

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

**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

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Вінниця – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Буковинський державний медичний університет».

**Науковий консультант:** доктор медичних наук, професор  
**Кукуруза Юрій Петрович,**  
Вінницький національний медичний університет імені  
М.І. Пирогова МОЗ України, професор кафедри дитячої хірургії

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, доцент  
**Ксьонз Ігор Володимирович,**  
Вищий державний навчальний заклад України «Українська  
медична стоматологічна академія» (м. Полтава), завідувач  
кафедри дитячої хірургії з травматологією та ортопедією;

доктор медичних наук, професор  
**Притула Василь Петрович,**  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця  
МОЗ України (м. Київ), професор кафедри дитячої хірургії;

доктор медичних наук, професор  
**Дігтяр Валерій Андрійович,**  
Державний заклад «Дніпропетровська медична академія  
МОЗ України» (м. Дніпропетровськ), завідувач кафедри дитячої  
хірургії.

Захист дисертації відбудеться «\_\_\_»\_\_\_\_\_2016 р. о \_\_\_годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України (м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «\_\_\_»\_\_\_\_\_2016 р.

**Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
д.мед.н., професор**

**С.Д. Хімич**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**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 (Ю.В. Белоусов, 2012; П.Г. Кондратенко, 2014; L. Spitz, 2010; Y. Wang Andrew, 2011). За статистичними даними у дитячому віці ускладнення захворювання спостерігаються у 10 % хворих, перше місце з яких посідають шлунково-кишкові кровотечі (ШКК) (Л.К. Пархоменко, 2006; Р.Г. Дорофейчук, 2012). Частота кровотеч при ВХ за даними різних авторів становить від 5 до 20 % (Т.С. Оганесян, 2007; В.О. Шапринський, 2009; А.В. Снісар, 2009; В.Ю. Караева, 2013; J.Y. Lau, 2011; M. Upras, 2011; K. Brown, 2012).

До сих пір існуючі методи профілактики та лікування хворих із виразковими ШКК не приносять бажаного результату. Виникнення та рецидив кровотеч є основною причиною, яка вимагає пошуку нових шляхів вирішення даної проблеми (А.Н. Долгий, 2009; Л.Я. Ковальчук, 2014; S. El Ouali, 2014). 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 (О.М. Горбатюк, 2006; S. Suerbaum, 2008).

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 (О.Ю. Боженів, 2008; S.A. Pazylova, 2009; P. Sullivan, 2010).

Однак, при цьому недостатньо висвітлена роль цитокінової регуляції кровообігу, ступінь її впливу на мікроциркуляцію в ділянці виразки, механізмів шлункової секреції, процесів репарації (С.А. Кетлинський, 2008; М.М. Золотов, 2013; M. Naghazali, 2011; J.L. Wallace, 2011). Тому, надзвичайно актуальним є вивчення механізмів дії цитокінів – медіаторів запалення, які здатні викликати взаємодію імунних клітин та відіграють інтегральну роль у регуляції імунної відповіді (Г.Ф. Железнякова, 2009; Т.М. Царьков, 2012).

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 (В.О. Шапринський, 2004; А.В. Алекберзаде, 2004; И.В. Домарадский, 2009). Відомо, що координація їх впливу залежить від алельних варіантів генів цитокінів та їх рецепторів, що зумовлює характер перебігу захворювання (А.Ю. Громова, 2005; Р.А. Файзуллина, 2012). 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 (И.В. Маев, 2010; Е.С. Агеева, 2011; Т. Furuta, 2006; J.M. Kang, 2009).

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 (О.І. Іващук, 2006; Р.И. Смирнова, 2009; И.А. Фролов, 2011; Т.А. Видманова, 2013), а в дітей – поодинокі, що потребує проведення подальшого діагностичного пошуку (С.М. Ткач, 2013; D.R. Murray, 2011).

Однією зі складних та невирішених проблем ургентної абдомінальної 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 %, (В.Ю. Караева, 2012; K. Brown, 2012; J.Y. Lau, 2011; S.V. Laursen, 2014).

Одним із напрямків покращення лікування виразкових кровотеч є вдосконалення методів неоперативного (ендоскопічного та медикаментозного) гемостазу та прогнозування ризику рецидиву кровотечі (П.Д. Фомін, 2002; А.В. Ефанов, 2013; Л.Я. Ковальчук, 2014). Останнім часом розроблені та постійно удосконалюються рекомендації щодо діагностики, лікування та спостереження за хворими з виразковими ШКК у дорослих (В.И. Мидленко, 2005; В.П. Сажин, 2011; А.М. Машкин, 2012), проте в дітей подібні рекомендації відсутні, оскільки викликають багато дискусій у зв'язку з особливостями дитячого організму (Н.В. Павленко, 2007; А.В. Котовский, 2008).

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 (Е.Н. Шепетько, 2013; В.В. Петрушенко, 2014; A. Karaman, 2011).

Попри різноманіття 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 (В.В. Добряков, 2006; А.И. Брегель, 2012; Л.Я. Ковальчук, 2014; Н.М. Wang, 2015). Натомість, є лише поодинокі дані щодо ефективності застосування АПК в комплексному лікуванні кровотеч різного генезу в дитячому віці (K. Khan, 2003; E. Ferri, 2011). Однак, що стосується віддалених результатів лікування хворих на ВХ (зростання тривалості ремісії, скорочення частоти рецидивів захворювання), то на сьогоднішній день інформації ще недостатньо (Е.Д. Фёдоров, 2008; В.А. Ступин, 2012).

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) ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». 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 в дітей, хворих на виразкову хворобу, неускладнену та ускладнену шлунково-кишковою кровотечею.
4. Дослідити стан системи гемостазу, вміст інтерлейкінів та метаболітів монооксиду нітрогену в 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 в 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 в дітей (ускладнена шлунково-кишковою кровотечею та неускладнена).

*Предмет дослідження:* епідеміологія ускладненої та неускладненої ВХ,

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, клінічний, інструментальний, біохімічний, імуноферментний, молекулярно-генетичний, статистичний.

**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 ендоскопічного 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 в 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, безпечність та визначені покази до застосування АПК в якості ендоскопічного гемостазу в комплексному лікуванні ускладненої кровотечею ВХ дозволяють використовувати її в дитячій хірургічній практиці з метою не лише зупинки кровотечі, але й профілактики її виникнення в 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 в здоровій дитини та рецидиву кровотечі на основі проведених клінічно-параклінічних досліджень із урахуванням провідних анамнестичних, клінічно-лабораторних, генетичних, ендоскопічних і лікувальних маркерів та обґрунтовані прогностичний, діагностично-лікувальний алгоритми та покроковий маршрут пацієнта, які зменшать час на верифікацію ШКК, а також дозволять із легкістю 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 у дитячій абдомінальній хірургії та при створенні протоколу надання медико-санітарної допомоги дітям з виразковими кровотечами.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати роботи впроваджені в клінічну практику дитячих лікувально-профілактичних установ дев'яти областей України (Чернівецька, Вінницька, Рівненська, Тернопільська, Івано-Франківська, Харківська, Хмельницька, Черкаська, Сумська).

Матеріал дисертаційної роботи використовується 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.

За матеріалами роботи видані та впроваджені в практику методичні рекомендації («Перспективні методи ендоскопічного гемостазу шлунково-кишкових кровотеч при виразковій хворобі в дітей», №92.15/232.15, 2015); 1 нововведення внесено до Державного реєстру галузевих нововведень («Удосконалення лікування виразкової хвороби у дітей», №405/1/14); отримано 2 патенти України на корисну модель.

**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 впровадження в практику охорони здоров'я.

**Апробація результатів роботи.** Матеріали роботи доповідались на: VI науково-практичній 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); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальные проблемы медицинской реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины» (Самарканд, 2014); XIII Російському Конгресі «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 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); 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, рекомендованих МОН України, 5 – за кордоном, та 18 тез у матеріалах конгресів,



симпозіумів, конференцій. Видано 1 методичні рекомендації (у співавт.). Отримано 2 деклараційних патенти на корисну модель, 1 нововведення внесено до Державного реєстру галузевих нововведень.

**Структура та обсяг дисертації.** Робота побудована традиційно, викладена на 333 сторінках тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (224 – кирилицею та 214 – латиницею, що займає 47 сторінок), 1 додатку. Отримані результати досліджень ілюстровано 48 таблицями та 82 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал та методи дослідження.** Обстежено 217 дітей віком від 7 до 18 років: 147 хворих на ВХ, які знаходились на лікуванні в хірургічному та гастроентерологічних відділеннях дитячих лікарень м. Чернівці (основна група), з них 99 осіб (56 (56,6 %) хлопчиків та 43 (43,4 %) дівчинки) – перша клінічна підгрупа (Iк), хворі на неускладнену ВХ, і 48 осіб (31 (64,6 %) хлопчик та 17 (35,4 %) дівчаток) – друга клінічна підгрупа (IIк), хворі на ускладнену кровотечею ВХ, та 70 (37 (52,9 %) хлопчиків та 33 (47,1 %) дівчинки) практично здорових дітей відповідного віку (група порівняння).

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, шляхом ретроспективного аналізу медичних карт стаціонарних хворих дітей впродовж 2003-2012 рр. (всього 3468, з яких 97 відібрано для поглибленого аналізу) та аналізу даних офіційної медичної статистики (щорічні статистичні медичні збірники «Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні» за 2003-2014 рр.).

*Другий етап* - проспективне дослідження. Діагноз, класифікацію і менеджмент ВХ проводили відповідно до протоколу надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія» (наказ МОЗ України № 59 від 29.01.2013 року), класифікацію ШКК - згідно протоколу надання медичної допомоги хворим із гострою ШКК (наказ МОЗ України №297 від 02.04.2010 року). Всім дітям проводили комплексну оцінку стану здоров'я на основі вивчення генеалогічного, біологічного, соціального анамнезів та клінічно-параклінічного обстеження. Останнє включало вивчення особливостей клінічного перебігу неускладненої та ускладненої ШКК ВХ (бальна оцінка вираженості ознак захворювання (Е.А. Корниенко, 1999)), оцінку загально-клінічних досліджень, показників коагулограми (рівень тромбоцитів, гематокрит (Ht), протромбіновий час (ПЧ), протромбіновий індекс (ПІ), час рекальцифікації (ЧР), активований час рекальцифікації (АЧР), рівень фібриногену), концентрації мНО в крові (Голіков П.П., 2004), ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-8, ІЛ-4, ІЛ-1РА (імуноферментний аналіз з використанням діагностичних тест-систем ЗАТ «Вектор БЕСТ», Російська

Федерація, за допомогою імуноферментного аналізатора Stat-Fax-303 (США)), результатів ендоскопічного дослідження СО шлунка та ДПК (за допомогою фіброгастроскопів «Pentax FG – 24P» та «Fuginon FG-12P» відповідно до «Сіднейської системи» (1990) із урахуванням особливостей проведення цього дослідження в дітей (С.Я. Долецький, 1984) і макроскопічним визначенням розмірів виразки (малі – у ДПК до 0,3 см, у шлунку – до 0,5 см; середні – у ДПК – 0,3-0,5 см, у шлунку – 0,5-1,0 см; великі – у ДПК – 0,6-1,0 см, у шлунку – 1,1-3,0 см) та ступеня активності запального процесу (П.Я. Григор'єв та співавт., 1985); у випадку підозри на ШКК - визначення джерела кровотечі, його локалізацію та розміри; кількість крові та її характер, активність кровотечі (J. Forrest, 1974)).

Дослідження секреторної та кислотопродукувальної функцій шлунка проводили шляхом внутрішньошлункової рН-метрії (Чорнобровий В.М., 1990 р.).

Ідентифікація *H. pylori* проводилася декількома методами: проведення щиткової біопсії («Сіднейсько-Х'юстонська система», 1996) з приготуванням мазків-матричок для цитоскопічного дослідження з визначенням *H. pylori* і ступеня його засівання методом Л.І. Аруїна (1998); твердофазного імуноферментного аналізу за загальноприйнятою методикою з використанням діагностичної тест-системи «ХелікоБест-антитіла» (набір реактивів ЗАТ «Вектор БЕСТ», Російська Федерація) з визначенням антитіл до антигену CagA *H. pylori* у сироватці крові.

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. 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 (Німеччина).

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. ПЛР проводили з використанням ампліфікатора РТС-100 (MJ Research Inc, США) за відповідною програмою. Аналіз результатів ПЛР проводили методом електрофорезу у 2 % агарозному гелі, який забарвлювали етидієм бромідом та фотографували в ультрафіолетовому світлі на установці GelDoc 2000 (BioRad, США).

Продукти ПЛР для ІЛ-1 $\beta$ -511СТ обробляли рестриктазою AvaI. За відсутності заміни нуклеотидів детектувались два фрагменти, при мутації продукт ампліфікації залишався цілим, у гетерозиготних осіб – визначалися три фрагменти ДНК. Розрахунки очікуваних довжин ампліфікатів та рестриктних фрагментів ДНК проводили за допомогою пакету програм комп'ютерної обробки даних DNASTAR із використанням послідовності генів ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-1РА, яка наявна у базі даних Genbank.

Всім пацієнтам проведено комплексне лікування ВХ, що включало медикаментозну терапію та/або ендоскопічний гемостаз. Останній виконували з використанням наступних методів: зрошення гемостатичними препаратами (інгібітори фібринолізу), електрокоагуляції (ЕК) та АПК (електрохірургічний апарат «EMED ES 350 argon», Польща).

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 у 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 ступенем кровотечі та стабілізацією гемостазу проводили на основі клінічно-лабораторних (редукція основних ознак кровотечі, гемодинамічні показники – загальний аналіз крові, коагулограма) та даних ендоскопічного моніторингу (через 4, 12, 24 години, на 3, 7 та 28 добу).

Залежно від лікувальних заходів діти з виразковою кровотечею були розподілені на чотири лікувальні підгрупи: 1л (15 дітей) – хворі, які отримували 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.

В якості антигелікобактерної терапії використовували оптимальну для регіону схему: препарат вісмуту (4-8 мг/кг/добу) + ніфурател (15 мг/кг/добу) + амоксицилін (25 мг/кг/добу) протягом 7-10 діб. 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. У якості антисекреторних засобів використовували Н<sub>2</sub>-гістаміноблокатор фамотидин («Квамател») у дозі 1-2 мг/кг/добу (7 осіб); інгібітор протонної помпи (пантопразол/езомепразол) у дозі 0,5-0,8 мг/кг/добу, але не більше 40 мг/добу(8 осіб).

Порівняльну оцінку ефективності різних методів лікування проводили на основі результатів досягнення стабільного гемостазу, виникнення 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 до, через 6 місяців та через рік після лікування за допомогою опитувальника SF-36, адаптованого для дітей, та індекса якості життя до та через рік після проведеного лікування.

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 прогностичного та диференційного діагностично-лікувального алгоритмів і покровокового маршруту пацієнта з метою вибору найбільш оптимальної лікувально-профілактичної тактики.

Робота проведена з урахуванням положень GCP ICH та Хельсінської декларації щодо біомедичних досліджень, у яких людина виступає об'єктом та наступних її переглядів (Сеул-2008), 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 при ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет (протокол № 9 від 17.06.2015 р.). Це передбачало дотримання концепції інформованої згоди, урахування переваг користі над ризиком шкоди, принцип конфіденційності та поваги до особистості дитини як особи, що нездатна до самозахисту, та інших етичних принципів стосовно дітей, які виступають об'єктом дослідження.

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. Використані статистичні модулі «Основи статистики», «Кореляційний аналіз», «Факторний аналіз», а також методи біостатистики та клінічної епідеміології. Вірогідність відмінностей між абсолютними величинами визначалася за критерієм  $t$  за Ст'юдентом, 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 багатфакторний кореляційний аналіз, а для створення констеляційної таблиці – констеляційний підхід із урахуванням їх діагностичних коефіцієнтів та інформаційної цінності. 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) ризику та відношення шансів події (ВШ) із визначенням їх довірчих інтервалів (95 % ДІ). Ефективність проведеного лікування оцінювали з

урахуванням зниження відносного ризику (ЗВР) небажаної події з урахуванням мінімального числа хворих, яких необхідно пролікувати (ЧХНП) для отримання одного позитивного результату. Оцінка діагностичної цінності тестів, показників ризику подій та ефективності лікування хворих здійснювалася з позицій клінічної епідеміології.

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** Встановлено, що в середньому показник поширеності ВХ серед дітей Чернівецької області у 1,6 рази нижчий за всеукраїнський (відповідно 0,52 ‰ та 0,83 ‰). Динамічний аналіз показника впродовж 2003-20012 рр. виявив тенденцію до поступового зниження поширеності ВХ по Україні, попри це у Чернівецькій області за даний період виявлено поступове підвищення показника до 2008 року з подальшою його стабілізацією в межах 0,60-0,63 ‰.

Зареєстровано циклічний характер захворюваності на ВХ серед дитячого населення: 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.

Серед дитячого населення Чернівецької області спостерігається коливання показників ускладнень ВХ з вірогідним переважанням та зростанням за останні 3 роки кровотеч (з 0,1 до 0,4 %,  $p < 0,05$ ) на тлі зниження частоти перфорацій (з 0,2 до 0,1 %,  $p > 0,05$ ) з найнижчими показниками серед дітей районів області, які найбільш віддалені від обласного центру (Вижницький, Путильський).

У дітей із ШКК вірогідно частіше діагностовано несприятливий та умовно-сприятливий соціальний та біологічний анамнези, найбільш значущими компонентами яких є шкідливі звички батьків ( $\phi = 0,179$ ), несприятливий сімейний клімат ( $\phi = 0,182$ ), вживання шкідливих продуктів харчування ( $\phi = 0,239$ ), порушення функціонування системи «мати-дитина» ( $\phi = 0,198$ ), кишкові інфекції ( $\phi = 0,391$ ) та полідефіцитна анемія ( $\phi = 0,258$ ) в анамнезі.

Індекс соціального анамнезу в дітей основної групи в середньому становив  $(0,49 \pm 0,29)$  ум. од., у здорових осіб –  $(0,28 \pm 0,21)$  ум. од. ( $p < 0,01$ ) та був вірогідно вищим у Ік підгрупі –  $(0,57 \pm 0,28)$  ум. од. порівняно із показником у Ік підгрупі  $(0,42 \pm 0,29)$  ум. од. ( $p < 0,05$ ).

Індекс біологічного анамнезу в хворих на ВХ дітей у 2,18 рази вищий за такий у здорових  $((0,48 \pm 0,28)$  проти  $(0,22 \pm 0,18)$  ум. од.  $p < 0,05$ ) та у 1,4 рази в пацієнтів Ік підгрупи, порівняно з хворими Ік підгрупи  $((0,56 \pm 0,26)$  проти  $(0,40 \pm 0,30)$  ум. од.,  $p < 0,05$ ).

Результати генеалогічного аналізу підтвердили концепцію «сумації генів» у мультифакторних захворюваннях із полігенним типом успадкування, до яких належить і ВХ. Майже в двічі частіше в дітей із ШКК діагностували несприятливий генеалогічний анамнез (60,4 % проти 35,4 %,  $\phi = 0,237$ ,  $p < 0,05$ ) з високим генеалогічним індексом щодо захворювань ШКТ в цілому та ВХ. Останній (за оцінкою діагностичної цінності) можна враховувати в якості прогностичного тесту, за наявності якого ризик виникнення кровотечі зростає у 4,46 рази (95 % ДІ: 1,35-15,27).

Аналіз структури ВХ в цілому показав, що в  $(89,8 \pm 2,5)$  % випадків діагностовано ВХДПК, що майже в 10 разів частіше, ніж ВХШ, яку верифіковано в  $(8,8 \pm 2,3)$  % хворих ( $t=23,65$ ,  $p<0,01$ ) зі збереженням виявленої тенденції в клінічних підгрупах. Попри високу частоту ВХДПК в обох клінічних підгрупах, порівняльний аналіз виявив вірогідно вищу частоту ВХ шлунка в дітей Ік підгрупи, ніж у пацієнтів Ік підгрупи ( $t=2,0$ ,  $p<0,05$ ).

Середній вік виникнення захворювання в Ік підгрупі становив  $(13,2 \pm 2,6)$  років, у Ік підгрупі -  $(14,9 \pm 2,1)$  років ( $p>0,05$ ). ВХ ДПК виникала в більш ранньому віці, ніж ВХШ (середній вік виникнення -  $(12,2 \pm 2,3)$  та  $(14,8 \pm 2,6)$  роки), що пояснює вищий відсоток уражень шлунка у Ік підгрупі, порівняно з Ік підгрупою та збігається з даними літератури, що з віком, попри переважання уражень ДПК, спостерігається поступове зростання частоти виразок шлунка.

Аналіз гендерних особливостей у частоті та класифікації ВХ показав переважання в 1,4 рази захворювання в хлопчиків ( $t=3,20$ ,  $p<0,05$ ) за рахунок хворих із виразковою ШКК, серед яких хлопці хворіли в 1,8 рази частіше (ВШ=3,33, 95% ДІ 1,33-8,41,  $p<0,05$ ).

У переважної більшості дітей основної групи діагностовано *H. pylori*-асоційовану ВХ (87,8 %) зі збереженням тенденції в обох клінічних підгрупах.

Основний клінічний симптомокомплекс ВХ в дітей включав больовий, диспепсичний та астеновегетативний синдроми, вірогідної різниці в частоті яких між клінічними підгрупами не встановлено: 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.

Відзначено, що вірогідно частіше в дітей обох клінічних підгруп біль локалізувався в епігастральній ділянці, інтенсивність якого вища в дітей із виразковими кровотечами ( $p<0,01$ ). Аналіз діагностичної цінності відмінних ознак больового синдрому дозволив виділити сильний за інтенсивністю (ВШ=13,68, 95 % ДІ: 5,26-36,48) та нападopodobний (ВШ=11,26, 95 % ДІ: 4,43-29,19) біль як епідеміологічно значущі прогностичні тести щодо ймовірності виразкової ШКК.

Диспепсичний синдром характеризувався різноманітністю ознак. Однак, такі симптоми як нудота ( $t=2,88$ ,  $p<0,05$ ; ВШ=2,77 (95 % ДІ: 1,25-6,20)) та блювота ( $t=5,0$ ,  $p<0,01$ ; ВШ=6,50 (95 % ДІ: 2,77-15,47)) діагностувались при виразковій ШКК в дітей вірогідно частіше. Причому, лише в дітей цієї підгрупи відзначали блювоту за типом «кавової гущі» (27,7 %) та дьогтеподібні випорожнення (17,0 %).

Попри спільність ознак астеновегетативного синдрому в клінічних підгрупах хворих, більш виразнішими вони були в дітей із ШКК. Крім того, в 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 (95 %

ДІ: 5,46-33,10); 4,76 (95 % ДІ: 1,34-16,89); 8,54 (95 % ДІ: 2,20-33,06); 5,52 (95 % ДІ: 1,59-19,19); 2,43 (95 % ДІ: 1,14-5,18)).

Вірогідно частіше в дітей Ік підгрупи, порівняно з хворими Ік підгрупи, діагностовано ознаки постгеморагічної анемії різного ступеня тяжкості: відзначено нижчі середні значення еритроцитів ((3,02±0,09) Т/л проти (3,84±0,06) Т/л,  $p<0,05$ ), гемоглобіну ((98,31±2,19) г/л проти (119,48±2,59) г/л,  $p<0,05$ ) та кольорового показника ((0,80±0,005) ум. од. проти (0,91±0,006) ум. од.,  $p<0,05$ ). При цьому вірогідних змін із боку лейкограми в підгрупах порівняння нами не встановлено ( $p>0,05$ ). Збереження виявлених порушень у процесі спостереження за хворими, або зниження показників 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)).

Ендоскопічне дослідження показало, що в підгрупі дітей із виразковою ШКК вірогідно частіше діагностовано поодинокі виразки (72,9 %) середнього розміру (60,4 %) з локалізацією по задній стінці цибулини ДПК (55,6 %), II-III ступінь активності запалення (75,0 %) та високий ступінь засівання гелікобактером (46,5 %). При ендоскопічній об'єктивізації кровотечі у переважній більшості хворих Ік підгрупи діагностовано нестабільний гемостаз. Причому, в 33,3 % дітей із ФШ відзначали клінічні ознаки кровотечі в анамнезі, оскільки більшість із них звернулася за медичною допомогою через 2-3 доби після появи клінічних проявів захворювання.

Майже в третини хворих діагностовано ДГР із вірогідним переважанням у дітей із ШКК ( $t=1,99$ ,  $p<0,05$ ).

Проаналізовано кислотопродукувальну функцію шлунка в 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 в хворих на ВХ дітей підвищує шанс виникнення ШКК у 2,17 (95 % ДІ: 0,97-4,87) рази.

У більшості дітей обох підгруп діагностовано *H. pylori*, однак вірогідно вища частота високого ступеня засівання СО гелікобактером зареєстрована в пацієнтів Ік підгрупи ( $\phi=0,355$ ,  $p<0,01$ ). Показники сумарного титру антитіл до антигену CagA *H. pylori* в 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 маркеру, 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.

Встановлені кореляційні зв'язки в 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* ( $r = 0,46$ ,  $p<0,05$ ).

Проведено динамічну оцінку гемостатичних показників крові в дітей із виразковою ШКК. У останніх, порівняно з хворими на неускладнену ВХ, виявлено зміни показників коагулограми: відзначено вірогідне подовження ЧР,

АЧР, ПЧ при зниженні рівня тромбоцитів, ПІ, фібриногену А та гематокриту (табл. 1). При цьому вірогідно суттєвіші зрушення відбуваються при активній кровотечі та тяжкій крововтраті ( $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ).

Таблиця 1

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

Показник	Нормативні значення	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*
Гематокрит	36-48	37,3±0,5	34,2±0,3*

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

Подальше динамічне спостереження на 3 та 7 доби постгеморагічного періоду показало відновлення показників (рівень тромбоцитів становив відповідно (169,1±9,4) та (246,3±7,6) г/л; ПЧ – (20,5±0,6) та (18,4±0,3) сек; ПІ – (82,9±2,8) та (92,4±2,9) %; ЧР – (105,2±4,1) та (81,6±3,5) сек; АЧР – (72,8±4,7) та (63,6±3,8) сек; фібриногену А – (2,6±0,1) та (3,4±0,2) г/л; гематокриту – (33,6±0,4) та (37,9±0,3)).

Проспективне дослідження концентрації інтерлейкінів проведено у 119 дітей основної групи та 70 осіб групи порівняння (табл. 2).

Таблиця 2

**Концентрація інтерлейкінів у сироватці крові дітей груп порівняння (M ± m)**

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

Примітка. Вірогідно щодо показників у групі порівняння (\* -  $p<0,05$ ; # -  $p<0,01$ ).

У переважної більшості хворих виявлено вірогідне підвищення рівня про- та протизапальних інтерлейкінів із вираженим дисбалансом показників у дітей із ШКК (табл. 3). Так, попри вірогідно вищі значення в останніх прозапальних



інтерлейкінів відзначено дещо нижчі показники протизапальних, порівняно з такими в дітей із неускладненою ВХ.

Таблиця 3

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

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

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

Встановлені прямі кореляційні зв'язки між концентрацією інтерлейкінів у сироватці крові дітей, хворих на ВХ, та: гелікобактерною інфекцією (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 -  $r=0,42$ ,  $p < 0,05$ ); розміром 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 -  $r=0,52$ ,  $p < 0,05$ ); активністю запалення (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 -  $r=0,42$ ,  $p < 0,05$ ) та зворотні – з тривалістю анамнезу захворювання (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 -  $r=-0,48$ ,  $p < 0,05$ ; Ік 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 Ік підгрупи ще й з активністю кровотечі (ІЛ-1 $\beta$  -  $r=0,57$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-8 -  $r=0,59$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-4 -  $r=-0,46$ ,  $p < 0,05$ ; ІЛ-1РА -  $r=-0,43$ ,  $p < 0,05$ ); із кількістю рецидивів ШКК (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 -  $r=-0,44$ ,  $p < 0,05$ ); з тяжкістю 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 -  $r=0,52$ ,  $p < 0,05$ ).

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 майже в двічі вищі значення у хворих на ВХ дітей ((18,26 $\pm$ 0,15) мкмоль/л,  $p < 0,05$ ). Причому в дітей із виразковою ШКК концентрація мНО була вірогідно вищою за таку в дітей, хворих на неускладнену ВХ ((22,70 $\pm$ 0,14) мкмоль/л проти (13,81 $\pm$ 0,16) мкмоль/л відповідно,  $p < 0,05$ ) з поступовим зниженням показника при кровотечі на 3-тю ((19,24 $\pm$ 0,12) мкмоль/л) та 7-му ((16,26 $\pm$ 0,13) мкмоль/л) добу в процесі лікування.

Встановлені прямі кореляційні зв'язки між концентрацією мНО у сироватці крові хворих на ВХ дітей та: ступенем активності запалення СО (Ік підгрупа –  $r=0,48$ ,  $p<0,05$ , Ік підгрупа –  $r=0,62$ ,  $p<0,01$ ); гіперацидністю (Ік підгрупа:  $r=0,52$ ,  $p<0,05$ , Ік підгрупа:  $r=0,64$ ,  $p<0,01$ ); наявністю ДГР (Ік підгрупа:  $r=0,43$ ,  $p<0,05$ , Ік підгрупа:  $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ); у дітей Ік підгрупи ще й з тяжкістю крововтрати ( $r=0,68$ ,  $p<0,01$ ); активністю кровотечі ( $r=0,86$ ,  $p<0,01$ ); зворотні – з розміром виразки ( $r=-0,67$ ,  $p<0,01$ ); кількістю рецидивів ( $r=-0,43$ ,  $p<0,05$ ). Слід зазначити, що тривале збереження високої концентрації мНО у сироватці крові хворих із ШКК підвищує ризик розвитку її рецидиву.

Вченими доведено, що різний ступінь активності регуляції інтерлейкінового балансу зумовлений генетичним поліморфізмом генів сімейства інтерлейкінів. У зв'язку з чим, нами було проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму генів інтерлейкінів із антагоністичною дією (ІЛ-1 $\beta$ -511СТ та ІЛ-1РА), які, за даними більшості досліджень, визначають характер змін у СО шлунка та ДПК при ВХ.

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;  $\chi^2=20,5$ ,  $p<0,0001$ ) та гомозиготним за нею генотипом ІЛ-1 $\beta$ -511СС (ВШ=5,44, 95 % ДІ: 2,88-10,26;  $\chi^2=36,8$ ,  $p<0,0001$ ), тоді як мутантна алель ІЛ-1 $\beta$ -511\*Т та гетерозиготний за нею генотип ІЛ-1 $\beta$ -511СТ можна розцінювати в якості протекторів. 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 Ік 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, 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;  $\chi^2=11,25$ ,  $p<0,01$ ), попри це, він у 1,79 рази менший за ризик 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;  $\chi^2=36,77$ ,  $p<0,001$ ).

Визначено, що наявність у дитини алелі Р4-ІЛ-1РА підвищує ризик реалізації захворювання у 2,14 рази (95 % ДІ: 1,39-3,29;  $\chi^2=13,47$ ,  $p<0,001$ ). При цьому, наявність алелі Р2-ІЛ-1РА можна розцінювати як діагностичну ознаку ймовірної ШКК в дітей, хворих на ВХ, яка підвищує ризик реалізації події у 5,54 (95 % ДІ: 3,16-9,75;  $\chi^2=43,6$ ;  $\chi^2=p<0,001$ ), та дебюту ВХ у здорових із кровотечі при ВШ=1,99 (95 % ДІ: 1,13-3,51;  $\chi^2=6,43$ ,  $p<0,05$ ), що дозволяє її розцінювати як предиктор виразкової ШКК у хворих та здорових осіб.

За наявності генотипу Р4Р4-ІЛ-1РА ризик виникнення захворювання зростає у 4,28 рази (95 % ДІ: 2,02-9,19;  $\chi^2=17,99$ ,  $p<0,0001$ ), це дозволяє його розцінювати як фактор реалізації події, тоді як генотип Р2Р4-ІЛ-1РА може виступати в якості

протекторного (ВШ=0,54, 95 % ДІ: 0,28-1,03;  $\chi^2=4,09$ ,  $p>0,05$ ), а наявність алелі *P2P2-IL-1RA* в дітей, хворих на ВХ, підвищує ризик виникнення кровотечі у 8,0 разів (95 % ДІ: 3,19-20,42;  $\chi^2=26,95$ ,  $p<0,0001$ ). Ризик реалізації виразкової ШКК у здорової дитини підвищується у 3,67 рази (95 % ДІ: 1,53-8,90;  $\chi^2=10,50$ ,  $p<0,001$ ) за наявності в неї гомозиготного з двома тандемними повторами генотипу гена *IL-1RA*.

Отже, вивчення ролі генетичної компоненти в реалізації ШКК у хворих на ВХ та дебюту ВХ з кровотечі в здорових осіб показало, що в першому випадку визначальними є наявність мутацій генів *IL-1 $\beta$ -511CT* та *IL-1RA* (це посилює продукцію інтерлейкінів, що сприяє з одного боку – розвитку виражених запальних змін, збереженню гіперацидності, а з іншого – підвищенню вазодилатації судин внаслідок стимуляції продукції *mNO*), тоді як у другому випадку – відсутність мутації гена *IL-1 $\beta$ -511CT* на тлі мутації гена *IL-1RA* (це призводить до збереження дисбалансу інтерлейкінів та відсутності адекватної відповіді на дію етіологічного фактору).

Виділено фенотип ВХ, ускладненої ШКК: захворювання, що характеризується гіперацидними виразками середнього розміру з переважною локалізацією по задній стінці цибулини ДПК, II-III ступенем активності запалення та високим ступенем засівання слизової оболонки *H. pylori*, наявністю мутацій генів *IL-1 $\beta$*  та *IL-1RA* на тлі вираженої клінічної симптоматики, дисбалансу показників гемостазу, про- та протизапальних інтерлейкінів, підвищеної продукції *mNO*.

Лікування включало два етапи: досягнення стабільного гемостазу та власне противиразкову терапію. Проаналізовано основні фактори, які б могли вплинути на ефективність гемостазу та вибір методу лікування: час госпіталізації пацієнта від появи клінічної симптоматики, ступінь активності кровотечі, локалізація джерела кровотечі, розмір виразки в дітей підгруп порівняння.

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 в часі госпіталізації дітей у 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 ( $p>0,05$ ). 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 у дітей *3л* та *4л* підгруп.

Порівняльний аналіз ефективності першого етапу лікування – досягнення гемостазу та профілактика раннього рецидиву кровотечі - виявив залежність від активності кровотечі та способу її зупинки.

Так, 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.

Первинний ендоскопічний гемостаз було досягнуто у 76,9 % дітей 2л підгрупи, у 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 підгрупи та лише у 4 (57,1 %) хворих 3л ( $p_{\phi} > 0,05$ ) і в 6 (46,1 %) пацієнтів 2л підгрупи ( $p_{\phi} < 0,05$ ).

Аналіз локалізації джерела кровотечі в дітей 1-3л підгруп, у яких не було досягнуто стійкого гемостазу, показав, що переважно це були місця, що відносяться до топографічно тяжкодоступних для проведення процедури. Тільки у 1 дитини 4л підгрупи з поєднаним ураженням зберігався ризик рецидиву кровотечі. У решти дітей із локалізацією виразки в постбульбарному відділі ДПК, по задній стінці та по малій кривизні шлунка досягнуто стійкий гемостаз, що підтверджує можливість проведення процедури АПК у ділянках із поганою візуалізацією. 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 3 дітей 2л підгрупи – третього сеансу місцевого 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 (рис. 1).

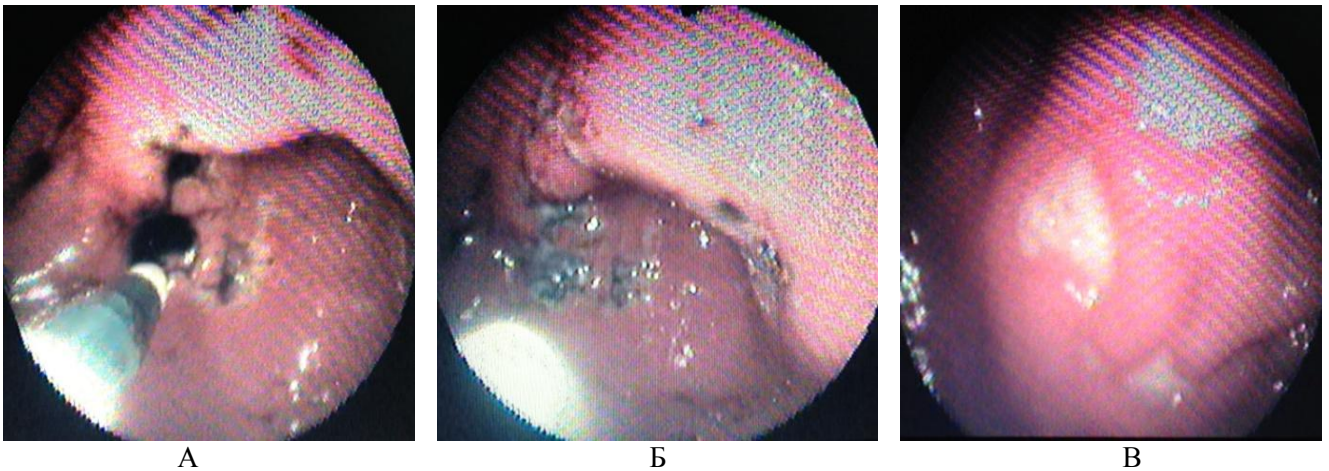


Рис. 1 Ендофото проведеної ендоскопічної аргон-плазмової коагуляції кровоточивої виразки в дитини 4л підгрупи: хлопчик Б., 9 років, МКСХ №5240. Діагноз: Виразкова хвороба шлунка. Виразка малої кривизни шлунка. Стадія свіжої виразки. Кровотеча з виразки шлунка (Forest ІІА). (А – проведення аргон-плазмової коагуляції; Б – 1 доба; В – 3 доба).

У 3 (23,1 %) дітей 2л та 2 (28,6 %) дітей 3л підгрупи діагностовано ранній рецидив кровотечі, яка була успішно зупинена, тоді як в 4л підгрупі таких випадків не було.

Ускладнень при проведенні ендоскопічного гемостазу в жодній із підгруп дітей ми не спостерігали. Однак, у 30,8 % дітей 2л та у 28,6 % 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. 2).

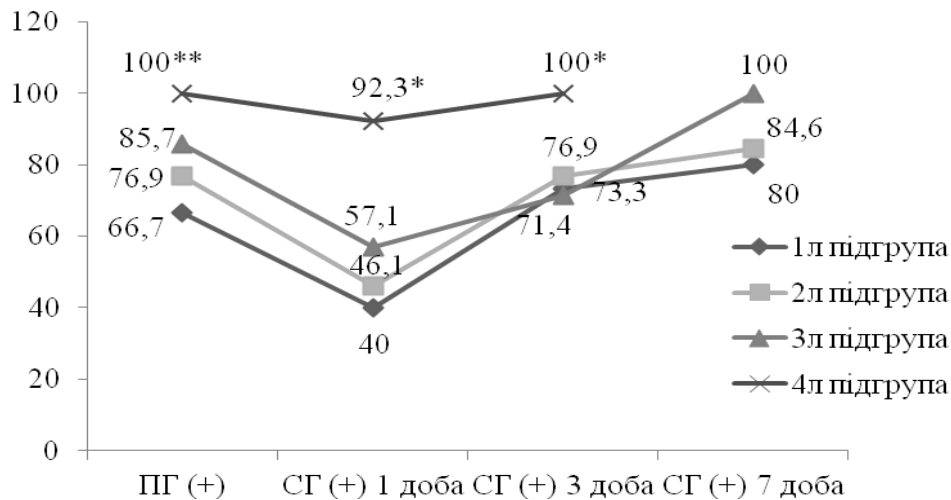


Рис. 2 Порівняльна ефективність стійкості гемостазу в лікувальних підгрупах (%; ПГ – первинний гемостаз, СГ – стабільний гемостаз).

Примітки: \* - вірогідно щодо показника в дітей 1л, 2л та 3л підгруп ( $p_{\phi} < 0,05$ ); \*\* - вірогідно щодо показника в дітей 1л, 2л підгруп ( $p_{\phi} < 0,05$ ).

Підсумовуючи результати ефективності використаних методів ендоскопічного та консервативного гемостазу та профілактики рецидиву виразкової кровотечі в дітей встановлено пріоритетність методу залежно від виду кровотечі (табл. 4).

Таблиця 4

**Покази до вибору ендоскопічної тактики гемостазу та профілактики рецидиву виразкових кровотеч у дітей**

Ендоскопічна характеристика джерела кровотечі за Forrest	Метод ендоскопічного гемостазу			Консервативна терапія
	Аргон-плазмова коагуляція	Електрокоагуляція	Зрошення гемостатичними препаратами	
<i>FI</i>	+++	++	-	-
<i>FIIA, FIIB</i>	+++		+	-
<i>FIIC</i>	++	-	++	+
<i>FIII</i> , профілактика рецидиву кровотечі	+	-	+++	+++

Так, за наявності кровотечі FI, FIIA, FIIB 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 FIIC – АПК, зрошення гемостатичними препаратами; при FIII 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 інгібіторів протонної помпи.

Аналіз діагностичної цінності застосування ендоскопічної АПК як малоінвазивного ендохірургічного методу первинної зупинки виразкової кровотечі в дітей із FI, FII та результати епідеміологічного аналізу показали, 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.

На тлі проведеного лікування у всіх підгрупах спостерігалось зниження суб'єктивних проявів та редукція основних синдромів ВХ. Однак, вірогідно швидше нівелювання клінічно-ендоскопічних проявів встановлено в дітей 4л підгрупи ( $p_\phi < 0,05$ ): больовий синдром зникав у середньому на (4,7±0,3) день, диспепсичний – на (3,5±0,2) день, астеновегетативний – на (3,1±0,1) день.

Динамічний аналіз показників гемограми та коагулограми встановив кращий динамічний рух у пацієнтів, яким у якості ендоскопічного гемостазу проведено АПК, порівняно з хворими інших лікувальних підгруп ( $p_\phi < 0,05$ ).

У процесі лікування зареєстровано поступове зниження концентрації прозапальних інтерлейкінів у всіх підгрупах хворих (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,  $p_\phi < 0,05$ ), проте найкращий ефект діагностовано саме в 4л підгрупі.

Варто зазначити, що у 7 осіб (2 хворих 1л підгрупа, 2 хворих – 2л підгрупа, 2 хворих - 3л підгрупа, 1 хворий – 4л підгрупа) не спостерігали в процесі лікування істотного зниження концентрації прозапальних інтерлейкінів, із них у 4 осіб встановлено рецидив кровотечі. Отже, збереження високої концентрації прозапальних інтерлейкінів на тлі лікування слугує несприятливою прогностичною ознакою ризику рецидиву виникнення кровотечі.

Аналіз динаміки концентрації мНО у сироватці крові дітей порівнюваних підгруп показав більш істотне та вірогідно швидше (у 1,7 рази) зниження концентрації мНО у процесі лікування в дітей 4л підгрупи порівняно з показниками в дітей 1л (у 1,2 рази), 2л (у 1,3 рази) та 3л (у 1,4 рази) підгруп ( $p_\phi < 0,05$ ).

Ендоскопічне дослідження на 28 добу не виявило вірогідної різниці в частоті реєстрації стадії білого та червоного рубця в дітей 1л (40,0 % та 46,7 %,  $p_\phi > 0,05$ ), 2л (53,8 % та 38,5 %,  $p_\phi > 0,05$ ) та 3л (57,1 % та 42,9 %,  $p_\phi > 0,05$ ) підгруп.

Тоді як у хворих 4л підгрупи вірогідно частіше діагностовано стадію білого рубця (92,3 % проти 7,7 %,  $p_{\phi} < 0,01$ ). Лише в 1л (2 особи) та 2л (1 особа) підгрупах не реєструвалося загоєння виразкового дефекту, хоча відзначено зменшення його розмірів. Це були діти з нестабільним гемостазом та раннім рецидивом кровотечі. Майже в 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 в комплексному лікуванні ускладненої кровотечею ВХ сприяє більш швидкому відновленню СО.

Нормалізацію кислотопродукувальної функції шлунка на 28 добу виявлено в дітей 4л підгрупи, натомість лише у 73,7 % хворих 1л, 84,6 % – 2л та 85,7 % – 3л підгруп.

У процесі лікування 100 % ерадикації *H. pylori* не вдалося досягнути в жодній із лікувальних підгруп. Однак, дещо кращий ефект спостерігали в дітей 4л підгрупи, хоча вірогідної різниці між підгрупами не встановлено.

Тривалість перебування в хірургічному стаціонарі дітей за умови використання в комплексному лікуванні АПК скоротилася в середньому на (3,2±0,2) дні: на (4,0±0,2) дні, порівняно із дітьми 1л підгрупи, на (3,3±0,3) дні – 2л підгрупи та на (2,3±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±2,1) дні: на (4,6±2,1) дні порівняно із дітьми 1л підгрупи, на (4,3±2,2) дні – 2л підгрупи та на (3,3±2,1) дні – 3л підгрупи ( $p_{\phi} < 0,05$ ).

Клінічно-епідеміологічний аналіз ефективності комплексного лікування ускладненої кровотечею ВХ показав, що за умов застосування АПК щодо тактики у 1л підгрупі ЗВР=130,1 % при ЧХНП=1,91; у 2л підгрупі – ЗВР=71,4% при ЧХНП=2,60; у 3л підгрупі – ЗВР=62,0 % при ЧХНП=2,84.

Спостереження за хворими в річному катамнезі показало, що через 3 місяці рецидив ВХ діагностовано у 2 (13,3 %) дітей, які отримували лише консервативну терапію та у 1 (7,7 %) особи, якій проведено ендоскопічне зрошення гемостатичним препаратом; через 6 місяців – у 3 (20,0 %) осіб, що перебували лише на консервативному лікуванні, у 2 (15,4 %) пацієнтів із проведеним місцевим гемостазом шляхом зрошення гемостатичним препаратом, у 1 (14,5 %) хворого після ЕК: у 2-х із них (1-го хворого 1л та 1-го пацієнта 2л підгруп) діагностовано ознаки нестабільного гемостазу; через рік – у 4 (26,7 %) хворих, що отримували лише консервативну терапію, у 3 (23,1 %) пацієнтів, яким проведене зрошення гемостатичним препаратом та у 1 (14,5 %) дитини після ЕК зареєстровано рецидив ВХ, із них у 4-х осіб (2 дітей 1л та по 1 дитині 2л та 3л підгруп) діагностовано рецидив кровотечі; попри це, лише у 1 (7,7 %) дитини 4л підгрупи виявлено рецидив ВХ без ознак кровотечі.

Через рік після лікування показники обох компонент ЯЖ (за опитувальником SF-36) у дітей із виразковою кровотечею були вищими, ніж при поступленні та через 6 місяців спостереження, і 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 ( $p_{\phi} < 0,05$ ). Також у переважної більшості осіб 4л підгрупи індекс ЯЖ знаходився в діапазоні більше 80 % ( $p_{\phi} < 0,05$ ), що розцінюється як задовільний, та

був вірогідно вищим за такий у пацієнтів 1л, 2л, 3л підгруп ( $p < 0,05$ ), в яких у середньому він реєструвався в межах 60-79 % та розцінювався як знижений.

Отже, спостереження за хворими в катамнезі підтверджують високу стійкість лікувального результату при застосуванні АПК в якості місцевого гемостазу в дітей, хворих на ускладнену кровотечею ВХ.

На основі аналізу діагностичних ознак ВХ, ускладненої ШКК, що становлять анамнестичний, клінічно-лабораторний і генетичний та ендоскопічний блоки, запропоновано діагностичну констеляційну таблицю ймовірності виникнення ШКК у хворої на ВХ дитини та розроблено індивідуалізований прогностичний алгоритм надання лікувально-профілактичної допомоги (рис.3).



Рис. 3 Індивідуалізований прогностичний алгоритм надання лікувально-профілактичної допомоги при кровотечі у хворих на виразкову хворобу 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 ( $VШ \geq 6,0$ ) – необхідне лікування в умовах хірургічного стаціонару (на тлі протокольної терапії



додатково проводиться корекція порушень гемостазу, інтерлейкінового гомеостазу), а після усунення факторів високої значущості – переведення в гастроентерологічне відділення для подальшого лікування.

Проведені дослідження дозволили 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 (табл. 5).

Таблиця 5

### Лікувальна тактика при виразковій кровотечі в дітей

<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.	
Нестабільний гемостаз	
Повторний сеанс ендоскопічного гемостазу (АПК)	
↓ Стабільний гемостаз	↓Стабілізація гемостазу відсутня
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
Стабільний гемостаз	
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).	

За умови виявлення в дитини низькопродукувальної алелі гена IL-1 $\beta$ -511СТ і її генотипу та високопродукувальної алелі та гомозиготного за нею генотипу гена IL-1РА, дія яких зумовлює дисбаланс інтерлейкінів, рекомендовано в комплексне лікування включати імуномодулюючий засіб протягом 10 діб.

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 ( $VШ < 3,0$ ) 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.

Враховуючи отримані результати, нами розроблено диференційний діагностично-лікувальний алгоритм ускладненої ШКК ВХ (рис. 4).

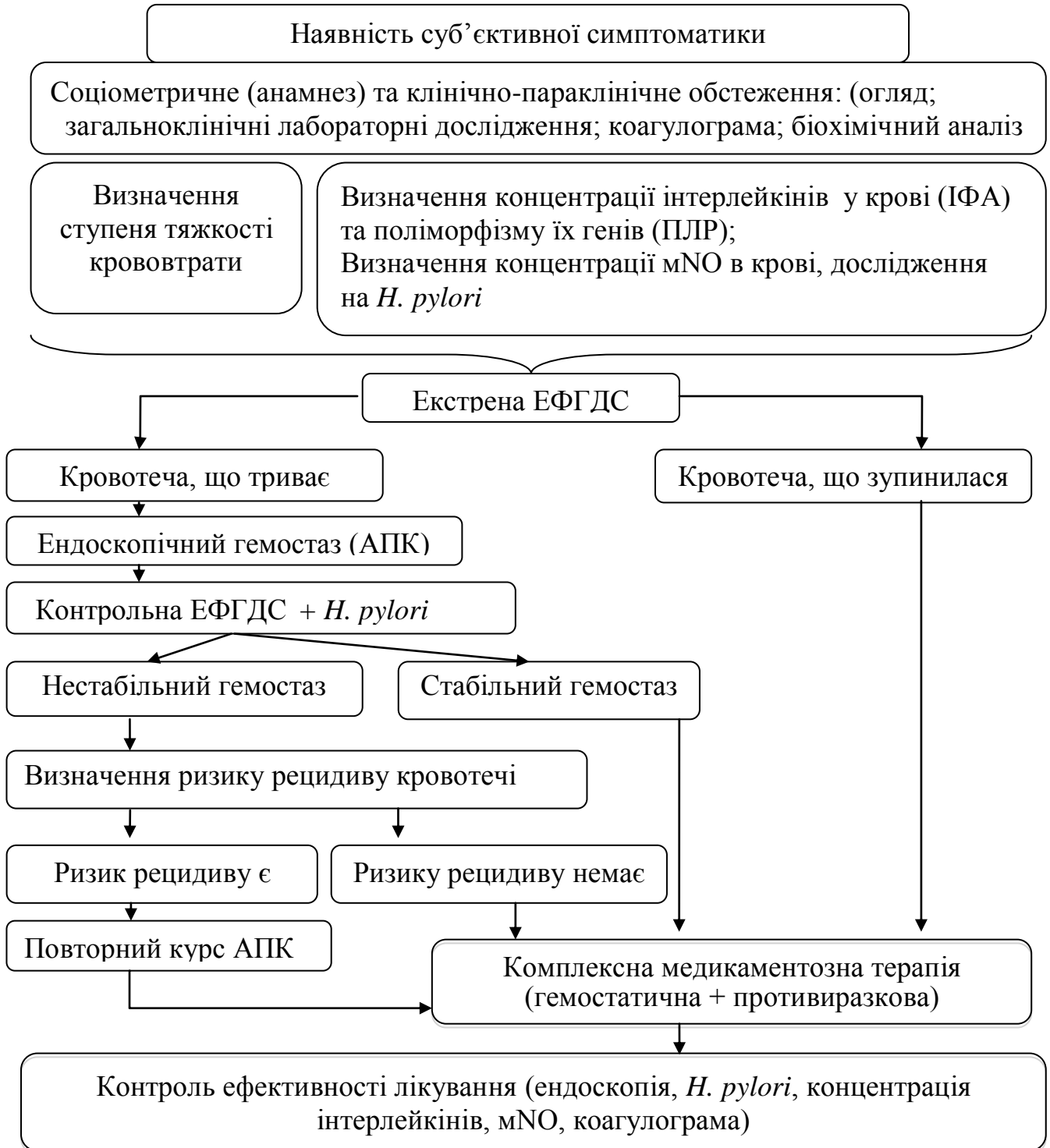


Рис. 4 Диференційний діагностично-лікувальний алгоритм ускладненої кровотечею виразкової хвороби у дітей.

Виділені найбільш значущі клінічно-параклінічні ознаки та визначено їх асоціативний вплив щодо дебюту ВХ з кровотечі у здорових осіб. Фактори анамнестичного блоку підвищують ризик реалізації у 5,39 рази, клінічно-лабораторного блоку – у 3,23 рази, генетичного – у 3,12 рази (табл.5).

Таблиця 5

**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)
P2 алель гена ІЛ-1РА	1,35 (0,97-1,88)	1,99 (1,16-3,38)
P2/P2 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)

Враховуючи комбінацію ознак у конкретної дитини, сумарно вони можуть мати низький, середній або високий ризик верифікації ВХ з кровотечі, внаслідок чого нами розроблено диференційовану профілактичну програму щодо усунення або зменшення їх впливу (рис. 5).

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*).



Рис. 5 Профілактична програма при ймовірному дебюті виразкової хвороби з кровотечі в дітей.

Таким чином, підсумовуючи отримані дані, можна зазначити зростання частоти ускладненої шлунково-кишковою кровотечею ВХ серед дітей. Виявлені нами клінічно-параклінічні критерії можуть бути застосовані для ранньої діагностики ускладнення та проведення лікувально-профілактичних заходів. А запропонований диференційований комплексний підхід лікування виразкових ШКК з використанням в якості місцевого гемостазу та з метою профілактики ранніх рецидивів ендоскопічний малоінвазивний метод – ендоскопічна АПК – дозволить добитися первинного стійкого гемостазу та швидше ліквідувати основні симптоми захворювання, добитися більш стійкої клінічної та ендоскопічної ремісії, зменшити частоту рецидивів, впливаючи на основні фактори формування захворювання у кожному конкретному випадку.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні наведено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення нового напрямку актуальної наукової проблеми дитячої хірургії – підвищення ефективності діагностичних та 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 розвитку патології, показників гемостазу, про- і протизапальних інтерлейкінів, метаболітів монооксиду нітрогену з визначенням показів до застосування малоінвазивного ендоскопічного 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 в 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 ІЛ-1 $\beta$ -511\**T*, ІЛ-1 $\beta$ -511*TT*, висока концентрація ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-8, мНО та низька ІЛ-4, ІЛ-1РА при поступленні, зміни в системі 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 %) в дітей із вираженим больовим синдромом на тлі диспепсичного та астеновегетативного синдромів у поєднанні з ознаками анемії різного ступеня.

4. При ускладненій кровотечею виразкової хворобі 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\**T* (ВШ=2,10, 95 % ДІ: 1,23-3,57) і *P2*-ІЛ-1РА (ВШ=5,54, 95 % ДІ: 3,16-9,75) та генотипами ІЛ-1 $\beta$ -511\**TT* (ВШ=2,76, 95 % ДІ: 1,20-6,34) і *P2P2*-ІЛ-1РА (ВШ=8,0, 95 % ДІ: 3,19-20,42). Факторами, які знижують ризик виникнення в них кровотечі є алелі ІЛ-1 $\beta$ -511\**C* (ВШ=0,48, 95 % ДІ: 0,28-0,81) і *P4*-ІЛ-1РА (ВШ=0,20, 95 % ДІ: 0,11-0,34) та генотип *P4P4*-ІЛ-1РА (ВШ=0,18, 95 % ДІ: 0,07-0,42). За наявності алеля *P2*-ІЛ-1РА (ВШ=1,99, 95 % ДІ: 1,16-3,38) та генотипів ІЛ-1 $\beta$ -511\**CC* (ВШ=3,71, 95 % ДІ: 1,70-8,12) і *P2P2*-ІЛ-1РА (ВШ= 3,67, 95 % ДІ: 1,53-8,90) зростає ризик дебюту виразкової хвороби з кровотечі в 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\**T* (ВШ=2,25), ІЛ-1 $\beta$ -511\**TT* (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 IA, IB (ВШ=6,26), Forrest IIА, IIВ (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 – ВШ < 3,0) хворим рекомендовано амбулаторне лікування, при встановленні середнього ризику (ВШ ≥3,0 - <6,0) – проведення лікувально-профілактичних заходів в умовах гастроентерологічного стаціонару; за наявності високого ризику (ВШ ≥ 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 в 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 FI, FII, в т.ч. при рецидивах кровотечі в дітей, оскільки він володіє високою ефективністю та безпечністю.

3. Діти з підозрою на виразкову шлунково-кишкову кровотечу незалежно від стадії захворювання, наявності та ступеня і 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 імуномодуючого 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 з 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, імуномодуюча 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 ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗАТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Предиктори прогнозування ускладненого перебігу виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки в дітей /Т.В. Сорокман, **С.О. Сокольник**, С.В. Сокольник [та ін.] // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2013. – Т.12, № 4. – С. 82-87. *(Проведення клінічно-параклінічного дослідження, статистична обробка отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*
2. Інфікування *H. pylori* 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. *(Аналіз літератури щодо епідеміології та прогнозування гелікобактерної інфекції в дітей, підготовлено статтю до друку).*
3. 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. *(Клінічне обстеження хворих дітей, статистичний аналіз отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*
4. Relation between Helicobacter pylori cagA Status and Risk of complications Peptic Ulcer in children / **S.A. Sokolnyk**, T.V. Sorokman, S.V. Sokolnyk, D.R. Andriychuk // E3 Journal of Medical Research. – 2014. – Vol. 3(3). – P. 039-041. *(Методичне керівництво, статистична обробка отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*



5. 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. *(Патентно-інформаційний пошук за темою статті, статистична обробка отриманих даних, підготовлено статтю до друку).*
6. Сокольник С.В. 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. *(Аналіз та статистична обробка отриманих результатів, написання розділу результати та їх обговорення).*
7. 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 оперативна хірургія. – 2014. – Т.13, № 1 (47). – С. 94-97 *(Патентно-інформаційний пошук за темою статті, підготовлено статтю до друку).*
8. Перфоративні виразки гастродуоденальної ділянки в дітей (ретроспективне дослідження) / А.А. Переяслов, І.М. Дідух, **С.О. Сокольник**, В.С. Білокопитий // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2014. – Т.13, № 2 (48). – С. 23-25. *(Аналіз медичних карт стаціонарних хворих дітей (Чернівецька область), написання розділу результати та їх обговорення, підготовлено статтю до друку).*
9. **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. – Vol. III, №5. – P. 382-385. *(Клінічно-параклінічне обстеження хворих, статистична обробка отриманих результатів, написання розділу результати та їх обговорення, підготовлено статті до друку).*
10. **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.
11. 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. *(Аналіз ефективності схем лікування, статистична обробка отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*
12. **Сокольник С.О.** Стан системи гемостазу в дітей з виразковими шлунково-кишковими кровотечами / С.О. Сокольник // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2014. – Т.13, № 4 (14). – С. 68-70.
13. **Сокольник С.О.** Дослідження цитокінового гомеостазу в дітей із шлунково-кишковими кровотечами / С.О. Сокольник // Клінічна та експериментальна патологія – 2015. – Т.ХІV, №1 (51). – С. 146-148.
14. **Сокольник С.О.** Ендоскопічні ознаки виразкової хвороби в дітей, ускладненої шлунково-кишковою кровотечею / С.О. Сокольник // Здоровье ребенка. – 2015. – №2 (61). – С. 29-31.

15. **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.
16. **Сокольник С.О.** Порівняльна ефективність методів ендоскопічного гемостазу при ускладненій кровотечею виразковій хворобі в дітей / С.О. Сокольник // «ScienceRise» Medical Science. – 2015. – №5/4 (10). – С. 103-106.
17. **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.
18. **Сокольник С.О.** Маршрут дітей при виразкових гастродуоденальних кровотечах / С.О. Сокольник // «ScienceRise» Medical Science. – 2015. – №7/4 (12). – Р. 90-93.
19. **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.
20. **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. 162-165.
21. **Сокольник С.О.** Генетичні аспекти прогнозування шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу / С.О. Сокольник // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. – 2015. – Т. V, № 2 (16). – С. 38-41.
22. **Сокольник С.О.** Клінічно-параклінічні особливості виразкових гастродуоденальних кровотеч у дітей / С.О. Сокольник // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. XIV, №2 (52). – С. 204-206.
23. **Сокольник С.О.** Оцінка ефективності ендоскопічного та фармакологічного гемостазу в дітей із виразковими шлунково-кишковими кровотечами / С.О. Сокольник // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2015. – Т.14, № 2 (52) – С. 43-46.
24. **Сокольник С.А.** Динамический анализ гемостатического потенциала крови в процессе лечения детей с осложнённой желудочно-кишечным кровотечением язвенной болезнью / С.А. Сокольник, И.И. Пастернак, В.С. Билокопытый // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №4.; URL <http://www.science-education.ru/127-21392> (Клінічно-параклінічне обстеження хворих, статистична обробка отриманих результатів, написання розділу результати та їх обговорення, підготовлено статтю до друку).
25. Сорокман Т.В. Сравнительная оценка эффективности эндоскопической аргонплазменной коагуляции у детей с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / Т.В. Сорокман, **С.О. Сокольник** // Медичний форум. – 2015. – Ч.2, №5(05). – С. 67-69. (Клінічно-параклінічне обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних та їх аналіз, написання розділів матеріали і методи та результати та їх обговорення, підготовлено статтю до друку).
26. **Сокольник С.А.** Эпидемиология осложненной язвенной болезни у детей / С.О. Сокольник // Materials of International scientific web-congress of pedagogues, psychologists and medics, Prague – 2015. - С. 114-118.

27. **Сокольник С.О.** Перспективні методи ендоскопічного гемостазу шлунково-кишкових кровотеч при виразковій хворобі в дітей. Методичні рекомендації (92.15/232.15) / С.О. Сокольник, Ю.П. Кукуруза, Т.В. Сорокман // Укрмедпатентінформ МОЗ України. – Київ, 2015. – 30с. *(Патентно-інформаційний пошук, аналіз ефективності різних методів ендоскопічного гемостазу у дітей, хворих на виразкову хворобу, аналіз отриманих результатів, оформлено методичні рекомендації).*
28. Патент № 93210 (UA), Україна, МПК 2014.01 C13K 5/00, C12N 9/08 (2006.01), A61P 1/04 (2006.01). Удосконалення лікування виразкової хвороби у дітей / Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, **С.О. Сокольник**, Л.В. Швигар. № u 201403140, Заявл. 28.03.2014 р.; опубл. 25.09.2014 р., Бюл. №18. *(Аналіз ефективності запропонованої схеми лікування дітей, хворих на виразкову хворобу, аналіз отриманих результатів, оформлено частину роботи).*
29. Патент №101507 (UA), Україна, МПК A61B 18/12 (2006.01), A61B 10/04 (2006.01). Спосіб ендоскопічного гемостазу при гострих виразкових шлунково-кишкових кровотечах у дітей / **С.О. Сокольник**, Ю.П. Кукуруза. № u 201504669, Заявл. 14.05.2015 р.; опубл. 10.09.2015 р., Бюл. №17. *(Аналіз ефективності застосування аргон-плазмової коагуляції в дітей при виразкових кровотечах, статистична обробка отриманих результатів, оформлено патент).*
30. Удосконалення лікування виразкової хвороби в дітей / Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, **С.О. Сокольник**, Л.В. Швигар // Реєстр галузевих нововведень. – 2014. – Вип.38. - № 405/1/14. *(Аналіз ефективності запропонованої схеми лікування дітей, хворих на виразкову хворобу, аналіз отриманих результатів, оформлено частину роботи).*
31. Сорокман Т.В. Вікові особливості розвитку захворювань гастроудоденальної ділянки в дітей / Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, **С.О. Сокольник** // Здорова дитина: основи раціонального харчування: VI наук.-практ. інтернет-конф. з міжнарод. уч., 5 жовтня, 2011 р.: матер. – Чернівці, 2011. – С. 61-62. *(Проведення досліджень, статистична обробка результатів).*
32. Сокольник С.В. Влияние полиморфизмов генов интерлейкина-1бетта (-511СТ) и интерлейкина-8(-251АТ) на продукцию интерлейкина-1бетта и интерлейкина-8 у детей, болеющих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / С.В. Сокольник, **С.О. Сокольник** // Актуальные вопросы медицинской науки: научн.-практ. конф., 18-19 апреля 2012 г.: Сб. тезисов. – Ярославль, 2012. – С. 122. *(Проведення досліджень, статистична обробка результатів).*
33. Характеристика постерадикаційного періоду та його прогностична оцінка в дітей із гелікобактер-асоційованою виразковою хворобою дванадцятипалої кишки / С.В. Сокольник, Т.В. Сорокман, **С.О. Сокольник**, О.І. Харченко // Проблеми та здобутки дитячої гастроентерології: I наук.-практ. інтернет-конф. з міжнарод. участю, 15 листопада 2012 р.: матер. – Чернівці, 2012. – С. 64-66. *(Проведення досліджень, статистична обробка).*
34. Сокольник С.В. Клінічні варіанти та морфофункціональна характеристика виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей / С.В. Сокольник, Т.В. Сорокман, **С.О. Сокольник** // Проблеми та здобутки дитячої гастроентерології: I наук.-практ. інтернет-конф. з міжнарод. участю, 15 листопада

- 2012 р.: матер. – Чернівці, 2012. – С. 62-63. (*Проведення досліджень, статистична обробка результатів*).
35. 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. (*Проведення досліджень, статистична обробка результатів*).
36. **Сокольник С.О.** Варіанти ускладненого перебігу виразкової хвороби в дітей Чернівецької області / С.О. Сокольник // 95 підсумкова наук.-практ. конф. професорсько-викладацького персоналу БДМУ, лютий 2014 р.: матер. – Чернівці, 2014. – С. 189-190.
37. **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. (*Проведення досліджень, статистична обробка результатів, оформлення роботи*).
38. 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. (*Проведення досліджень, статистична обробка результатів, написання тез*).
39. **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. (*Проведення досліджень, аналіз отриманих результатів*).
40. Сорокман Т.В. Сроки реабилитации детей с язвенными желудочно-кишечными кровотечениями / Т.В. Сорокман, **С.О. Сокольник** // Проблемы биологии и медицины. – 2014. - №4 (80). – С. 210-211. (*Проведення досліджень, статистична обробка результатів, оформлення роботи*).
41. **Сокольник С.О.** Екзогенні чинники ризику шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу / С.О. Сокольник // 96 підсумкова наук.-практ. конф. професорсько-викладацького персоналу БДМУ, лютий 2015 р.: матер. – Чернівці, 2015. – С. 211-212.
42. 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. (*Проведення досліджень, статистична обробка результатів, оформлення роботи*).
43. 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. (*Проведення досліджень, статистична обробка результатів*).

44. Сорокман Т.В. Efficiency of using sulphurid 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 (*Проведення досліджень, статистична обробка результатів, оформлення тез*).
45. **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. (*Проведення досліджень, статистична обробка результатів, оформлення роботи*).
46. **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.
47. **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.
48. **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.

## АНОТАЦІЯ

**Сокольник С.О. Прогнозування, профілактика та лікування шлунково-кишкових кровотеч у дітей, хворих на виразкову хворобу.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.09 – дитяча хірургія. – Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2016.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню нового напрямку актуальної проблеми абдомінальної дитячої хірургії – підвищенню ефективності лікувально-профілактичних заходів у дітей із шлунково-кишковими кровотечами при виразковій хворобі шляхом впровадження нових методів прогнозування, профілактики та лікування.

Проаналізовано епідеміологію неускладненої та ускладненої виразкової хвороби в дітей, вивчено клінічно-ендоскопічні та генетичні особливості ускладненої кровотечею виразкової хвороби, характер змін інтерлейкінового гомеостазу, гемостатичних показників крові та вміст метаболітів монооксиду нітрогену, на основі чого виділено фенотип ускладненої кровотечею виразкової хвороби в дітей. Встановлено екзогенні та ендогенні предиктори ризику розвитку кровотечі, виникнення рецидивів у хворої дитини та дебюту виразкової хвороби з кровотечі в здорової та визначена їх діагностична цінність і прогностична значущість. Доведено необхідність та ефективність використання в якості ендоскопічного гемостазу при виразковій кровотечі в дітей малоінвазивного ендохірургічного методу – аргон-плазмової коагуляції та визначені покази до

застосування. Розроблено діагностичну констеляційну таблицю ймовірності виникнення кровотечі в хворі на виразкову хворобу дитини, прогностичний та діагностично-лікувальний алгоритми, профілактичну програму при ймовірному дебюті виразкової хвороби з кровотечі в дітей та покроковий маршрут пацієнта з підозрою на наявність виразкової кровотечі з метою покращення надання медико-санітарної допомоги на різних етапах.

**Ключові слова:** діти, шлунково-кишкова кровотеча, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, прогнозування, чинники ризику, ендоскопічний гемостаз, аргон-плазмова коагуляція, ендохірургічне лікування, профілактика.

## АННОТАЦІЯ

**Сокольник С.А. Прогнозирование, профилактика и лечение желудочно-кишечных кровотечений у детей с язвенной болезнью.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 – детская хирургия. – Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2016.

Диссертационная работа посвящена решению нового направления актуальной проблемы абдоминальной детской хирургии – повышению эффективности лечебно-профилактических мероприятий у детей с желудочно-кишечными кровотечениями при язвенной болезни путем внедрения новых методов прогнозирования, профилактики и лечения.

Изучена эпидемиология неосложненной и осложненной язвенной болезни у детей на основе анализа медицинской документации и официальных статистических отчетов, доказан циклический характер заболеваемости и динамический рост частоты осложненных форм язвенной болезни с достоверным преобладанием язвенных кровотечений.

На основе комплексного обследования 217 детей: 147 - с язвенной болезнью (99 – с неосложненным течением, 48 – с язвенным кровотечением) и 70 – здоровых, впервые выделены определяющие экзогенные и эндогенные факторы риска развития язвенных кровотечений у детей с определением их диагностической ценности и прогностической значимости.

Проведены исследования анамнестических, клинически-лабораторных, эндоскопических и генетических маркеров, что позволило выделить фенотип язвенной болезни у детей, осложненной кровотечением: гиперацидные язвы среднего размера (60,4 %) с преобладающей локализацией по задней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки (55,6 %), II-III степенью активности воспаления (75,0 %) и высокой степенью обсеменения слизистой оболочки *H. pylori* (46,5 %) у детей с выраженным болевым синдромом на фоне диспепсического и астеновегетативного синдромов с признаками анемии разной степени, дисбалансом показателей гемостаза крови, интерлейкинового профиля, повышением уровня монооксида азота, генетическим полиморфизмом генов интерлейкина-1β (-511CT) и рецепторного антагониста интерлейкина-1.

Проведена сравнительная оценка эффективности разных методов лечения язвенных кровотечений у детей. Доказана высокая эффективность и определены показания к использованию в качестве эндоскопического гемостаза на фоне консервативной противоязвенной и гемостатической терапии малоинвазивного эндохирургического метода гемостаза – аргон-плазменной коагуляции: стойкость гемостаза определена у 92,3 % пациентов, надежность гемостаза повышается в 13,3 раза, вероятность отрицательного результата снижается на 94,9 %.

Установлено, что эффективность лечения осложненной кровотечением язвенной болезни у детей зависит от фенотипически-генотипических характеристик (активности кровотечения, степени тяжести кровопотери, локализации и размеров язвы, степени нарушений гемостатического потенциала крови, интерлейкинового гомеостаза, концентрации метаболитов монооксида азота, наличия мутаций генов интерлейкинов).

Проведенные исследования позволили впервые выделить прогностические критерии развития кровотечений у детей с язвенной болезнью, риска возникновения рецидивов кровотечения, а также дебюта язвенной болезни с кровотечениями.

Разработаны дифференцированные прогностический и диагностически-лечебный алгоритмы оказания лечебно-профилактической помощи при язвенных кровотечениях у детей, профилактическая программа и доказана их эффективность (отношение шансов=4,12 и 4,32, 3,84 соответственно).

Обоснована необходимость дифференцированного подхода к лечению кровотечений при язвенной болезни у детей, предложен пошаговый маршрут пациента с подозрением на язвенное кровотечение, который позволяет улучшить диагностику и подобрать оптимальную лечебно-профилактическую тактику на разных этапах оказания медико-санитарной помощи.

**Ключевые слова:** дети, желудочно-кишечное кровотечение, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, прогнозирование, факторы риска, эндоскопический гемостаз, аргон-плазменная коагуляция, эндохирургическое лечение, профилактика.

## SUMMARY

**Sokolnyk S.O. Prognosing, prevention and treatment of gastrointestinal bleeding in children with peptic ulcer.** – The manuscript.

The thesis for the degree of doctor of medical sciences in specialty 14.01.09 – pediatric surgery. – Vinnytsya National Pyrogov Memorial Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2016.

The thesis deals with a study of a new area in the abdominal pediatric surgery, namely – improvement of treatment-and-prevention measures for children with gastrointestinal bleeding in peptic ulcer by using new methods of prognosing, prevention and treatment.

We analyzed the epidemiology of uncomplicated and complicated peptic ulcer disease in children, studied clinically-endoscopic and genetic features of peptic ulcer complicated with bleeding, the nature of changes in interleukine homeostasis, hemostatic indices in the blood and the content of nitric monoxide metabolites and, based on these, we singled out a phenotype of peptic ulcer in children complicated with bleeding. We established exogenous and endogenous predictors of bleeding risk, recurrences in a sick child and the onset of peptic ulcer out of bleeding in a healthy one; we also determined their diagnostic and prognostic value. We proved the necessity and efficiency of using a minimally invasive endosurgical method - argon plasma coagulation as endoscopic hemostasis in ulcerous bleeding in children, and determined indications for its application. We developed a diagnostic constellation chart of the likelihood of bleeding in children with peptic ulcer, prognostic and diagnostic and therapeutic algorithms, prevention program for the possible onset of peptic ulcer with bleeding in children as well as step by step patient's routine in case of suspected ulcerous bleeding in order to improve the health care at different stages.

**Key words:** children, gastrointestinal bleeding, peptic ulcer, prognosing, risk factors, endoscopic hemostasis, argon plasma coagulation, endosurgical treatment, prevention.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АПК	- аргон-плазмова коагуляція
АЧР	- активований час рекальцифікації
ВХ	- виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки
ВХДПК	- виразкова хвороба дванадцятипалої кишки
ВХШ	- виразкова хвороба шлунка
ВР	- відносний ризик
ВШ	- відношення шансів
ГІ	- генеалогічний індекс
ДІ	- довірчий інтервал
ДПК	- дванадцятипала кишка
ЕК	- електрокоагуляція
ЗВР	- зниження відносного ризику
ІЛ-1 $\beta$	- інтерлейкін-1 бета
ІЛ-РА	- рецепторний антагоніст інтерлейкіну-1
ІЛ-4	- інтерлейкін-4
ІЛ-8	- інтерлейкін-8
МКСХ	- медична карта стаціонарного хворого
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
t	- критерій вірогідності за Ст'юдентом
φ	- критерій вірогідності за методом кутового перетворення Фішера
r	- коефіцієнт кореляції Пірсона
$\chi^2$	- непараметричний критерій Пірсона
p	- рівень величини вірогідності