомоги дітям із шлунково-кишковими кровотечами при виразковій хворобі шляхом впровадження нових методів прогнозування, профілактики та лікування на основі вивчення екзогенних та ендогенних чинників, генетичних закономірностей розвитку патології, показників гемостазу, про- і протизапальних інтерлейкінів, метаболітів монооксиду нітрогену з визначенням показів до застосування малоінвазивного ендохірургічного методу зупинки виразкової кровотечі в дітей – ендоскопічної аргон-плазмової коагуляції та розробкою прогностичного і діагностично-лікувального алгоритмів.

1. Поширеність виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки в дитячій популяції України у середньому становить 0,83 ‰ зі зростанням за останні 5 років на 0,29 ‰. Поширеність патології по Чернівецькій області в 1,6 рази нижча, характеризується поступовим вірогідним переважанням та зростанням частоти виразкових кровотеч (з 0,1 до 0,4, %,  $p < 0,05$ ) на тлі зниження частоти перфоративних виразок (з 0,2 до 0,1 %,  $p > 0,05$ ).
2. Визначено чинники виразкової шлунково-кишкової кровотечі, які мали наступну градацію: *низький* ризик (ВШ=1-3: несприятливий соціальний, генеалогічний умовно-сприятливий біологічний анамнези, поліморфізм генів IL-1 $\beta$ -511\**T*, IL-1 $\beta$ -511*TT*, висока концентрація IL-1 $\beta$ , IL-8, mNO та низька IL-4, IL-1RA при поступленні, дисбаланс системи гемостазу, множинність виразок, виразки середнього та великого розмірів, дуоденогастральний рефлюкс, гіперацидність); *середній* ризик (ВШ=4-6: сімейна обтяженість за

двома родоводами щодо захворювань шлунково-кишкового тракту, P2-ІЛ-1РА, локалізація виразки у шлунку і на задній стінці цибулини ДПК, високий ступінь активності запалення); *високий* ризик (ВШ >6: високий генеалогічний індекс, P2/P2 ІЛ-1РА, високий ступінь засівання слизової оболонки *H. pylori*, високий титр антитіл до CagA гена *H. pylori*).

3. Фенотип неускладненої виразкової хвороби в дітей характеризується виразками малого розміру (56,6 %) з локалізацією по передній стінці цибулини ДПК (72,8 %), I-II ступенем активності запалення (92,9 %), середнім ступенем засівання *H. pylori* слизової оболонки (52,3 %) на тлі помірно вираженої клінічної симптоматики та мінімальними зрушеннями в гемограмі. Фенотипово ускладнена кровотечею виразкова хвороба характеризується гіперацидними виразками середнього розміру (60,4 %) з переважною локалізацією по задній стінці цибулини ДПК (55,6 %), II-III ступенем активності запалення (75,0 %) та високим ступенем засівання слизової оболонки *H. pylori* (46,5 %) у дітей із вираженим больовим синдромом на тлі диспепсичного та астеновегетативного синдромів у поєднанні з ознаками анемії різного ступеня.

4. При ускладненій кровотечею виразкової хвороби виявлено зміни в системі гемостазу (короткочасна гіперкоагуляція з наступною гіпокоагуляцією: зниженням рівня тромбоцитів, фібриногену А, протромбінового індексу при подовженні часу рекальцифікації, активованого часу рекальцифікації, протромбінового часу), дисбаланс цитокінів (вищі показники прозапальних (ІЛ-1 $\beta$  - (118,4 $\pm$ 5,1) пг/мл, ІЛ-8 - (129,3 $\pm$ 6,2) пг/мл) та нижчі протизапальних (ІЛ-1РА - (1112 $\pm$ 42,8) пг/мл, ІЛ-4 - (21,3 $\pm$ 2,0) пг/мл) інтерлейкінів) і високу концентрацію монооксиду нітрогену ((22,71 $\pm$ 0,14) мкмоль/л). Вірогідно суттєвіші зрушення відбуваються при активній кровотечі та тяжкій крововтраті. Збереження змін гомеостазу на 7-14 добу є несприятливим прогностичним критерієм рецидиву кровотечі.

5. Ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі в дітей, хворих на виразкову хворобу, асоціюється з алелями ІЛ-1 $\beta$ -511\*Т (ВШ=2,10, 95 % ДІ:

1,23-3,57) і *P2-IL-1RA* (ВШ=5,54, 95 % ДІ: 3,16-9,75) та генотипами *IL-1β-511TT* (ВШ=2,76, 95 % ДІ:1,20-6,34) і *P2P2-IL-1RA* (ВШ=8,0, 95 % ДІ: 3,19-20,42). Факторами, які знижують ризик виникнення в них кровотечі є алелі *IL-1β-511\*C* (ВШ=0,48, 95 % ДІ: 0,28-0,81) і *P4-IL-1RA* (ВШ=0,20, 95 % ДІ: 0,11-0,34) та генотип *P4P4-IL-1RA* (ВШ=0,18, 95 % ДІ: 0,07-0,42). За наявності алеля *P2-IL-1RA* (ВШ=1,99, 95 % ДІ: 1,16-3,38) та генотипів *IL-1β-511CC* (ВШ=3,71, 95 % ДІ: 1,70-8,12) і *P2P2-IL-1RA* (ВШ= 3,67, 95 % ДІ: 1,53-8,90) зростає ризик дебюту виразкової хвороби з кровотечі у здорових дітей.

6. Малоінвазивний ендоскопічний метод (ендоскопічна аргон-плазмова коагуляція) є ефективним альтернативним методом зупинки виразкової кровотечі в дитячій хірургії, який має низку переваг (малотравматичність, безконтактність впливу, тропність плазми до ділянки проникнення, контрольована глибина проникнення, можливість використання у тяжких за локалізацією ділянках), що дозволяє знизити негативний результат на 94,9 % та на тлі сучасної противиразкової і гемостатичної терапії в комбінації з динамічним ендоскопічним моніторингом досягти остаточного гемостазу у 92,3 % пацієнтів, підвищує надійність гемостазу у 13,3 рази (95 % ДІ: 1,26-333,0), при цьому число хворих, яких необхідно пролікувати, становить 2,23. Цей метод є пріоритетним у випадку кровотечі, що триває, нестабільного гемостазу, при рецидивах кровотечі.

7. Комплексний підхід до лікування ускладненої шлунково-кишковою кровотечею виразкової хвороби, що включає ендоскопічний гемостаз із використанням аргон-плазмової коагуляції на тлі гемостатичної та противиразкової терапії дозволяє зменшити строки перебування в хірургічному стаціонарі на 3,2 доби та стаціонарного лікування в цілому на 4,1 доби. Річне катамнестичне спостереження не виявило рецидиву кровотечі в жодного з дітей, пролікованих методом аргон-плазмової зупинки виразкової кровотечі.

8. Прогностичними критеріями ризику рецидиву кровотечі при виразковій хворобі в дітей є: чоловіча стать (ВШ=1,45), тривалість захворювання (ВШ=1,38), обтяжений сімейний анамнез щодо виразкової хвороби (ВШ=1,74) та виразкової кровотечі (ВШ=2,07), наявність кровотечі в анамнезі (ВШ=2,25), ІЛ-1 $\beta$ -511\*Т (ВШ=2,25), ІЛ-1 $\beta$ -511ТТ (ВШ=3,06), P2-ІЛ-1РА (ВШ=2,53), P2P2-ІЛ-1РА (ВШ=4,36), середній і тяжкий ступені крововтрати (ВШ=4,38), збереження високої концентрації прозапальних інтерлейкінів (ВШ=2,58) та монооксиду нітрогену (ВШ=3,08), низької концентрації протизапальних інтерлейкінів (ВШ=2,34) та збереження порушень в системі гемостазу (ВШ=3,05) у динаміці лікування, недостатня ерадикація *H. pylori* (ВШ=1,69), локалізація виразки по задній стінці цибулини ДПК (ВШ=2,79), виразки великого розміру (ВШ=4,43), високий ступінь активності запалення (ВШ=3,22), гіперацидність (ВШ=2,18), Forrest ІА, ІВ (ВШ=6,26), Forrest ІІА, ІІВ (ВШ=4,12), вид ендоскопічного гемостазу (ВШ=2,45), застосування Н<sub>2</sub>-гістаміноблокаторів в якості антисекреторних препаратів (ВШ=3,16).

9. Застосування в комплексі лікувально-профілактичної допомоги дітям із виразковою хворобою запропонованого прогностичного алгоритму знижує ризик виникнення кровотечі у 4,12 рази (95 % ДІ: 1,12-27,23), диференційного діагностично-лікувального алгоритму ускладненої кровотечею виразкової хвороби в дітей знижує ризик її рецидиву у 4,32 рази (95 % ДІ: 2,11-31,15), а профілактичної програми – у 3,84 рази (95 % ДІ: 1,03-20,15).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При встановленні діагнозу неускладненої виразкової хвороби в дітей необхідно виділити за допомогою констеляційної таблиці несприятливі щодо ризику кровотечі чинники та розрахувати індивідуальний ризик. За наявності низького ризику (відсутність факторів високої значущості –  $VШ < 3,0$ ) хворим рекомендовано амбулаторне лікування, при встановленні середнього ризику ( $VШ \geq 3,0 - < 6,0$ ) - проведення лікувально-профілактичних заходів в умовах гастроентерологічного стаціонару; за наявності високого ризику ( $VШ \geq 6,0$ ) - необхідно лікування в умовах хірургічного стаціонару (на тлі протокольної терапії додатково проводиться корекція порушень гемостазу, інтерлейкінового гомеостазу), а після усунення факторів високої значущості – переведення у гастроентерологічне відділення для подальшого лікування.
2. Залежно від локалізації джерела кровотечі та її активності слід застосовувати диференційований підхід до вибору методу гемостазу. За наявності кровотечі, що триває, або нестабільного гемостазу пріоритетним є проведення ендоскопічної аргон-плазмової коагуляції з розрахунком ризику рецидиву кровотечі, у випадку його наявності – провести повторний сеанс ендоскопічного гемостазу, при стабілізації – комплексну медикаментозну (гемостатичну та противиразкову, а за необхідності – імуномодулюючу) терапію. Метод ендоскопічної аргон-плазмової коагуляції рекомендується використовувати при виразкових кровотечах FІ, FІІ, в т.ч. при рецидивах кровотечі у дітей, оскільки він володіє високою ефективністю та безпечністю.
3. Діти з підозрою на виразкову шлунково-кишкову кровотечу незалежно від стадії захворювання, наявності і ступеня та вираженості клінічних ознак потребують госпіталізації з проведенням комплексного обстеження з



розрахунком ризику виникнення кровотечі та її рецидиву, що дозволяє підібрати індивідуалізовану диференційовану тактику лікування, спрямовану на ліквідацію кровотечі з досягненням стійкого гемостазу (місцевий та/або загальний гемостаз), профілактику її рецидиву і власне противиразкову терапію, та диспансерного спостереження. При встановленні низького прогностичного ризику рецидиву кровотечі ( $VШ < 3,0$ ) рекомендовано проведення стандартної противиразкової та гемостатичної терапії, середнього ( $VШ \geq 3,0 - < 6,0$ ) – на тлі противиразкової та гемостатичної терапії призначення імуномодулюючого засобу, а у випадку високого ризику ( $VШ \geq 6,0$ ) – повторний ендоскопічний гемостаз (АПК) в комбінації з попередніми терапевтичними заходами.

4. Здорові діти з обтяженим анамнезом при профілактичному огляді потребують проведення прогностичних клінічного, лабораторного і імуногенетичного досліджень із метою розрахунку індивідуального прогностичного ризику верифікації виразкової хвороби з кровотечі та виділення груп підвищеного ризику. За умов низького ризику рекомендовано спостереження та комплекс заходів по покращенню показників соціального та біологічного статусу; середнього – ще додатково профілактичний огляд гастроентерологом двічі на рік; високого – проведення профілактичного лікування (дієтотерапія, імуномодулююча терапія/ерадикація *H. pylori*).

5. Запропоновані прогностичний та діагностично-лікувальний алгоритми ускладненої шлунково-кишковою кровотечею виразкової хвороби, профілактичну програму при ймовірному дебюті виразкової хвороби з кровотечі в дітей та покроковий маршрут пацієнта з підозрою на наявність виразкової кровотечі рекомендуються до використання у створенні уніфікованого клінічного протоколу медико-санітарної допомоги дітям із виразковими шлунково-кишковими кровотечами.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдулхаков Р.А. Оптимизация методов диагностики и лечения больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* (региональные особенности): автореф. дис. на соискание уч. степени докт. мед. наук / Р.А. Абдулхаков. – Казань, 2006. – 39 с.
2. Агеева Е.С. Анализ уровня интерлейкина-1 $\beta$  у больных гастродуоденальной *Helicobacter pylori*-ассоциированной патологией коренного населения Республики Хакасия / Е.С. Агеева, А.А. Сморгова // «Студент и научно-технический прогресс»: XVII Междунар. науч. студ. конф., 2009: матер. – Новосиб. гос. ун-т. Новосибирск, 2009. – С. 3.
3. Агеева Е.С. Популяционные особенности ассоциации полиморфизма генов интерлейкинов с патологией желудка и двенадцатиперстной кишки у хакасов / Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева, Н.В. Рязанцева // Терапевт. архив. – 2011. – Т. 83, №2. – С. 16-19.
4. Активная тактика в лечении кровоточащей язвы / Ю.Г. Шапкин, С.В. Капралов, Е.Н. Матвеева [и др.] // Хирургия. – 2004. – № 9. – С. 29-31.
5. Алекберзаде А.В. *Helicobacter pylori* в кровотечении из пептических язв / А.В. Алекберзаде, Е.М. Липницкий, Е.А. Мизгина // Анналы хирургии. – 2004. – № 1. – С. 19-22.
6. Алекберзаде А.В. Эндоскопический гемостаз у больных с кровоточащей пептической язвой / А.В. Алекберзаде, М.И. Липницкий // Хирургия. – 2004. – №6. – С. 63-66.
7. Ананко А.А. Тактика, диагностика и лечения острых желудочно-кишечных кровотечений на современном этапе (обзор западной литературы) / А.А. Ананко // Укр. мед. часопис. – 2006. – № 6 (56). – С. 55-60.

8. Антонов В.Н. Эндоскопический гемостаз при осложненном кровотечением хронических гастродуоденальных язвах / В.Н. Антонов, И.Ю. Олейников // Сиб. мед. ж. (Иркутск). – 2006. – Т. 60, № 2. – С. 17-21.
9. Арзиев В.М. Зависимость эффективности противоязвенного лечения от уровня инфицированности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* / В.М. Арзиев // Гос. медицина. – 2012. – Т. 79, №2. – С. 57-58.
10. Артемьев Е.Н. Особенности клинического течения семейной язвенной болезни / Е.Н. Артемьев, М.О. Вильдт // Клин. медицина. – 2006. – №1. – С. 10-13.
11. Аруин Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков // М.: Триада-Х, 1998. – 496 с.
12. Багненко С.Ф. Антифибринолитическая терапия в комплексном лечении массивных язвенных желудочно-кишечных кровотечений / С.Ф. Багненко, В.Г. Вербицкий // Хирургия. – 2011. – № 4. – С. 42-45.
13. Балалыкин Д.А. История развития хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в России (конец 19-20 вв.) / Д.А. Балалыкин // Хирургия. – 2001. – №3. – С. 64-66.
14. Балалыкин, А.С. Эндоскопия: рук. / А.С. Балалыкин. – Л.: Медицина, 1987. – 285.
15. Бардах Л.Б. Хронічний гастрит з ерозіями: особливості перебігу та лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Л.Б. Бардах. – К., 2008. – 19 с.
16. Барышникова Н.В. Актуальные проблемы диагностики хеликобактериоза / Н.В. Барышникова // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2009. – №2. – С. 50.
17. Башлыков Д.В. Эпидемиологические аспекты хирургии перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки // Материалы научно-практической конференции “Эпидемиология неинфекционных заболеваний”. – Иркутск, 2008. – С. 4-7.

18. Бебуришвили А.Г. Методы эндоскопического гемостаза при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта / А.Г. Бебуришвили, В.В. Мандриков, А.Н. Акинчиц: Метод. рекомендации. – Волгоград, 2007. – 57 с.
19. Бебуришвили А.Г. Методы эндоскопического гемостаза при язвенных гастродуоденальных кровотечениях / А.Г. Бебуришвили, В.В. Мандриков, А.Н. Акинчиц // Сб. тезисов 9-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М., 2005. – С.35-37.
20. Безус Е.В. Иммуногенетические параметры и коррекция иммунных нарушений при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук / Е.В. Бевус. – Оренбург, 2008. – 19 с.
21. Бекемер О.В. Пилорический хеликобактер и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у детей разного возраста / О.В. Бекемер, Т.В. Гаврилова // Сиб. мед. ж. – 2012. – Т. 7. – №5 (прилож. №4). – С. 187.
22. Белобор И.В. Течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в зависимости от типа личности и эффективность дифференцированной психотропной терапии / И.В. Белобор, И.В. Писарев // Клин. архив. – 2012. – №1. – С. 56-58.
23. Белоусов Ю.В. Детская гастроэнтерология: язвенная болезнь или симптоматическая язва? [Текст] / Ю.В. Белоусов // Здоровье ребенка. – 2012. – № 4 (39). -С.121-128.
24. Белоусов Ю.В. Хеликобактерная инфекция и интрагастральная кислотность у детей / Ю.В. Белоусов // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – №2 – С. 26-29.
25. Боженков О.Ю. Характеристика основных показателей системы гемостаза у больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / О.Ю. Боженков, В.И. Штарко, В.П. Валицкий // Анналы хирургии. – 2008. – №2. – С. 34-37.

26. Болотова О.В. Течение язвенной болезни в зависимости от конституциональных особенностей больных / О.В. Болотова, А.В. Кухтевич // Вестник новых мед. технологий. – 2012. – Том VI, №3-4. – С. 88-90.
27. Бородина Л.К. «Триада риска» у пациентов с дуоденальной язвой / Л.К. Бородина, Н.Д. Булкина // Ж. клин. психиатрии. – 2007. – Т. 23, №2. – С. 65-78.
28. Братусь В. Д. Организация неотложной помощи больным с желудочно-кишечными кровотечениями// Укр. ж. малоінвазивної ендоск. хір. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 5-6.
29. Брегель А.И. Арогоноплазменная коагуляция при язвенном гастродуоденальном кровотечении / А.И. Брегель, В.В. Евтушенко, А.М. Хантаков, Н.А. Мутин // Бюлетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – №4 (86). – С. 26-27.
30. Булгаков Г.А. Современные проблемы хирургического лечения неосложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Г.А. Булгаков, В.А. Кубышкин // Хирургия. – 2001. – №5. – С.31-35.
31. Вербицкий В.Г. Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии: патогенез, диагностика, лечение: Руководство для врачей / В.Г. Вербицкий, С.Ф. Багненко, А.А. Курыгин – С.-Пб.: Политехника, 2004. – 242 с.
32. Видманова Т.А. Метаболиты оксида азота и эпидермальный фактор роста при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей и подростков / Т.А. Видманова, Е.А. Жукова, С.А. Колесов // Педиатрия. – 2013. – №6. – С. 11-15.
33. Влияние полиморфизма -511 Т/С гена интерлейкина  $1\beta$  на развитие и течение хронической *Helicobacter pylori*-ассоциированной патологии гастродуоденальной области у детей / Р.А. Файзуллина, И.И. Ахметов, Е.В. Абдуллина, А.А. Архипова // Вопросы детской диетол. – 2012. – Т. 10, №2. – С. 5-10.
34. Возможности совершенствования хирургической тактики при кровоточащей гастродуоденальной язве / Ю.Г. Шанкнн, В.Ю. Климашевич,

- С.Н. Потахин, Е.Н. Матвеева // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2000. – Т. 159, № 2. – С. 24-26.
35. Войташевская Н.В. Эзофагодуоденоскопия в комплексном лечении больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – С. 14-15.
36. Волков А.И. Хронические гастродуодениты и язвенная болезнь у детей / А.И. Волков // Детская гастроэнтерология 2012: сборник лекций участников науч.-практ. конф. – Казань, 2012. – С. 15-36.
37. Волков В.Е. Клиническая оценка результатов клипирования как метода эндоскопического гемостаза при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта / В.Е. Волков, Е.В. Перцева // Сборник научн. Трудов «Актуальные вопросы и перспективы развития медицины», матер.: 2014. - С. 144-147.
38. Вопросы прогнозирования неблагоприятных исходов при язвенных гастродуоденальных кровотечениях / В.А. Ступин, М.В. Баглаенко, С.В. Силуянов [и др.] // Вестник Рос. гос. мед. ун. – 2012. – № 2. – С. 9-13.
39. Воротняк П.М. Близнецовые исследования в подтверждение иммуногенетической гетерогенности язвенной болезни / П.М. Воротняк // Медицина. – 2011. – №5. – С.49-51.
40. Гавриков А.Е., Семидоцкий Ю.Е. Современная консервативная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в хирургическом аспекте // Сб. науч. работ, посвящ. 100-летию гор. клин. больницы № 2 и 75-летию кафедры хирургии и проктологии ХМАПО «Актуальные вопросы гастроэнтерологии и эндокринологии». – Харьков. – 2012. – С. 10.
41. Галова Е.А. Значение цитокинов в патогенезе хронического гастродуоденита у детей дошкольного возраста / Е.А.Галова // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, №1. – С. 48-51.
42. Ганжий В.В. Тактика хирурга при гастродуоденальном язвенном кровотечении / В.В. Ганжий // Клінічна хірургія. – 2002. – № 8. – С. 33-36.

43. Гастродуоденальные язвенные кровотечения. Протокол 2501-го заседания Хирургического общества Москвы и Московской области от 16.11.2000 / Г.П. Шорох, Н.В. Завода, Н.В. Климович и др. // Хирургия. – 2001. – №7. – С. 71-72.
44. Генотипирование *Helicobacter pylori* / И.В. Маев, Е.С. Вьючнова, Л.В. Кудрявцева, Е.Г. Петрова // Клин. медицина. – 2004. – Т. 82, №7. – С. 4-9.
45. Голиков, П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / П.П. Голиков. – М.: Медпрактика, 2004. 180 с.
46. Гомеостаз пищеварительных ферментов при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей / Я.Ю. Иллек, Н.Ф. Камакин, Н.И. Саламайкин [и др.] // Вятский мед. вестник. – 2007. – №2-3. – С. 92-96.
47. Гончар М.Г. Тактика лікування гастродуоденальних кровотеч виразкового генезу в світлі сучасного підходу до етіопатогенезу виразкової хвороби / М. Г. Гончар, Я. М. Кучірка, І. В. Мельник // Шпитальна хірургія. – 2000. – № 2. – С. 41-46.
48. Горбатовский Я.А. Генетические маркеры у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Я.А. Горбатовский, Л.А. Ешева, С.Н. Филимонов // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – №4. – С. 24–27.
49. Горбатюк О.М. Діагностика шлунково-кишкових кровотеч у дітей / О.М. Горбатюк // Современная педиатрия. – 2006. – №2. – С. 70-72.
50. Горбашко А.И. Острые желудочно-кишечные кровотечения / А.И. Горбашко. – Л.: Медицина, 1974. – 220 с.
51. Гостищев В.К. Антисекреторная терапия как составная часть гемостаза при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях / В.К. Гостищев, М.А. Евсеев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2005. – № 8. С.52-57.
52. Гостищев В.К. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение) / В.К. Гостищев, М.А. Евсеев. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2008. – 384 с.

53. Гостищев В.К. Обоснование лечебной тактики при острых гастродуоденальных кровотечениях язвенной этиологии / В.К. Гостищев, М.А. Евсеев // Материалы Всероссийского научного форума «Хирургия 2005». М., 2005. – С.43-44.
54. Григорьев П.Я. Опыт применения H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов в консервативном лечении язвенных кровотечений / П.Я. Григорьев, А.А. Гринберг, Д.А. Тогузова // Хирургия. – 2007. – №5. – С. 63-65.
55. Григорьев П.Я. Диагностика и лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко. – М., 1986. – 224 с.
56. Гринько В.В. О классификации эрозивных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки / В.В. Гринько // Сиб. ж. – 2012. – №2. – С. 56-58.
57. Громова А.Ю. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека / А.Ю. Громова, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – №5. – С. 10-12.
58. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – Ленинград: Медицина, 1978. – 294с.
59. Гусейнзаде М.Г. Клинико-экономическое и фармако-эпидемиологическое обоснование оптимизации диагностики и фармакотерапии больных язвенной болезнью: автореф. дис. на соискание науч. степени докт. мед. наук / М.Г. Гусейнзаде. – М., 2007. – 38с.
60. Дзюбановський І.Я. Вибір терміну операції при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки, ускладненій кровотечею / І.Я. Дзюбановський, О.Б. Луговий, М.С. Гнатюк // Хірургія України. – 2002. – № 5. – С. 12-14.
61. Диагностика предрецидивного синдрома при кровоточащей язве желудка и двенадцатиперстной кишки / Ю.Г. Шапкин, С.Н. Потахин, А.В. Беликов [и др.] // Вестник хирургии. – 2004. – №1. – С. 43-46.



62. Динамика показателей про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с сочетанием описторхоза с *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом / В.А. Ахмедов, М.А. Критевич, В.А. Остапенко, Т.Ф. Соколова // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2010. – №2. – С. 37-39.
63. Доброквашин С.В. Антихеликобактерная терапия в лечении больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / С.В. Доброквашин, Р.Р. Якупов // Казанский медицинский журнал. – 2006. – №4. – С. 276-279.
64. Добряков В.В. Эндоскопическая аргоноплазменная коагуляция в комплексном лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М, 2006. – 135 с.
65. Долгий А.Н. Повторный эндоскопический гемостаз при рецидиве гастродуоденального кровотечения / А.Н. Долгий, Е.В. Гуцу // Укр. ж. малоинвазивной и эндоскопической хирургии. – 2009. – Т. 13. № 3. – С. 29.
66. Долецкий С.Я. Эндоскопия органов пищеварительного тракта у детей [Текст]: монография / С.Я. Долецкий и др. – М.: Медицина, 1984. – 280 с.
67. Домарадский И.В. Вопросы патогенности *Helicobacter pylori* / И.В. Домарадский // IX тематическая сессия Рос. группы по изучению *Helicobacter pylori*: матер. – Саратов, 2009. – С. 8-13.
68. Дорофейчук Р.Г. Возрастные аспекты язвенной болезни у детей (Гастроэнтерологический практикум) / Р.Г. Дорофейчук. – М.: Владос, 2012. – 112с.
69. Ермолов А.С. Комбинированный эндоскопический гемостаз при язвенном гастродуоденальном кровотечении / А.С. Ермолов, Ю.С. Тетерин, Т.П. Пинчук // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – № 2. – С. 4-7.
70. Еров С.А. Тактика при желудочно-кишечных кровотечениях у больных высокого хирургического и анестезиологического риска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2007. – 21 с.
71. Ефанов А.В. Непосредственные результаты применения малоинвазивных технологий в лечении осложненной язвенной болезни // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. – №3. – С.21-22.

72. Ефанов А.В. Эффективность эндоскопической аргоно-плазменной коагуляции в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень., 2006. – С. 4-8.
73. Ещева Л.А. Роль эндогенных факторов в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук / Л.А. Ещева. – Красноярск, 2008. – 23с.
74. Жданова И.А. Распространенность болезней органов пищеварения и эффективность эрадикационной терапии при хеликобактерной инфекции у детей / И.А. Жданова, Л.С. Намазова, А.Г. Ильин // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, №4. – С. 44-48.
75. Железнякова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекции / Г.Ф. Железнякова // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, №1. – С. 10-17.
76. Жукова Е.А. Эндоскопические и иммунологические аспекты пролонгированного рубцевания язвенных дефектов двенадцатиперстной кишки у детей / Е.А. Жукова // НМЖ. – 2008. – №4. – 11-15.
77. Запорожченко А.Г. Особенности клинического течения перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки у детей / А.Г. Запорожченко, А.П. Гладкий, О.В. Довбыш, О.В. Спахи // Здоровье ребёнка. – 2013. – № 8. – С. 121-124.
78. Запорожченко А.Г. Оценка эффективности эндоскопических методов лечения гастродуоденальных кровотечений у детей // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №4 (58). – С.56-59.
79. Запруднов, А. М. Желудочно-кишечные кровотечения у детей: монография / А.М. Запруднов, К.И. Григорьев, А.Ф. Дронов. – М.: Медицина, 1998. – 207 с.
80. Змушко М.Н. Основные моменты тактики лечения больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / М.Н. Змушко. – М., 2003. – С. 56-60.
81. Золотов М.М. Интерлейкины при хронических заболеваниях органов пищеварения / М.М. Золотов // Мед. арх. – 2013. – №1. – С. 7-9.

82. Избицкий В.В. Комплексное эндоскопическое лечение острых желудочно-кишечных кровотечений язвенной этиологии / В.В. Избицкий, С.Н. Гулевский // Запорож. мед. ж. – 2013. – №3 (78). – С. 25-27.
83. Иммуногенетические параметры и иммунные нарушения у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Я.Ю. Иллек, Г.А. Зайцева, И.Н. Суслов [и др.] // Нижегородский мед. ж. – 2008. – №3. – С. 25-29.
84. Иммуномодулирующая терапия у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Я.Ю. Илек, Г.А. Зайцева, И.Н. Суслов [и др.] // Вестник уральской мед. акад. науки. – 2008. – №2 (20). – С. 69-72.
85. Исаков В.А. Современная антихеликобактерная терапия / В.А. Исаков // Клин. фармакол. и терапия. – 2007. – №11 (1). – С. 14-22.
86. Іващук О.І. Алгоритм хірургічної тактики при гострокровоточивій дуоденальній виразці у пацієнтів літнього та старечого віку залежно від наявності гелікобактерної інвазії / О.І. Іващук, І.О. Малишевський // Шпитальна хірургія. – 2011. – № 4. – С. 60-65
87. Іващук О.І. Роль метаболітів азоту та судинного ендотеліального фактора росту слизової оболонки дванадцятипалої кишки у виникненні раннього рецидиву кровотечі в осіб літнього і старечого віку, хворих на гостру кровоточиву дуоденальну виразку / О.І. Іващук, В.Ю. Бодяка // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2006. – Т.5, № 4. – С. 6-10.
88. Інноваційні технології хірургічного лікування гострих шлунково-кишкових кровотеч / Ковальчук Л.Я., Шепетько Є.М., Шапринський В.О. [та ін.]; за ред. Шепетька Є.М. – К.: Фенікс, 2014. – 421 с.
89. Казымов И.Л. Тактика лечения кровоточащих гастродуоденальных язв / И.Л. Казымов, Ф.С. Курбанов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2009. – № 1. – С. 33-37.
90. Капрун О.В. О возможности пребывания *Helicobacter pylori* в покоящемся состоянии в слизистой оболочке желудка у больных язвенной болезнью после лечения / О.В. Капрун // Вопросы медицины. – 2012. – №2. – С. 13-16.

91. Кастров А.В. Клинико-морфологические особенности гастродуоденальных заболеваний у населения азиатского севера: автореф. дис. на соискание уч. степени докт. мед. наук / А.В. Кастров. – Томск, 2009. – 42 с.
92. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
93. Колесник П.О. Серологічний моніторинг антигелікобактерних антитіл – альтернативний метод контролю ефективності ерадикації / П.О. Колесник, І.В. Чопей, В.І. Книшев // Наук. вісник Ужгород. ун-ту. – серія «Медицина». – 2006. – вип. 17. – С. 119-125.
94. Комбинированный эндоскопический гемостаз при язвенных гастродуоденальных кровотечениях / В.П. Сажин, В.М. Савельев, И.В. Сажин, Д.Е. Климов // Рос. мед. ж. – 2012. – № 5. – С. 15-17.
95. Кондратенко П.Г. Неблагоприятные исходы лечения больных с кровотечением из хронических гастродуоденальных язв: анализ причин и пути их устранения / П.Г. Кондратенко, Е.Е. Раденко, С.О. Жариков / Украинский ж. хирургии. – 2014. – № 1 (24). – С. 111-116.
96. Конысбаева К.Е. Клиническое течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей в амбулаторно-поликлинических условиях // Вестник КазНМУ. – 2013. – №3. – С. 23-27.
97. Корниенко Е.А. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии / Е.А. Корниенко, Н.И. Паролова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, №5. – С. 46-50.
98. Корниенко Е.А. Клиника, диагностика и лечение гастродуоденальной патологии, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*, у детей: автореф. дис. на соискание уч. степени докт. мед. наук / Е.А. Корниенко. – СПб., 1999. – 33с.
99. Корнюков Г.В. Влияние генетического полиморфизма CYP2C19 и IL-1 на эффективность эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [Электронный ресурс] / Г.В. Корнюков. – Режим

доступа: <http://www.rspor.ru/mods/congress/h/kornukov.doc>, свободный. – Загл. с экрана.

100. Короткий В. М. Сучасний погляд на хірургічне лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки / В. М. Короткий, І. В. Колосович, Р.Ю. Спицин // Мистецтво лікування. – 2003. – №6. – С. 65-69.

101. Котовский А.В. Прогнозирование характера течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и хронического гастродуоденита у детей // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – №3. – С. 84-87.

102. Красильников Д.М. Ранние послеоперационные осложнения у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Д.М. Красильников, И.И. Хайруллин, А.З. Фаррахов. – Казань, 2005. – 152 с.

103. Крылов Н.Н. Кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта: причины, факторы риска, диагностика, лечение / Н.Н. Крылов // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. – 2011. – № 2. – С. 76-86.

104. Ксимедон в комплексном лечении больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / В.Н. Воронин, С.В. Доброквашин, О.К. Поздеев и др. // Казанский медицинский журнал. – 2005. – №3. – С. 207-209.

105. Кузін В.Б. Місце імуномодуляторів у комплексній антигелікобактерної терапії / В.Б. Кузін. – Рязань: МИС, 2012. – 45с.

106. Кузьмин-Крутецкий М.И. Возможности эндоскопического гемостаза клипированием при кровотечениях желудочно-кишечного тракта. / М.И. Кузьмин-Крутецкий, Ф.С. Чайченец // Сб. трудов II Российско-Японского симпозиума «Актуальные вопросы эндоскопической диагностики и лечения гастроинтестинальных кровотечений и раннего рака пищеварительного тракта. – Москва. – 2000. – С. 12-14.

107. Курилович С.А. Новые возможности диагностики – новый шаг к первичной профилактике кислотозависимых заболеваний / С.А. Курилович, О.В. Решетников, Л.Г. Шлыкова // Клин. и эксперим. гастроэнтерол. – 2004. – №1: прил. – С. 87-91.

108. Лебедев Н.В. Гастродуоденальные кровотечения / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, В.А. Мороз. – М.: БИНОМ, 2015. – 232 с.
109. Лебедев Н.В. Язвенные гастродуоденальные кровотечения / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов - М.: Бином, 2010. - С. 175.
110. Лечебная тактика при гастродуоденальных кровотечениях / Р.Р. Шигабутдинов, А.В. Захарова, Д.М. Миргасимова [и др.] // Практическая медицина. – 2015. – № 4-2. – С. 177-180.
111. Лечебная эндоскопия у больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / Ю.И. Петров, А.Н. Ляшенко, Е.А. Ермаков, М.М. Дегтярев // Сб. тезисов 9-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М, 2005. – С. 259-261.
112. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений / Ю.М. Панцырев, А.И. Михалев, Е.Д. Федоров, Е.А. Кузеев // Хирургия. – 2000. – №3. – С. 21-27.
113. Ливзан М.А. Постэрадикационный период хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori* / М.А. Ливзан, А.В. Кононов, С.И. Мозговой // Consilium medicum. — 2010. — Т. 4, № 3. — С. 36-40.
114. Ліссов О. І. Ранні післяопераційні ускладнення в хірургії виразкових кровотеч: Автореф. дис... к. м. н. 14.01.03/ Національний медич. ун-тет. – Київ, 2000. – 19 с.
115. Магомедов М.М. Тактика при гастродуоденальных кровотечениях язвенной этиологии / М.М. Магомедов, К.И. Гаджиев // Материалы Всероссийского научного форума «Хирургия 2005». – М., 2005. – С. 97-98.
116. Магомедов М.М. Эндоскопическая диагностика и лечение кровотечения из желудка и двенадцатиперстной кишки / М.М. Магомедов, К.И. Гаджиев // Материалы Всероссийского научного форума «Хирургия 2005». – М., 2005. – С. 96-97.
117. Маев И.В. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1b при геликобактериозе / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2010. – №2. – С. 33-34.

118. Маев И.В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: диагностика и лечение / И.В. Маев, Т.С. Оганесян, Ю.А. Кучерявый // *Consilium Medicum*. – 2010. – Т. 12. – №8. – С. 34-37.
119. Майстренко Н.А. Хирургическое лечение язвы двенадцатиперстной кишки / Н.А. Майстренко, К.Н. Мовчан – СПб.: Гиппократ, 2000. – 356 с.
120. Маклюкова И.В. Побочные действия современной антихеликобактерной терапии / И.В. Маклюкова // *Клин. практика*. – 2011. – №6. – С. 8-11.
121. Малоинвазивные технологии и междисциплинарный подход в лечении хирургических осложнений язвенной болезни / А.М. Машкин, А.В. Ефанов, А.А. Хойрыш и др. // *Медицинский альманах*. - 2012. – №2(21). – С.156-159.
122. Место лечебной эндоскопии в комплексном лечении больных с язвенными желудочно-кишечными кровотечениями / Ю.А. Селезнев, Р.С. Баширов, С.Р. Баширов [и др.] // *Эндоскопическая хирургия*. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 48-51.
123. Метаболическая коррекция постгеморрагического состояния у пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / Ю.А. Пархисенко, А.И. Жданов, С.В. Зайцева [и др.] // *Материалы Всероссийского научного форума «Хирургия 2005»*. – М., 2005. – С. 127-128.
124. Мидленко В.И. Лечебно-диагностическая тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях / В.И. Мидленко, Н.И. Белоногое, А.В. Смолькина // *Хирургия*. – 2005. – №10. – С. 64-67.
125. Минаков О.Н. Прогностические критерии течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / О.Н. Минаков, А.Г. Самойлова // *Современная медицина*. – 2012. – №2. – С. 51-53.
126. Миронов В.Н. Психосоматические аспекты язвенной болезни / В.Н. Миронов, А.Ф. Локинова // *Современная медицина*. – 2012. – №3. – С. 35-40.
127. Наказ МОЗ України від 26.05.2010 р. №438 «Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей».

128. Наказ МОЗ України від 29.01.2013 р. № 59 «Про затвердження уніфікованих протоколів за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія».
129. Нерешенные проблемы хирургического лечения больных язвой двенадцатиперстной кишки в ургентном порядке / К.Н. Мовчан, Ю.М. Морозов, А.И. Могила и др. // Материалы Всероссийского научного форума «Хирургия 2005». – М., 2005. – С. 118-119.
130. Нижегород А.А. Клинико-морфологическая характеристика, генетические маркеры, диагностика и лечение *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей: автореф. дис. на соискание уч. степени докт. мед. наук / А.А. Нижегород. – М., 2010. – 45 с.
131. Никишаев В.И. Аргоно-плазменная коагуляция в эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта / В.И. Никишаев, П.Д. Фомин, С.В. Музыка // Украинский журнал малоинвазивной и эндоскопической хирургии. – 2003. – Т.7, № 3. – С. 24-25.
132. О желудочно-кишечных кровотечениях у детей / В.З. Москаленко, В.Н. Грона, В.К. Литовка [та ін.] // Хірургія дитячого віку – 2005. – Том 2, №1. – С. 29-34.
133. Оганесян Т.С. Влияние полиморфизма IL-1 $\beta$ -511 на эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Т.С. Оганесян, И.В. Маев, К.Т. Момыналиев // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – Т. 17, №5: прил. №30. – С. 615.
134. Озонированная эритроцитарная масса в лечении больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / С.В. Доброквашин, Р.Р. Рахимов, Д.Е. Волков [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 357-359.
135. Осложнения эндоскопического гемостаза при гастродуоденальных язвенных кровотечениях / В.К. Гостищев, М.А. Евсеев, Р.А. Меграбян, Е.А. Карелина // Сб. тезисов 9-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М., 2005. – С. 97-99.



136. Осложненные хронические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / С.В. Петров, А.С. Соловейчик, С.А. Варзин, Т.П. Дутова // Материалы Всероссийского научного форума «Хирургия 2005». – М., 2005. – С. 130-131.
137. Острые кровотечения в просвет пищеварительного канала у детей / В.Н. Грона, В.К. Литовка, И.П. Журило [и др.] // Здоровье ребенка. – 2010. – № 4 (25). – С. 123-127.
138. Оценка эффективности эндоскопического гемостаза при кровоточащих хронических гастродуоденальных язвах / В.А. Белобородов, В.Н. Антонов, И.Ю. Олейников [и др.] // Междунар. хирургич. Конгр. «Новые технологии в хирургии», Ростов-на-Дону, матер.: 2005. - С.190-191.
139. Оцінка тяжкості стану дітей зі шлунково-кишковими кровотечениями / О.М. Горбатюк, В.В. Гончар, Л.М. Раппопорт [та ін.] // Хірургія дитячого віку – 2005. – Т. 2, №2. – С. 36-41.
140. Павленко Н.В. Особенности современного течения гастродуоденальной деструкции у детей // Материалы научно-практической конференции «Дитяча гастроентерологія: можливості та перспективи». — Харків: Изд-во ФЦП, 2007. – С. 74-75.
141. Панцырев Ю.М. Оперативная эндоскопия желудочно-кишечного тракта / Ю.М. Панцырев, Ю.И. Галлингер. – М.: Медицина, 1984. –192 с.
142. Панцырев Ю.М. Хирургическое лечение язвенной болезни, осложненное кровотечением и перфорацией / Ю.М. Панцырев, А.И. Михалев, Е.Д. Федоров // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2003. – №1. – С. 50-57.
143. Пархоменко Л.К. Осложнения язвенной болезни в подростковом возрасте / Л.К. Пархоменко, Т.А. Глебова, Л.А. Страшок, Э.М. Завеля, М.Ю. Исакова, А.В. Ещенко // Медицина Неотложных Состояний. – 2006. – №5 (6). – С. 36-38.
144. Передерій В.Г. Практична гастроентерологія: Сучасна тактика й алгоритми ведення хворих з основними гастроентерологічними

захворюваннями і синдромами: посібник для лікарів / В.Г. Передерій, С.М. Ткач. – Вінниця: Нова книга, 2012. – 736с.

145. Перерва О.В. Вопросы прогнозирования рецидивов желудочно-кишечных кровотечений / О.В. Перерва, Б.А. Сотниченко, В.И. Макаров // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – №4. – С.87.

146. Петрушенко В.В. Гендерно-вікові та клініко-морфологічні залежності в контингенту хворих із гастродуоденальними кровотечами виразкового генезу / В.В. Петрушенко, Д.І. Гребенюк // Укр. журнал хірургії – 2014. – №2. – С. 42-48.

147. Петрушенко В.В. Лікувальна тактика при гастродуоденальних кровотечах виразкового генезу / В.В. Петрушенко, Д.І. Гребенюк // Шпитальна хірургія – 2014. – №1. – С. 55-57.

148. Помыткина Т.Е. Цитокины сыворотки крови у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, работающих на химическом предприятии / Т.Е. Помыткина // Казанский мед. ж. – 2009. – Т. 90, №6. – С. 893-897.

149. Потрохова Е.А. Варианты течения Н. рyлогі-ассоциированного гастрита у подростков после эрадикации возбудителя / Е.А. Потрохова, Е.Г. Поморгайло, А.В. Кононов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 2. – С.46-51.

150. Применение омепразола для парентерального введения у больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями после эндоскопического гемостаза / Ю.В. Яковлева, Н.В. Войташевская, И.В. Сидоренко, А.В. Бутров // РМЖ. – 2008. - №2. – С. 64-68.

151. Применение протоколов организации лечебно-диагностической помощи при язвенных гастродуоденальных кровотечениях в клинической практике / С.Ф. Багненко, Т.И. Синенченко, В.Г. Вербицкий, А.А. Курыгин // Вестн. хир. – 2007. – № 4. – С. 71-76.

152. Применение экстренного эндоскопического гемостаза у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной

кровотечением / Е.М. Липницкий, О.В. Бабкин, В.А. Мовчун [и др.] // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2012. – Т. 14.№ 2. – С. 19-20.

153. Применение эндоскопической аргонно-плазменной коагуляции в лечении больных с острыми желудочно-кишечными и пищеводными кровотечениями различной этиологии: Пособие для врачей. / А.А. Машкин, А.А. Хойрыш, А.В. Ефанов, Н.Н. Федосеева – Тюмень, 2007. – С. 7-11.

154. Примусов А.А. Прогностические критерии течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / А.А. Примусов // Медицина. – 2012. – Т. 79, №2. – С. 51-53.

155. Прогнозирование рецидива язвенного кровотечения / Ю.Г. Шапкин, Ю.В. Налык, С.В. Капралов, Е.К. Матвеева // Хирургия. – 2002. –№ 11. – С. 32-33.

156. Профилактика и лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений /В.П. Сажин, Е.С. Кутакова, Д.Е. Климов [и др.] // Хирургия. – 2011. – № 11. – С. 20-25.

157. Профилактика ранних рецидивов кровотечения из кровоточащих гастродуоденальных язв / П.Д. Фомин, В.И. Никишаев, С.Г. Головин, И.И. Лемко // Хірургія України. – 2004. – №1. – С. 12-13.

158. Рамазанов Р.М. Эндоскопическая остановка кровотечений из пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки / Р.М. Рамазанов, А.М. Доминов, В.И. Роменский // Сб. тезисов 9-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М, 2005. – С. 304-306.

159. Рафальский В.В. Рекомендации Маастрихт IV: выбор схемы эрадикации в эру роста антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* / В.В. Рафальський // Суч. гастроентерол. – 2012. – №6 (68). – С. 7-10.

160. Результати хірургічного лікування хворих з рецидивними виразками, ускладненими гострою кровотечею, після органозберігальних операцій та

- резекції шлунка / П.Д. Фомін, П.В. Іванчов, О.В. Заплавський, Ю.І. Шульженко // Клініч. хірургія. – 2006. – № 4-5. – С.46-78.
161. Роль иммунорегуляторных цитокинов в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни, поиск предикторов заболеваний / О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева, В.М. Иптышев, Н.В. Рязанцева // Сиб. мед. ж. – 2011. – №1. – С. 88-90.
162. Руководство по клинической эндоскопии / В.С. Савельев, В.М. Буянов, Г.И. Лукомский и др.; Под ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина, 1985. – 544 с.
163. Савельев В. С. Эндоскопия органов брюшной полости: монография / В.С. Савельев, В. М. Буянов, А. С. Балалыкин. – М. : Медицина, 2007. – 247 с.
164. Сарсенбаева А.С. Методы диагностики *Helicobacter pylori* / А.С. Сарсенбаева, Г.Л. Игнатова // Учебное пособие. – Челябинск, 2012. – 50 с.
165. Сацукевич В.Н. Факторы риска острых осложнений гастродуоденальных язв / В.Н. Сацукевич, Д.В. Сацукевич – М: Либерия, 2009. – 416 с.
166. Секачева М.И. Заболевания верхних отделов ЖКТ. Антисекреторные препараты в лечении неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта с точки зрения доказательной медицины. / М.И. Секачева // Conslium-medicum. – 2004. – Т6, №6. – С. 6.
167. Семенюк Ю.С. Дифференциальное лечение больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / Ю.С. Семенюк, В.Г. Минич, И.Я. Дзюбановский // Хирургия Восточная Европа. 2014. – № 3 (11). – С. 112-118.
168. Система прогнозирования развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей с использованием математического анализа влияния генетических факторов / Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, Д.Р. Андрийчук, Л.Ю. Хлуновская // Молекулярные основы клинической

медицины — возможное и реальное: Рос. конгресс с междунар. уч. 18-20 июня 2012 г.: матер. — СПб., 2012. — С. 75-76.

169. Смирнова Р.И. Роль оксида азота в развитии заболеваний желудка / Р.И. Смирнова, Л.М. Огородова, И.А. Деев // Вопросы современной медицины. — 2009. — Т. 8, №4. — С. 90-94.

170. Смирнова Р.И. Роль полиморфизма генов NO-синтаз в формировании эрозивного гастродуоденита / Р.И. Смирнова, В.А. Стоянова // Фармакотерапия и диетология в педиатрии: науч.-практ. конф., 2009: матер. — Томск, 2009. — С. 145.

171. Смоленов И.В. Распространенность и структура *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний у детей Волгоградской области / И.В. Смоленов, Я.Г. Алексеева, Е.М. Гощук // Мед. практика. — 2010. — №2. — С. 56-58.

172. Снісар А.В. Значення *Helicobacter pylori* у розвитку негативних інвалідизуючих наслідків лікування ускладнень виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки / А.В. Снісар, І.Л. Верхолаз // Харківська хірургічна школа. — 2009. — №3. — С. 17-19.

173. Современные аспекты и перспективы диагностики и лечения желудочно-кишечных кровотечений язвенной этиологии / В.И. Мамчич, В.А. Шуляренко, З.З. Параций [и др.] // Хирургия Украины. — 2008. — № 2 (26). — С. 042-046.

174. Сравнительная оценка эндоскопического гемостаза при состоявшемся язвенном кровотечении / А.Г. Короткевич, Ю.А. Антонов, Ф.И. Лобыкин, В.В. Кузнецов // Эндоскопическая хирургия. — 2004. — № 4. — С. 41-44.

175. Сравнительный анализ эффективности физико-химических способов эндоскопического гемостаза при кровотечении из гастродуоденальных язв / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, А.Г. Фёдоров [и др.] // Биомедицинская радиоэлектроника. — 2008. — № 8-9. — С. 4-11.

176. Стойко Ю.М. Лечебная тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях / Ю.М. Стойко, А.В. Левчук // Вестник Национального

медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 38-42.

177. Стяжкин Е.Н. Применение аргоноплазменной коагуляции при кровотечениях из желудочно-кишечного тракта: Дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Стяжкин. – Санкт-Петербург, 2003. – 118 с.

178. Суслов И.Н. Эффективность иммуномодулирующей терапии у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / И.Н. Суслов, Я.Ю. Иллек, Г.А. Зайцева // Академ. ж. Запад. Сибири. – 2010. – №1. – С. 19-21.

179. Тактика и перспективы лечения больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / В.А. Шуляренко, Я.П. Фелештинский, В.И. Мамчич [и др.] // Хирургия Украины. – 2012. – № 2 (42). – С. 030-034.

180. Тактика лечения больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, Т.В. Бархударова, М.А. Малкаров // Вестн. хир. – 2007. – № 4. – С. 76-79.

181. Тимербулатов, В. М. Гемостаз при острых желудочнокишечных кровотечениях / В. М. Тимербулатов, Ш. В. Тимербулатов, Р. Б. Сагитов // Хирургия. журн. им. Н. И. Пирогова. – 2010. – № 3. – С. 20-26.

182. Ткач С.М. Биологические эффекты оксидов азота в желудочно-кишечном тракте / С.М. Ткач, К.С. Пучков, Ю.Г. Кузенко // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – №4(72). – С. 118-128.

183. Удосконалені алгоритми діагностики та лікування гострої шлунково-кишкової кровотечі: Методичні рекомендації / П.Д. Фомін, Я.С. Березницький, В.В. Бойко [та ін.]; Укрмедпатентінформ МОЗ України. – К.: Б.В, 2012. – 108 с.

184. Факторы риска развития язвенной болезни и хронического эрозивного гастродуоденита у детей / В.В. Торгалов, Л.Ф. Казначеева, М.Ю. Денисов [и др.] // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2008. – Т. 6, Вып. 3. – С. 98-101.

185. Филимонов Р.М. Подростковая гастроэнтерология / Р.М. Филимонов. М.: МИА, 2008. – 576 с.
186. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер; пер. с англ. С.Е. Бащинского [3-е изд.]. – М.: Медиа Сфера, 2004. – 352 с.
187. Фомин П.Д. Актуальные аспекты диагностики и лечения желудочно-кишечных кровотечений / П.Д. Фомин, В.Я. Белый // Здоров'я України. – 2007. – №8. – С. 41.
188. Фомін П.Д Патоморфологічні зміни гастрального відділу шлунка при гострокровоточивих пілородуоденальних виразках // Український журнал хірургії. – 2008. – №1. – С.18-21.
189. Фомін П.Д. Причини летальності серед хворих з гастродуоденальними кровотечами / П.Д. Фомін, С.Й. Запорожан // Шпитальна хірургія. – 2006. – № 2. – С. 11-15.
190. Фомін П.Д. Прогнозування раннього рецидиву кровотечі та ендоскопічний моніторинг у виборі хірургічної тактики в хворих з гострокровоточивими пілородуоденальними виразками / П.Д. Фомін, С.М. Козлов, В.М. Сидоренко // Український Журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва. – 2002. – Т.3, №1. – С. 17-20.
191. Фомін П.Д. Хірургічне лікування виразкових гастродуоденальних кровотеч та корекція постгеморагічних анемії гемопоетичними стовбуровими клітинами : [монографія] / П. Д. Фомін, Є. М. Шепетько, О.О. Смікодуб. – К., 2011. – 138 с.
192. Фомін, П.Д. Удосконалені алгоритми діагностики та лікування гострої шлунково-кишкової кровотечі: метод. рекомендації / П. Д. Фомін та ін. – Укрмедпатентінформ МОЗ України. – К.: Б.В, 2012. – 108 с.
193. Фролов И.А. Оксид азота как прогностический фактор при острых эрозивно-язвенных поражениях, осложненных кровотечением / И.А. Фролов // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2011. – Vol.1. – P. 84.

194. Хирургия язвенной болезни/ Ю.Б. Мартов, В.В. Аничкин, С.Г. Подолинский. – М.: Медлит., 2001. – 264 с.
195. Царьков Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии. – М.: Анархасис, 2012. – 102 с.
196. Циммерман Я.С. Актуальные проблемы клинической гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман. – Пермь: Из-во, 2008. – 360с.
197. Циммерман Я.С. Эволюция стратегии и тактики лечения *Helicobacter pylori*-зависимых заболеваний (по материалам консенсусов «Маастрихт-1-3»; 1996-2005) / Я.С. Циммерман // Клин. медицина. – 2009. – №8. – С. 9-14.
198. Цурупа С.Д. Сравнительная оценка эндоскопических методов гемостаза при кровотечениях из верхних отделов ЖКТ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2004. – С. 16-18.
199. Чарышкин А.Л. Малоинвазивные технологии в лечении перфоративных гастродуоденальных язв / А.Л. Чарышкин // LAP LAMBERT Academic Publishing, 2014. – 272 с.
200. Чарышкин А.Л. Оперативное лечение перфоративных гастродуоденальных язв с сочетанными осложнениями/ А.Л. Чарышкин, В.И. Мидленко // Российский медицинский журнал – 2007. – №3. – С. 8-10.
201. Частота кровотечений при эрозивно-язвенных поражениях верхних отделов пищеварительного тракта у детей / В.Ю. Караева, Ф.В. Базрова, Т.Т. Бораева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 4. – С. 10-15.
202. Чернин В.В. Язвенная болезнь / В.В. Чернин. – Тверь: РИЦ ТГМА, 2010. – 287 с.: ил.
203. Чернобровый В.М. Экспресс методика внутрижелудочной рН-метрии / В.М. Чернобровый // Лабораторное дело. – 1990. – №3. – С. 13-17.
204. Шадрин О.Г. Язвенная болезнь в практике детского гастроэнтеролога / О.Г. Шадрин, С.И. Герасимюк // Суч. гастроэнтерол. – 2009. – №4. – С. 76-82.



205. Шапкин Ю.Г. Лазерофотокоагуляция кротоочащей язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / Ю.Т. Шапкин, С.В. Капралов // Сб. тезисов 9-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М., 2005. – С. 442-444.
206. Шапринський В.О. Гастродуоденальні гострокровоточиві виразки, що спричиненні медикаментозними препаратами / В. О. Шапринський, О.А. Камінський, В. Ф. Білощицький, В. Д. Романчук // Харківська хірургічна школа. – 2012. – № 3. – С. 64-66.
207. Шапринський В.О. Тактика і результати лікування гострої кровотечі за виразково-ерозивного ураження гастродуоденальної зони внаслідок застосування препаратів гастроагресивної дії / В.О. Шапринський, В.Д. Романчук, В. М. Коваль // Клінічна хірургія. – 2014. – № 9. – С. 10-13.
208. Шапринський В.О., Петрушенко В.В., Камінський О.А., Павлик І.В. Діагностика та лікування хворих з рецидивними гастро-дуоденальними кровотечами виразкової етіології // Вінниця: ФОП Данилюк В.Г., 2009. – 204 с.
209. Шепетько Е.Н. Современные методы эндоскопического гемостаза и его эффективность в лечении острых язвенных дуоденальных кровотечений / Е.Н. Шепетько, В.В. Ефремов // Хирургия Восточная Европа. – 2013. – № 4 (08). – С. 65-74.
210. Щорічні статистичні збірники «Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я України», 2003-2012 рр.
211. Экстренная эндоскопия в прогнозировании рецидива гастродуоденального кровотечения / А.М. Хаджибаев, Ю.Р. Маликов, И.В. Мельник, О.И. Шелаев // Сб. тезисов 9-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М, 2005. – С. 304-306.
212. Эндоскопическая диагностика и лечение послеоперационных желудочно-кишечных кровотечений / Ю.Г. Старков, Х.Х. Курбонов, Е.Н. Солоднина, К.В. Шишин // Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова. – 2008. – № 4. – С. 4-10.

213. Эндоскопические клеевые аппликации в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений у лиц пожилого и старческого возраста / В.И. Мидленко, И.И. Велоногов, А.В. Смолькина, П.Н. Ванюшин // Эндоскопическая хирургия. – 2005. – № 3. – С. 3-6.
214. Эндоскопический гемостаз при гастродуоденальных кровотечениях: проблемы, поиски, решения / И.С. Малков, Г.Р. Халикова, И.И. Хамзин, Р.Ф. Губаев // Практическая медицина. – 2011. – № 2 (49). – С. 88-91.
215. Эндоскопический гемостаз при гастродуоденальных язвенных кровотечениях / Ш.А. Худайбергенов, Ш.Т. Ураков, А.А. Хайдаров, У.У. Абидов // Мед. науки. – 2012. – № 2. – С. 14-18.
216. Эндоскопический гемостаз при язвенных гастродуоденальных кровотечениях / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, В.С. Алешина, М.Ю. Персов // Вестник Рос. университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2009. – № 1. – С. 45-48.
217. Эндоскопический гемостаз с использованием аргоноплазменной коагуляции при острых желудочно-кишечных кровотечениях: первый клинический опыт / Е.Д. Федоров, Р.В. Плахов, М.Е. Тимофеев, А.И. Михалев // Клиническая эндоскопия. – 2003. – № 1. – С. 12-15.
218. Эрозивные и язвенные поражения верхних отделов пищеварительного тракта у детей республики Северная Осетия-Алания / В.Ю. Караева, Т.Т. Бораева, Л.Н. Цветкова, В.А. Филин / Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. – С. 79.
219. Эффективность иммуномодулирующей терапии при язвенной болезни у детей / Г.А. Зайцева, Я.Ю. Иллек, А.В. Галанина, Е.В. Безус // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 5 – С. 104.
220. Эффективность пантопразола при парентеральном введении у больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями с высоким риском рецидива / С.Г. Шаповальянц, С.А. Чернякевич, А.И. Михалев [и др.] // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 2. – С. 22-28.

221. Эффективность применения эндоскопической аргоноплазменной коагуляции в сравнении с биполярной диатермокоагуляцией при язвенных гастродуоденальных кровотечениях / Е.Д. Фёдоров, О.И. Юдин., Д.Ю. Петров [и др.] // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – №6. – С. 33-37.
222. Эффективность рабепразола при парентеральном введении у больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями с высоким риском рецидива после эндоскопического гемостаза / С.Г. Шаповальянц, С.А. Чернякевич, А.И. Михалев [и др.] // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2014. – Т. 24, № 3. – С. 28-35.
223. Язвенная болезнь и гастродуоденальные кровотечения, ассоциированные с *Helicobacter pylori* у детей / Р.А. Кутубидзе, М.Н. Буадзе, Т.В. Гачечиладзе, Т.Р. Кутубидзе // Детская хирургия. – 2002. – № 4. – С. 4-6.
224. Язвенный декомпенсированный пилородуоденальный стеноз. Ваготомия или резекция? / В.Ф. Саенко, Б.С. Полинкевич, А.С. Лаврик [и др.] // Вестн. хир. гастроэнтерол. – 2006. – № 1. – С. 51.
225. Aabi A.E. *Helicobacter pylori* infection in a mouse model. Development, optimization and inhibitory effects of antioxidants / A.E. Aabi, A.O. Malu // Lund University, 2010. – 189 p.
226. Aabakken L. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding / L. Aabakken // Endoscopy. – 2005. - Vol. 37, №3. – P. 195-200.
227. Acute ulcer bleeding. A prospective randomized trial to compare Doppler and Forrest classifications in endoscopic diagnosis and therapy / B. Kohler, M. Maier, C. Benz, J.F. Riemann // Kg. Dis. Set. – 2007. – Vol.42 (7). – P. 1370-1374.
228. Adrenaline injection plus argon plasma coagulation versus adrenaline injection plus hemoclips for treating high-risk bleeding peptic ulcers: a prospective, randomized trial / S.A. Taghavi, S.M. Soleimani, S.M. Hosseini-Asl [et al.] // Can. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 23(10). – P. 699-704.

229. Alberty J.B. Symptomatic gastric inlet patches in children treated with argon plasma coagulation: a case series / J.B. Alberty, R. Chanis, V. Khoshoo // J. Interv. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 2(2). – P. 91-93.
230. Ameh E.A. Duodenal ulcer in childhood in developing countries / E.A. Ameh // Indian Pediatr. – 2003. – Mar. 40 (3). – P. 272.
231. An audit of argon plasma coagulation, epinephrine injection, and proton-pump infusion therapy in the management of bleeding peptic ulcer disease / L.M. Yap, S. Hagan, A. Craig [et al.] // Endoscopy. – 2004. – Vol. 36(4). – P. 371-372.
232. Anand B.S. Antral mucosal cytokine gene expression in *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease / B.S. Anand, D.Y. Graham // Endoscopy. – 2007. – Vol. 31, №2. – P. 215-225.
233. Anand B.S. Ulcer and gastritis / B.S. Anand, D.Y. Graham // Endoscopy. – 2010. – Vol. 31, №2. – P. 215-225.
234. Anderson H. Association of *cagA* and *vacA* genotypes of *Helicobacter pylori* with gastric diseases in Estonia / H. Anderson, K. Loivukene, T. Sillakivi // J. Clin. Microbiol. – 2009. – Vol. 40(1). – P. 298-300.
235. Ando T. Disease-specific *Helicobacter pylori* virulence factors: the unfulfilled promise / T. Ando // Helicobacter. – 2008. – Vol. 2 (suppl.1). – P.S1-S5.
236. Ando T. The interaction of host genetic factors and *Helicobacter pylori* infection / T. Ando, Y. Goto, K. Ishiguro // Inflammopharmacology. – 2007. – Vol. 15. – P.10-14.
237. Application of endoscopic hemoclips for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in children / F. Ünal, M. Çakır, M. Baran [et al.] // Turk. J. Gastroenterol. – 2014. - Vol. 25(2). – P. 147-51.
238. Application of endoscopic hemoclips for nonvariceal bleeding in the upper gastrointestinal tract / S.B. Guo, A.X. Gong, J. Leng, J. Ma // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15(34). – P. 4322-6.

239. Approach to a child with upper gastrointestinal bleeding / S. Singhi, P. Jain, M. Jayashree, S. Lal // Indian. J. Pediatr. – 2013. – Vol. 80(4). – P. 326-33.
240. Argon plasma coagulation (APC) in gastroenterology: experimental and clinical experiences / W. Johanns, W. Luis, J. Janssen [et al.] // Eur. J. Gastroenterol, Hepatol. – 2007. – Vol.9. – P. 581-587.
241. Argon plasma coagulation: Clinical experience in pediatric patients / K. Khan, S.J. Schwarzenberg, H. Sharp, S. Weisdorf-Schindele // Gastrointest. Endosc. – 2003. - Vol. 57(1). – P. 110-2.
242. Asaki S. Efficacy of endoscopic pore ethanol injection method for gastrointestinal ulcer bleeding / S. Asaki // World J. Surg. – 2000. – Vol. 24(3). – P. 294-298.
243. Association of a promoter -511C/T polymorphism of the interleukin-1 $\beta$  gene with susceptibility to duodenal ulcer disease in Russians of Central-Chernozem region of Russia / V.P. Ivanov, A.V. Polonikov, D.A. Belugin [et al.] // HGVS scientific meeting. – Kyoto, Japan. – 2012. – P. 12.
244. Atherton J.C. Density of *Helicobacter pylori* infection in vivo as assessed by quantitative culture and histology / J.C. Atherton, K.T. Tham, R.M. Peek // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 174. – P. 552-556.
245. Bidwell J. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases / J. Bidwell, L. Keen, G. Gallagher // Genes and Immunity. – 2009. – Vol. 1. – P. 3-19.
246. Blecker U. *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal disease in childhood / U. Blecker // S. Afr. Ved. J. – 2009. – Vol. 90, №7. – P. 623-626.
247. Blecker U. Pediatric gastritis and peptic ulcer disease / U. Blecker, D.I. Mehta, B. D. Gold // Indian J. Pediatr. – 2010. – Vol. 66, №5. – P. 725-733.
248. Bontems P. Gastro-duodenal ulcers and erosions in children / P. Bontems, N. Kalach // Arch. Pediatr. – 2009. – Vol. 16(6). – P. 861-862.
249. Bott L. Perforated gastric ulcer in the child: a rare complication, a case report / L. Bott, D. Vara, I. Missotte, C. Menager // Arch. Pediatr. – 2008. – Vol. 1, suppl.1. – №4. – P. 31-33.

250. Cappell M.S. Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Endoscopic Diagnosis and Therapy / M.S. Cappell, D. Friedel // *Med. Clin. N. Am.* – 2008. – Vol. 92. – P. 511-550.
251. Cappell M.S. Therapeutic Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding / M.S. Cappell // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. Released: 03/09/2010; [http:// www.medscape.org/viewarticle/717727](http://www.medscape.org/viewarticle/717727).
252. Cartalano F. Efficacy of pneumatic dilatation for pyloric stenosis: an 18-month survey / F. Cartalano, G. Branciforte, A. Liberti // *Ital. J. Gastroenterol.* 2005. – Vol. 27, № 7. – P. 361-362.
253. Carter R. Randomized trial of adrenaline injection and laser photocoagulation in the control of haemorrhage from peptic ulcer / R. Carter, J.R. Anderson // *Br. J. Surg.* – 2004. – Vol. 81 (6). – P. 869-871.
254. Carvalho A.S. Peptic ulcer / A.S. Carvalho // *Arq. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 38, №3. – P.203-206.
255. Chang Y.T. Association of polymorphisms of interleukin-1 beta gene and *Helicobacter pylori* infection with the risk of gastric ulcer / Y.T. Chang, M.S. Wu, C.T. Shun // *Hepatogastroenterology*. – 2010. – Vol. 49. – №31. – P. 531-536.
256. Chelimsky G. Peptic ulcer disease in children / G. Chelimsky, S.Czinn // *Pediatr. Rev.* – 2008. – Vol. 22, №10. – P. 349-355.
257. Chong Y.Y. The evolution of stigmata of hemorrhage in bleeding peptic ulcers: a sequential endoscopic study / Y.Y. Chong, S.C. Chia // *Endoscopy*. – 2008. – Vol. 30(6). – P. 513-518.
258. Chung S.C. Preventing ulcer rebleeding: the role of second-look endoscopy / S.C. Chung // *Can. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 13(5). – P. 409-411.
259. Cluod L.L., Klingenberg S.I., Langholz S.E. Systematic intrranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding//*Dng. Aliment. Phar. Ther.* – 2008. – Vol. 27, N 9. – P. 752-758.
260. Coa P. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori* serology after successful eradication / P. Coa // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 270. – P. 1973-1977.

261. Colbeck J. Genotypic profile of the outer membrane proteins BabA and BabB in clinical isolates of *Helicobacter pylori* / J. Colbeck, L.M. Hansen, J.M. Fong // *Infect. Immun.* – 2010. – Vol. 74. – P. 4375-4378.
262. Comparison of hemostatic efficacy for argon plasma coagulation and distilled water injection in treating high-risk bleeding ulcers / H.M. Wang, P.I. Hsu, G.H. Lo [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2009. - Vol. 43(10). – P. 941-5.
263. Comparison of hemostatic forceps with soft coagulation versus argon plasma coagulation for bleeding peptic ulcer - a randomized trial / J.W. Kim, J.Y. Jang, C.K. Lee, J.J. Shim // *Endoscopy.* – 2015. – Vol. 47(8). – P. 680-7.
264. Comparison of the efficacy of two combined therapies for peptic ulcer bleeding: adrenaline injection plus haemoclipping versus adrenaline injection followed by bipolar electrocoagulation / A. Świdnicka-Siergiejko, M. Rosołowski, E. Wróblewski [et. al] // *Prz. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 9(6). – P. 354-60.
265. Comparison the efficacy of intermediate dose argon plasma coagulation versus hemoclip for upper gastrointestinal non-variceal bleeding / Y.C. Peng, S.W. Chen, C.F. Tung [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2013. – Vol. 60(128). – P. 2004-10.
266. Complications of peptic ulcer disease in children and adolescents: minimally invasive treatments offer feasible surgical options / Wong B.P., Chao N.S., Leung M.W. [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2006. – Vol. 41(12). – P. 2073-5.
267. Continuous infusion of pantoprazole versus ranitidine for prevention of ulcer rebleeding: a U.S. multicenter randomized, double-blind study / D.M. Jensen, S.C. Pace, E. Soffer, G.M. Comer // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. - Vol. 101. – P. 1991-9.
268. Cover T.L. *Helicobacter pylori* in Health and Disease / T.L. Cover, M.J. Blaser // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136, №6. – P. 1863-1873.
269. Declaration of Helsinki and ICH Guideline for Good Clinical Practice. – Research & Development. Clinical Trial Operations. Dept. of Clinical Documentation, 2003. – 58 p.

270. Diagnosis and management of upper gastrointestinal bleeding / T. Wilkins, N. Khan, A. Nabh // *Am. Fam. Physician.* – 2012. – Vol. 85(5). – P. 469-476.
271. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* for peptic ulcer bleeding in clinical practice – factors associated with non-diagnosis and non-treatment, and diagnostic yield in various settings / L.G. Lim, K.Y. Ho, J.B. So, C.J. Khor // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 25, Suppl 1. – P. 157-61.
272. Diagnosis and treatment of bleeding peptic ulcer: our experience / M. Zippi, I. Febbraro, I. De Felici [et al.] // *Clin. Ter.* – 2008. – Vol. 159(4). – P. 249-55.
273. Dinarello C. The role of interleukin-1 in disease / C. Dinarello, S. Wolff // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 328(2). – P. 106-113.
274. Ding J. Meta-analysis of laparoscopic and open repair of perforated peptic ulcer /J. Ding, G.Q. Liao, Z.M. Zhang // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* – 2011. – Vol. 14(10). – P. 785-789.
275. Ding J. Meta-analysis of laparoscopic and open repair of perforated peptic ulcer /J. Ding, G.Q. Liao, Z.M. Zhang // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* – 2011. – Vol. 14(10). – P. 785-789.
276. Dinis-Ribeiro, M. Gastrointestinal bleeding / M. Dinis-Ribeiro // *Gastrointest. Endosc.* – 2013. – Vol. 78, Issue 3 – P. 434–438.
277. Dohil R. Peptic ulcer disease in children / R. Dohil, E. Hassall // *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 14, №1. – P. 53-73.
278. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials / R. Marmo, G. Rotondano, R. Piscopo [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – V. 102. – P. 279-89.
279. Duodenal ulcers dominate acute upper gastrointestinal tract bleeding in childhood: a 10-year experience from Hong Kong / C.H. Houben, P.W. Chiu, J.Y. Lau [et al.] // *J. Dig. Dis.* – 2008. - Vol. 9(4). – P. 199-203.
280. Effect of *Helicobacter pylori* on the natural history of duodenal ulcer disease / N. Goggin, M. Rowland, C. Imrie [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2008. – Vol. 79, №6. – P. 502-505.



281. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers / J.Y. Lau, J.J. Sung, Y.H. Lam et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343(5). – P. 310-316.
282. Egbaria R. Peptic Ulcers and Erosions Are Common in Israeli Children Undergoing Upper Endoscopy / R. Egbaria, A. Levine // *Helicobacter.* – 2008. – Vol. 13, №1. – P. 62-68.
283. Elitsur Y. Non-*Helicobacter pylori* related duodenal ulcer disease in children / Y. Elitsur, Z. Lawrence // *Helicobacter.* – 2010. – Vol. 6, №3. – P. 239-243.
284. El-Omar E.M. The importance of interleukin-1 in *Helicobacter pylori* associated disease // *Gut.* – 2011. – Vol. 48. – P. 743-747.
285. Endoclips versus heater probe in preventing early recurrent bleeding from peptic ulcer: a prospective and randomized trial / L. Cipolletta, M.A. Bianco, R. Marmo [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2001. – V. 53 (2). – P. 147-151.
286. Endoscopic cryotherapy: experimental results and first clinical use / P.J. Pasricha, S. Mil, K.S. Wadwa et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2009. – Vol. 49(5). – P. 627-631.
287. Endoscopic hemoclip placement and epinephrine injection for Mallory-Weiss syndrome with active bleeding / S.P. Huang, H.P. Wang, Y.C. Lee [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – V. 55. – P. 842-846.
288. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of metaanalyses / A.N. Barkun, M. Martel, Y. Toubouti [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2009. – V. 69. – P. 786-799.
289. Endoscopic retreatment after successful initial hemostasis prevents ulcer rebleeding: a prospective randomized trial / Z.A. Saeed, R.A. Cole, F.C. Ramirez, F.E. Schneider // *Endoscopy.* – 2006. – Vol. 28(3). – P. 288-294.
290. Endoscopic treatment combined with adrenaline injection and coagulation with argon plasma in gastroduodenal peptic ulcer bleeding / A. Scamporrino, G. Occhigrossi, A. Iannetti [et al.] // *Ann. Ital. Chir.* – 2011. – Vol. 72(6). – P. 707-13.

291. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection / A.Tonkic, M. Tonkic, P. Lehours, F. Megraud // *Helicobacter*. – 2012. – Vol. 17, suppl. 1. – P. 1-8.
292. Epinephrine plus argon plasma or heater probe coagulation in ulcer bleeding / A. Karaman, M. Baskol, S. Gursoy [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17(36). – P. 4109-12.
293. Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial / N. Carbonell, A. Pauwels, L. Serfaty [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 1211-5.
294. Factors predicting incomplete endoscopic hemostasis in bleeding gastroduodenal ulcers / N. Urayama, K. Shiraishi, K. Aoyama [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2010. – Vol. 57(99-100). – P. 519-23.
295. Farin G. Technology of argon plasma coagulation, with particular regard to endoscopic application / G. Farin, K.E. Grund // *Endosc. Surg.* – 2004. – Vol. 2. – P. 71-77.
296. Fashner J. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease and *H. pylori* Infection / J. Fashner, A.C. GITU // *Am. Fam. Physician*. – 2015. – Vol. 15. – P. 236-42.
297. Ferri E. Argon plasma coagulation versus cold dissection in pediatric tonsillectomy / E. Ferri, E. Armato // *Am. J. Otolaryngol.* – 2011. – Vol. 32(6). – P. 459-63.
298. Fischbach W. *Helicobacter Pylori* and Gastroduodenal Ulcer Disease / W. Fischbach, P. Malfertheiner // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2009. – Vol. 106, №49. – P. 801-808.
299. Fook-Hong Ng. Famotidine Is Inferior to Pantoprazole in Preventing Recurrence of Aspirin-Related Peptic Ulcers or Erosions / Ng. Fook-Hong, Siu-Yin Wong, Kwok-Fai Lam // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 138, №1. – P. 82-88.
300. Forrest J.A. Endoscopy in gastrointestinal bleeding / J.A. Forrest, N.D. Finlayson, D.J. Shearman // *Lancet*. – 1974. – P. 395-397.

301. Fullarton G.M. Prediction of rebleeding in peptic ulcers by visual stigmata and endoscopic Doppler ultrasound criteria / G.M. Fullarton, W.R. Murray // *Endoscopy*. – 2004. – Vol.22. – P. 68-71.
302. Furuta T. Controversy in polymorphisms of interleukin-1 $\beta$  in gastric cancer risks / T. Furuta, N. Shirai, G. Sugimoto // *J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 39. – P. 501-503.
303. Furuta T. Interleukin-1 $\beta$  polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. / T. Furuta, E.M. El-Omar, F. Xiao // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 123. – P. 92-105.
304. Furuta T. Polymorphism of interleukin-1beta affects the eradication rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy / T. Furuta, N. Shirai, F. Xiao // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 2, №1. – P. 22-30.
305. Garcia-Gonzalez M.A. Association of interleukin 1 gene family polymorphisms with duodenal ulcer disease / M.A. Garcia-Gonzalez, A. Lanas, H.M. Savelkoul // *Clin. Exp. Immunol.* – 2005. – Vol. 134, №3. – P. 525-531.
306. Gilbert D.A. Acute upper gastrointestinal bleeding / D.A. Gilbert, F.E. Silverstein // *Gastroenterologic Endoscopy*.: Ed. by M.V. Sivak. 2nd ed.: W.B. Saunders company, 2000. – Vol. 1. – P. 284-299.
307. Gisbert J.P. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease / J.P. Gisbert, X. Calvet // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2009. – Vol. 30, №8. – P. 791-815.
308. Giuseppina O. Idiopathic Peptic Ulcers in Children / O. Giuseppina, M. Serena, A. Valori // *J. of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. – 2009. – Vol. 48, №3. – P. 268-270.
309. Gold B.D. Pediatric gastritis and peptic ulcer disease / B.D. Gold // *Indian J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 71, №3. – P. 934-936.
310. Gottumukkala S.R. Endoscopic mechanical hemostasis of GI arterial bleeding / S.R. Gottumukkala, T. Kaltenbach, R. Soetikno // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2007. – Vol. 66, № 4. – P. 774-782.

311. Gralnek I.M. Gastrointestinal bleeding / I.M. Gralnek // *Endoscopy*. – 2014. – Vol. 46(9). – P. 772-4.
312. Grund K.E. Argon plasma coagulation (APC): ballyhoo or breakthrough? // *Endoscopy*. – 2007. – Vol. 29. – P. 196-198.
313. Gyulai Z. Genetic polymorphism of interleukin-8 (IL-8) is associated with *Helicobacter pylori*-induced duodenal ulcer / Z. Gyulai, G. Klausz, A. Tiszai // *Eur. Cytokine Network*. – 2007. – Vol. 15(4). – P. 353-358.
314. Haghazali M. Proinflammatory cytokines and thrombomodulin in patients with peptic ulcer disease and gastric cancer, infected with *Helicobacter pylori* / M. Haghazali, M. Molaei, R. Mashayekhi // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 2011. – Vol. 54, №1. – P. 103-106.
315. Hall R. The scars of time: the disappearance of peptic ulcer-related pyloric stenosis through the 20th century / R. Hall, C. Royston, K. D. Bardhan // *J. R. Coll. Physicians Edinb.* – 2014. – Vol. 44(3). – P. 201-8.
316. Has H. *pylori* prevalence in bleeding peptic ulcer been underestimated? A meta-regression / Sánchez-Delgado J., Gené E., Suárez D. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106. – P. 398.
317. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline / R.H. Hunt, S.D. Xiao, Megraud F. [et al.] // *J. Gastrointest. Liver Dis.* – 2011. – Vol. 20, №3. – P. 299-304.
318. Hepworth C.C. Mechanical endoscopic methods of haemostasis for bleeding peptic ulcers: a review / C.C. Hepworth, C.P. Swain // *Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 14(3). – P. 467-476.
319. Hillemeier A.C. Diagnostic and therapeutic approaches peptic ulcer / A.C. Hillemeier // *Pediatr. Clin. North Am.* – 2011. – 43(1). – P. 197-212.
320. Huang S. Etiology and Treatment of Childhood Peptic Ulcer Disease in Taiwan: A Single Center 9-Year Experience / S. Huang, B. Sheu, S. Lee // *J. of the Formosan Medical Association*. – 2010. – Vol. 109, №1. – P. 75-81.

321. Huang T.C. Diagnosis, treatment, and outcome in patients with bleeding peptic ulcers and *Helicobacter pylori* infections / T.C. Huang, C.L. Lee // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – Vol. 20. – P. 108.
322. Hwang I.R. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1 beta production in *Helicobacter pylori* infection / I.R. Hwang, T. Kodama, S. Kikuchi // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 123. – P. 1793-1803.
323. Implication of the structure of the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island in induction of interleukin-8 secretion / C. Audibert, C. Burucoa, B. Janvier, J.L. Fauchere // *Infect Immun.* – 2010. – Vol. 69, №3. – P. 1625-1629.
324. Improvement of Short-Term Outcomes for High-Risk Bleeding Peptic Ulcers With Addition of Argon Plasma Coagulation Following Endoscopic Injection Therapy: A Randomized Controlled Trial / Wang H.M., Tsai W.L., Yu H.C. [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94(32). – P. 1343.
325. Incidence of peptic ulcer bleeding in the US pediatric population / K. Brown, P. Lundborg, J. Levinson, H. Yang // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2012. – Vol. 54(6). – P. 733-6.
326. Interactions between *Helicobacter pylori* and other risk factors for peptic ulcer bleeding / W. A. Stack, J. C. Atherton, G. M. Hawkey [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2002. – Vol. 16. – P. 497–506.
327. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding [Guideline] / A.N. Barkun, M. Bardou, E.J. Kuipers [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 152 (2). – P. 101-113.
328. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial / J.J. Sung, A. Barkun, E.J. Kuipers [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2009. – V. 150. – P. 455-464.
329. Itatsu T. Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Upper Gastrointestinal Disease / T. Itatsu // *Internal Medicine.* – 2011. – Vol. 50, №7. – P. 713-717.

330. Jafri N.S. Meta-analysis: Sequential Therapy Appears Superior to Standard Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in Patients Naive to Treatment / N.S. Jafri, C.A. Hornung // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 148, №12. – P. 923-931.
331. Kalach N., Bontems P., Raymond J. Particularities of ulcer disease in children // *Arch. Pediatr.* – 2010. – 17(6). – P. 812-3.
332. Kang J.M. The effects of genetic polymorphisms of IL-6, IL-8 and IL-10 on *Helicobacter pylori*-induced gastroduodenal diseases in Korea / J.M. Kang, N. Kim, D.H. Lee // *J. Clin. Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 43, №5. – P. 420-428.
333. Kim J.S. Endoscopic management of peptic ulcer bleeding / J.S. Kim, S.M. Park, B.W. Kim // *Clin. Endosc.* – 2015. – Vol. 48(2). P. 106-11.
334. Kim K.S. Availability of blood urea nitrogen/creatinine ratio in gastrointestinal bleeding with melena in children / K.S. Kim, C.H. Kang, J.Y. Kim // *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* – 2015. – Vol. 18(1). P. 30-8.
335. Kindermann A. *Helicobacter pylori* Infection in Pediatrics / A. Kindermann, A. Lopez // *Helicobacter.* – 2009. – Vol. 14, №1. – P. 52-57.
336. Kohler B. Endoscopic injection therapy of Forrest II and III gastroduodenal ulcers guided by endoscopic Doppler ultrasound I B. Kohler, J.F. Riemann // *Endoscopy.* – 2003. – Vol. 25(3). – P. 219-223.
337. Korman M. Quality of line in duodenal ulcer / M. Korman // *Scand. in Gastroenterol.* – 2010. – Suppl. 213. – P. 7-9.
338. Laine L. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials / L. Laine, K.R. McQuaid // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 33-47.
339. Laine L. Management of patients with ulcer bleeding / L. Laine, D.M. Jensen // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107 (3). – P. 345-360.
340. Lassen A. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: a population-based cohort study / A. Lassen, J. Hallas, O.B. Schaffalitzky de Muckadell // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 945-53.

341. Leong R. Differences in Peptic Ulcer Between the East and the West / R. Leong // *Gastroenterology Clinics of North America*. – 2009. – Vol. 38, №2. – P. 363–379.
342. Li Y. R. Comparison of hemostatic efficacy of argon plasma coagulation with and without distilled water injection in treating high-risk bleeding ulcers / Y. R. Li, P. I. Hsu, H. M. Wang [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – ID 413095.
343. Lichtenstein D.R. Approach to the patient with acute upper gastrointestinal hemorrhage / D.R. Lichtenstein, M.D. Berman, M.M. Walfe // *Gastrointestinal Emergencies*. Ed. M.B. Taylor Williams & Wilkins. – 2007. – P. 99-130.
344. Lin H. J. Prognostic factors in gastrointestinal bleeding due to peptic ulcer, construction of a predictive model / H.J. Lin // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 43(6). – P. 597.
345. Lin H.J. Early or delayed endoscopy for patients with peptic ulcer bleeding. A prospective randomized study / H.J. Lin, K. Wang, C.L. Perng, // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 22(4). – P. 267-271.
346. Lu W. Genetic polymorphisms of interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-1RN, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor and risk of gastric cancer in a Chinese population / W. Lu, K. Pan, L. Zhang // *Gastrogenesis*. – 2009. – Vol. 26, JMb3. – P. 631-636.
347. Ma X. Epidemiology of gastroduodenal erosions in the general population: Endoscopic results of the systematic investigation of gastrointestinal diseases in China (SILC) / X. Ma, Y. Zhao, R. Wang // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 45, №12. – P. 1416-1423.
348. Machicado G.A. Thermal probes alone or with epinephrine for the endoscopic haemostasis of ulcer haemorrhage / G.A. Machicado, D.M. Jensen // *Baillicrs. Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 14(3). – P. 443-458.
349. Malick K.J. Clinical applications of argon plasma coagulation in endoscopy / K.J. Malick // *Gastroenterol. Nurs.* – 2006. – Vol. 29(5). P. 386-91.
350. Manula V.N. Physiological and clinical perforated duodenal ulcer in a child / V.N. Manula // *Scand. in Gastoenterol.* – 2010. – Suppl. 200. – P. 17-19.

351. Marshall B.J. The future of *H. pylori* eradication a personal perspective / B. J. Marshall // *Alim. Pharm. & Therap.* – 2007. – Suppl. 1. – P. 109-115.
352. Measuring quality of care in patients with nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: development of an explicit quality indicator set / F. Kanwal, A. Barkun, I.M. Gralnek [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105(8). – P. 1710-1718.
353. Mehta V.B. HB-EGF stimulates eNOS expression and nitric oxide production and promotes eNOS dependent angiogenesis / V.B. Mehta., Y. Zhou, A. Radulescu // *Growth Factors.* – 2008. – 26(6). – P. 301–315.
354. Meta-analysis: predictors of rebleeding after endoscopic treatment for bleeding peptic ulcer / P.García-Iglesias, A.Villoria, D.Suarez [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 34(8). – P. 888-900.
355. Mitchell E. A. Roles of psychologic stress on perforated duodenal ulcer in a child / E.A. Mitchell // *Ibid.* – 2009. – Vol. 4. – P. 202-208.
356. Mohta A. Perforated duodenal ulcer in a child / A. Mohta, U. Shrivastava // *Indian Pediatr.* – 2008. – Vol. 39, №6. – P. 578-579.
357. Monopolar soft-mode coagulation using hemostatic forceps for peptic ulcer bleeding / Y. Yamasaki, R. Takenaka, T. Nunoue [et. al] // *Hepatogastroenterology.* – 2014. – Vol. 61(136). – P. 2272-6.
358. Muratov I.D. Perforated ulcer of stomach in children / I.D. Muratov, P.P. Kuz'michev, A.D. Niman // *Khirurgiia (Mosk).* – 2008. – №1. – P. 57.
359. Murray D.R. Peptic ulcer disease in children / D.R. Murray // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 127, № 11. – P. 1395-1400.
360. N. Abe , H. Takeuchi, O. Yanagida [et al.] // *Dig Endosc.* – Vol. 22, Suppl 1. – S. 35-7.
361. National consensus on management of peptic ulcer bleeding in Denmark 2014 / S.B. Laursen, H.S. Jørgensen, O.B. Schaffalitzky de Muckadell, Danish Society of Gastroenterology and Hepatology // *Dan. Med. J.* – 2014. – Vol. 61(11). – P.49-69.



362. Non-bleeding visible vessel treatment; perendoscopic injection therapy versus omeprazole infusion / C. Grosso, A. Rossi, P. Gambitta, et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 30(9). – P. 872-875.
363. Optimal initiation of *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer bleeding / H. Yoon, D.H. Lee, E.S. Jang, J. Kim // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21(8). – P. 2497-503.
364. Park T. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding / T. Park, W. Wassef // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 30(6). – P. 603-8.
365. Pazylova S.A. Factors in forming ulcers in children / S.A. Pazylova // *Lik. Sprava.* – 2009. – №3-4. – P. 74-76.
366. Peetsalu A. Methods of emergency surgery in high-risk stigmata peptic ulcer hemorrhage / A. Peetsalu, U. Kirsimägi, M. Peetsalu // *Minerva Chir.* – 2014. – Vol. 69(3). – P. 177-84.
367. Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of *Helicobacter Pylori* Infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users / C. Sostres, P. Carrera-Lasfuentes, R. Benito, P. Roncales // *Am. J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 110(5). – P. 684-9.
368. Perforated peptic ulcer in children: a 20-year experience / M.C. Hua, M.S. Kong, M.W. Lai, C.C. Luo // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2007. – Vol. 45(1). – P. 71-4.
369. Pigura N.S. Perforated gastric ulcer in the child: a rare complication, a case report / N.S. Pigura // *Arch Pediatr.* – 2011. – Vol. 1, №4. – P. 31-33.
370. Pigura N.S. Perforated gastric ulcer in the child: a rare complication, a case report / N.S. Pigura // *Arch Pediatr.* – 2011. – Vol. 1, №4. – P. 31-33.
371. Prediction of recurrent bleeding after endoscopic haemostasis in non-varicea. upper gastrointestinal haemorrhage / K.G. Paric, R.J. Steele, J. MolStson, T.J. Crofts // *Br. J. Surg.* – 2008. – Vol. 81(10). – P. 1465-1468.
372. Proton-pump inhibitors for prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients undergoing dialysis / Y.R. Song, H.J. Kim, J.K. Kim, S.G. Kim // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21(16). – P. 4919-24.

373. Puera A.D. *Helicobacter pylori* and ulcerogenesis / A.D. Puera // American Journal of Medicine. – 2011. – №100. – P. 3456-3459.
374. Rafeey M. Diagnostic endoscopy and clinical characteristics of gastrointestinal bleeding in children: a 10-year retrospective study / M. Rafeey, M. Shoaran, H. Majidy // Iran Red. Crescent. Med. J. – 2013. – Vol. 15(9) – P. 794-7.
375. Rebleeding after initial endoscopic hemostasis in peptic ulcer disease / M.J. Hong, S.Y. Lee, J.H. Kim [et. al] // J. Korean Med. Sci. – 2014. - Vol. 29(10). – P. 1411-5.
376. Reveiz L. Stress ulcer, gastritis, and gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill pediatric patients: A systematic review / L. Reveiz, R. Guerrero-Lozano, A. Camacho // Pediatric Critical Care Medicine. – 2010. – Vol. 11, №1. – P. 124-132.
377. Rollhauser C. Current status of endoscopic therapy for ulcer bleeding / C. Rollhauser, D.E. Fleischer // BaiHieres. Best. Pract Res. Clin. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 14(3). – P. 391-410.
378. Romo-González C. Differences in Genome Content among *Helicobacter pylori* Isolates from Patients with Gastritis, Duodenal Ulcer, or Gastric Cancer Reveal Novel Disease-Associated Genes / C. Romo-González, N. Salama, J. Burgeño-Ferreira // Infection and Immunity. – 2009. – Vol. 77, №5. – P. 2201-2211.
379. Rosner B. Fundamentals of biostatistics, 6-th ed / B. Rosner – Belmont: Duxbury, 2007. – 682p.
380. Rourke J. *Helicobacter pylori* and ulcerogenesis / J. Rourke // J. Exp. Med. – 2010. – Vol. 191, №67. – P. 593-602.
381. Rowland M. Reinfection with *Helicobacter pylori* in children / M. Rowland, P. O'Connor, L. E. Daly, B. Drumm // Gut. – 2011. – Vol. 41, suppl. 1. – P. 33.
382. Rudnicka W. A potential double role of anti-Lewis X antibodies in *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal ulcer / W. Rudnicka,

- E. Czkwianianc // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2009. – Vol. 30, №2. – P. 121-125.
383. Salih B. *Helicobacter pylori* infection in Developing Countries: The Burden for How Long? / B. Salih // Saudi J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, №3. – P. 201-207.
384. Salvatore S. Pharmacotherapy of duodenal ulcer in children: focus on safety / S. Salvatore, B. Hauser // Expert Opin. Drug Saf. – 2010. – Vol. 1(4). – P. 355-364.
385. Satoh K. Efficacy of claritromicin in eradicating *Helicobacter pylori* / K. Satoh, K. Kimura, T. Takimoto // J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 31, Suppl. 9. – P. 75-76.
386. Savides T.J. Therapeutic endoscopy for nonvariceal gastrointestinal bleeding / T.J. Savides, D.M. Jensen // Gastroenterol. Clin. North. Am. – 2000. – Vol. 29(2). – P. 465-467.
387. Sawada A. Peptic ulcer in children / A. Sawada // Nippon Rinsho. – 2007. – Vol. 62, №3. – P. 546-550.
388. Schmidt H. The choice of treatment in *Helicobacter pylori* associated ulcer: metronidazole or amoxicillin–nothing else / H. Schmidt // Lakartidningen. – 2011. – Vol. 108(18). – P. 997.
389. Scott D. The life and quality of line in duodenal ulcer / D. Scott, D. Weeks, K. Melchers // Gut. – 2011. – Vol. 21, №43. – P. 56-60.
390. Segal I. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Canadian children: A cross-sectional analysis / I. Segal, A. Otley, R. Issenman // Can. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 22, №5. – P. 485-489.
391. Shashidhar H. *Helicobacter pylori* & beyond: pediatric peptic ulcer disease / H. Shashidhar, D. Flomenhoft, V. Tolia // Future Medicine. – 2009. – Vol. 6, №1. – P. 65–73.
392. Silva F. *Helicobacter pylori* Reinfection in Brazilian Patients with Peptic Ulcer Disease: A 5–Year Follow–Up / F. Silva, T. Navarro-Rodriguez, R. Barbuti // Helicobacter. – 2011. – Vol. 15, №1. – P. 46-52.

393. Simple clinical predictors may obviate urgent endoscopy in selected patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding / J. Romagnuolo, A.N. Barkun, R. Enns, D. Armstrong // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167. – P. 265-70.
394. Simple patch closure for perforated peptic ulcer in children followed by helicobacter pylori eradication / T. Yildiz, H.T. Ilce, C. Ceran, Z. Ilce // *Pak. J. Med. Sci.* – 2014. - Vol. 30(3). – P. 493-6.
395. Skok P. Argon plasma coagulation versus injection sclerotherapy in peptic ulcer hemorrhage a prospective, controlled study / P. Skok, I. Krizman, M. Skok // *Hepatogastroenterology.* – 2004. – Vol. 51 (55). – P. 165-170,
396. Spitz L. Peptic ulcer in children / L. Spitz, E. McLeod // *Semin. Pediatr. Surg.* – 2010. – №12(4). – P. 237-240.
397. Stiegmann G.V. Endoscopic approaches to upper gastrointestinal bleeding // *Ann. Surg.* - 2006. - Vol. 72, № 2. - P. 111-115.
398. Stringer C.V. Gastroduodenal ulcers in children / C.V. Stringer, V.T. Veysi, J.W. Puntis // *Acta Paediatr.* – 2008. – Vol. 89, №10. – P. 1181-1185.
399. Suerbaum S. Pathogenesis peptic ulcer in children / S. Suerbaum, C. Hur, C. Josenhans // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 27, №15. – P. 11-16.
400. Sulaieva O. Relationship between leukocytes recruitment and risk of rebleeding in patients with peptic ulcers / O. Sulaieva, V. Deliy, S. Zharikov // *Pathophysiology.* – 2015. – P.0928.
401. Sullivan P. Peptic ulcer disease in children / P. Sullivan // *Paediatrics and Child Health.* – 2010. – Vol. 20, №10. – P. 462-464.
402. Sung J.J. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease / J.J. Sung, E.J. Kuipers // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* – 2009. – Vol. 29, №9. – P. 938-946.
403. Sunku B. A primary care approach to pediatric gastroduodenal ulcer / B. Sunku, R.V. Marino, R. Sockolow // *J. Am. Osteopath. Assoc.* – 2008. – Vol. 100 (12 Suppl. Pt. 2). – P. 11-15.

404. Surgery for peptic ulcer disease in children in the post-histamine2-blocker era / Edwards M.J., Kollenberg S.J., Brandt M.L. [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2005. – Vol. 40(5). – P. 850-4.
405. Surgical indications and procedures for bleeding peptic ulcer / Abe N<sup>1</sup>, Takeuchi H, Yanagida O, Sugiyama M, Atomi Y. // Dig Endosc. – 2010. – Jul;22 Suppl 1:S35-7. doi: 10.1111/j.1443-1661.2010.00966.x.
406. Swain C.P. Gastrointestinal hemorrhage / C.P. Swain // Clin. Gastroenterol. – 2009. – Vol. I4(3). – P. 357-515.
407. Systematic Review of the Epidemiology of Complicated Peptic Ulcer Disease: Incidence, Recurrence, Risk Factors and Mortality / J.Y. Lau, J. Sung, C. Hill // Digestion. – 2011. – Vol. 84, N2. – P. 102–113.
408. Tamura A. An overview of pathogenesis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection / A. Tamura, L.M. Ndip, A.M. Clarke // Afr. J. of Microbiology Research. – 2010. – Vol. 4(6). – P. 426-436.
409. Tanih N.F. Prevalence and independent factors for gastroduodenal ulcers/erosions in asymptomatic patients taking low-dose aspirin and gastroprotective agents: the OITA–GF study / N.F. Tanih, K. Murakami, J. Kadota // QJM. – 2011. – Vol. 104, №2. – P. 133–139.
410. Tham K.T. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori* / K.T. Tham // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 112, №17. – P. 92-99.
411. The effects of genetic polymorphisms of IL-6, IL-8 and IL-10 on *Helicobacter pylori*-induced gastroduodenal diseases in Korea / J.M. Kang, N. Kim, D.H. Lee [et al.] // J.Clin.Gastroenterol. – 2009. – Vol. 43(5). – P. 420-428.
412. The outcome of suspected upper gastrointestinal bleeding with 24-hour access to upper gastrointestinal endoscopy: a prospective cohort study / C.H. Lim, D. Vani, S.G. Shah [et al.] // Endoscopy. – 2006. – Vol. 38. – P. 581-5.

413. The outcome of urgent surgery for major peptic ulcer haemorrhage following failed endoscopic therapy / A.K. Kubba, C. Choudari, C. Raigopal, K.R. Palmer // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 8(I2). – P. 1175-1178.
414. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding [Guideline ASGE] / J.H. Hwang, D.A. Fisher, T. Ben-Menachem [et al.] // *Gastrointestinal. Endoscopy.* – 2012. – Vol. 75 (6). – P. 1132-1138.
415. The tissue effect of argon plasma coagulation on esophageal and gastric mucosa / J.P. Watson, M.K. Bennett, S.M. Griffin, K. Mattcwson // *Gastrointest. Endosc.* – 2000. – Vol. 52. – P. 342-345.
416. Timing of rebleeding in high-risk peptic ulcer bleeding after successful hemostasis: a systematic review / S. El Ouali, A. Barkun, M. Martel, D. Maggio // *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 28(10). – P. 543-8.
417. Tsimmerman I. Gastroduodenal erosive and ulcerous lesions induced by non-steroidal antiinflammatory drugs / I. Tsimmerman // *Klin. Med.* – 2008. – Vol. 86, №2. – P. 8-14.
418. Turnage R. H., Sarosi G., Cryer B. et al. Evaluation and management of patients with recurrent peptic ulcer disease after acid-reducing operations: a systematic review// *J. Gastrointestinal Surg.* – 2003. – Jul.-Aug. – V. 7, № 5. – P. 606-626.
419. Tutar E. Endoscopic and Histopathologic Findings Associated with *Helicobacter pylori* infection in Very Young Children / E. Tutar, D. Ertem, E. Karaa // *Digestive Diseases and Sciences.* – 2009. – Vol. 54, №1. – P. 111-117.
420. Upper-gastrointestinal bleeding secondary to peptic ulcer disease: incidence and outcomes / S. Quan, A. Frolkis, K. Milne [et. al] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20(46). – P. 17568-77.
421. Upras M., Pehlivanoplu E. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer in eastern Turkish children: is it more common that known? // *Turk. J. Pediatr.* – 2011. – 53 (6). – P. 632-7.
422. Vandenplas Y. The diagnosis and treatment of peptic ulcer disease in children / Y. Vandenplas // *Ann. Med.* – 2008. – Vol. 25(4). – P. 323-328.

423. Vara D. Recurrent abdominal pain in children: evidence from a population-based study that social and familial factors play a major role but not *Helicobacter pylori* infection / D.Vara, A. D. Puera // American J. of Medicine. – 2012. – №100. – P. 3456-3459.
424. Vargo J.J. Clinical applications of the argon plasma coagulator / J.J. Vargo // Gastrointest. Endosc. – 2004. – Vol. 59(1). – P. 81-8.
425. Vergara M. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high risk bleeding ulcers / M. Vergara, X. Calvet, J.P. Gisbert // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – CD005584.
426. Wallace J.L. Secretagogue-specific effects of interleukin-1 on gastric acid secretion / J.L. Wallace, M. Cucala, K. Mugridge // Am. J. Physiol. – 2011. – Vol. 261. – P. 559-564.
427. Wang Andrew Y. The Prevalence and Incidence of *Helicobacter pylori* – Associated Peptic Ulcer Disease and Upper Gastrointestinal Bleeding Throughout the World / Andrew Y. Wang, David A. Peura // *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. – 2011. – Vol. 21, Issue 4. – P. 613-635.
428. Watson J.P. The tissue effect of argon plasma coagulation on esophageal and gastric mucosae / J.P. Watson, M.K. Bennet, S.M. Griffi // Gastrointest. Endosc. – 2004. – Vol. 52. – P. 342-345.
429. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects: (59<sup>th</sup> WMA General Assembly, Seoul, October, 2008) [Электронный ресурс] / World Medical Assotiation. – 2008. – 7 с. – Режим доступа: [www.wma.net/en/30/publication/10policies/b3/index.html](http://www.wma.net/en/30/publication/10policies/b3/index.html).
430. Wong S. H. Management of Patients with Rebleeding / S.H. Wong, J.J. Sung // Gastrointest Endosc Clin N Am. – 2015. – Vol. 25(3). – P. 569-81.
431. Wu W. Recent insights into antibiotic resisttance in *Helicobacter pylori* eradication / W. Wu, Y. Yang, G. Sun // Gastroenterol. Res. Pract. – 2012. – Vol. 20. – P. 723.

432. Yamaoka Y. Relation between clinical presentation, *Helicobacter pylori* density, interleukin 1 $\beta$  and -8 production and cagA status / Y. Yamaoka, T. Kodama, M. Kita // Gut. – 2009. – Vol. 45. – P. 804-11.
433. Yoshida S. Peptic ulcer in neurologically impaired children / S. Yoshida, T. Kamiyama, M. Nio // No To Hattatsu. – 2010. – №35(3). – P. 211-214.
434. Zaira D. Noninvasive antigen – based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication: European multicenter study / D. Zaira, P. Malfertheiner, F. Megraud // Am. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 31, №95. – P. 925-929.
435. Zevit N. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Israeli children / N. Zevit, I. Levy, H. Shmueli // J. of Gastroenterology. – 2010. – Vol. 45, №5. – P. 550-555.
436. Zoces J. Epidemiologic and clinical aspects of *Helicobacter pylori* infection in children / J. Zoces // Rev. Gastroenterol. Mex. – 2012. – Vol. 65, №4. – P. 13-19.
437. Zunatas K. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection / K. Zunatas, G. Fantry // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 33, № 15. – P. 66-71.
438. Zurtena D. Blood, urine, stool, money, and *Helicobacter pylori* / D. Zurtena, N. Vakil // Gut. – 2006. – Vol. 22, №48. – P. 287-289.



Діагностична констеляційна таблиця виникнення шлунково-кишкової  
кровотечі у хворих на виразкову хворобу дітей

<b>ОЗНАКА</b>	<b>ДК</b>	<b>I</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Сприятливий соціальний анамнез	-7,5	109,1
Умовно-сприятливий соціальний анамнез	1,3	14,5
Несприятливий соціальний анамнез	4,0	14,9
Сприятливий біологічний анамнез	-6,3	107,1
Умовно-сприятливий біологічний анамнез	1,8	25,7
Несприятливий біологічний анамнез	3,2	3,5
Сімейна обтяженість щодо захворювань шлунково-кишкового тракту		
- (+)	1,4	18,3
- (-)	-7,1	92,3
Сімейна обтяженість по виразковій хворобі		
- (+)	3,1	55,7
- (-)	-3,3	58,6
Сімейна обтяженість по виразковим кровотечам		
- (+)	6,4	77,4
- (-)	-1,3	15,7
Сімейна обтяженість щодо захворювань шлунково-кишкового тракту		
- за родоводом батька	-2,2	13,4
- за родоводом матері	-1,0	5,5
- за обома родами	4,6	56,0
Сімейна обтяженість по виразковій хворобі		
- за родоводом батька	-3,0	27,4
- за родоводом матері	-0,5	1,7

- за обома родоводами	4,8	58,1
Сприятливий генеалогічний анамнез	-7,1	92,3
Умовно-сприятливий генеалогічний анамнез	0,1	0,1
Несприятливий генеалогічний анамнез	2,3	29,0
Генеалогічний індекс		
- середній	-2,3	17,8
- високий	2,4	40,0
Вік < 12 років	-0,4	0,3
Вік > 12 років	0,1	0,1
Стать		
- жіноча	-0,9	3,5
- чоловіча	0,6	2,3
Тривалість захворювання		
- до року	-1,4	7,2
- 1-3 роки	1,3	11,4
- більше 3 років	-2,6	8,8
Інтенсивність больового синдрому		
- слабкий біль	-4,8	33,0
- помірний біль	-2,8	45,8
- сильний біль	6,9	159,9
Характер больового синдрому		
- ниючий біль	-4,9	138,3
- нападopodobний біль	6,9	169,6
Нудота		
- (+)	1,9	23,9
- (-)	-2,5	30,5
Блювота		
- (+)	5,1	104,4
- (-)	-3,0	62,6

Запаморочення		
- (+)	4,1	42,0
- (-)	-1,1	11,8
«Шум у вухах»		
- (+)	6,1	43,8
- (-)	-0,7	5,1
«Миготіння мурашок перед очима»		
- (+)	8,3	84,0
- (-)	-1,0	10,3
Раптова загальна слабкість		
- (+)	6,6	54,9
- (-)	-0,8	7,0
Емоційна лабільність		
- (+)	1,8	17,7
- (-)	-1,6	16,3
Блідість шкірних покривів		
- (+)	5,5	127,6
- (-)	-3,6	84,4
Частота серцевих скорочень		
- вікова норма	-1,9	32,1
- тахікардія	9,2	67,7
- брадікардія	7,6	71,6
АТ		
- вікова норма	-0,8	6,3
- гіпотонія	3,9	29,3
- гіпертонія	0,1	0,0
Виразка шлунка	5,1	29,9
Виразка ДПК		
- цибулина ДПК	-0,9	8,3

- передня стінка цибулини ДПК	-2,1	30,5
- задня стінка цибулини ДПК	3,1	40,1
- постбульбарний відділ	7,9	20,6
Поєднана локалізація виразки	3,2	1,8
Кількість виразкових дефектів		
- поодинокі	-0,8	6,1
- множинні	3,5	26,3
Розміри виразки		
- малий	-2,1	21,6
- середній	1,5	13,8
- великий	6,2	10,0
Активність запалення		
- I ступінь	-2,5	24,2
- II ступінь	0,3	0,6
- III ступінь	4,5	33,4
Дуоденогастральний рефлюкс		
- (+)	2,3	19,0
- (-)	-0,1	8,5
Кислотопродукувальна функція		
- Гіперацидність	1,0	7,4
- Нормоацидність	-3,7	31,1
- Гіпоацидність	0,7	0,41
<i>C</i> алель гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ	-1,0	7,3
<i>T</i> алель гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ	2,3	17,4
<i>CC</i> генотип гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ	-0,9	6,2
<i>CT</i> генотип гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ	-1,1	2,1
<i>TT</i> генотип гена ІЛ-1 $\beta$ -511СТ	3,5	29,8
<i>P2</i> алель гена ІЛ-1РА	4,2	83,3
<i>P4</i> алель гена ІЛ-1РА	-3,2	62,2

<i>P2/P2</i> генотип гена ІЛ-1РА	6,5	127,1
<i>P2/P4</i> генотип гена ІЛ-1РА	0,5	0,7
<i>P24/P4</i> генотип гена ІЛ-1РА	-4,6	88,7
Висока концентрація ІЛ-1 $\beta$ при поступленні	1,3	34,2
Висока концентрація ІЛ-8 при поступленні	1,7	42,9
Низька концентрації ІЛ-4 при поступленні	1,8	28,7
Низька концентрації ІЛ-1РА при поступленні	1,7	33,8
Висока концентрації мНО при поступленні	2,1	51,6
Низький рівень тромбоцитів	2,2	32,1
Подовжений ЧР	2,6	44,7
Подовжений АЧР	2,8	59,9
Подовжений ПЧ	3,9	87,5
Знижений ПІ	1,9	41,4
Знижений рівень фібриногену А	1,3	22,6
Наявність <i>H. pylori</i>	0,1	0,2
Відсутність <i>H. pylori</i>	-1,0	1,3
Ступінь засівання <i>H. pylori</i>		
- Низький	-3,1	27,4
- Середній	-1,5	11,2
- Високий	5,2	85,5
Титр антитіл до CagA гена <i>H. pylori</i>		
- Середній	-3,5	28,0
- Високий	8,6	108,8
Антисекреторна терапія		
- Інгібітори протонної помпи	0,5	0,8
- H <sub>2</sub> -гістаміноблокатори	1,4	22,9