

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**КАЧАНОВСЬКИЙ ЯРОСЛАВ ВОЛОДИМИРОВИЧ**

УДК: 616.33/.342-002-44-06:616--005.1-036.87]-037:004.942(043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**МОДЕРНІЗАЦІЯ ПРИНЦИПІВ ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЦИДИВУ**  
**ГОСТРИХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИХ ВИРАЗКОВИХ КРОВОТЕЧ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело \_\_\_\_\_ Качановський Я. В.

Науковий керівник – **Дзюбановський Ігор Якович**, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2024

## АНОТАЦІЯ

*Качановський Я. В.* Модернізація принципів прогнозування рецидиву гострих гастродуоденальних виразкових кровотеч. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль, 2024.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль, 2024.

Дисертаційна робота містить результати оцінки впливу клініко-лабораторних факторів та морфологічних змін периульцерозної зони виразкового дефекту на ймовірність розвитку рецидиву кровотечі за даними модернізованої багатофакторної моделі регресійного аналізу залежно від ендоскопічного ступеня активності виразкової кровотечі за Forrest .

У дослідження включено 378 хворих з первинними та рецидивними виразками шлунка (K25.0 та K25.4 за МКХ 10) та дванадцятипалої кишки (K 26.0 та K 26.4 за МКХ-10), ускладненими кровотечею на ґрунті виразкової хвороби.

Пацієнтів чоловічої статі було 257 (67,98 %), жіночої – 121 (32,02 %). Щодо термінів госпіталізації, то 75 % пацієнтів поступали в інтервалі 6-24 години, що вказує на доволі пізню госпіталізацію. Після проведеного ендоскопічного дослідження нами встановлено найчастіше (у 70,11 % випадків) дуоденальну локалізацію виразки, а найрідше – поєднані локалізації (2,64 %). У шлунку найчастіше було діагностовано виразки розміром до 2 см (89,32 %), і лише в 11,68 % випадків розміри виразкового дефекту перевищували 2 см і більше. Натомість у дванадцятипалій кишці переважали виразки до 1 см – 67,55 %. Тільки у 3,77 % пацієнтів виразкові

дефекти були розміром більше 2 см. Для виразок шлунка був характерний нетривалий виразковий анамнез (до 3 років у 80,58 % хворих), тоді як при виразках дванадцятипалої кишки у 40,0 % випадків анамнез був більше 6 років.

У 58,99 % пацієнтів відмічено F II стигмат кровотечі за Forrest з перевагою осіб молодого та середнього працездатного віку (74,07 %). З Forrest IA, IB, IIA, IIB, IIC було 253 (66,93 %) пацієнтів, яким проводився ендоскопічний гемостаз (ін'єкційна терапія чи аргоноплазмова коагуляція). У 125 (33,07 %) пацієнтів гемостаз не проводився у зв'язку з ендоскопічною картиною активності кровотечі за Forrest III.

Одним із ключових факторів, що впливає на ймовірність повторної гастродуоденальної кровотечі (ГДК), є стан локальних морфологічних характеристик тканин виразки. Тому під час діагностичної процедури проводили експрес-біопсію периульцерозної зони виразки, за результатами якої встановлено такі морфологічні їх типи: 1-й – активно прогресуючих змін з високим і помірним темпами наростання деструкції (без тенденції до зупинки кровотечі та з ризиком спонтанного відновлення геморагії), що характеризуються деструктивними-некротичними і запальними процесами в ділянці виразки; 2-й – активні із затухаючим перебігом із помірними розладами гемоциркуляції, затиханням і обмеженням деструктивних і запальних змін; 3-й – активні без ризику рецидиву кровотеч, з редукцією некротично-деструктивних і запальних змін, помірними розладами на рівні мікроциркуляції, переважанням проліферативних процесів епітеліального та стромального компонентів.

Морфометрично у групі пацієнтів, яка відповідала ендоскопічним стигматам F I, відносна площа некрозів становила  $(8,70 \pm 0,37)$  %, фіброретикулярної тканини –  $(9,06 \pm 0,16)$  %, при цьому спостерігалася висока щільність клітинного інфільтрату – 305 клітин в  $1 \text{ мм}^2$ . Середній діаметр судин становив  $(19,69 \pm 0,65)$  мкм, що демонструвало дилатацію

судин мікроциркуляторного русла, яка свідчила про активний деструктивно-запальний процес в зоні хронічної виразки. У групі F II відмічено достовірне ( $p < 0,001$ ) зменшення відносної площі некрозів на 29,2 %, зростання частки фіброретикулярної тканини на 29,82 %, ( $p < 0,001$ ), щільність інфільтрату знижувалася на 57,38 % (130 клітин в  $1 \text{ мм}^2$ ), що свідчило про ослаблення запальних та некротичних змін у досліджених біоптатах. У третій групі дослідження, віднесеної нами до F III, некрози не спостерігалися. Щільність клітинного інфільтрату зменшувалася відповідно у 8,6 та 3,6 раза порівняно із групами F I та F II, відповідно. Відносна площа фіброретикулярної тканини збільшувалася на 69,76 % ( $p < 0,001$ ) проти F I і на 57,19 % ( $p < 0,001$ ) проти F II. Статистично достовірно зменшувався діаметр судин мікроциркуляторного русла на 20,95 % та 17,73 % відносно F I та F II, відповідно ( $p < 0,001$ ).

При порівнянні клініко-лабораторних показників пацієнтів у межах кожного із класів за Forrest із використанням непараметричного критерію Краскела-Уолліса встановлено достовірну відмінність ( $p < 0,001$ ) за такими показниками, як пульс, протромбіновий індекс, систолічний артеріальний тиск, індекс Альговера, морфологічний тип біопсії периульцерозної зони, відповідно. Натомість, за рівнем гемоглобіну, еритроцитів, розміром виразки достовірну різницю відмічено тільки між групами F I-II та F III ( $p < 0,001$ ). За такими параметрами, як вік, стать, концентрація фібриногену не спостерігалася достовірної різниці між пацієнтами із різними класами за Forrest. Сильний додатній кореляційний зв'язок спостерігався між класом за Forrest та значенням пульсу ( $r = 0,736632$ ), а також показником індексу Альговера ( $r = 0,763786$ ), пульсом – індексом Альговера ( $r = 0,883364$ ). Сильний від'ємний кореляційний зв'язок спостерігався між ендоскопічним гемостазом та пульсом ( $r = -0,824150$ ), ендоскопічним гемостазом та індексом Альговера ( $r = -0,797207$ ).

Для побудови багатофакторної регресійної моделі прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі відібрано ймовірні чинники ризику. За

допомогою багатофакторного регресійного аналізу проаналізовано 17 ймовірних чинників виникнення рецидиву ГДК: X1 – стать; X2 – вік; X3 – протромбіновий індекс; X4 – група крові; X5 – рівень гемоглобіну; X6 – кількість еритроцитів; X7 – первинна чи рецидивна (кровотеча); X8 – локалізація виразки; X9 – розмір виразки; X10 – клас за Forrest ; X11 – супутня патологія; X12 – пульс; X13 – систолічний артеріальний тиск, X14 – індекс Альговера, X15 – концентрація фібриногену, X16 – тип ендоскопічного гемостазу, X17 – біопсія краю виразки.

На основі 17 клініко-лабораторних факторів за допомогою багатофакторної регресійної моделі розраховано показник прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі, чутливість та специфічність якого, що є основою розпрацьованого медичного калькулятора, для пацієнтів із стигматами кровотечі за Forrest F I склала 99,7 % та 85,3 %, F II – 95,4 % та 96,0 %, F III – 97,6 % та 93,0 %, відповідно.

У запропонованій математичній моделі прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі (ПРГДК) коефіцієнт детермінації становив  $R^2=0,952$ . Отже, в нашому випадку 95,2 % факторів враховано в моделі ПРГДК. Коефіцієнт детермінації вказує, наскільки отримані спостереження підтверджують математичну модель. З метою визначення прогностичної цінності моделі ПРГДК проведено ROC-аналіз, на основі якого отримано ROC-криві для I, II та III ступенів тяжкості ПРГДК. Площа під кривою  $AUC_1 = 0,993$  (якість класифікації I ступеня ПРГДК);  $AUC_2 = 0,863$  (якість класифікації II ступеня ПРГДК);  $AUC_3 = 0,850$  (якість класифікації III ступеня ПРГДК). Отже, відповідно до ROC-аналізу, згідно з класифікацією прогнозування II та III ступенів тяжкості ПРГДК є високим, для I ступеня – відмінним.

Рецидив кровотечі нами відмічено у 49 (12,96 %) пацієнтів із 378 осіб із ГДК. При цьому у хворих, яким проводився ендоскопічний гемостаз (F I-FII стигмат), цей відсоток становив 11,86 %. Серед цих пацієнтів стверджено

співпадіння прогнозованого ризику рецидиву ГДК згідно з результатами медичного калькулятора та фактного рецидиву у 95,6 % випадків. Натомість, серед пацієнтів із F III стигматом у 15,20 % стверджено фактичний рецидив ГДК у віддалений (більше 3 діб) період при прогнозованому показнику ризику гастродуоденальної кровотечі в діапазоні 61-70 %. Така різниця в даних випадках пояснюється результатами біопсійного аналізу – наявністю 1 типу активності морфологічних змін периульцерозної зони із переважанням явищ «агресії», клітинної деструкції, некрозів.

На основі проведеної математичної оцінки, яка адаптована до ендоскопічних методик зупинки ГДК, обґрунтовано активну хірургічну тактику з виділенням показань і термінів виконання превентивних операційних втручань. Показаннями до превентивної операції в терміновому порядку були: ендоскопічна картина F IA–IB з прогнозованим високим ризиком ймовірності рецидиву (ПРГДК  $\leq 1,4$ ); рецидив кровотечі після ендоскопічної зупинки через 2-4 години в стаціонарі.

Показаннями до превентивної операції в невідкладному порядку були: ендоскопічна картина F IIА–IIВ з прогнозованим середнім ризиком ймовірності рецидиву (ПРГДК – 1,5-2,7) та активно прогресуючі з високим і помірним темпами наростання деструкції без тенденції до зупинки кровотечі та з ризиком спонтанного відновлення геморагії після попереднього тромбування та відсутніми ознаками зменшення виразкового дефекту; рецидив кровотечі після ендоскопічної зупинки протягом 72 годин в стаціонарі.

Показаннями до превентивної операції в плановому порядку були: ендоскопічна картина F III з прогнозованим низьким ризиком ймовірності рецидиву (ПРГДК  $\geq 2,8$ ) та активно прогресуючі з високим і помірним темпами наростання деструкції без тенденції до зупинки кровотечі та з ризиком спонтанного відновлення геморагії після попереднього тромбування

та відсутніми ознаками зменшення виразкового дефекту; пізній рецидив ГДК (через 3 і більше діб).

Запропонований лікувальний алгоритм з багатофакторною моделлю прогнозу рецидиву ГДК та даними медичного калькулятора дозволяє регламентувати адекватну тактику з індивідуалізованим вибором методу зупинки кровотечі та виконання превентивних (термінових, невідкладних) операційних втручань.

*Наукова новизна одержаних результатів.* Робота є комплексним дослідженням, що включає діагностику та лікування хворих на гострі виразкові гастродуоденальні кровотечі, в результаті проведення якого одержано нові наукові дані:

- вперше, ґрунтуючись на дослідженні біоптатів периульцерозної зони виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, верифіковано три морфологічні їх типи: активно прогресуючі з високим і помірним темпами наростання деструкції (без тенденції до зупинки кровотечі та з ризиком спонтанного відновлення геморагії); активні із затухаючим перебігом (з помірним ризиком рецидиву кровотечі); активні без ризику рецидиву кровотеч (проліферуючі), які морфологічно характеризуються редукцією некротично-деструктивних і запальних змін;
- вперше встановлено, що дані гістологічні типи відповідають стигматам активності кровотечі за Forrest, а отже, можуть бути використані як клініко-лабораторний маркер у комплексному прогнозуванні рецидиву гастродуоденальної виразкової кровотечі.

Доповнено наукові дані щодо морфометричних змін периульцерозної зони виразкового дефекту за такими параметрами, як відносна площа некрозів, відносна площа фіброретикулярної тканини, щільність клітинного інфільтрату, кількість еритроцитів, нейтрофільних лейкоцитів, а також середній діаметр судин. Встановлено що дані характеристики достовірно

відрізнялися у пацієнтів із стигматами кровотечі за Forrest I та II за рахунок значно більше виражених запальних та некротичних процесів.

На основі аналізу та достовірно підтвердженого впливу таких клініко-лабораторних та інструментальних факторів, як стать, вік, протромбіновий індекс, група крові, рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів, первинна чи рецидивна (кровотеча), локалізація виразки, розмір виразки, клас за Forrest, супутня патологія, пульс, систолічний артеріальний тиск, індекс Альговера, концентрація фібриногену, тип ендоскопічного гемостазу, біопсія краю виразки, вперше запропоновано модернізовану багатофакторну регресійну модель прогнозованого ризику виразкової гастродуоденальної кровотечі.

*Практичне значення отриманих результатів.* Основні положення дисертаційної роботи науково обґрунтовують доцільність та ефективність запропонованої багатофакторної моделі регресійного аналізу прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі та розробленого медичного калькулятора для оцінювання ймовірності рецидиву кровотечі.

Чутливість і специфічність показника прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі, що є основою медичного калькулятора для пацієнтів із стигматами кровотечі за Forrest F I, склала 99,7 % та 85,3 %, F II – 95,4 % та 96,0 %, F III – 97,6 % та 93,0 %, відповідно.

Базуючись на показниках клініко-лабораторних і морфологічних факторів та результатах запропонованого медичного калькулятора апробовано клінічні алгоритми ведення пацієнтів із гострими виразковими гастродуоденальними кровотечами з покроковим вибором типу операційного втручання та терміновості їх виконання.

Матеріали дисертації впроваджено в лікувальний процес хірургічного відділення КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня № 2» та у навчальний процес кафедри хірургії факультету післядипломної освіти та кафедри хірургії № 1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені



Л. Я. Ковальчука Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

*Ключові слова:* гастродуоденальні виразкові кровотечі, регресійна модель, біопсія периульцерозної зони, класифікація за Forrest.

## ABSTRACT

*Kachanovskyi Y. V.* Modernization of the principles of prediction of recurrence of acute gastroduodenal ulcer bleeding.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 “Medicine” (22 “Health care”). – Ternopil Gorbachevsky National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. Ternopil, 2024.

Ternopil Gorbachevsky National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. Ternopil, 2024.

The dissertation contains the results of the evaluation of the influence of clinical and laboratory factors and morphological changes in the periulcer zone of the ulcerative defect on the probability of bleeding recurrence according to the data of a modernized multivariate regression model depending on the endoscopic degree of activity of ulcerative bleeding according to Forrest.

The study included 378 patients with primary and recurrent gastric ulcers (K25.0 and K25.4 according to ICD-10) and duodenal ulcers (K26.0 and K26.4 according to ICD-10) complicated by bleeding due to peptic ulcer disease.

The study included 378 patients with primary and recurrent gastric ulcers (K25.0 and K25.4 according to ICD-10) and duodenal ulcers (K26.0 and K26.4 according to ICD-10) complicated by bleeding due to peptic ulcer disease.

There were 257 male patients (67.98 %) and 121 female patients (32.02 %). Regarding the timing of hospitalization, 75 % of patients were admitted in the range of 6-24 hours, which indicates a rather late hospitalization. After the endoscopic examination, we found the most common (in 70.11 % of cases)

duodenal localization of the ulcer, and the least common - combined localization (2.64 %). In the stomach, ulcers up to 2 cm in size were most often diagnosed (89.32 %), and only in 11.68 % of cases did the size of the ulcerative defect exceed 2 cm or more. In contrast, duodenal ulcers up to 1 cm prevailed (67.55 %). Only 3.77 % of patients had ulcerative defects larger than 2 cm. Gastric ulcers were characterized by a short ulcer history (up to 3 years in 80.58 % of patients), while duodenal ulcers in 40.0 % of cases had a history of more than 6 years.

In 58.99 % of patients, Forrest bleeding stigma F II was noted, with a predominance of young and middle-aged people (74.07 %). There were 253 (66.93 %) patients with Forrest IA, IB, IIA, IIB, IIC who underwent endoscopic hemostasis (injection therapy or argon plasma coagulation). In 125 (33.07 %) patients, hemostasis was not performed due to the endoscopic picture of bleeding activity according to Forrest III.

One of the key factors affecting the likelihood of recurrent gastroduodenal bleeding (GDB) is the state of local morphological characteristics of ulcer tissues. Therefore, during the diagnostic procedure, an express biopsy of the periulcer zone of the ulcer was performed, which revealed the following morphological types: 1 – actively progressive changes with high and moderate rates of destruction (without a tendency to stop bleeding and with a risk of spontaneous hemorrhage), characterized by destructive necrotic and inflammatory processes in the ulcer area; 2nd – active with a subdued course with moderate hemocirculatory disorders, subsidence and limitation of destructive and inflammatory changes; 3rd – active without the risk of bleeding recurrence, with a reduction of necrotic-destructive and inflammatory changes, moderate disorders at the level of microcirculation, predominance of proliferative processes of epithelial and stromal components.

Morphometrically, in the group of patients corresponding to endoscopic stigmata F I, the relative area of necrosis was  $(8.70 \pm 0.37)$  %, fibroreticular tissue –  $(9.06 \pm 0.16)$  %, with a high density of cellular infiltrate – 305 cells per 1 mm<sup>2</sup>. The average diameter of the vessels was  $(19.69 \pm 0.65)$  μm, which demonstrated

dilatation of the vessels of the microcirculatory bed, indicating an active destructive and inflammatory process in the chronic ulcer zone.

In group F II, there was a significant ( $p < 0.001$ ) decrease in the relative area of necrosis by 29.2 %, an increase in the proportion of fibroreticular tissue by 29.82 % ( $p < 0.001$ ), and the density of the infiltrate decreased by 57.38 % (130 cells per 1 mm<sup>2</sup>), which indicated a decrease in inflammatory and necrotic changes in the studied biopsies. No necrosis was observed in the third group of the study, which we classified as F III. The density of the cellular infiltrate decreased by 8.6 and 3.6 times, respectively, compared to groups F I and F II, respectively. The relative area of fibroreticular tissue increased by 69.76 % ( $p < 0.001$ ) compared to F I and by 57.19 % ( $p < 0.001$ ) compared to F II. The diameter of microcirculatory vessels decreased statistically significantly by 20.95 % and 17.73 % compared to F I and F II, respectively ( $p < 0.001$ ).

When comparing the clinical and laboratory parameters of patients within each of the Forest classes using the nonparametric Kruskal-Wallis test, a significant difference ( $p < 0.001$ ) was found in such indicators as heart rate, prothrombin index, systolic blood pressure, Algover's index, morphological type of biopsy of the periulcer zone, respectively. Instead, in terms of hemoglobin, erythrocytes, and ulcer size, a significant difference was noted only between groups F I-II and F III ( $p < 0.001$ ).

There was no significant difference between patients with different Forest classes in terms of age, gender, and fibrinogen concentration. A strong positive correlation was observed between the Forest class and heart rate ( $r = 0.736632$ ), as well as the Algover index ( $r = 0.763786$ ), and heart rate – Algover index ( $r = 0.883364$ ). A strong negative correlation was observed between endoscopic hemostasis and heart rate ( $r = -0.824150$ ), endoscopic hemostasis and Algover's index ( $r = -0.797207$ ).

To build a multivariate regression model of the predicted risk of gastroduodenal bleeding, probable risk factors were selected. Using multivariate

regression analysis, 17 probable factors for the recurrence of GERD were analyzed: X1 – gender; X2 – age; X3 - prothrombin index; X4 – blood group; X5 – hemoglobin level; X6 - red blood cell count; X7 – primary or recurrent (bleeding); X8 – ulcer localization; X9 – ulcer size; X10 – Forrest class; X11 – concomitant pathology; X12 – pulse; X13 – systolic blood pressure, X14 – Algover index, X15 – fibrinogen concentration, X16 – type of endoscopic hemostasis, X17 – biopsy of the ulcer edge.

On the basis of 17 clinical and laboratory factors, a multivariate regression model was used to calculate the predicted risk of gastroduodenal bleeding, the sensitivity and specificity of which, which is the basis of the developed medical calculator, for patients with Forrest F I bleeding stigmata was 99.7 % and 85.3 %, F II – 95.4 % and 96.0 %, F III – 97.6 % and 93.0 %, respectively.

In the proposed mathematical model of the predicted risk of gastroduodenal bleeding (PRGDB), the coefficient of determination was  $R^2=0.952$ . Thus, in our case, 95.2 % of the factors were taken into account in the PGRB model. The coefficient of determination indicates the extent to which the observations confirm the mathematical model. In order to determine the prognostic value of the PPGD model, we performed a ROC analysis, based on which we obtained ROC curves for the first, second and third severity levels of PPGD. The area under the curve  $AUC1 = 0.993$  (quality of classification of the first degree of PFD);  $AUC2 = 0.863$  (quality of classification of the second degree of PFD);  $AUC3 = 0.850$  (quality of classification of the third degree of PFD). Thus, according to the ROC analysis, according to the classification of prognosis of II and III severity, the ROC of PWGD is high, for I degree - excellent.

We noted recurrence of bleeding in 49 (12.96 %) patients out of 378 patients with MPC. At the same time, in patients who underwent endoscopic hemostasis (F I-FII stigma), this percentage was 11.86 %.

Among these patients, the coincidence of the predicted risk of GERD recurrence according to the results of the medical calculator and the actual

recurrence was confirmed in 95.6 % of cases. On the other hand, among patients with F III stigma, 15.20 % of patients had an actual recurrence of GERD in the long term (more than 3 days) with a predicted risk of gastroduodenal bleeding in the range of 61-70 %. Such a difference in these cases is explained by the results of biopsy analysis - the presence of type 1 activity of morphological changes in the periulcer zone with a predominance of “aggression”, cellular destruction, and necrosis.

Based on the mathematical assessment, which is adapted to endoscopic methods of stopping MPC, an active surgical tactic was substantiated with the allocation of indications and timing of preventive surgical interventions. The indications for urgent preventive surgery were: endoscopic picture of F IA-IV with a predicted high risk of recurrence ( $PRGDK \leq 1.4$ ); recurrence of bleeding after endoscopic stopping in 2-4 hours in the hospital.

The indications for urgent preventive surgery were endoscopic grade F IIA-IIB with a predicted medium risk of recurrence ( $HRRR 1.5-2.7$ ) and actively progressing with high and moderate rates of destruction without a tendency to stop bleeding and with a risk of spontaneous recurrence of hemorrhage after previous thrombosis and no signs of reduction of the ulcer defect; recurrence of bleeding after endoscopic stopping within 72 hours in the hospital.

Indications for preventive surgery in a planned manner were: endoscopic picture of F III with a predicted low risk of recurrence ( $PRGDK \geq 2.8$ ) and actively progressing with high and moderate rates of destruction without a tendency to stop bleeding and with a risk of spontaneous recurrence of hemorrhage after previous thrombosis and no signs of reduction of the ulcerative defect; late recurrence of MPC (after 3 or more days).

The proposed therapeutic algorithm with a multifactorial model for predicting the recurrence of MPC and data from a medical calculator allows to regulate adequate tactics with an individualized choice of bleeding control and preventive (urgent, emergency) surgical interventions.

*Scientific novelty of the obtained results.* The work is a comprehensive study, including the diagnosis and treatment of patients with acute gastroduodenal ulcer bleeding, which resulted in new scientific data:

- for the first time, based on the study of biopsies of the periulcer zone of gastric and duodenal ulcers, three morphological types of ulcers were verified: actively progressing with high and moderate rates of destruction (without a tendency to stop bleeding and with a risk of spontaneous hemorrhage); active with a dying course (with a moderate risk of bleeding recurrence); active without the risk of bleeding recurrence (proliferating), which are morphologically characterized by the reduction of necrotic-destructive and inflammatory changes;

- for the first time, it was found that these histological types correspond to the stigmata of bleeding activity according to Forrest, and therefore can be used as a clinical and laboratory marker in the complex prediction of gastroduodenal ulcer bleeding recurrence.

The scientific data on morphometric changes in the periulcer zone of the ulcerative defect in terms of such parameters as the relative area of necrosis, the relative area of fibroreticular tissue, the density of cellular infiltrate, the number of red blood cells, neutrophilic leukocytes, and the average diameter of blood vessels have been supplemented. It was found that these characteristics were significantly different in patients with Forrest I and II bleeding stigmata due to significantly more pronounced inflammatory and necrotic processes.

Based on the analysis and reliably confirmed influence of such clinical, laboratory and instrumental factors as gender, age, prothrombin index, blood group, hemoglobin level, red blood cell count, primary or recurrent (bleeding), ulcer localization, ulcer size, Forrest class, comorbidities, heart rate, systolic blood pressure, Algover's index, fibrinogen concentration, type of endoscopic hemostasis, ulcer edge biopsy, and a modernized multivariate regression model for the predicted risk of gastroduodenal ulcer bleeding was proposed for the first time.

*Practical significance of the obtained results.* The main provisions of the dissertation scientifically substantiate the feasibility and effectiveness of the proposed multifactorial model of regression analysis of the predicted risk of gastroduodenal bleeding and the developed medical calculator for assessing the likelihood of bleeding recurrence.

The sensitivity and specificity of the predicted risk of gastroduodenal bleeding, which is the basis of the medical calculator for patients with bleeding stigmata according to Forrest F I, was 99.7 % and 85.3 %, F II – 95.4 % and 96.0 %, F III – 97.6 % and 93.0 %, respectively.

Based on the indicators of clinical, laboratory and morphological factors and the results of the proposed medical calculator, clinical algorithms for the management of patients with acute gastroduodenal ulcer bleeding with a step-by-step choice of the type of surgical intervention and the urgency of their implementation were tested.

The materials of the dissertation have been implemented in the medical process of the surgical department of the Ternopil City Municipal Hospital No. 2 and in the educational process of the Department of Surgery of the Faculty of Postgraduate Education and the Department of Surgery No. 1 with Urology and Minimally Invasive Surgery named after L. Kovalchuk of the I. Gorbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

*Key words:* gastroduodenal ulcer bleeding, regression model, biopsy of the periulcer zone, Forrest classification.

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

*Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:*

1. Дзюбановський, І. Я., Качановський, Я. В., Дацко, Т. В. (2022). Ендоскопічно-морфологічна оцінка гемостазу при кровоточивих гастродуоденальних виразках. *Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ*

- Ковальчука, (4), 54-58. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2021.4.12717> (Здобувач провів огляд літературних джерел, аналіз та статистичну обробку отриманих при проведенні дослідження даних, підготував статтю до друку; Дзюбановський І. Я. надавав консультативну допомогу у формулюванні висновків; Дацко Т. В. брала участь у проведенні морфологічних досліджень)
2. Качановський, Я. В., & Дзюбановський, І. Я. (2022). Концепція математичної моделі прогнозування рецидиву гострих гастродуоденальних кровотеч. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (4), 19–22. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2022.4.13604> (Здобувачу належить ідея дослідження, збір матеріалу, статистична обробка даних, узагальнення результатів, підготовка статті до друку; Дзюбановський І. Я. надавав консультативну допомогу у формулюванні мети дослідження)
  3. Качановський, Я. В., Дзюбановський, І. Я. (2024). Морфологічна характеристика змін периульцерозної зони кровоточивих гастродуоденальних виразок залежно від ступеня активності кровотечі за Forrest. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 23(1), 75-79. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.23.1.2024.11> (Здобувач провів огляд літературних джерел, аналіз та статистичну обробку отриманих при проведенні дослідження даних, підготував статтю до друку; Дзюбановський І. Я. надавав консультативну допомогу у формулюванні висновків)
  4. Качановський, Я. В., Сверстюк, А. С. (2024). Регресійна модель ймовірності рецидиву гострих виразкових гастродуоденальних кровотеч. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. (1), 53-60. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2024.1.14645> (Здобувач провів огляд літературних джерел, аналіз та статистичну обробку отриманих при



*проведенні дослідження даних, підготував статтю до друку; Сверстюк А. С. брав участь у побудові моделі і редагуванні статті)*

5. Качановський, Я. В., Дзюбановський, І. Я. (2024). Морфометричний моніторинг периульцерозної зони при виразковій хворобі, ускладненій кровотечею, за різним клінічним перебігом. *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*, 4(38), 1250-1258. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-4\(38\)-1250-1257](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-4(38)-1250-1257). *(Здобувач провів огляд літературних джерел, аналіз та статистичну обробку отриманих при проведенні дослідження даних, підготував статтю до друку; Дзюбановський І. Я. брав участь у редагуванні статті)*

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

6. Качановський, Я. Алгоритм ведення пацієнтів із гастродуоденальними виразковими кровотечами на основі модернізованої шкали прогнозування рецидиву. *Матеріали XXVIII конгресу студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (присвяченого 170-літтю з дня народження І. Я. Горбачевського)* (с. 36). 8-10 квітня, 2024, Тернопіль, Україна: Укрмедкнига.
7. Качановський, Я. Модернізація принципів прогнозування рецидиву гострих гастродуоденальних виразкових кровотеч. *Матеріали XXVIII конгресу студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (присвяченого 170-літтю з дня народження І. Я. Горбачевського)* (с. 138). 8-10 квітня, 2024, Тернопіль, Україна: Укрмедкнига.

## ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	20
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1 ГОСТРІ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНІ ВИРАЗКОВІ КРОВОТЕЧІ. СУЧАСНА ДІАГНОСТИКА ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЦИДИВУ (огляд літератури)	27
1.1 Гастродуоденальні виразки, ускладнені кровотечею. Сучасні тенденції діагностики та лікування	27
1.2 Прогнозування рецидиву виразкових гастро- дуоденальних кровотеч	34
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	44
2.1 Клініко-статистична характеристика хворих	44
2.2 Інструментальна діагностика	51
2.2.1 Ендоскопічна діагностика	51
2.2.2 Метод ендоскопічного гемостазу	51
2.2.3 Морфологічне та морфометричне дослідження	52
2.3 Методи статистичної обробки	53
РОЗДІЛ 3 СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ БІОПСІЙНОГО МАТЕРІАЛУ ПРИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИХ ВИРАЗКАХ ТА ЇХ ТИПУВАННЯ ВІДПОВІДНО ДО СТИГМАТІВ ЗА FORREST	56
РОЗДІЛ 4 МОДЕЛЮВАННЯ ПРОГНОЗУ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ВИРАЗКОВИХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИХ КРОВОТЕЧ	73
4.1 Аналіз дискримінантних клініко-лабораторних та інструментальних детермінантів у пацієнтів із гастродуоденальними виразковими кровотечами залежно від стигмату їх активності за Forrest	73
4.2 Батофакторна регресійна модель прогнозованого ризиків гастродуоденальної кровотечі	89

4.3	Оцінка якості регресійної моделі прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі	97
4.4	Автоматизований медичний калькулятор прогнозування ризику гастродуоденальних кровотеч	105
РОЗДІЛ 5	ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИМИ ПЕРВИННИМИ ТА РЕЦИДИВНИМИ КРОВОТЕЧАМИ	116
РОЗДІЛ 6	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	127
	ВИСНОВКИ	139
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	142
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	143
	ДОДАТКИ	160

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ГДК	– гастродуоденальна кровотеча
ДПК	– дванадцятипала кишка
ЕГДС	– езофагогастродуоденоскопія
ІА	– індекс Альговера
ІПП	– інгібітори протонної помпи
МНВ	– міжнародне нормалізаційне відношення
ОЦК	– об'єм циркулюючої крові
ПРГДК	– прогнозований ризик гастродуодельної кровотечі
ПЦНР	– прогностична цінність негативного результату
ПЦПР	– прогностична цінність позитивного результату
САТ	– систолічний артеріальний тиск

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Найрозповсюдженішою причиною кровотеч шлунково-кишкового тракту є виразкова хвороба. У 85 % випадків місце кровотечі локалізується проксимальніше зв'язки Трейтца і тому така кровотеча класифікується, як гостра гастродуоденальна кровотеча, яка все ще на сьогодні залишається частою причиною госпіталізації [87] із показниками захворюваності 37–172 на 100 000 осіб [33]. Незважаючи на фармакологічні та ендоскопічні досягнення, смертність також залишається високою (до 14 % в останні десятиліття), що є результатом демографічних змін, коли літні пацієнти страждають від більшої кількості супутніх захворювань [92], неконтрольованого прийому препаратів, що спричиняють агресивну побічну дію на слизову оболонку травного каналу.

Хоча ендоскопія є терапевтичним «золотим стандартом» [110], особливо в ситуаціях високого ризику, для оптимального лікування пацієнтів необхідний міждисциплінарний підхід [3, 28, 94]. Ризик повторної кровотечі у пацієнтів із первинними виразками є незначним, натомість рецидив виникає в основному після ендоскопічної терапії із стигмами високого ризику [18, 115]. Виявлення пацієнтів із дуже високим ризиком повторної кровотечі дозволяє поєднати додаткові гемостатичні заходи з економічно ефективним способом [95].

Наявні на сьогодні шкали прогнозування повторної кровотечі після ендоскопічної терапії розроблені в когортах, які включають здебільшого різні причини кровотечі, ґрунтуються переважно на вже відомих змінних критеріях і часто їх відтворюваність залишається незадовільною [80]. Прогностичні показники повторної кровотечі виразки відрізняються від показників смертності: вони більше пов'язані з тяжкістю кровотечі та

характеристиками виразки, тоді як предикторами смертності є переважно супутня патологія та повторна кровотеча [84].

Отже, з клінічної точки зору важливо розробити конкретну оцінку для прогнозування повторної кровотечі після ендоскопічної терапії. Першим кроком у розробці точної оцінки є визначення найважливіших прогностичних змінних, таких як локальні зміни периульцерозної зони.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційне дослідження виконане відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України на тему: «Розробка і впровадження мініінвазивних інноваційних технологій в плановій та ургентній хірургії» (номер державної реєстрації 0122U000037). Здобувач є співвиконавцем зазначеної НДР.

**Мета дослідження:** покращити результати комплексного лікування хворих із гастродуоденальними виразковими кровотечами шляхом розробки та впровадження модернізованої моделі автоматизованого медичного калькулятора для прогнозу рецидиву кровотечі на основі оцінки дискримінантних локальних морфологічних та клінічних детермінантів і вибору адекватної хірургічної тактики.

**Завдання дослідження:**

1. Оцінити морфологічні типи активності периульцерозної зони виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, ускладненої кровотечею.
2. Вивчити морфометричну характеристику змін периульцерозної зони виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, ускладненої кровотечею.
3. Дослідити дискримінантні локальні морфологічні та клінічні детермінанти у хворих з гострими виразковими гастродуоденальними кровотечами залежно від ступенів активності кровотечі за Forrest.

4. Розробити та запровадити автоматизований медичний калькулятор на основі регресійної моделі прогнозування рецидиву гастроуденальних кровотеч.

5. Оцінити результати лікування пацієнтів із гострими виразковими гастроуденальними кровотечами з врахуванням моделі прогнозування рецидиву кровотеч.

*Об'єкт дослідження* – гостра виразкова гастроуденальна кровотеча та її рецидив.

*Предмет дослідження* – морфологічні зміни периульцерозної зони виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, ускладненої кровотечею, прогнозування рецидиву кровотечі.

*Методи дослідження:* загальноклінічні (скарги, анамнез, дані об'єктивного обстеження), лабораторні (еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, абсолютна та відносна кількість гранулоцитів, лімфоцитів та моноцитів, лейкоцитарна формула, ШОЕ), показники коагулограми (протромбіновий індекс, фібриноген), біохімічні (глюкоза, загальний білірубін, прямий та непрямий білірубін, загальний білок, АЛТ, АСТ, загальний холестерин), інструментальні (езофагогастроуденоскопія – встановлення класу за Forrest, розмірів та локалізації виразки, біопсія, ендоскопічний гемостаз), морфологічні (аналіз біопсійного матеріалу периульцерозної зони виразки шлунка чи дванадцятипалої кишки), статистичні (регресійний, кореляційний аналіз, ROC аналіз).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Робота є комплексним дослідженням, що включає діагностику та лікування хворих на гострі виразкові гастроуденальні кровотечі, в результаті проведення якого одержано нові наукові дані:

- вперше, ґрунуючись на дослідженні біоптатів периульцерозної зони виразки шлунка та дванадцятипалої кишки верифіковано три морфологічні їх типи: активно прогресуючі з високим і помірним темпами

- наростання деструкції (без тенденції до зупинки кровотечі та з ризиком спонтанного відновлення геморагії); активні із затухаючим перебігом деструктивних процесів (з помірним ризиком рецидиву кровотечі); активні без ризику рецидиву кровотеч (проліферуючі), які морфологічно характеризуються редукцією некротично-деструктивних і запальних змін;
- вперше встановлено, що дані гістологічні типи відповідають стигматам активності кровотечі за Forrest, а отже можуть бути використані, як клініко-лабораторний маркер у комплексному прогнозуванні рецидиву гастродуоденальної виразкової кровотечі.
  - вперше науково підтверджено достовірність автоматизованого медичного калькулятора в прогнозуванні рецидиву гастродуоденальних виразкових кровотеч.
  - доповнено наукові дані, щодо морфометричних змін периульцерозної зони виразкового дефекту за такими параметрами, як відносна площа некрозів, відносна площа фіброретикулярної тканини, щільність клітинного інфільтрату, кількість еритроцитів, нейтрофільних лейкоцитів, а також середній діаметр судин. Встановлено що дані характеристики достовірно відрізнялися у пацієнтів із стигматами кровотечі за Forrest I та II за рахунок значно більше виражених запальних та некротичних процесів.
  - на основі аналізу та достовірно підтвердженого впливу дискримінантних локальних морфологічних та клінічних детермінантів, як: стать, вік, протромбіновий індекс, група крові, рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів, первинна чи рецидивна (кровотеча), локалізація виразки, розмір виразки, клас за Forrest, супутня патологія, пульс, систолічний артеріальний тиск, індекс Альговера, концентрація фібриногену, тип ендоскопічного гемостазу, біопсія краю виразки на розвиток та перебіг гастродуоденальних виразкових кровотеч.



**Практичне значення отриманих результатів.** Основні положення дисертаційної роботи науково обґрунтовують доцільність та ефективність запропонованої багатofакторної моделі регресійного аналізу прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі та розробленого автоматизованого медичного калькулятора для оцінювання ймовірності рецидиву кровотечі.

Чутливість та специфічність показника прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі, що є основою автоматизованого медичного калькулятора для пацієнтів із стигматами кровотечі за Forrest F I склала 99,7 % та 85,3 %, F II – 95,4 % та 96,0 %, F III – 97,6 % та 93,0 %, відповідно.

Базуючись на показниках клініко-лабораторних і морфологічних факторів та результатах запропонованого автоматизованого медичного калькулятора апробовано клінічні алгоритми ведення пацієнтів із гострими виразковими гастродуоденальними кровотечами з покроковим вибором типу операційного втручання та терміновості їх виконання.

Матеріали дисертації впроваджено в лікувальний процес хірургічного відділення КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня № 2» та у навчальний процес кафедри хірургії факультету післядипломної освіти та кафедри хірургії № 1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Л. Я. Ковальчука Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Внесок автора є основним і полягає у виборі напрямку, об'єму і методів дослідження. Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано літературні джерела, сформульовано мету і завдання дослідження. Дисертантом відпрацьовано методику обстеження хворих і самостійно проведено клінічні спеціальні дослідження. Дисертант брав участь в обстеженні та лікуванні хворих, самостійно проводив обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження, сформулював висновки і практичні рекомендації, написав всі розділи дисертації. У наукових працях, опублікованих у співавторстві,

основні ідеї і матеріали належать дисертанту. У тій частині актів впроваджень, що стосується науково-практичної новизни, викладено результати досліджень здобувача.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення наукової праці оприлюднено на підсумковій LXVI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 р.), XXVIII конгресі студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (присвяченого 170-літтю з дня народження І. Я. Горбачевського) (м. Тернопіль, 8-10 квітня 2024 р.).

**Публікації.** За темою дисертації надруковано 7 наукових праць, з них 5 статті у фахових виданнях України, 2 публікації у матеріалах конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 165 сторінках і складається із вступу, 6 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (120 найменувань) і додатків. Робота містить 40 рисунків і 34 таблиці. Список використаних джерел та додатків викладено на 22 сторінках.

## РОЗДІЛ 1

### ГОСТРІ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНІ ВИРАЗКОВІ КРОВОТЕЧІ. СУЧАСНА ДІАГНОСТИКА ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЦИДИВУ (огляд літератури)

1.1 Гастродуоденальні виразки, ускладнені кровотечею. Сучасні тенденції діагностики та лікування

Виразка виникає через кислотне ураження слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки. За поширеністю у загальній популяції становить 5-10% із захворюваністю 0,1–0,3 % на рік [27]. Цю патологію традиційно пов'язують з гіперсекреторною кислотністю середовища, дієтичними факторами та стресом. Однак, збільшення захворюваності на *Helicobacter pylori*, інтенсивне вживання нестероїдних протизапальних засобів, збільшення вживання алкоголю і зловживання курінням змінили епідеміологію цього захворювання [78].

Незважаючи на різке зниження захворюваності та показників госпіталізації та смертності за останні 30 років [60, 97], у 10–20 % пацієнтів все ще зустрічаються ускладнення [107]. Найчастішими для пептичної виразки є перфорація та кровотеча. А недавній огляд епідеміології ускладненої виразкової хвороби [30] виявив, що кровотеча на сьогодні є найпоширенішим ускладненням пептичних виразок, із зафіксованою щорічною частотою геморагій у загальній популяції в межах від 0,02 % до 0,06 %, із середньою 30-денною смертністю, зваженою за розміром вибірки 8,6 %.

При підозрі на пептичну кровоточиву виразку, гастроскопія є першим етапом діагностики [61]. Багато досліджень, включаючи мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень [36], показали роль гастроскопії в зменшенні частоти повторної кровотечі, необхідності в хірургічному

втручанні та смертності. Рання ендоскопія, виконана протягом 24 годин, забезпечує як ефективну зупинку кровотечі, так і прогностичну інформацію на основі ендоскопічних стигмат [4, 69].

Результати гастроскопії можна класифікувати за допомогою модифікованої класифікації Forrest [50]. З ідентифікацією ураження стигматами високого ризику можливо стратифікувати ризик повторної кровотечі, необхідність втручання і смертність [29]. Крім того, гастроскопія цінна у виявленні пацієнтів із низьким ризиком, які можуть бути виписані раніше [109].

Кровоточива виразка є невідкладним клінічним станом, що вимагає швидкого хірургічного/медичного обстеження для оцінки стабільності клінічної картини [9, 16, 25, 117]. Для аналізу доступні декілька систем підрахунку балів пацієнтів із кровотечею з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Оцінка Rockall [42] може бути використана для ідентифікації пацієнтів на ризик несприятливих наслідків, коли Glasgow-Blatchford шкала [74] визначає пацієнтів, які потребують таких втручань, як переливання крові або лікувальна ендоскопія.

Рання медикаментозна корекція пацієнтів із кровотечею з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту має першорядне значення для зменшення смертності та має відбуватися одночасно з ендоскопічними і хірургічними процедурами [37]. Слід провести швидку оцінку ABC (дихальних шляхів та кровообігу), що відповідно передбачає корекцію артеріального тиску до рівня систолічного тиску на рівні 90–100 мм рт.ст.; нормалізацію лактатного і основного дефіциту; стабілізацію рівня гемоглобіну 7–9 г/дл [24]; корекцію/профілактику коагулопатії.

Безопераційне лікування кровоточивої гастродуоденальної виразки базується на принципах ABCDE [82]:

- контроль дихальних шляхів (A);
- дихання – вентиляція та оксигенація (B);

- циркуляція – переливання рідини та контроль кровотечі (С);
- ліки – фармакотерапія інгібіторами протонної помпи (ІПП), прокінетиками та ін. (D);
- ендоскопія (діагностична та лікувальна) або емболізація (терапевтична) (E).

Мета-аналіз A. N. Barkun et al. [35], включаючи 41 рандомізоване дослідження, показало, що всі ендоскопічні втручання зменшили частоту рецидиву кровотечі порівняно з монофармакотерапією.

Ендоскопія служить не тільки для встановлення діагнозу кровотечі, але й для її зупинки [53]. Світова асоціація невідкладної хірургії рекомендує для визначення ризику пацієнтів користуватися шкалою Glasgow-Blatchford та класифікацією Forrest. Три рівні ризику пропонується для стратифікації ризику:

- дуже низький ризик — безпечний для амбулаторного лікування, низький ризик смерті;
- низький ризик – необхідність госпіталізації та ранньої ендоскопії;
- високий ризик – потреба в госпіталізації у ВАІТ і термінова ендоскопія.

Ендоскопія повинна зрештою проводитися якнайшвидше, незалежно від стратифікованого ризику [7, 8], і єдиним обмеженням можуть бути матеріально-технічне забезпечення та досвід хірурга [65]. Ендоскопія є частиною невідкладних заходів і переливання крові не повинно замінювати ранній гемостаз.

Marino R. та ін. провів мета-аналіз [81], включаючи 20 рандомізованих контрольованих досліджень у 2472 пацієнтів, які порівнювали подвійну терапію з монотерапією ендоскопічним лікуванням виразок високого ризику, що кровоточать. Встановлено, що подвійна ендоскопічна терапія є кращою, ніж ін'єкція тільки розчину адреналіну.

Індивідуальний ендоскопічний менеджмент [21] може бути рекомендований включаючи такі методи, як кліпси OTSC [64], гемоспрей [118], ультразвукову ангиографію під контролем EUS [88], RFA, Endoclot [112], ендоскопічне лігування [70], кріотерапію [48].

Роль кислотної супресії в лікуванні виразкової хвороби та її ускладнень добре відома [90], але дозування і тривалість прийому ІПП залишається актуальним. Кілька досліджень підкреслили, що високі дози ІПП зменшують повторну кровотечу, хірургічне втручання та смертність після ендоскопічного гемостазу [85].

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні 767 пацієнтам з виразковими кровотечами після успішного ендоскопічного гемостазу призначали високі дози внутрішньовенних ІПП (80 мг езомепразолу болюсно плюс 8 мг/год безперервної інфузії протягом 72 годин). Результат – значно зменшено ризик повторної кровотечі (5,9 % проти 10,3 %,  $p = 0,03$ ) і потребу в повторному ендоскопічному гемостазі [104]. Подібні результати були продемонстровано у мета-аналізі Laine L. – високі дози внутрішньовенних ІПП після ендоскопічної терапії значно зменшили повторні кровотечі, потреба в хірургічному втручанні та смертність порівняно з плацебо/без терапії [68].

У світлі вищезазначеного, введення високих доз ІПП, перед ендоскопією та в наступні 72 години, є доказом варіанту комбінованої терапії, проте використання інгібіторів протонної помпи не повинно замінювати невідкладну ендоскопію у пацієнтів з активною кровотечею.

Прокінетичні препарати перед ендоскопією сприяють звільненню шлунка від вмісту, що покращує огляд при ендоскопії. Опубліковано лише п'ять рандомізованих досліджень та їх об'єднаний аналіз: три – з використанням еритроміцину та два – з метоклопрамідом [71]. Еритроміцин перед ендоскопією продемонстрував ефект покращення візуалізації, а також

зменшення необхідності повторної ендоскопії [105, 108]. Однак, така практика не показала зменшення потреби в хірургічному втручанні чи впливу на рівень смертності [34].

Після початкового гемостазу ризик повторної кровотечі можна звести до мінімуму за допомогою додаткової терапії [17, 23]. У пацієнтів, які мають пептичні виразки, ускладнені кровотечею, у 33 % пацієнтів є ризик повторної кровотечі через 1–2 роки. Крім того, у 40–50 % відмічено ризик повторної кровотечі протягом наступних 10 років після початкового епізоду кровотечі [32].

ППП рекомендуються до прийому протягом 6–8 тижнів після ендоскопічного лікування виразкової кровотечі, щоб забезпечити загоєння слизової оболонки [31]. Рандомізовані проспективні дослідження продемонстрували достовірну користь від тривалого придушення кислотності у двох випадках: хронічне вживання нестероїдних протизапальних засобів і у *H. pylori*-інфікованих пацієнтів. Тестування на *H. pylori* рекомендовано всім пацієнтам із пептичними кровоточивими виразками [1, 49]. Це повинно супроводжуватися ерадикаційною терапією для тих, хто є *H. pylori* позитивним, з подальшою оцінкою на ефект цієї терапії, і поновлення лікування в тих, у яких ерадикація не вдалася [76].

Беззаперечно, ендоскопія – це лікування першої лінії при рецидиві кровотечі з пептичної виразки [54]. У пацієнтів, які гемодинамічно стабільні, ангіоемболізація є компромісним варіантом [66]. Однак це має бути ретельно збалансований підхід з урахуванням властивих йому ризиків: контрастної нефропатії, панкреатиту. Ангіографія може допомогти як в діагностиці, так і в лікуванні кровотечі, пов'язаної з виразковою хворобою [51]. Проте ендоскопія залишається першочерговим методом вибору для недиференційованої кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Ангіографія для діагностичних цілей є обстеженням другої лінії, а ангіографія до результатів ендоскопії здебільшого неприйнятна, враховуючи інвазивніший її характер [99]. Втім вона корисна для підтвердження локалізації крововиливу і дозволяє проводити лікування шляхом емболізації [102]. Іноді може бути показана провокаційна ангіографія з використанням антикоагулянтів.

Немає конкретних даних щодо відносної безпеки ангіоемболізації порівняно з хірургічним втручанням у гемодинамічно нестабільних пацієнтів. Визначення змінних гемодинамічної стабільності між дослідженнями ще більше ускладнюють рекомендації до широкого впровадження емболізації. Ретроспективна серія випадків, які описують суперселективну ангіоемболізацію у 51 пацієнта з активною шлунково-кишковою кровотечею, продемонструвала можливість такого підходу у пацієнтів із шоком (визначається в цьому дослідженні як систолічний артеріальний тиск < 90 мм рт. ст.) [83].

Для рецидивуючої кровотечі (визначається як повторна кровотеча після двох ендоскопічних терапевтичних спроб) ангіоемболізацію слід розглядати як хірургічно прийнятний варіант [111]. Втім, успішна емболізація артерій шлунка і дванадцятипалої кишки ускладнюється багатим колатеральним кровопостачанням цієї зони. Діагностична ангіографія зазвичай починається із селективної катетеризації верхньої брижової артерії. Якщо екстравазація не спостерігається, зазвичай застосовують суперселективний підхід.

Емпірично під час негативної ангіографії запропоновано передпроцедурну ендоскопічну верифікацію кровотечі для проведення селективної та суперселективної ангіографії. Як планове втручання, профілактична емболізація на додаток до ендоскопічного гемостазу досліджувалася кількома авторами. Laursen S. B. та ін. [73]



продемонстрували тенденцію в покращенні результатів у пацієнтів, яким проведено додаткову профілактичну емболізацію.

Однак, J. Y. W. Lau з авторами [72] не вдалося підтвердити це спостереження. Такий підхід також підтверджено ретроспективною серією M. Mille et al. [86].

Рефрактерна пептична виразка, що кровоточить, визначається як виразка, що продовжує кровоточити після повторної ендоскопії/ангіоемболізації. Відкрита операція рекомендована, якщо ендоскопічне лікування не принесло результатів і є докази триваючої кровотечі незалежно від наявності чи відсутності гемодинамічної нестабільності [19]. Вибір відповідного хірургічного методу повинен ґрунтуватися на основі розташування і поширення виразки та характеристики судини, що кровоточить [20, 26]. Хірургічний підхід передбачає видалення або резекцію виразки. При кровоточивих виразках шлунка слід провести резекцію або принаймні біопсію для можливого виявлення новоутворень. Більшість виразок дванадцятипалої кишки, що потребують хірургічного втручання, зазвичай великі та задньої стінки [101].

У дослідженні, проведеному в Данії [79], порівнювали результати лікування кровоточивої дуоденальної та шлункової пептичної виразки і було виявлено значно вищу 90-денну смертність та рівень повторних операцій для локалізації дванадцятипалої кишки, що підтверджувало складність хірургічного лікування виразки цієї локалізації.

Таким чином, саме ендоскопічний гемостаз на сьогодні є основним терапевтичним заходом для зупинки триваючої ГДК із високими показниками ефективності. Проте рівень рецидиву залишається високим, що спонукає дослідників до пошуку надійних і простих у користуванні шкал прогнозування ймовірності рецидиву на основі найбільш доступних та інформативних клініко-лабораторних показників.

## 1.2 Прогнозування рецидиву виразкових гастродуоденальних кровотеч

Визнаною основою вибору тактики лікування хворих на ГДК є прогностичні шкали, які дозволяють обґрунтовано виділяти групи хворих за ступенем ризику виникнення рецидиву. На сьогодні запропоновано безліч шкал, якими користуються в клінічній практиці. Всі шкали розділяють на дві підгрупи – базовані на клінічних та ендоскопічних критеріях і такі, що враховують лише клінічні ознаки.

Оцінка кровотечі за Бейлором – система підрахунку балів, запроваджена у 1993 році [96]. Вона розроблена для прогнозування ризику повторної кровотечі та складається з трьох частин, а саме: до ендоскопії, під час ендоскопії та після ендоскопії. Оцінка  $\geq 6$  у частині перед ендоскопією та  $\geq 11$  у загальній оцінці мають 100 % чутливість для прогнозування ризику повторної кровотечі. Автори з високою точністю визначають пацієнтів з групи високого ризику, схильних до повторної кровотечі після успішної гемостатичної ендоскопії.

Шкала Glasgow-Blatchford (GBS) [103] враховує показники вмісту в крові сечовини, гемоглобіну, рівень систолічного артеріального тиску (АТ), пульсу, мелену, втрату притомності, серцеву та печінкову недостатності. Мала кількість показників спрощує практичне використання шкали і водночас зменшує її прогностичну значущість. Шкала Glasgow Blatchford має перевагу в тому, що її можна розрахувати на ранній стадії після госпіталізації та прогнозує потребу в терміновому втручанні.

D. Cheng та інші представили модифікований тип системи GBS (mGBS). У цій системі три змінні, пов'язані з непритомністю, меленою та супутніми захворюваннями, були виключені з GBS, а нова система оцінки була введена на основі статусу клінічних та лабораторних результатів і симптомів пацієнта. Дослідники дійшли висновку, що оцінка mGBS може

передбачити результат пацієнтів з високою точністю. Він також зручніший у використанні порівняно з GBS [44].

Система AIMS65 включає п'ять змінних: вік старше 65 років, систолічний артеріальний тиск нижче 90 мм рт.ст., змінений рівень свідомості, міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) вище 1,5 і сироватковий альбумін нижче 3 г/дл. Пацієнт отримує один бал за наявність кожної змінної. Зрештою, рівень смертності був оцінений у 0,3 % для оцінки 0, 1,2 % для оцінки 1, 5,3 % для оцінки 2, 10,3 % для оцінки 3, 16,5 % для оцінки 4 та 24,5 % для оцінки 5. Оцінки 0-1 і 2-5 відносяться до пацієнтів з низьким і високим ризиком відповідно. Уака Е. та ін. дійшли висновку, що ця оцінка має високу точність у прогнозуванні внутрішньолікарняної смертності, тривалості перебування в лікарні та зниження вартості госпіталізації у пацієнтів із кровотечею [116]. Також порівнюючи AIMS65 і GBS вони дійшли висновку, що GBS має нижчу чутливість у прогнозуванні необхідності екстреного втручання порівняно з AIMS65.

Нуєтт В. Н. та ін. порівняли AIMS65 та GBS і дійшли висновку, що AIMS65 точніша у прогнозуванні смертності порівняно з GBS, тоді як GBS точніша в оцінці потреби у переливанні крові. Обидві оцінки були подібними щодо прогнозування інших результатів [56].

Широко використовується шкала Роколла, яка базується на віці, наявності шоку, супутніх захворюваннях і результатах ендоскопії. Її легко обчислити, добре працює як при неварикозній, так і при варикозній кровотечі [93]. Вона запроваджена у 1997 році. Ця оцінка складається з двох частин: до ендоскопії, також відомої, як клінічна шкала Роколла, та після ендоскопії, яка називається оцінкою ризику за Роколлом. Згідно зі шкалою із збільшенням оцінки зростає ймовірність смертності або повторної кровотечі. Різні дослідження показали, що ця система є практичним, точним і швидким інструментом для прогнозування повторної кровотечі та ризику смертності [113].

Прогнозний індекс медичного центру Cedars-Sinai (CSMCPI) – це система оцінки, яка була введена відповідно до пропозицій Американського товариства ендоскопії органів травлення в 1981 році [52]. Він складається з чотирьох розділів: перший стосувався ендоскопічних даних, другий – інтервалу між появою симптомів і госпіталізацією, третій – гемодинамічного статусу пацієнта, і четвертий – кількості супутніх захворювань. Пацієнти з балом  $< 3$  можуть бути виписані з приймального відділення, інші потребують госпіталізації. Ці пацієнти повторно оцінюються через 24-72 години на основі результатів ендоскопії.

Система T-score була розроблена на основі клінічного стану пацієнтів з ГДК перед виконанням ендоскопії [106]. Загальний вигляд пацієнта, кількість супутніх захворювань, частота пульсу, систолічний артеріальний тиск і рівень гемоглобіну входять до числа змінних T-балу. Оцінка  $< 6$  вказує на статус високого ризику (T1), оцінка між 7 і 9 показує статус помірного ризику (T2), а оцінка  $\geq 10$  вказує на статус низького ризику (T3). Хороші клінічні умови включають пацієнтів без слабкості або ортостатичної гіпотензії, які мають  $\leq 1$  супутньої патології.

Деякі автори пропонують використовувати напрацьовані власні прогностичні системи: ANNs [47], Cambridge score [39], HARBINGER [55], CANUKA [89].

З огляду на деяку обмеженість критеріїв, що містять прогностичні системи, дослідники пропонують доповнювати їх різноманітними показниками: розмір виразки, перелік коморбідної патології, локалізація виразки, простагландин E2, гематемезис, чоловіча стать, наявність *H. pylori*, переливання крові і наявність сепсису, рівень лактату крові, рівень забрудненості повітря, шоківий індекс.

Все ж, у більшості опублікованих досліджень гемодинамічна нестабільність при поступленні в стаціонар, активна кровотеча під час ендоскопії (Forrest), а також розмір і розташування виразки є найвагомими

прогностичними змінними, що визначають ризик повторної кровотечі. Проте існує велике число інших факторів, вплив яких в сукупності може призводити до раннього рецидиву ГДК.

Власне кожен фактор сам по собі пов'язаний з ризиком рецидиву кровотечі, але лише певна їх комбінація має достовірно вище прогностичне значення. Тому пошук комбінацій цих найвагоміших показників з формуванням прогностичних моделей протягом останніх років є завданням багатьох клінік, що займаються проблемою ГДК та їх рецидивів [75].

У дослідженні Zaragoza A. і співавторів [119] на основі аналізу 473 пацієнтів із кровотечею з верхніх відділів травного тракту модель зі змінною Forrest показала високу прогностичну здатність:  $ROC_a=0,81$  (95 % довірчий інтервал, 0,76-0,85). Включення в модель клінічних і преендоскопічних факторів (тип кровотечі, гематокрит, ниркова недостатність і захворювання печінки) значно підвищило її прогностичну здатність:  $ROC_a=0,87$  (95 % довірчий інтервал, 0,83-0,91). Ця модель дозволяла диференціювати різні рівні ризику ускладнень у пацієнтів із початковим низьким ризиком відповідно до класифікації Forrest (IIb та III).

Cheng C. та співавтори [45] у 390 осіб із кровоточивими пептичними виразками та ендоскопічними стигматами високого ризику протестували 13 доступних змінних на асоціацію з повторними кровотечами, а 15 – на асоціацію зі смертністю. У моделі повнофакторного аналізу частота повторних кровотеч була значно вищою за п'ятьма з 13 досліджуваних змінних, а смертність – за двома з 15 змінних. У моделі остаточного аналізу значущими факторами ризику рецидиву кровотечі протягом 3 днів із скоригованим співвідношенням шансів (OR) були внутрішньолікарняна кровотеча (OR 3,3), початковий рівень гемоглобіну  $< 10$  г/дл (OR 3,3) та виразка  $\geq 2$  см (АБО 2,0). Кровотеча в лікарні була єдиним незалежним

фактором ризику смертності (OR 8,3). Дослідження підкреслювало роль розміру виразки, анемії та внутрішньолікарняних кровотеч як визначальних прогностичних факторів високого ризику несприятливих наслідків рецидиву кровотечі з пептичних виразок.

Wong G. L. та ін. [114], тестуючи 1265 пацієнтів із діагнозом шлунково-кишкової кровотечі, розробили модель IPU-ML, що побудована на основі шести параметрів (вік, вихідний рівень гемоглобіну, наявність виразки шлунка, шлунково-кишкових захворювань, злоякісних новоутворень та інфікування *H. pylori*). Ідентифіковано 27,8 % пацієнтів із рецидивом кровотечі протягом 1 року з площею під кривою операційної характеристики (AUROC) 0,648, які класифіковані як особи з високим ризиком повторної кровотечі з чутливістю 41,4 %, специфічністю 74,6 % і негативним прогностичним значенням 91,1 %.

Незважаючи на те, що розвиток ендоскопічної технології значно покращив прогноз рецидиву ГДК, повторна кровотеча все ще залишається одним із поширених ускладнень [58]. Тому для клініцистів вкрай важливо виявляти пацієнтів із високим ризиком повторної кровотечі після невідкладної ендоскопічної терапії. Відповідно до клінічних спостережень багатьох дослідників, повторна кровотеча з пептичної виразки високого ризику часто виникає протягом трьох днів після екстреного ендоскопічного гемостазу.

Lai Y. та ін. ретроспективно проаналізували дані 386 пацієнтів із кровоточивими виразками та стигмами високого ризику, яким проводили екстрений ендоскопічний гемостаз. У 48 пацієнтів розвинулась рецидивна кровотеча протягом трьох днів після первинного ендоскопічного гемостазу. Прогностичні показники, що містяться в номограмі, включали альбумін, протромбіновий час, шок, гематемезис/мелену та класифікацію Forrest. Модель продемонструвала хорошу дискримінацію та гарне калібрування з індексом C 0,854 [67].

Причини, чому гіпоальбумінемія була таким сильним провісником, невідомі. Рівень сироваткового альбуміну є специфічним для захворювання, і він опосередковано відображає стан харчування пацієнтів як з гострими, так і з хронічними захворюваннями.

Схожі результати висвітлено в роботі Cheng H., в якій проспективно оцінено 316 пацієнтів із виразковою кровотечею після ендоскопічного гемостазу. Повторна ендоскопія була призначена після 72-годинної інфузії ППІ або на день раніше [46]. Ендоскопічна монотерапія ін'єкціями адреналіну та гіпоальбумінемія <3,0 г/дл були двома незалежними факторами ризику ранньої повторної кровотечі ( $p \leq 0,05$ ). Тип Ia-Ib за Forrest і гіпоальбумінемія < 3,5 г/дл були двома незалежними факторами ризику для стійких великих стигмат на 3-й день вторинної ендоскопії ( $p < 0,05$ ). Крім того, дане дослідження показало, що ні гіпоальбумінемія, ні введення альбуміну не призводили до значних змін фармакологічного ефекту омепразолу. Тому було зроблено припущення, що гіпоальбумінемія може служити простим біомаркером супутньої патології.

У роботу Zhuang Y. [120] включено 1170 пацієнтів, які завершили процедуру екстреної гастроскопії протягом 48 годин після госпіталізації. Було створено нову модель прогнозування рецидиву кровотечі після ендоскопічної терапії на основі показників – молочної кислоти, відсотка нейтрофілів, тромбоцитів, альбуміну і D-димера. Значення AUC та хній 95% довірчий інтервал для цієї моделі прогнозування та оцінки AIMS65 становили 0,746 та 0,619 відповідно та 0,697–0,795 та 0,567–0,670 відповідно.

Yoshihiro Sasaki з групою авторів [98] ретроспективно оцінили 675 пацієнтів з ознаками шлунково-кишкової кровотечі, які потребували гемостатичного лікування під час наступної екстреної ендоскопії. Факторами, що були пов'язані з високим ризиком рецидиву кровотечі та

потребували екстреної ендоскопії були: гематемезис, частота серцевих скорочень, гемоглобін, артеріальний тиск, азот сечовини крові.

M. Camus та співавтори при оцінці 1264 пацієнтів з виразковою кровотечею встановили, що для виразок  $\geq 10$  мм шанси 30-денної повторної кровотечі збільшувалися на 6 % на кожні 10 % збільшення розміру виразки (OR 1,06, 95 % ДІ 1,02–1,10, P = 0,0053). Іншими факторами ризику 30-денної повторної кровотечі були значні стигмати недавньої кровотечі, початок кровотечі в стаціонарі та попередня шлунково-кишкова кровотеча. Факторами ризику 30-денної смерті були великі стигмати кровотечі, стаціонарні кровотечі та будь-яке початкове переливання тромбоцитів або свіжозамороженої плазми  $\geq 2$  одиниць [40].

Серед 699 пацієнтів в роботі Kim K. O. і співавторів повторна кровотеча виникла у 64 (9,2 %) осіб. У багатофакторному аналізі використання нестероїдних протизапальних препаратів, більший об'єм трансфузії і невиконання повторної ендоскопії були виявлені як фактори ризику повторної кровотечі при кровотечі з пептичної виразки високого ризику [63].

Bratanic A. і співавт. з 804 хворих з виразковою кровотечею виділили 31,22 % пацієнтів у групу високого ризику. У 13,5 % осіб було констатовано рецидив кровотечі в лікарні. Логістична регресія показала, що серед досліджуваних параметрів важка анемія, систолічна та діастолічна гіпотензія, наявність шоку, низький бал за Роколлом, розмір виразки та час до гемостазу були факторами, які передбачали високу ймовірність рецидиву кровотечі [38].

Cha B. та ін. повідомляють, що серед 864 пацієнтів з ГДК повторна кровотеча виникла у 140 (16,2 %) осіб. Вихідні показники гіпотензії (OR-1,878, p=0,005) та класи Forrest Ia (OR-25,53, p<0,001), Ib (OR-27,91, p=0,005), IIa (OR-21,41, p<0,001) та IIb (OR-23,74), p<0,001) були незалежними факторами ризику повторної кровотечі порівняно з III класом за Forrest і



перебуванням у стаціонарі (OR-1,75,  $p=0,01$ ). Порівняно з амбулаторними пацієнтами, стаціонарні пацієнти продемонстрували значно вищі показники рецидивних кровотеч (25,6 % проти 13,8 %,  $p<0,001$ ) та загальні показники смертності (68,8 % проти 34,0 %,  $p<0,001$ ) [41].

Серед вітчизняних дослідників питаннями прогнозування рецидиву кровотечі займалися Гринчук Ф. В. та співавт. (2020). Створена ними двоетапна шкала для прогнозування рецидиву кровотечі містила клінічні та ендоскопічні критерії: ККП, наявність виразкової кровотечі в анамнезі, температура тіла, застосування гемостатичної терапії на догоспітальному етапі, частота пульсу, ПТ, клас за Forrest. Чутливість шкали становить 89,66 %, специфічність – 86,8 %. Основна шкала передбачала доповнення попередньої лабораторними показниками. Запропоновано два варіанти шкали – базовий (загальна кількість лейкоцитів, кількість креатиніну, загального білка, П, ЧРП, показники тесту на наявність фібриногену В) і розширений. Розмежувальним критерієм для прогнозування рецидиву кровотечі за базовою шкалою є 11 пунктів. Чутливість шкали становить 92,86 %, специфічність – 92,16 %. Розширена шкала доповнена такими показниками: фібриназа, ГВ, АТ III, співвідношення НФА/ФФА, ДК/КСТ, ПА за азоколагеном, ОНБ плазми, поліморфізм 5G4 і G43A. Розмежувальним критерієм для прогнозування РК є 17 пунктів. Чутливість шкали зросла до 100 %, специфічність – до 95,83 % [2, 6].

Польовий В. П. та співавт. (2016) на основі клінічних параметрів (вік, супутні захворювання, своєчасність доставки, догоспітальна терапія, ступінь тяжкості пацієнта, артеріальний тиск, рН крові, час згорання крові, сечовина крові, діурез погодинний) з метою прогнозування ризику виникнення рецидиву кровотечі запропонував визначення коефіцієнта ступеня тяжкості загального стану хворого. Коефіцієнт ступеня тяжкості з низьким ризиком виникнення рецидиву ГК відзначається при значеннях КСТ –

0,1-7,4. Помірний ступінь ризику рецидиву ГК відмічається при значеннях КСТ – 7,5-12,8. Високий ризик рецидиву відзначається при значеннях КСТ – 12,9-16,0, вкрай високий ризик рецидиву ГК – при значеннях КСТ –16,1-20,3 [91].

У роботі Шепетька Є. М. та співавт. (2018) у віддаленому періоді проведено 311 обстежень пацієнтів, що включало езофагогастродуоденоскопію, рН-метрію та швидкий уреазний тест (CLO-тест). На основі кореляційного аналізу з обрахуванням рангового коефіцієнта кореляції Спірмена встановлено фактори ризику повторної виразкової кровотечі у віддаленому періоді: між розміром виразок від 1 см і вище та частотою повторної виразкової кровотечі у віддаленому періоді; між віком 60 років і старше та частотою повторної ГДК у віддаленому періоді; між класом препаратів для ерадикаційної терапії та частотою повторної виразкової кровотечі у віддаленому періоді; видом лікування, що застосовується (консервативне чи оперативне, що знижує ризик повторної виразкової кровотечі у віддаленому періоді в 11,36 раз) [23].

Кондратенко П. Г. та співавт. (2014) у результаті аналізу відібрали 13 факторних ознак: вік; супутня патологія; ступінь тяжкості крововтрати, при вступі: наявність мелени, болі в епігастрії; наявність виразкового анамнезу; АТ систолічний / діастолічний; кількість еритроцитів, гемоглобіну; ендоскопічні дані при надходженні: наявність темного згустку у виразці, згустків крові в шлунку; класифікація за Forrest. Виявлено підвищення ризику розвитку рецидиву кровотечі при Forrest ІІВ; при наявності болю в епігастрії; при декількох супутніх захворюваннях, при патології серцево-судинної системи; при наявності згустків крові в шлунку. Площа під ROC-кривою для моделі, побудованої на 13-ти виділених факторних ознаках, склала  $AUC = 0,84 \pm 0,02$ , що свідчить про високу її проностичну чутливість.

Таким чином, проаналізувавши існуючі шкали та критерії можна зробити висновок, що до уваги переважно беруться тільки клінічні ознаки. Втім відомо, що в основі будь-якого патологічного процесу лежать локальні зміни тканин, які у випадку шлунково-кишкових виразок та кровотеч, як їх ускладнення, на враховувалися вище перерахованими авторами.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Клініко-статистична характеристика хворих

Дисертаційна робота виконана на базі кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України та у відділенні хірургії КНП «Тернопільська міська клінічна лікарня № 2». Всього в дослідження включено 378 хворих з кровоточивими виразками шлунка та ДПК.

Критеріями включення були: первинні та рецидивні виразки шлунка (K25.0 та K25.4 за МКХ 10) та ДПК (K 26.0 та K 26.4 за МКХ-10), ускладнені кровотечею на ґрунті виразкової хвороби. Критеріями виключення були: гострі гастродуоденальні кровотечі невиразкового генезу, поєднані ускладнення виразкової кровотечі, одним із яких є кровотеча, пептичні виразки анастомозу, ускладнені кровотечею, шлунково-стравохідний розривно-геморагічний синдром, рецидивні виразки дванадцятипалої кишки після селективної проксимальної ваготомії, ускладнені кровотечею, шлунково-кишкові кровотечі нез'ясованої етіології, пухлини травного тракту, ускладнені кровотечею, хворі з онкологічною патологією іншої локалізації.

У всіх хворих отримано інформовану згоду на проведення дослідження. Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України порушень морально-етичних норм при виконанні досліджень не виявлено (протокол № 77 від 18 квітня 2024 року).

Пацієнтів чоловічої статі було 257 (67,98 %), жіночої – 121 (32,02 %) (рис. 2.1).

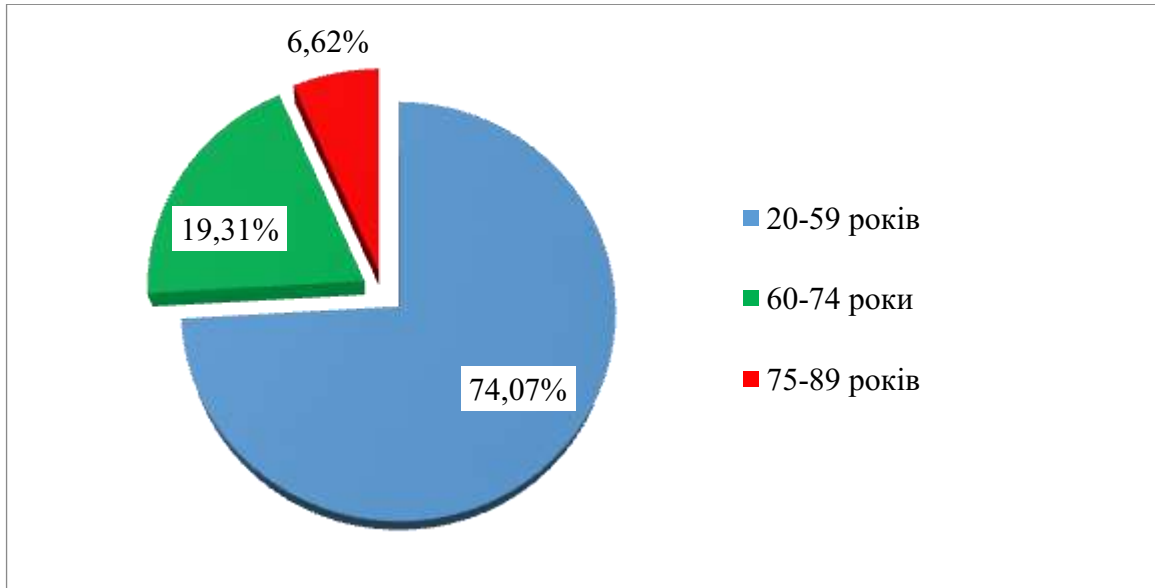


Рисунок 2.1 – Вікова структура пацієнтів

Розподіл пацієнтів за термінами госпіталізації наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Розподіл обстежених хворих за термінами поступлення в стаціонар (n=378)

Час від моменту появи симптомів ГДК до госпіталізації	Кількість (абс., %)
До 6 годин	82 (21,69 %)
6-24	281 (74,34 %)
Більше 24 годин	15 (3,97 %)
Всього	378 (100 %)

Як видно із таблиці 2.1, майже 75 % пацієнтів поступали в термінах 6-24 години, що вказує на доволі пізню госпіталізацію, особливо якщо це стосується пацієнтів з активними стигматами кровотечі. Невідкладна ендоскопія проводилася пацієнтам одразу після поступлення в стаціонар. Після проведеного ендоскопічного дослідження нами встановлено локалізацію виразок (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Розподіл обстежених хворих за локалізацією виразок (n=378)

Локалізація виразки	Кількість (абс., %)
Шлунок	103 (27,25 %)
ДПК	265 (70,11 %)
Шлунок та ДПК	10 (2,64 %)
Всього	378 (100 %)

Як видно із таблиці 2.2, найчастіше зустрічалися (у 70,11 % випадків) дуоденальні виразки, найрідше – поєднаної локалізації – 2,64 %.

Не менш важливим було встановлення розмірів виразкового дефекту (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Розміри виразок залежно від їх локалізації (n=378)

Локалізація	Розміри виразки (в см)				Всього	
	до 1	1-2	2-3	3-4	абс	%
Шлунок	14	78	10	1	103	27,25
ДПК	179	76	10	-	265	70,11
Шлунок+ДПК	-	9	1	-	10	2,64
Всього	193	163	21	1	378	100

У шлунку найчастіше було діагностовано виразки розміром до 2 см (89,32 %). І лише в 11,68 % розміри виразкового дефекту перевищували 2 см і більше. Натомість у дванадцятипалій кишці переважали виразки до 1 см – 67,55 %. Тільки у 3,77 % пацієнтів виразкові дефекти були розміром більше 2 см.

Розподіл хворих за тривалістю захворювання представлено в таблиці 2.4. Як видно з даної таблиці 2.4, характерним для виразок шлунка був нетривалий виразковий анамнез (80,58 % до 3 років), тоді як при

виразках дванадцятипалої кишки у 40,0 % випадків анамнез був більше 6 років.

Таблиця 2.4 – Розподіл хворих за тривалістю захворювання (n=378)

Локалізація	Тривалість виразкового анамнезу (в роках)					Всього	
	1-3	4-5	6-10	11-20	Більше 20	абс	%
Шлунок	83	20	-	-	-	103	27,25
ДПК	25	134	87	19	-	265	70,11
Шлунок+ДПК	3	7	-	-	-	10	2,64
Всього	111	161	87	19		378	100

Розподіл пацієнтів за типом активності кровотечі наведено в таблиці 2.5. Як видно із таблиці, майже у половини пацієнтів (58,99 %) відмічено F II тип ГДК.

Таблиця 2.5 – Розподіл пацієнтів за типом активності кровотечі (Forrest) (n=378)

Стигмати за Forrest	Ендоскопічна картина,	
	абс.	%
F IA	14	3,70
F IB	16	4,23
F IIA	75	19,85
F IIB	98	25,92
F IIC	50	13,23
F III	125	33,07
Всього	378	100

Розподіл за віком залежно від ендоскопічної картини наведено в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6 – Розподіл пацієнтів за віком відповідно до ендоскопічної картини Forrest (n=378)

Стигмати за Forrest	Вік (в роках)			Всього
	20–59	60–74	75–89	
F IA	11	3	-	14
F IB	10	6	-	16
F IIA	50	19	6	75
F IIB	68	21	9	98
F IIC	32	13	5	50
F III	109	11	5	125
Всього	280 (74,07 %)	73 (19,31 %)	25 (6,62 %)	378 (100 %)

Як видно із таблиці 2.6, переважали пацієнти молодого та середнього працездатного віку (74,07 %), що ще раз вказує на актуальність досліджуваної патології на сьогодні. При цьому у 53,57 % пацієнтів даної вікової категорії відмічено II ступінь активності кровотечі за Forrest.

Результати аналізу залежності ступеня крововтрати від активності кровотечі за Forrest наведено у таблиці 2.7.

Таблиця 2.7 – Ендоскопічні стигмати за Forrest і ступені крововтрати (n=378)

Стигмати за Forrest	I ст.	II ст.	III ст.	Всього
F IA	4	8	2	14
F IB	3	12	1	16
F IIA	18	34	23	75
F IIB	16	55	27	98
F IIC	11	27	12	50
F III	103	22	-	125
Всього	155 (41,00 %)	158 (41,80 %)	65 (17,20 %)	378 (100 %)



З Forrest IA, IB, IIA, IIB, IIC було 253 (66,93 %) пацієнтів, яким проводився ендоскопічний гемостаз (ін'єкційна терапія чи аргоноплазмова коагуляція) (табл. 2.8). У 125 (33,07 %) пацієнтів гемостаз не проводився у зв'язку з ендоскопічною картиною активності кровотечі за Forrest III.

Таблиця 2.8 – Розподіл пацієнтів за типом ендоскопічного гемостазу (n=253)

Тип ендоскопічного гемостазу	F IA	F IB	F IIA	F IIB	F IIC
Ендоскопічно-ін'єкційна терапія (n=193)	4	9	77	62	41
Ендоскопічна аргоноплазмова коагуляція (n=60)	9	8	23	18	2

Проведено аналіз частоти рецидиву кровотечі залежно від типу ендоскопічного гемостазу та у випадку його не проведення (табл. 2.9).

Таблиця 2.9 – Частота рецидиву кровотечі залежно від стигмат за Forrest і ендоскопічного гемостазу

Ендоскопічний гемостаз	Стигмати кровотечі						Всього
	F IA	F IB	F IIA	F IIB	F IIC	F III	
Ендоскопічний гемостаз проводився	14 (1)	16 (2)	75 (10)	98 (14)	50 (3)	-	253 (30)
Ендоскопічний гемостаз не проводився	-	-	-	-	-	125 (19)	125 (19)

Примітка. У дужках вказано кількість рецидивів кровотечі.

Як видно із таблиці 2.9, рівень рецидиву ГДК серед пацієнтів, яким проводився ендоскопічний гемостаз, становив 11,86 %, тоді як серед пацієнтів, яким не проводили ендоскопічний гемостаз, даний показник становив 15,2 %.

Пацієнтам проведено визначення індексу коморбідності за Чарльсоном [43] (табл. 2.10).

Таблиця 2.10 – Коморбідність у хворих гострими гастродуоденальними виразковими кровотечами (n=378)

Кількість хворих з супутніми захворюваннями		Вік (в роках)			Всього
		20–59	60–74	75–89	
Всього хворих		280	73	25	378
Без супутніх захворювань		4	-	-	4
З супутніми захворюваннями					374
Кількість супутніх захворювань	Одне	218	-	-	218
	Два	51	-	-	51
	Три	2	8	-	10
	Чотири	3	15	4	22
	П'ять	2	27	9	38
	Шість	-	23	12	35
Індекс коморбідності		1,26	4,84	5,32	-

Як видно із таблиці 2.10, супутня патологія відіграє суттєву роль в коморбідному перебігу виразкової хвороби, тим самим погіршуючи прогноз її перебігу.

## 2.2 Інструментальні методи діагностики

### 2.2.1 Ендоскопічна діагностика

Ендоскопічна діагностика на сьогодні є «золотим стандартом» в діагностиці, а за останні роки і зупинці кровотечі із гастродуоденальних виразок. Метою будь-якого ендоскопічного обстеження є:

- чітка верифікація джерела кровотечі,
- визначення локалізації, розмірів виразкового дефекту та вираженість його деструкції;
- визначення статусу кровотечі (триваюча чи зупинена);
- оцінка можливості застосування певного способу місцевого гемостазу;
- визначення ступеня надійності гемостазу;
- прогнозування ризику рецидиву ГДК.

Первинну ендоскопічну діагностику виконували в ургентному порядку у перші 12 годин після госпіталізації. У більшості випадків – одразу після прибуття в клініку і базового обстеження (1–2 год.). У хворих з ознаками масивної кровотечі ендоскопію проводили після стабілізації гемодинаміки або на тлі інфузійної терапії (при ознаках триваючої кровотечі).

ЕГДС виконували за допомогою апарату Fujinon FC-1Z, № 3G204A656. Абсолютним показанням до проведення ендоскопічного дослідження була клініка шлунково-кишкової кровотечі. Абсолютним протипоказанням – агональний стан хворого. У всіх інших випадках будь-яка патологія серцево-судинної та легеневої систем були відносним протипоказанням до проведення екстреного ендоскопічного дослідження за життєвими показами.

### 2.2.2 Метод ендоскопічного гемостазу

Для превентивної та первинної ендоскопічної зупинки кровотечі були застосовані: теплова терапія [59] (аргоноплазмова коагуляція за допомогою

електропристрою «Olympus» – Японія) та ендоскопічна ін'єкційна терапія (введення розчинів 0,9 % NaCl та 0,2 % адреналіну гідротартрату ендоскопічним ін'єктором фірми «Olympus» в різних обсягах), особливо у пацієнтів із встановленими водіями ритму та кардіостимуляторами.

Аргоноплазмова коагуляція використовується при коагуляції за допомогою потоку газу – аргона. Суть методу полягає у впливі потоку плазми аргону з формуванням трьох зон: зона сушіння (висихання), зона коагуляції і зона девіталізації (некрозу). Глибина впливу аргону рівномірна і коливається від 1 до 3 мм залежно від тривалості і потужності.

Коагуляція відбувається без контакту активного електрода з тканиною, при цьому потік аргону витісняє кисень із зони коагуляції, що значно знижує карбонізацію тканини. Коагуляцію також здійснюють «з-за кутка», оскільки плазмовий факел відхиляється від найбільш струмопровідних тканин, а саме свіжої крові та її згустків.

Таким чином, досягається ефективна рівномірна коагуляція поверхневих великих ділянок. Параметрами аргоноплазмової коагуляції були: швидкість потоку газу 2,2 л/хв., від центру до периферії з потужністю 44 Вт 2–3 секунди потоку газу.

### 2.2.3 Морфологічне та морфометричне дослідження

Забір матеріалу проводили під час виконання діагностичної чи лікувальної ендоскопії. Біопсію проводили із краю периульцерозного інфільтрату для зменшення ймовірності рецидиву кровотечі внаслідок механічного пошкодження слизової оболонки. Біопсійний матеріал фіксували в 10 % розчину формаліну. Результат експрес біопсії отримували до 30 хвилин для можливості визначення типу активності морфологічного зразка і його врахування в автоматизованому медичному калькуляторі.

Морфологічне дослідження виконували у лабораторії гістологічних та імуногістохімічних досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Мікроскопічна оцінка і фотографування гістопрепаратів гострих виразкових дефектів дванадцятипалої кишки та шлунка, забарвлених гематоксилином й еозином, здійснювалася за допомогою тринокулярного мікроскопа лабораторного класу Nikon Eclipse Ci-E з об'єктивами планохроматами 10x, 20x та 40x.

### 2.3 Методи статистичної обробки

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилась з використанням методів біостатистичного аналізу, які були реалізовані в пакетах ліцензійного програмного забезпечення Microsoft Office 2010 Professional Plus (Microsoft Access 2010, Microsoft Excel 2010) – № реєстрації 49521210; програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA).

Перевірка нормальності розподілу кількісних показників виконувалась за допомогою критеріїв Колмогорова-Смірнова (K-S test) з виправленням Лілліфорса та Шапіро-Уїлка (SW-W test), перевірка гіпотези про рівність дисперсій – за критеріями Фішера та Левіна.

Зважаючи на те, що усі досліджувані показники не відповідають нормальному закону розподілу, то відповідно проводився розрахунок основних статистичних характеристик: кількість спостережень (n), середньої арифметичної (M), відносних величин (P), середньої похибки середньої величини (mM), середньої похибки відносної величини (mp), стандартного відхилення (SD), 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ); медіани (Me) з інтерквартильним розмахом (25 % та 75 % процентілі) при асиметричному розподілі даних. Дані величини представлені в таблицях, рисунках, тексті.

Залежно від типу даних (кількісні та якісні), закону розподілу (нормальний, ненормальний) визначення статистичної значущості розбіжностей проводилося з використанням параметричних та непараметричних методів.

Порівняння незалежних груп за кількісними ознаками з нормальним розподілом значень проводилось з використанням критерію Стьюдента (t) та Манна-Уїтні (U) для незв'язаних вибірок; для пов'язаних вибірок – Т-критерій Стьюдента або критерій Вілкоксона (T) відповідно. Множинні порівняння проводились з поправками Бонефронні та Холма.

Множинні порівняння проводили за параметричним (ANOVA) і непараметричним критерієм Краскела-Уолліса, дисперсійним аналізом за результатами яких, при наявності розбіжностей, проводилися апостеріорні післятестові попарні порівняння за критерієм Тьюкі при параметричному ANOVA, за критерієм Дана – при непараметричному.

Вірогідність відмінностей якісних змінних оцінювали за критерієм відповідності  $\chi^2$ -квадрат Пірсона, в тому числі з поправкою Йейтса при значеннях показника, близьких до 0 або 100 %. Для того, щоб провести аналіз між досліджуваними ознаками використовували кореляційний аналіз з розрахунком парних коефіцієнтів лінійної кореляції Пірсона (r), а також обчислювали міру зв'язку між досліджуваними ознаками, заданими у кількісному вигляді й рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ).

Оцінка значущості впливу досліджуваних чинників на результат здійснювалась за показниками відносного ризику (BP) – Relative risk (RR) та відношення шансів (ВШ) – Odds ratio (OR) з 95 % довірчим інтервалом, відношення шансів з 95 % довірчим інтервалом. Проводився логістичний регресійний аналіз за покроковим алгоритмом включення і виключення предикторів з розрахунком коефіцієнтів регресії  $\beta$ , їх помилки (Std. Error – SE) та статистика  $\chi^2$  Вальда (Wald Chi-Square).

Для оцінки прогностичної здатності показників та для оцінки побудованої логістичної регресійної моделі проводився ROC-аналіз (ROC Analysis, ROC – Receiver Operating Characteristic) у програмному пакеті MedCalc Statistical Software trial version 20.113. (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022). Результат представляли як значення площі під ROC-кривою (AUC – Area Under Curve), побудованою на значеннях показників чутливості (Se) і специфічності (Sp) тесту та з наведенням 95 % ДІ.

Значення площі під ROC кривою інтерпретували у показниках діагностичної точності: 0,9 – 1,0 – відмінна, 0,8 – 0,9 – дуже добра, 0,7 – 0,8 – добра, 0,6 – 0,7 – середня, 0,5 – 0,6 – незадовільна; значення 0,5 вказує на непридатність методу. За рівень помилки першого роду було обране значення  $p = 0,05$ . Значення  $p < 0,05$  ( $< 5\%$ ) вважалося критично значущим для всіх проведених видів аналізу.

### РОЗДІЛ 3

## СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ БІОПСІЙНОГО МАТЕРІАЛУ ПРИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИХ ВИРАЗКАХ ТА ЇХ ТИПУВАННЯ ВІДПОВІДНО ДО СТИГМАТІВ ЗА FORREST

Мікроскопічний аналіз гістопрепаратів дозволив нам виділити три основні типи морфологічних проявів гастродуоденальних виразок. В біоптатах, віднесених нами до першого типу та з ендоскопічною картиною струменевої кровотечі, виявлено десквамацію покривного епітелію, залози поліморфні, але переважають округлої форми, які побудовані з однотипних призматичних клітин. Однак у самих епітеліоцитах спостерігали ознаки альтеративних змін, частіше у вигляді вакуольної і гіаліново-крапельної дистрофії, фокального і мультифокального зливного некрозу. У власній пластинці присутні склеротичні зміни і мононуклеарна інфільтрація, поєднані з набряком. В складі інфільтрату переважав відсоток нейтрофільних лейкоцитів (рис. 3.1).

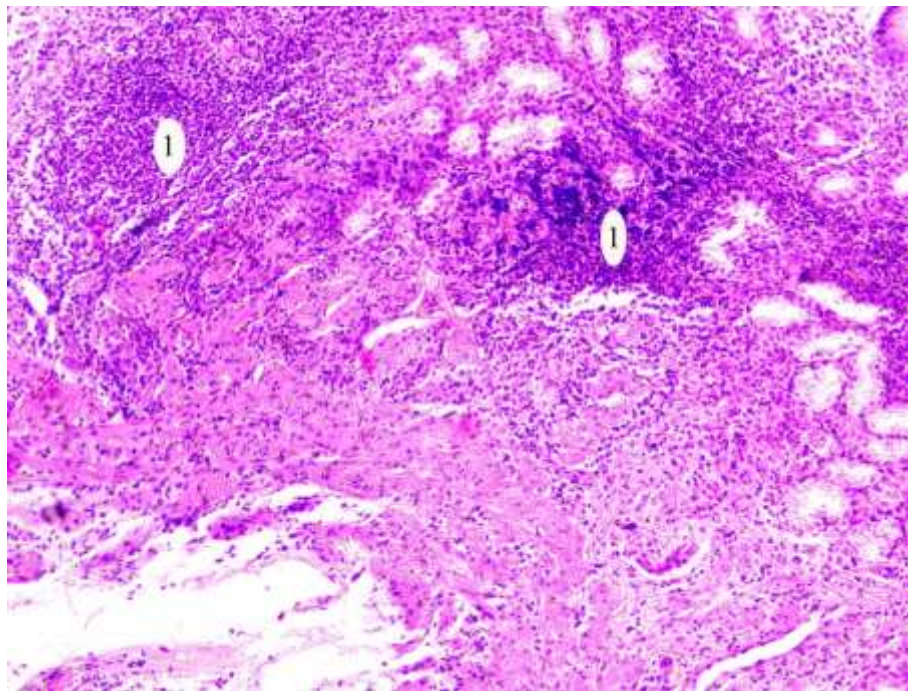


Рисунок 3.1 – Стінка хронічної виразки шлунка з осередками некрозу та вираженою запальною інфільтрацією (1). Зabarвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$



Також візуалізувалися гістіоцити, лімфоцити, плазматичні клітини і проліферуючі фібробласти. У більшості випадків, як у слизовій оболонці, так і в підслизовому шарі були присутні крововиливи (рис. 3.2).

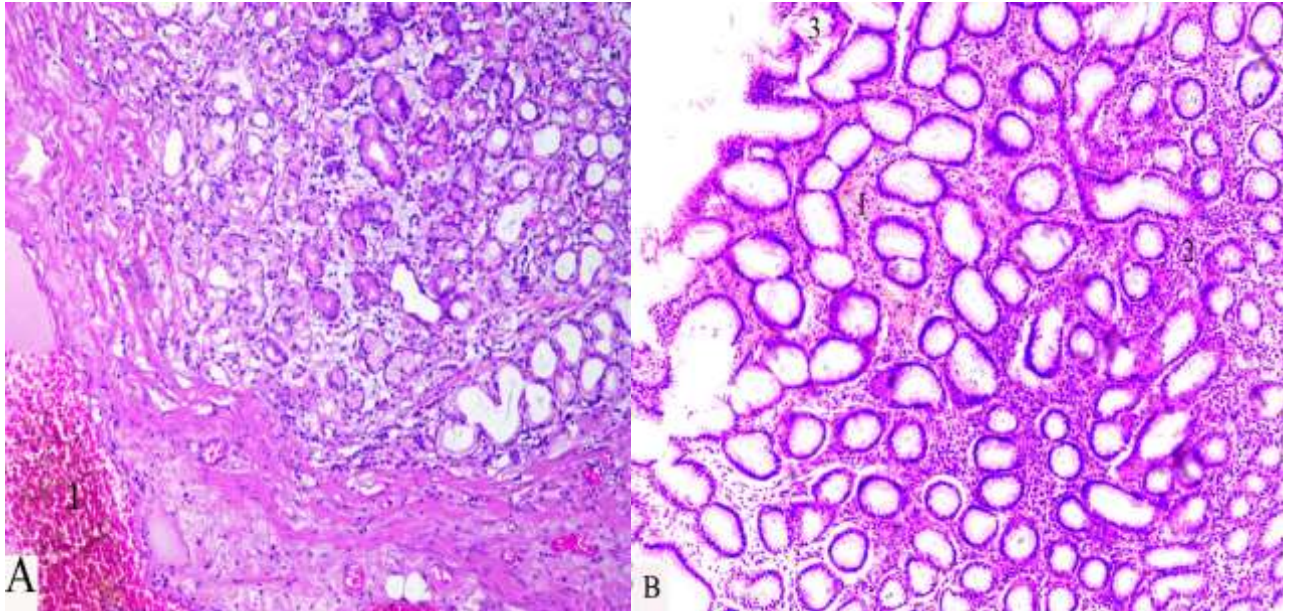


Рисунок 3.2 – Стінка хронічної виразки шлунка: А – крововилив у підслизовій основі (1); В – крововилив у слизовій оболонці (1), запальна інфільтрація (2) та десквамація поверхневого шару (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$

Підслизова пластинка була потовщена за рахунок фіброзу і запальної інфільтрації. Звичайними у цій групі біопсійного матеріалу були мукоїдне набухання, фібриноїдний некроз та інфільтрація свіжими еритроцитами. Привертав увагу стан судинного русла – судини мікроциркуляторного русла повнокровні з ознаками стазу, в артеріях дрібного і середнього калібру присутні пристінкові агрегати, набухання і десквамація ендотеліоцитів. У стінках судин виявлялися клітинні інфільтрати і фібриноїдний некроз. Такі зміни були взаємопов'язані з набряком і запальними клітинними інфільтратами як у підслизовому шарі, так і у власній пластинці слизової оболонки (рис. 3.3).

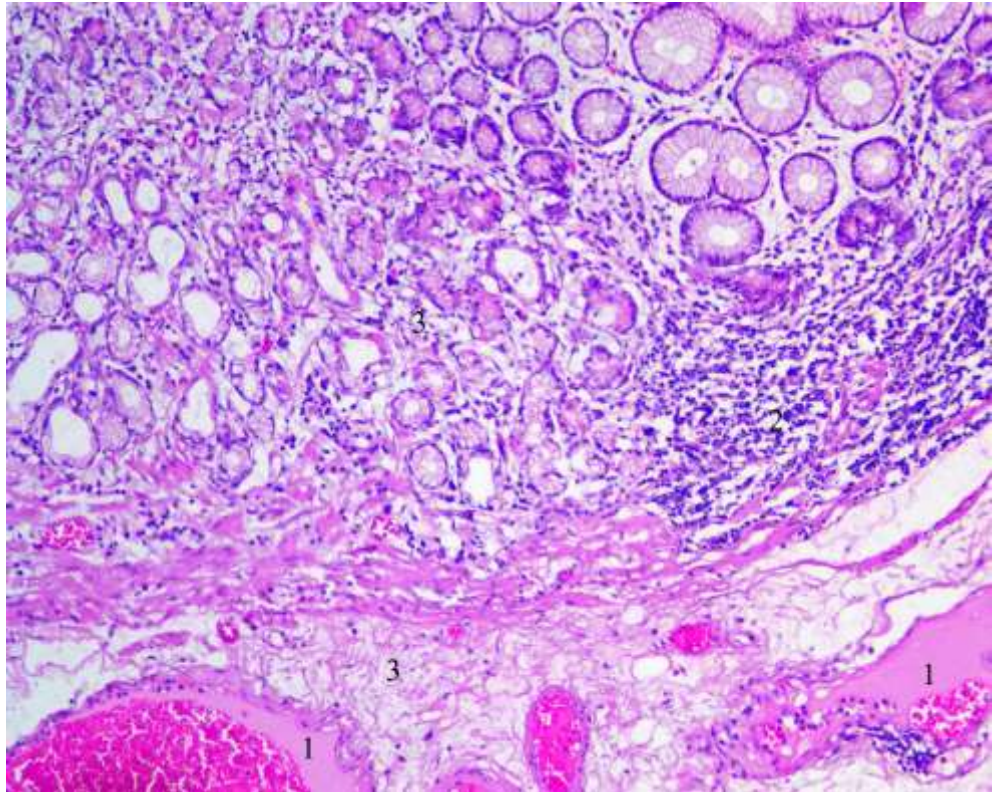


Рисунок 3.3 – Стінка хронічної виразки шлунка. Повнокров'я судин підслизового шару із стазом крові, сепарацією формених елементів та пристінковою агрегацією еритроцитів (1), запальна клітинна інфільтрація (2), набряк власної пластинки та підслизової основи (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$ .

Однак слід зазначити, що поряд із описаними структурними змінами уже вивчених біоптатів цієї групи спостереження, ми констатували і дещо відмінні з ними прояви.

Так, у ряді випадків, які, на відміну від основної групи, ендоскопічно характеризувалися капілярною кровотечею, характерними були капілярне повнокров'я та геморагічне просякання оточуючих тканин. Площа деструктивних змін була дещо менша. Також спорадично виявлялися фібриноїдні зміни судинних стінок. Відповідно зменшувалася і площа оточуючих тканин, втягнутих у запальний процес. Натомість нерідко були присутні склеротичні зміни (рис. 3.4).

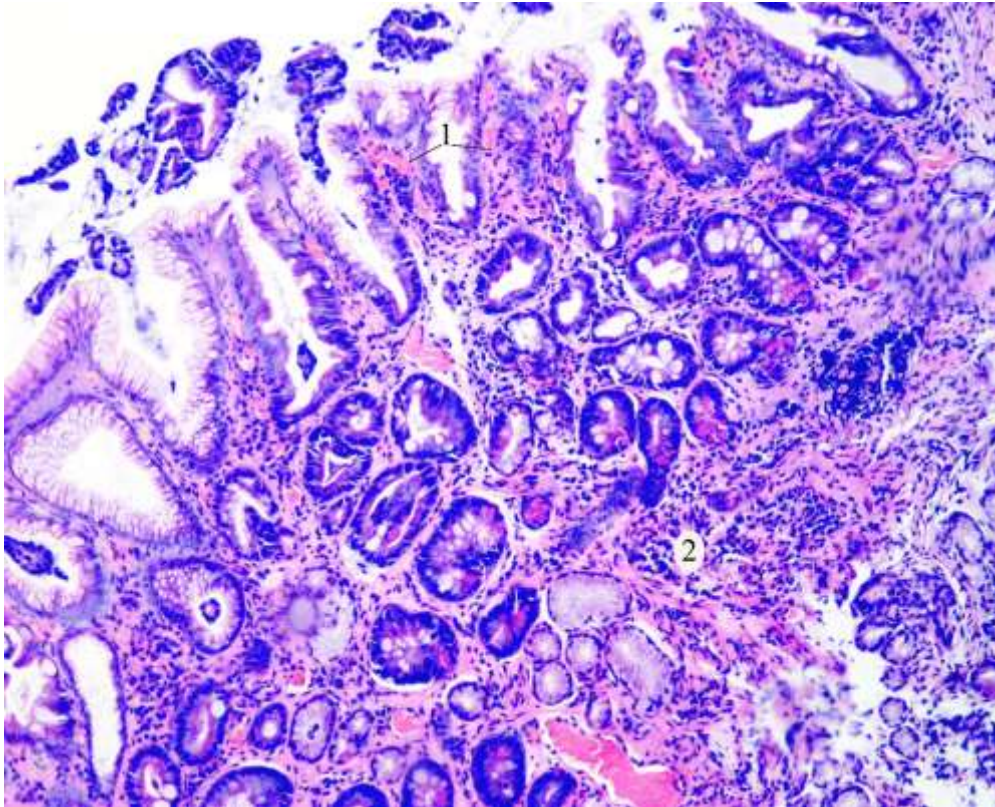


Рисунок 3.4 – Стінка хронічної виразки шлунка. Повнокров'я судин мікроциркуляторного русла, дрібні крововиливи (1), склероз у власній пластинці слизової оболонки у поєднанні з клітинною інфільтрацією (2).

Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$

Покривний епітелій типовий призматичний із підвищеним вмістом слизу, що свідчило про його функціональну активність. Залози неоднорідні без виразних ознак диспластичних змін. Проте слід зазначити, що в окремих випадках констатували осередки дисплазії легкого ступеня. Також серед звичайних для шлункових залоз клітин були присутні клітини кишкового типу в невеликій кількості.

Власна пластинка нерівномірно потовщена за рахунок проліферації сполучної тканини, капілярного повнокров'я і набряку. В клітинних інфільтратах переважали лімфоцити.

До другого типу біопсійного матеріалу (F ІВ клас) також були віднесені зразки тканин стінки хронічної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки з

ознаками склеротичних змін та хронічного запального процесу. Ендоскопічне дослідження в більшості випадків виявило тромбовані судини в ділянці виразкового дефекту. Покривний епітелій типовий для досліджуваних відділів із помірними дистрофічними змінами та підвищеним вмістом секрету в цитоплазмі клітин. Також характерним було повнокров'я апікальних відділів. Залози округлі, деякі видовжені, розташовані нерівномірно. Епітеліоцити з помірними дистрофічними змінами без дисплазії. Селективні некрози мали місце, але були нетиповими для цієї групи досліджених біоптатів. Частина клітин містила підвищену кількість секрету, що свідчило про підвищену функціональну активність. Власна пластинка нерівномірно потовщена набряком, надмірно утвореною сполучною тканиною, поліморфною клітинною інфільтрацією. На відміну від попереднього типу змін частка нейтрофілів у складі інфільтратів зменшувалася. Натомість переважали лімфоїдні і плазматичні клітини (рис. 3.5).

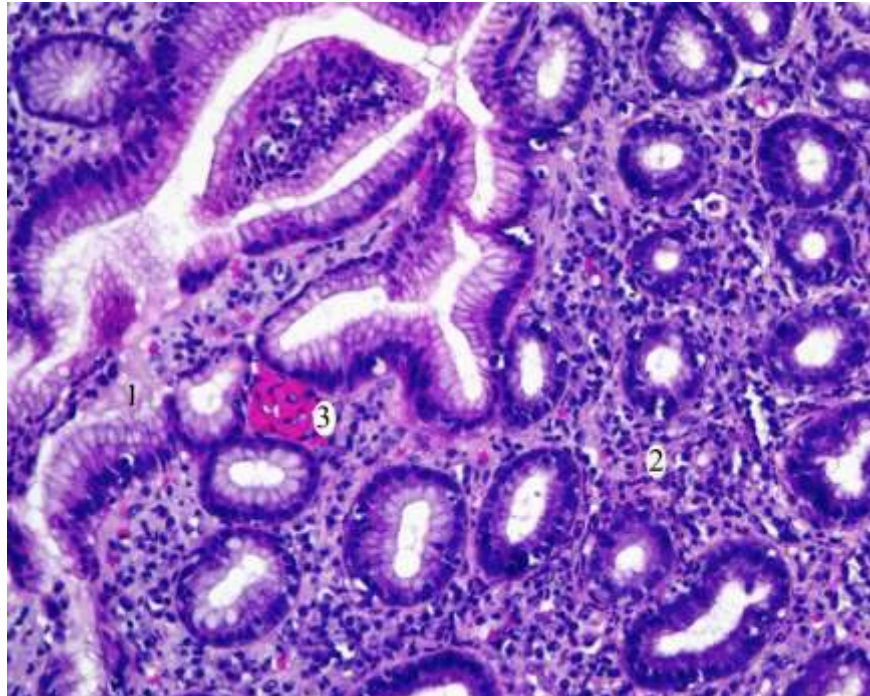


Рисунок 3.5 – Стінка хронічної виразки шлунка з ознаками посиленого слизоутворення (1) та поліморфноклітинною інфільтрацією з переважанням плазмоцитів, лімфоцитів та посиленням колагенуутворенням (2). 3 – дрібно-осередковий крововилив. Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 200$

У криптах та шийках залоз спостерігалися ознаки проліферації базального епітелію. Судини різного калібру, як правило, повнокровні із стазом крові, агрегацією еритроцитів та мікротромбозами. У стінках і периваскулярно присутні еритродіapedези. Нерідко незмінені еритроцити дифузно інфільтрували власну пластинку (рис. 3.6). Субендотеліальний набряк в окремих полях зору поєднувався з мукоїдним набряком. Зазначені розлади гемоциркуляції порушували трофіку функціонального компоненту слизової оболонки, створюючи умови для склерозування, і, одночасно, для включення регенераторних процесів.

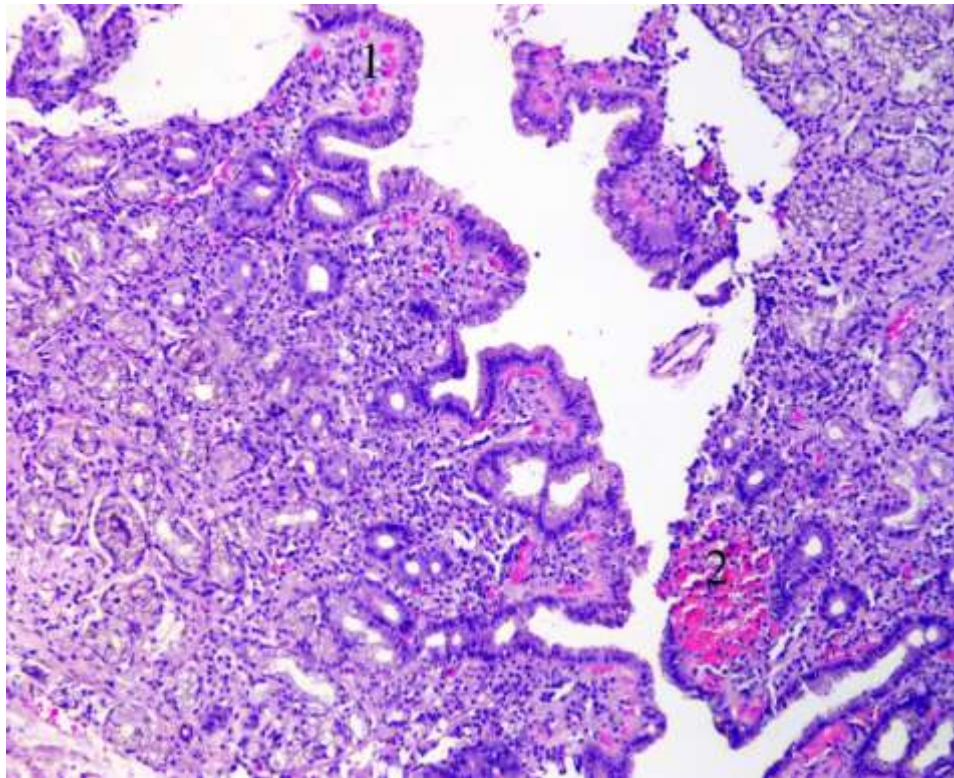


Рисунок 3.6 – Стінка хронічної виразки шлунка: гіперемія судин мікроциркуляторного русла із стазом крові та складжем еритроцитів (1) крововилив (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$

У випадках, коли ендоскопічно виявляли фіксований тромб (F II), гістологічна картина була подібною і характеризувалася варіабельністю виявлених нами змін. Збережений покривний епітелій мав звичайну будову,

але з ознаками посиленої слизоутворючої функції та помірно вираженими дистрофічними змінами, які візуалізувалися у вигляді множинних вакуолей, білкових гранул в цитоплазмі, пікнозом чи набубнявінням ядер. Такі ділянки нерідко змінювалися “оголеними” зонами через десквамацію епітеліоцитів. Тут же формувалися дрібні неглибокі ерозії. Залози були переважно округлі, призматичні glandулоцити за характером змін аналогічні виявленим у покривних епітеліоцитах. Окремі залози розгалужені або кістозно змінені, але без проявів дисплазії. Також ми не відмічали некрозів.

Судини мікроциркуляторного русла та малі вени розширені і повнокровні із стазом крові. Стінки артеріол потовщені за рахунок субендотеліального набряку і проліферації тонких колагенових волокон. Дрібноосередкові крововиливи зустрічалися нечасто, локалізуючись в різних ділянках слизової оболонки. Власна оболонка була зазвичай потовщена за рахунок набряку (рис. 3.7).

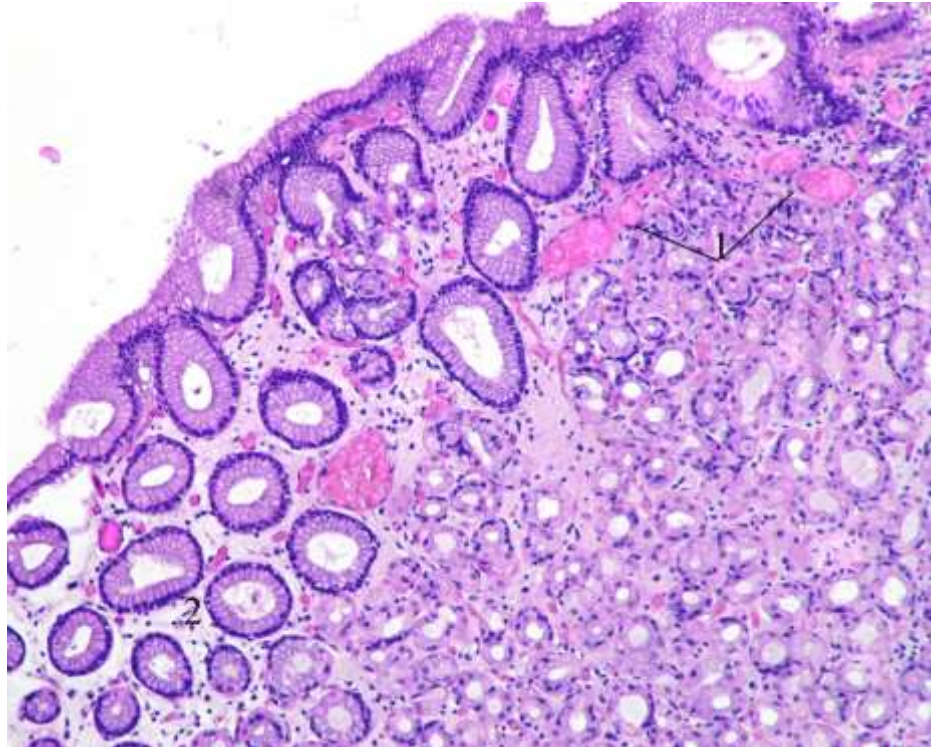


Рисунок 3.7 – Стінка хронічної виразки шлунка: дилатація та гіперемія капілярів і дрібних вен (1) набряк власної пластинки слизової оболонки (2).

Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$

У власній пластинці спостерігався набряк і склеротичні зміни, які поєднувалися із дифузною та осередковою клітинною інфільтрацією (рис. 3.8). В неоднорідних за клітинним складом інфільтратах переважали лімфоцити і плазмоцити. Також у власній пластинці були присутні розсіяні скупчення незмінених еритроцитів.

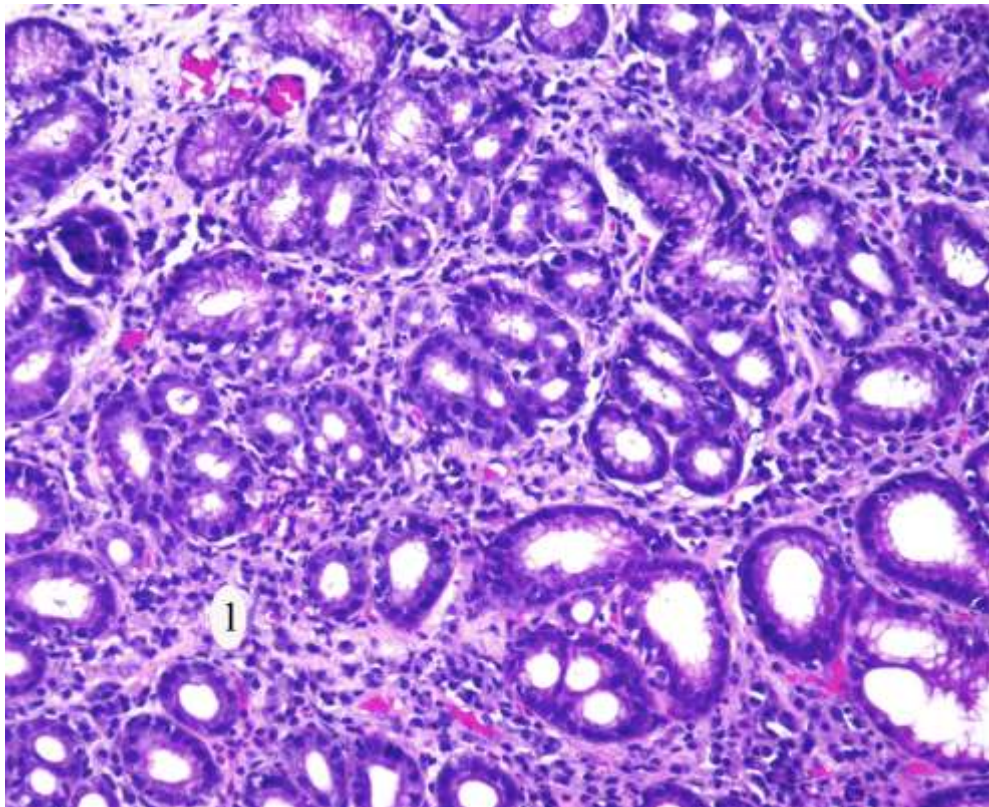


Рисунок 3.8 – Стінка хронічної виразки шлунка. Власна пластинка слизової оболонки потовщена за рахунок проліферації сполучнотканинних волокон, посилена дифузна клітинна лімфоцитарно-плазмоцитарна інфільтрація (1)

Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$

У шийках залоз і криптах виявлялася проліферативна активність базального епітелію. Біоптати слизової оболонки шлунка, забрані при ендоскопічному дослідженні, з виявленими нашаруваннями гематину на дні виразки зустрічалися в меншій кількості. У процесі виготовлення гістологічних препаратів гематин вимивався і при мікроскопічному

дослідженні не візуалізувався. На поверхні біоптатів спостерігалось посилене злущування дистрофічно і некробіотично змінених покривних епітеліоцитів та ознаки гіперсекреції слизу (рис. 3.9). Розлади гемодинаміки, як правило, системні. Венозна гіперемія і стаз крові потенціював набряк власної пластинки і еритроцитарні екстравазати.

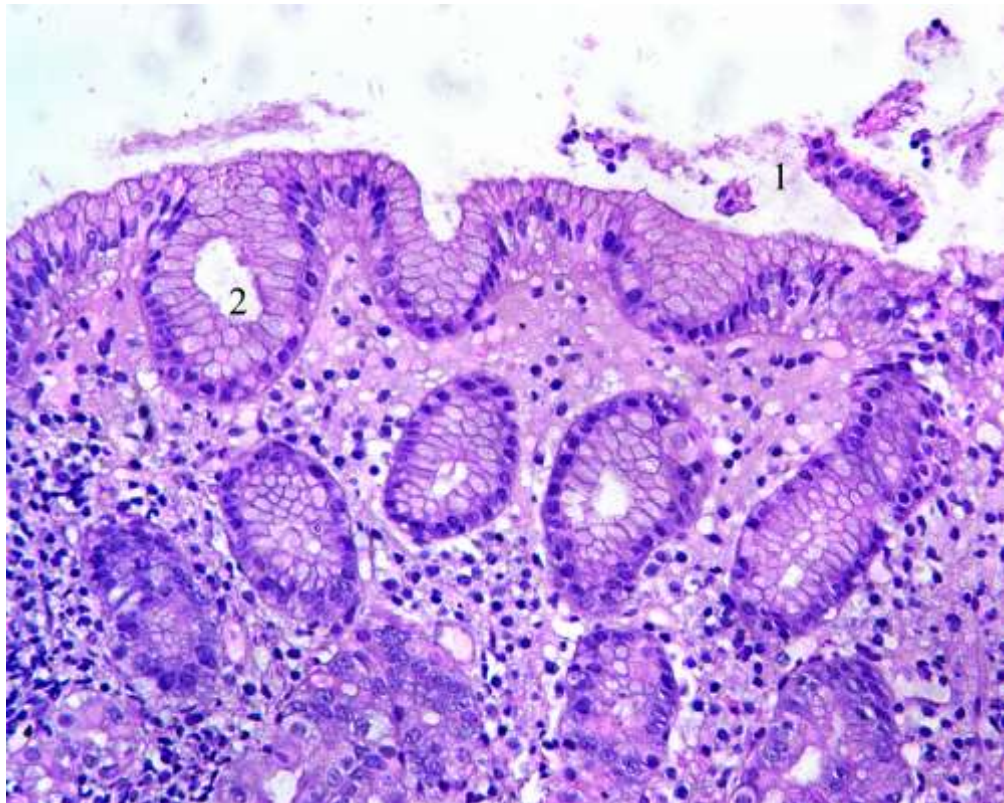


Рисунок 3.9 – Стінка хронічної виразки шлунка: десквамація покривного епітелію і нашарування клітинно-слизистих мас на поверхні слизової оболонки (1), ознаки посиленої слизопродукуючої функції залоз (2).

Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$

Клітинні інфільтрати осередкові і дифузні характеризувалися варіабельністю клітинного складу, в якому переважали лімфоцити і плазмоцити. Розширення гістогематичного бар'єру за таких умов потенціює колагеноутворення як у власній пластинці, так і в підслизовій основі (рис. 3.10).



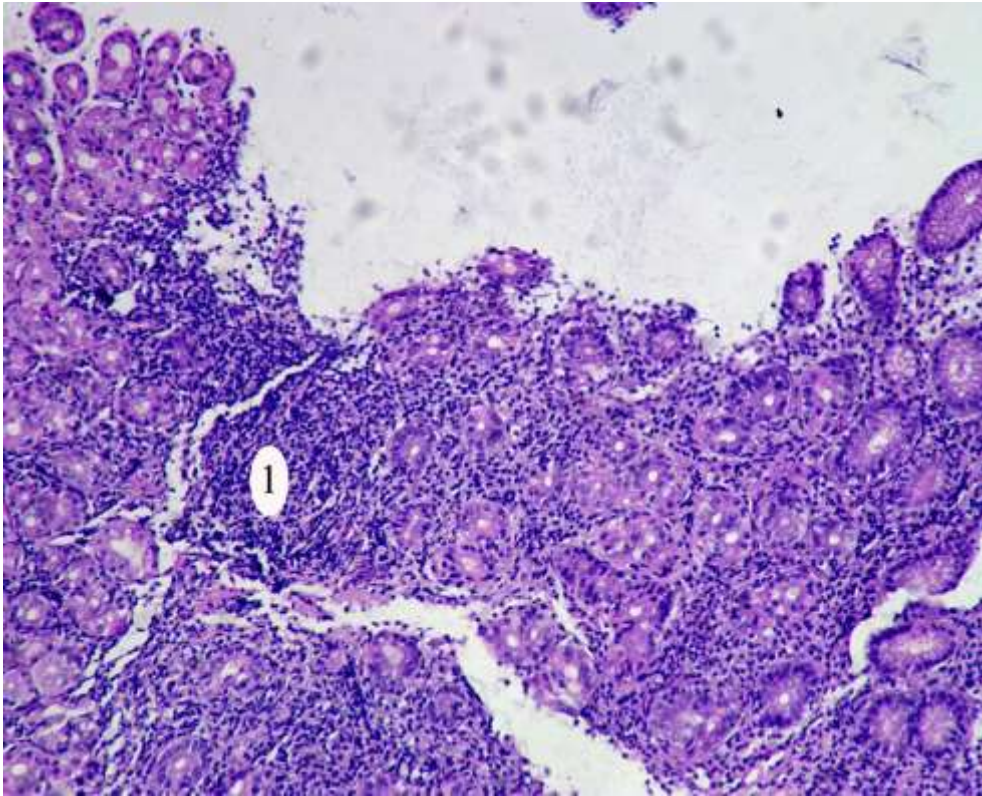


Рисунок 3.10 – Поліморфноклітинний інфільтрат в слизовій оболонці стінки хронічної виразки шлунка (1). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  
× 100

Гістологічне дослідження біоптатів (класу F III) виявило ерозування поверхневих шарів слизової оболонки. Збережений покривний епітелій типовий і мономорфний із нерівномірним слизоутворенням. Характерною ознакою в гастробіоптатах цього типу була інтестинальна метаплазія (рис. 3.11).

Залози поліморфні – серед видовжених і таких, що галузяться, присутні атрофічні залози тубулярної будови і кістозно змінені. З'являлися осередки базальноклітинної проліферації та слабкої дисплазії.

Проліферативний процес прослідковувався в криптах та шийках залоз. Власна пластинка виглядала набряклою, особливо в апікальних відділах та інфільтрована мононуклеарами, серед яких переважали лімфоцити, гістіоцити та фібробласти. Нейтрофіли присутні в малій кількості.

Еритроцитів у складі клітинних інфільтратів ми не спостерігали. Строма між залозами нерівномірна і загалом потовщена за рахунок проліферації сполучнотканинних волокон (рис. 3.12). Кількість сполучної тканини наростала в напрямку власної м'язової оболонки і підслизового шару. Тут склерозування набувало поширеного характеру.

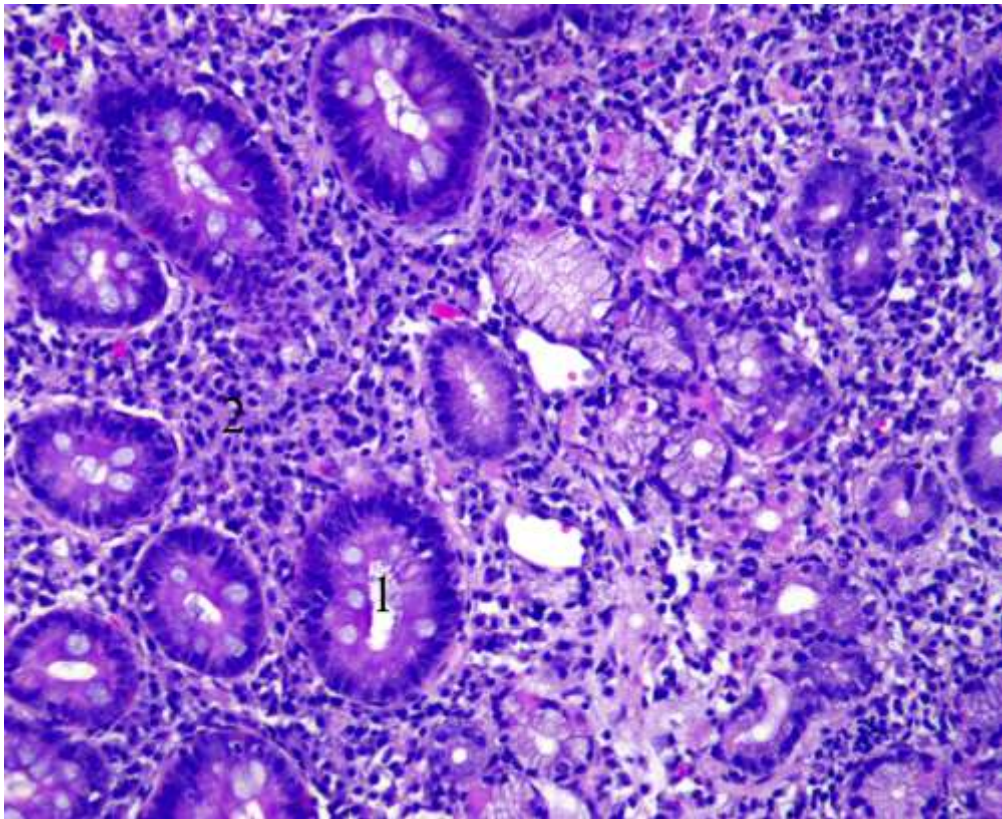


Рисунок 3.11 – Стінка хронічної виразки шлунка: інтестинальна метаплазія залозистого епітелію шлунка з ознаками легкої дисплазії (1), лімфоплазмоцитарна інфільтрація та склерозування власної пластинки слизової оболонки (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$

Артерії середнього діаметра зазвичай малокровні або безкровні. Проте часто містять пристінкові агрегати еритроцитів. Поряд із субендотеліальним набряком виявлялися ділянки мукоїдної дезорганізації присутніх колагенових волокон. Поєднання цих змін призводило до потовщення судинних стінок. У судинах мікроциркуляторного русла

переважало повнокров'я і стаз крові. Однак периваскулярні крововиливи не відмічалися.

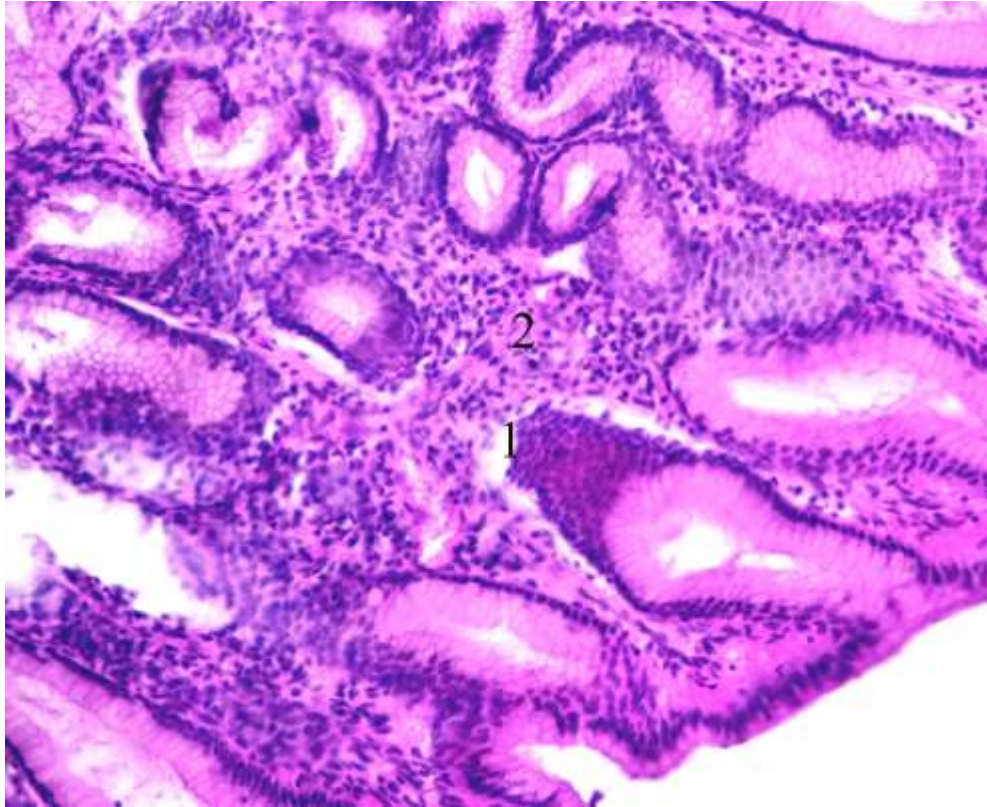


Рисунок 3.12 – Стінка хронічної виразки шлунка: базальноклітинна проліферація епітелію залоз (1) та потовщення власної пластинки слизової оболонки, зумовлене посиленням колагенутворенням (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$

Динаміку морфометричних показників у групах дослідження, розділених згідно з ендоскопічним типом гемостазу, представлено у таблиці 3.1. Через варіабельність кількості пацієнтів, з кожної групи для математичної обробки було взято 14–15 випадків, що достатньо для статистичної достовірності. Вибрані для морфометричного дослідження показники, на нашу думку, найкраще демонстрували морфологічну картину і її динаміку в зоні хронічної виразки.

Таблиця 3.1 – Динаміка морфометричних показників

Показники	Групи дослідження за типом кровотечі (Forrest)					
	F IA	F IB	F IIA	F IIB	F IIC	F III
	n=14	n=16	n=15	n=15	n=30	n=15
Відносна площа некрозів, %	8,70 ± 0,37	8,21 ± 0,31 p>0,05	6,16 ± 0,26 p <sub>2</sub> <0,001	5,95 ± 0,22 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,001	6,05 ± 0,17 p* <0,001	-
Відносна площа фіброретикулярної тканини, %	9,06 ± 0,16	8,90 ± 0,17 p>0,05	12,91 ± 0,32 p <sub>2</sub> <0,001	12,50 ± 0,28 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,001	12,71 ± 0,21 p* <0,001	29,69 ± 0,30**,*** p<0,001; p<0,001
Щільність клітинного інфільтрату в 1 мм <sup>2</sup>	305	278	130	111	121	34
Кількість еритроцитів в 1 мм <sup>2</sup>	188	173	53	41	47	-
Кількість нейтрофільних лейкоцитів в 1 мм <sup>2</sup>	112	97	72	65	69	8
Середній діаметр судин, мкм	19,69 ± 0,65	20,11 ± 0,07 p>0,05	19,24 ± 0,11 p <sub>2</sub> <0,05	19,00 ± 0,12 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,05	19,12 ± 0,08 p* <0,05	15,73 ± 0,13,*** p<0,001; p<0,001
Примітка. n – кількість спостережень; p – різниця проти показників групи F IA; p <sub>1</sub> – різниця проти показників групи F IIA; p <sub>2</sub> – різниця проти показників групи F IA; p <sub>3</sub> – різниця проти показників групи F IB; *** – вірогідна різниця проти показників групи F IIC.						

У першій групі, яка відповідала ендоскопічним стигматам F IA, відносна площа некрозів становила  $(8,70 \pm 0,37)$  %, відносна площа фіброретикулярної тканини –  $(9,06 \pm 0,16)$  %. При цьому спостерігалася висока щільність клітинного інфільтрату – 305 клітин в  $1 \text{ мм}^2$ . У клітинному складі переважали еритроцити (188 в  $1 \text{ мм}^2$ ) і лейкоцити (112 в  $1 \text{ мм}^2$ ). Середній діаметр судин становив  $(19,69 \pm 0,65)$  мкм, що демонструвало дилатацію судин мікроциркуляторного русла. Наведені результати вимірювань у даній групі свідчать про активний деструктивно-запальний процес в зоні хронічної виразки, що супроводжувався кровотечею.

У другій групі дослідження, яка відповідала ендоскопічним стигматам F IB, спостерігалася незначна позитивна динаміка. Так, відносна площа некрозів зменшувалася на 5,63 %, відносна площа фіброретикулярної тканини – на 1,77 % порівняно з першою групою. Одночасно середній діаметр судин зростав на 2,09 %. Проте ці показники в межах підгруп однієї групи були статистично недостовірні ( $p > 0,05$ ), тому що відносяться до 1-го типу активно прогресуючих виразок з високим ризиком рецидиву кровотечі. Щільність клітинного інфільтрату, кількість еритроцитів і нейтрофілів також зменшувалася на 8,85 %, 7,98 % і 13,39 % відповідно, що свідчило про незначне зниження інтенсивності запальної реакції і геморагій.

Морфометричні дані, отримані у групі F IIA показали достовірне ( $p < 0,001$ ) зменшення відносної площі некрозів порівняно з групою F IA на 29,2 %. Одночасно зростала частка фіброретикулярної тканини на 29,82 %, що також було статистично достовірною ( $p < 0,001$ ). Діаметр судин зменшувався на 2,29 %, але результат залишався статистично достовірним ( $p < 0,05$ ). Суттєво змінювався кількісний і якісний склад клітинного інфільтрату, щільність якого в цій групі активних виразок знижувалася на 57,38%, і в абсолютних числах складала 130 клітин в  $1 \text{ мм}^2$  проти 305 клітин в  $1 \text{ мм}^2$  у групі F IA. Кількість еритроцитів знижувалася на 71,81 % (53 проти 188 в  $1 \text{ мм}^2$ ), а кількість нейтрофільних лейкоцитів – на 35,71 %. Наведені

результати є свідченням нерізно виражених запальних та некротичних змін у досліджених біоптатах, посилення колагеноутворення і, відповідно, зниження ризику рецидиву кровотеч. Судинне русло реагувало значно повільніше, присутній запальний процес підтримував розлади гемоциркуляції.

За результатами обчислень у групі біоптатів F ІВ виявлено подальше зниження значень показників вимірювань як відносно даних групи F ІА, так і групи F ІВ. Показник відносної площі некротизованих судин зменшувався на 3,41 %, середній діаметр судин – на 1,25 %. Натомість показник відносної площі фіброретикулярної тканини зростав на 3,18 %. Ці показники несуттєво відрізнялися і були статистично недостовірними при порівнянні з F ІА. Кількість еритроцитів в 1 мм<sup>2</sup> знижувалася на 22,64 %, нейтрофілів – на 9,72 %. Відповідно зменшувалася щільність клітинного інфільтрату в тканині біоптатів на 14,62 %.

Натомість результати вимірювань у цій групі були статистично достовірними проти показників у групі F ІВ ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ). Відносна площа некротизованих судин зменшувалася на 29,67 % ( $p < 0,001$ ), відносна площа фіброретикулярної тканини збільшувалася на 28,8 % ( $p < 0,001$ ), а показник середнього діаметру судин знижувався на 5,52 % ( $p < 0,05$ ). Суттєво зменшувалася щільність клітинного інфільтрату (на 60,02 %) і його якісний склад: кількість еритроцитів зменшилася на 76,3%, лейкоцитів – на 33,0 %.

Якщо показники в межах однієї групи стигмат за Forrest (F І і F ІІ) статистично мало відрізнялися і були статистично недостовірними, то порівняльний аналіз показників між цими групами був уже достатньо показовим. Відносна площа некротизованих судин знижувалася на 28,5 % ( $P < 0,001$ ), а площа фіброретикулярної тканини зростала на 29,35 %. Щільність клітинного інфільтрату падала на 58,5 %, тобто більше ніж у два рази. У 3,85 рази зменшувалася кількість еритроцитів і в 1,5 рази – кількість

нейтрофілів. Зате показник середнього діаметра судин зберігав попередні тенденції і зменшився на 3,92 % ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, морфометричні показники між цими двома групами досліджених гастробіоптатів, розділених за стигматами F I та F II, свідчать про зниження ризику рецидиву шлункових кровотеч за рахунок статистично достовірних показників зменшення відносної площі некрозів, редукції кровотечі та запального процесу.

У третій групі дослідження, віднесеної нами до F III, некрози не відмічалися. Також були відсутні еритроцити в складі клітинних інфільтратів. Кількість нейтрофільних лейкоцитів зменшувалася порівняно із групами F IA-IB та F ПА-ПВ у 13,0 та у 8,6 раза відповідно і в абсолютних цифрах становила 8 клітин. Щільність самого клітинного інфільтрату зменшувалася відповідно у 8,6 та 3,6 раза. Відносна площа фіброретикулярної тканини збільшувалася на 69,76 % ( $p < 0,001$ ) проти першої групи і на 57,19 % ( $p < 0,001$ ) проти другої групи. Також в цій групі статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) зменшувався діаметр судин мікроциркуляторного русла на 20,95 % та 17,73 % відповідно.

Отже, проведені нами морфометричні виміри підтвердили результати гістологічного дослідження біопсійного матеріалу і дозволяють точніше прогнозувати ризику рецидиву кровотеч при гастродуоденальних виразках.

Таким чином, проведене гістологічне дослідження дозволило встановити відповідність між морфологічними змінами біоптатів слизової оболонки в ділянці хронічних виразок шлунка і дванадцятипалої кишки та стадіями ендоскопічної класифікації гастродуоденальних кровотеч за Forrest:

- 1-й тип активно прогресуючих змін з високим і помірним темпами наростання деструкції (без тенденції до зупинки кровотечі та з ризиком спонтанного відновлення геморагії), які морфологічно характеризуються деструктивними-некротичними і запальними процесами в ділянці виразки, суттєвими розладами гемоциркуляції, крововиливами та відсутністю чи

низькими темпами регенерації, що зумовлено дефіцитом пластичних резервів судинного русла за рахунок ураження великих артерій та значних розладів мікроциркуляції. Такі зміни відповідають ендоскопічному класу кровотечі IA і IB за Forrest;

- 2-й тип активних проявів із затухаючим перебігом (з середнім ризиком рецидиву кровотечі), які морфологічно характеризуються помірними розладами гемоциркуляції, затиханням і обмеженням деструктивних і запальних змін та активізацією регенераторних процесів у вигляді базальноклітинної проліферації епітеліального компоненту та склерозування. Такі зміни відповідають ендоскопічному класу кровотечі ПА – ПС за Forrest;
- 3-й тип активних проявів без ризику рецидиву кровотеч, які морфологічно характеризуються редукцією некротично-деструктивних і запальних змін, помірними розладами на рівні мікроциркуляції, переважанням проліферативних процесів епітеліального та стромального компонентів. Такі зміни відповідають ендоскопічному класу кровотечі III за Forrest.

Результати досліджень, що висвітлені у даному розділі, опубліковано у наукових працях автора [12, 13].



## РОЗДІЛ 4

### МОДЕЛЮВАННЯ ПРОГНОЗУ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ВИРАЗКОВИХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИХ КРОВОТЕЧ

4.1 Аналіз дискримінантних клініко-лабораторних та інструментальних детермінантів у пацієнтів із гастродуоденальними виразковими кровотечами залежно від стигмату їх активності за Forrest

З метою побудови математичної моделі для регресійного аналізу та відповідно медичного калькулятора нами проведено аналіз основних клініко-лабораторних, інструментальних показників для визначення їх достовірної різниці залежно від стигмату активності кровтечі за Forrest. Для порівняння даних факторів пацієнтів в межах кожного із класів за Forrest використано непараметричний критерій Краскела-Уолліса. Результати порівняльного аналізу віку (Age) відповідно до рисунку 4.1 наведено в таблиці 4.1.

За результатами порівняльного аналізу, який наведений у таблиці 4.1 та на рисунку 4.1, можна зробити висновок, що статистично значима відмінність відсутня для віку серед усіх трьох класів за Forrest. При порівнянні віку в класі F I 62,5 (50;77) та класі F II 67 (50;77), а також в класі F I 62,5 (50;77) та класі F III 67 (50;78), встановлено відсутність статистично значимої відмінності з рівнем значущості  $p=0,38 > 0,05$ .

У класі F II 67 (50;77) та класі F III 67 (50;78) встановлено ще більшу відсутність статистично значимої відмінності із рівнем значущості  $p=0,86 > 0,05$ . Можна констатувати про відсутність статистично значимої відмінності для фактора віку у пацієнтів в залежності від класів за Forrest.

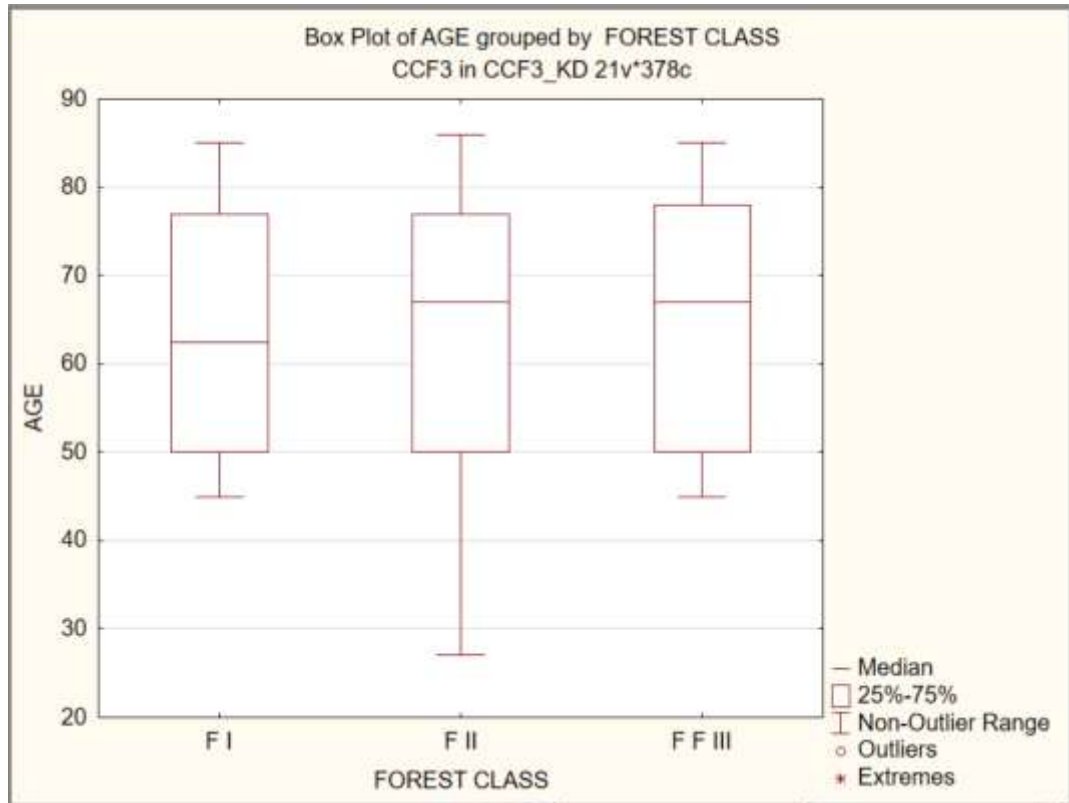


Рисунок 4.1 – Коробкові діаграми віку (Age) для трьох груп порівняння пацієнтів за Forrest

Таблиця 4.1 – Результати порівняльного аналізу віку (Age) для трьох груп порівняння пацієнтів за Forrest

№ п/п	Класи за Forrest	Медіана	Рівень значущості	Наявність(+)/ відсутність(-) статистично значущої відмінності
1	F I	62,5 (50;77)	0,38	-
	F II	67 (50;77)		
2	F I	62,5 (50;77)	0,38	-
	F III	67 (50;78)		
3	F II	67 (50;77)	0,86	-
	F III	67 (50;78)		

Примітка. \* –  $0,01 < p < 0,05$ , \*\* –  $0,001 < p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Результати порівняльного аналізу протромбінового індексу (Protrombin index) відповідно до рисунку 4.2 наведено у таблиці 4.2.

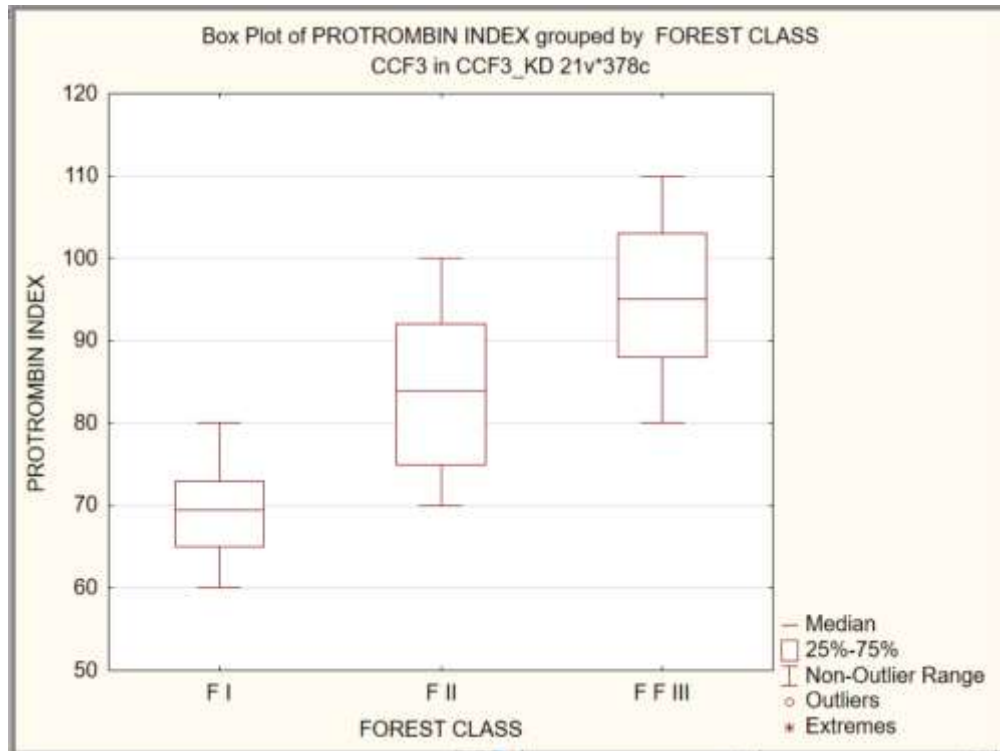


Рисунок 4.2 – Коробкові діаграми протромбінового індексу (Protrombin index) для трьох класів за Forrest

Таблиця 4.2 – Результати порівняльного аналізу протромбінового індексу (Protrombin index) для трьох класів за Forrest

№ п/п	Класи за Forrest	Медіана	Рівень значущості	Наявність(+)/ відсутність(-) статистично значущої відмінності
1	F I	69,5 (65;73)	0,000	+ (***)
	F II	84 (75;92)		
2	F I	69,5 (65;73)	0,000	+ (***)
	F III	95 (88;103)		
3	F II	84 (75;92)	0,000	+ (***)
	F III	95 (88;103)		

Примітка. \* – 0,01<p<0,05, \*\* – 0,001<p<0,01, \*\*\* – p<0,001.

За результатами порівняльного аналізу, який наведений у таблиці 4.2 та на рисунку 4.2, можна зробити висновок, що є статистично значима відмінність для протромбінованого індексу для трьох класів за Forrest при порівнянні класу F I (69,5 (65;73)) з класом F II (84 (75;92)), класу F I (69,5 (65;73)) з класом F III (95 (88;103)), класу F II (84 (75;92)) з класом F III (95 (88;103)) з рівнями значущості  $p=0,000 < 0,001$ . Можна зробити висновок, що протромбінований індекс у пацієнтів усіх трьох класів за Forrest суттєво відрізнявся між собою та був достовірно меншим у пацієнтів із стигматами активної кровотечі (F IA – F IIB). Натомість у пацієнтів із F III класом даний показник був практично в межах норми.

Результати порівняльного аналізу показника гемоглобіну (Hb) відповідно до рисунку 4.3 наведено в таблиці 4.3.

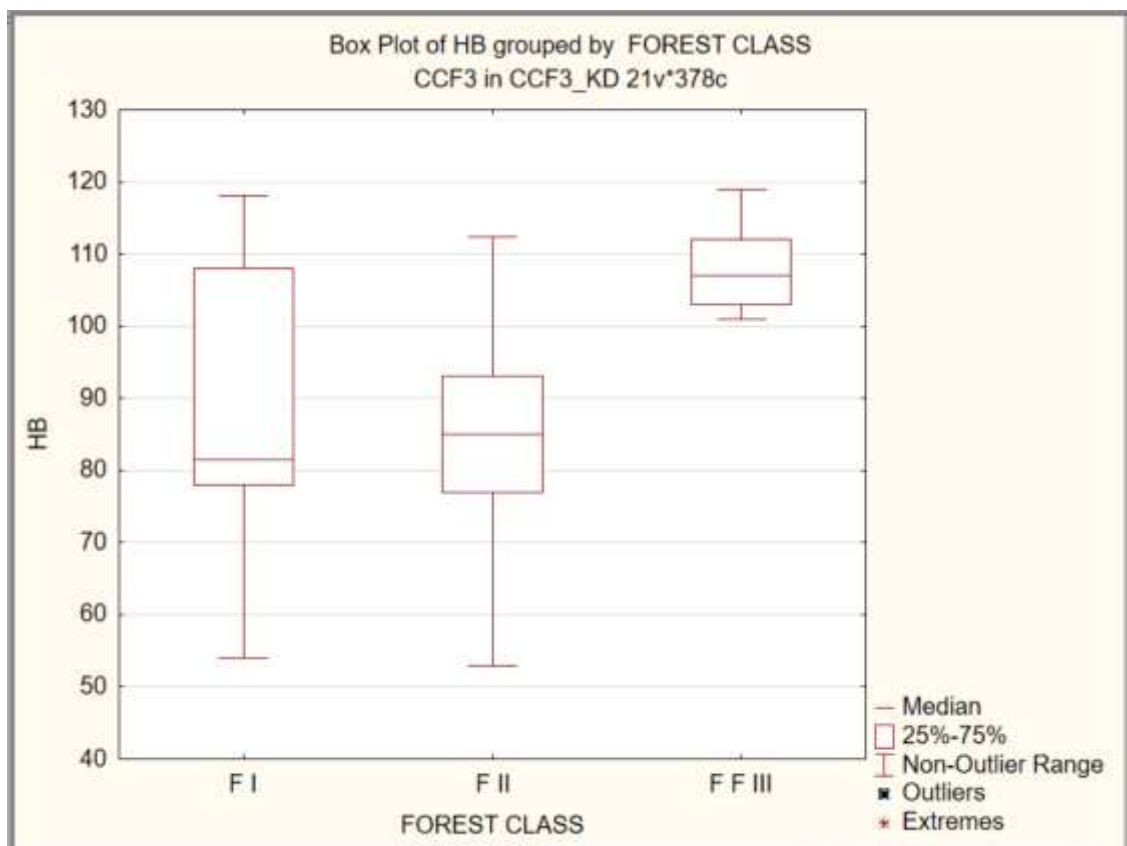


Рисунок 4.3 – Коробкові діаграми показника гемоглобіну (Hb) для трьох класів за Forrest

Таблиця 4.3 – Результати порівняння показника гемоглобіну (Hb) для трьох класів за Forrest

№ п/п	Класи за Forrest	Медіана	Рівень значущості	Наявність(+)/ відсутність(-) статистично значущої відмінності
1	F I	81,5 (78;108)	0,44	-
	F II	85 (77;93)		
2	F I	81,5 (78;108)	0,000	+ (***)
	F III	107 (103;112)		
3	F II	85 (77;93)	0,000	+ (***)
	F III	107 (103;112)		
Примітка. * – $0,01 < p < 0,05$ , ** – $0,001 < p < 0,01$ , *** – $p < 0,001$ .				

За результатами порівняльного аналізу, який наведений в таблиці 4.3 та на рисунку 4.3, можна зробити висновок, що немає статистично значимої відмінності для показника гемоглобіну при порівнянні класу F I (81,5 (78;108)) з класом F II (85 (77;93)), рівень значущості  $p=0,44 > 0,05$ . При порівнянні класу F I (81,5 (78;108)) з класом F III (107 (103;112)), класу F II (84 (75;92)) з класом F III (95 (88;103)) встановлено статистично значиму відмінність для значення гемоглобіну з рівнями значущості  $p=0,000 < 0,001$ .

Результати порівняльного аналізу рівня еритроцитів (Er) відповідно до рисунку 4.4 наведено в таблиці 4.4.

За результатами порівняльного аналізу, який наведений в таблиці 4.4 та на рисунку 4.4, з'ясовано, що немає статистично значимої відмінності для показника еритроцитів при порівнянні класу F I (2,78 (2,46; 3,2)) з класом F II (2,96 (2,63; 3,18)), рівень значущості  $p=0,44 > 0,05$ . При порівнянні класу F I (2,78 (2,46; 3,2)) з класом F III (3,12 (2,98; 3,26)) та класу F II (2,96

(2,63; 3,18)) з класом F III (3,12 (2,98; 3,26)) встановлено статистично значиму відмінність для значення еритроцитів з рівнями значущості  $p=0,000<0,001$ .

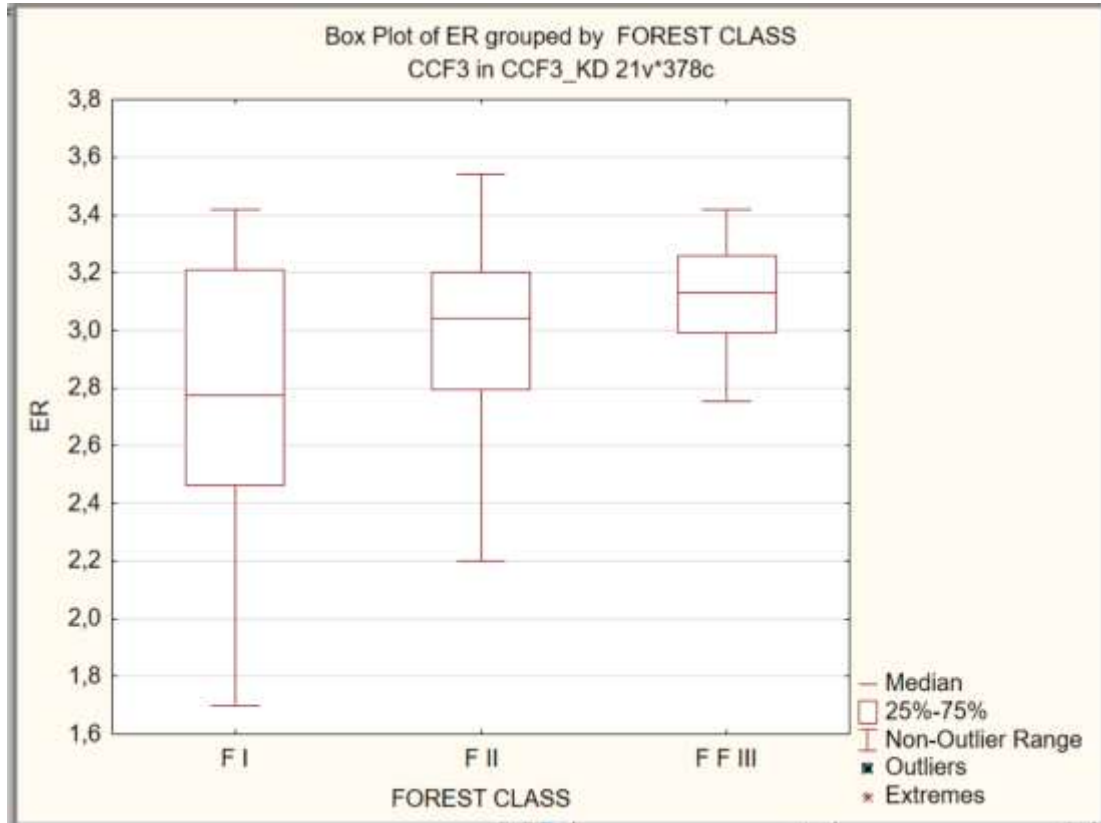


Рисунок 4.4 – Коробкові діаграми показника еритроцитів для трьох класів за Forrest

Таблиця 4.4 – Результати порівняння показника еритроцитів для трьох класів за Forrest

№ п/п	Класи за Forrest	Медіана	Рівень значущості	Наявність(+)/ відсутність(-) статистично значущої відмінності
1	2	3	4	5
1	F I	2,78 (2,46; 3,2)	0,35	-
	F II	2,96 (2,63; 3,18)		

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
2	F I	2,78 (2,46; 3,2)	0,0007	+ (***)
	F III	3,12 (2,98; 3,26)		
3	F II	2,96 (2,63; 3,18)	0,000	+ (***)
	F III	3,12 (2,98; 3,26)		
Примітка. * – $0,01 < p < 0,05$ , ** – $0,001 < p < 0,01$ , *** – $p < 0,001$ .				

Результати порівняльного аналізу розміру виразки (Ulcer size) відповідно до рисунку 4.5 наведено в таблиці 4.5.

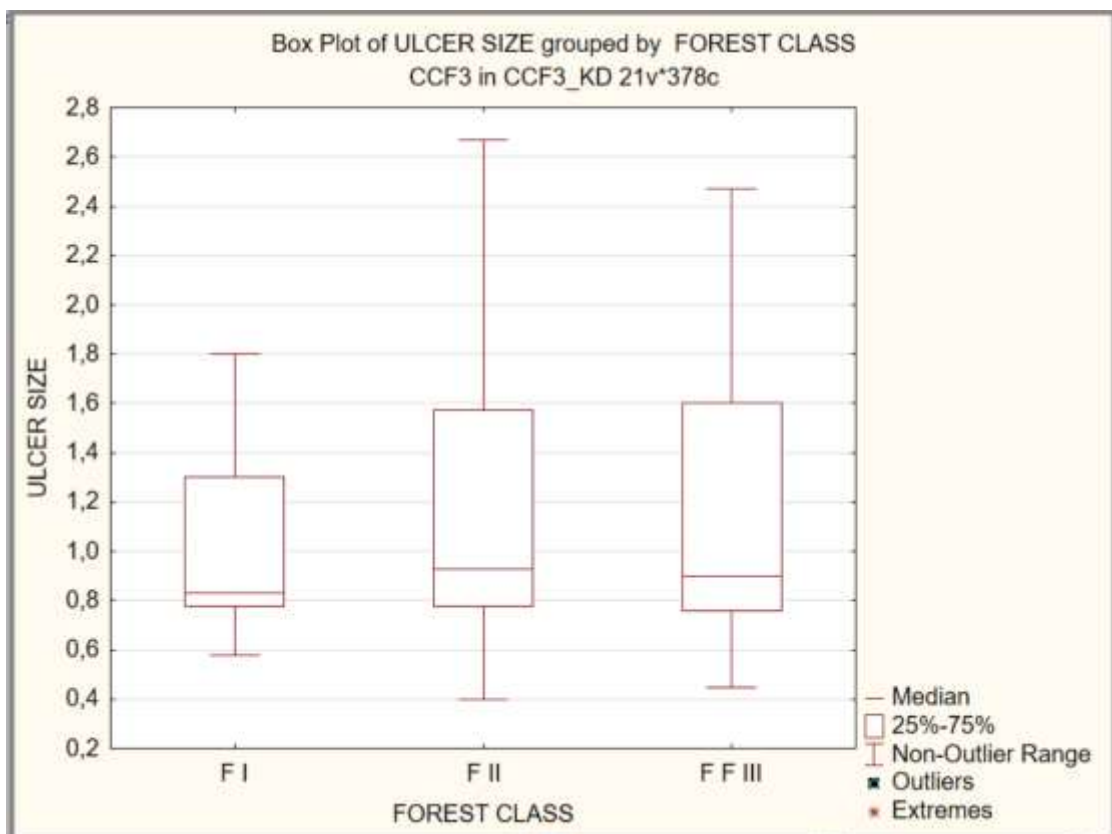


Рисунок 4.5 – Коробкові діаграми розміру виразки для трьох класів за Forrest

За результатами порівняльного аналізу, який наведений в таблиці 4.5 та на рисунку 4.5, можна зробити висновок, що немає статистично значимої відмінності для розміру виразки при порівнянні класу F I (0,83 (0,78; 1,3)) з

класом F III (0,93 (0,76; 1,6)), рівень значущості  $p=0,44>0,05$ . При порівнянні класу F I (0,83 (0,78; 1,3)) з класом F II (1,2 (0,78; 1,65)) та класу F II (1,2 (0,78; 1,65)) з класом F III (0,93 (0,76; 1,6)) встановлено статистично значиму відмінність для розміру виразки відповідно з рівнями значущості  $p=0,02<0,05$  та  $p=0,04<0,05$ .

Таблиця 4.5 – Результати порівняння розміру виразки для класів за Forrest

№ п/п	Класи за Forrest	Медіана	Рівень значущості	Наявність(+)/ відсутність(-) статистично значущої відмінності
1	F I	0,83 (0,78; 1,3)	0,02	+ (*)
	F II	1,2 (0,78; 1,65)		
2	F I	0,83 (0,78; 1,3)	0,34	-
	F III	0,93 (0,76; 1,6)		
3	F II	1,2 (0,78; 1,65)	0,04	+ (*)
	F III	0,93 (0,76; 1,6)		
Примітка. * – $0,01<p<0,05$ , ** – $0,001<p<0,01$ , *** – $p<0,001$ .				

Результати порівняльного аналізу показника пульсу (Ps) відповідно до рисунку 4.6 наведено в таблиці 4.6. За результатами проведеного аналізу можна констатувати, що є статистично значима відмінність для значення показника пульсу в трьох різних класах за Forrest, зокрема при порівнянні класу F I (123,5 (118; 129)) з класом F II (104 (101; 108)), класу F I (123,5 (118; 129)) з класом F III (75,01 (71,3; 78)), класу F II (104 (101; 108)) з класом F III (75,01 (71,3; 78)) з рівнями значущості  $p=0,000<0,001$ . Отже, даний показник у пацієнтів усіх трьох класів за Forrest суттєво відрізняється між собою.



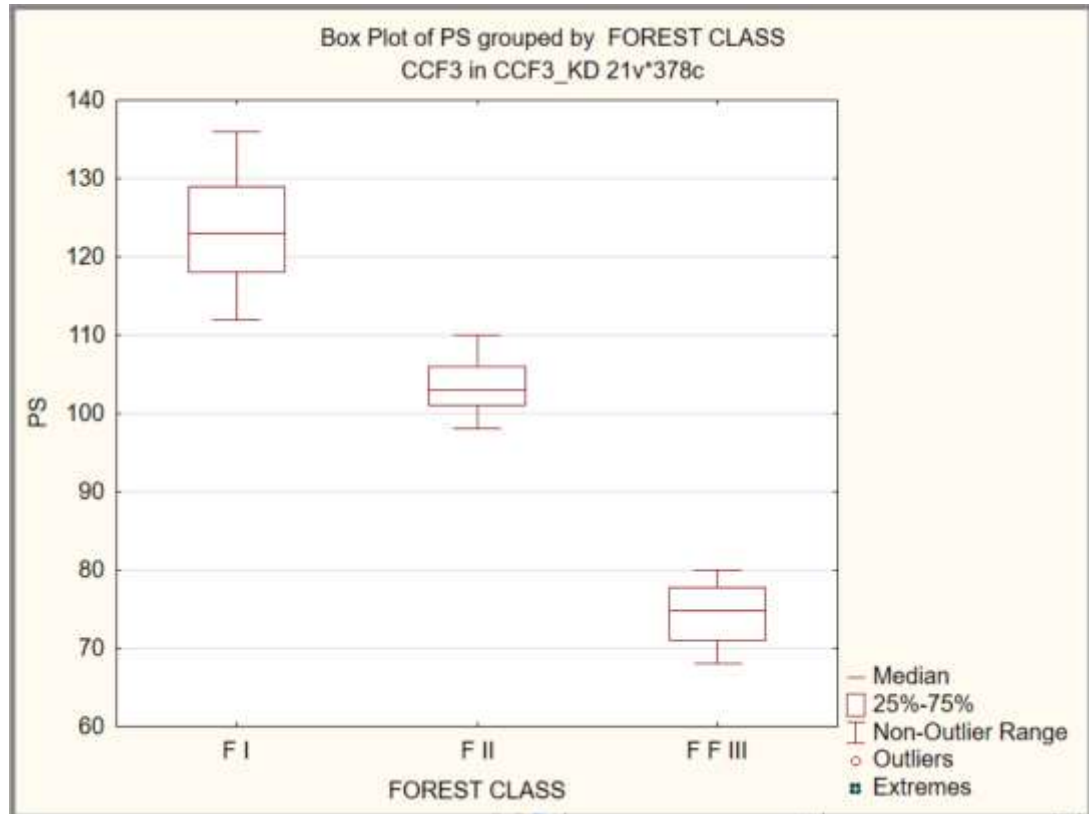


Рисунок 4.6 – Коробкові діаграми показника пульсу (PS) для трьох класів за Forrest

Таблиця 4.6 – Результати порівняння пульсу (PS) для трьох класів за Forrest

№ п/п	Класи за Forrest	Медіана	Рівень значущості	Наявність(+)/ відсутність(-) статистично значущої відмінності
1	F I	123,5 (118; 129)	0,000	+ (***)
	F II	104 (101; 108)		
2	F I	123,5 (118; 129)	0,0000	+ (***)
	F III	75,01 (71,3; 78)		
3	F II	104 (101; 108)	0,0000	+ (***)
	F III	75,01 (71,3; 78)		

Примітка. \* –  $0,01 < p < 0,05$ , \*\* –  $0,001 < p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Відповідно до рисунку 4.7 у таблиці 4.7 наведено результати порівняльного аналізу показника систолічного артеріального тиску (SAT).

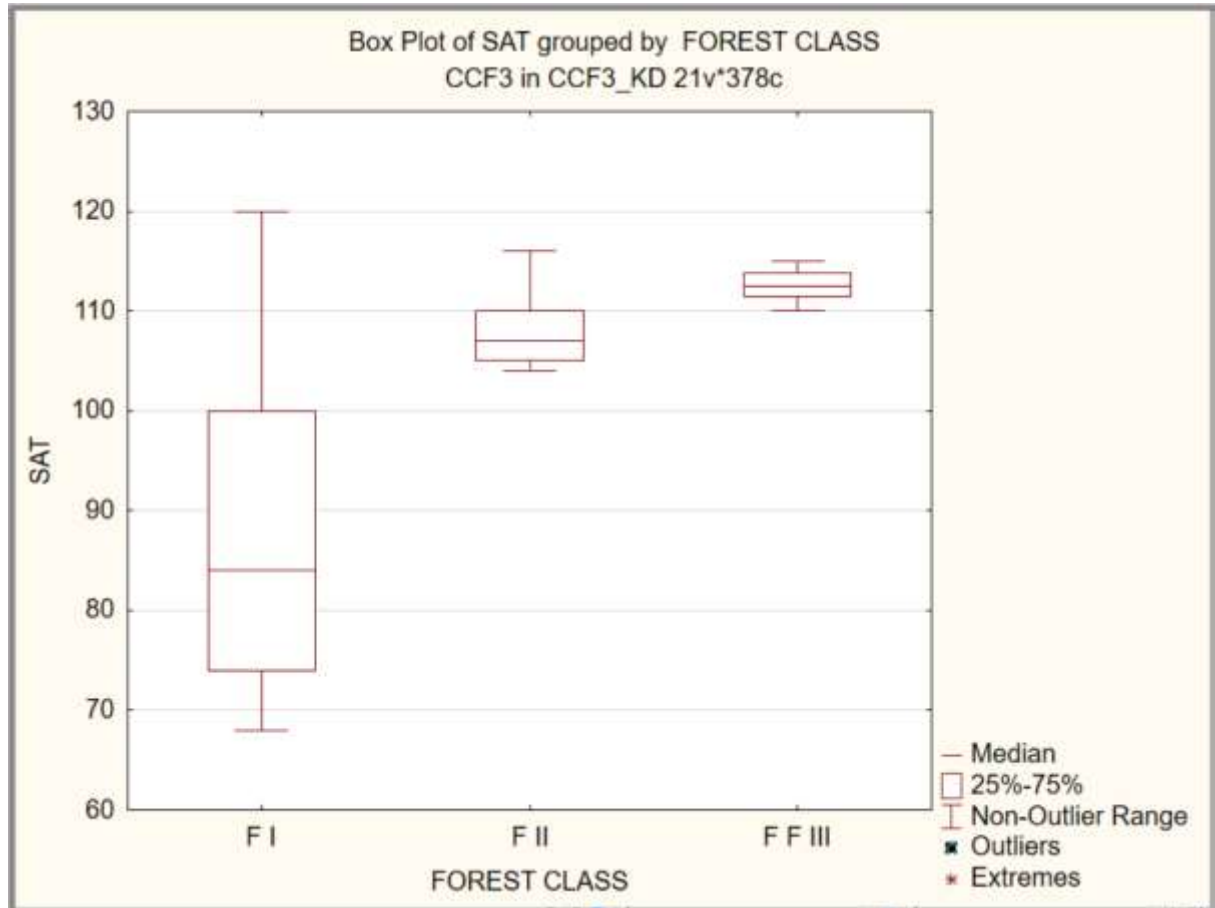


Рисунок 4.7 – Коробкові діаграми показника SAT для трьох класів за Forrest

Результати порівняльного аналізу, який наведений в таблиці 4.7 та на рисунку 4.7, засвідчили наявність статистично значимої відмінності для показника SAT в трьох різних класах за Forrest, зокрема при порівнянні класу F I (82 (74; 95)) з класом F II (107 (105; 109)), класу F I (82 (74; 95)) з класом F III (112,4 (111,56; 113,84)), класу F II (107 (105; 109)) з класом F III (112,4 (111,56; 113,84)) з рівнями значущості  $p=0,000<0,001$ . Можна зробити висновок, що показник SAT в пацієнтів усіх класів за Forrest суттєво відрізняється між собою.

Таблиця 4.7 – Результати порівняння показника SAT для трьох класів Forrest

№ п/п	Класи за Forrest	Медіана	Рівень значущості	Наявність(+)/ відсутність(-) статистично значущої відмінності
1	F I	82 (74; 95)	0,0000	+ (***)
	F II	107 (105; 109)		
2	F I	82 (74; 95)	0,0000	+ (***)
	F III	112,4 (111,56; 113,84)		
3	F II	107 (105; 109)	0,000	+ (***)
	F III	112,4 (111,56; 113,84)		
Примітка. * – $0,01 < p < 0,05$ , ** – $0,001 < p < 0,01$ , *** – $p < 0,001$ .				

Результати порівняльного аналізу індексу Альговера (AI) відповідно до рисунку 4.8 наведено в таблиці 4.8.

За результатами порівняльного аналізу, який наведений в таблиці 4.8 та на рисунку 4.8, можна констатувати, що є статистично значима відмінність для індексу Альговера (AI) в трьох різних класах за Forrest, зокрема при порівнянні класу F I (1,5 (1,3; 1,6)) з класом F II (1,1 (1,07; 1,21)), класу F I (1,5 (1,3; 1,6)) з класом F III (0,67 (0,64; 0,69)), класу F II (1,1 (1,07; 1,21)) з класом F III (0,67 (0,64; 0,69)) з рівнями значущості  $p=0,000 < 0,001$ . Можна зробити висновок, що індекс Альговера в пацієнтів усіх класів за Forrest суттєво відрізняється між собою.

Результати порівняльного аналізу показника фібриногену відповідно до рисунку 4.9 наведено в таблиці 4.9.

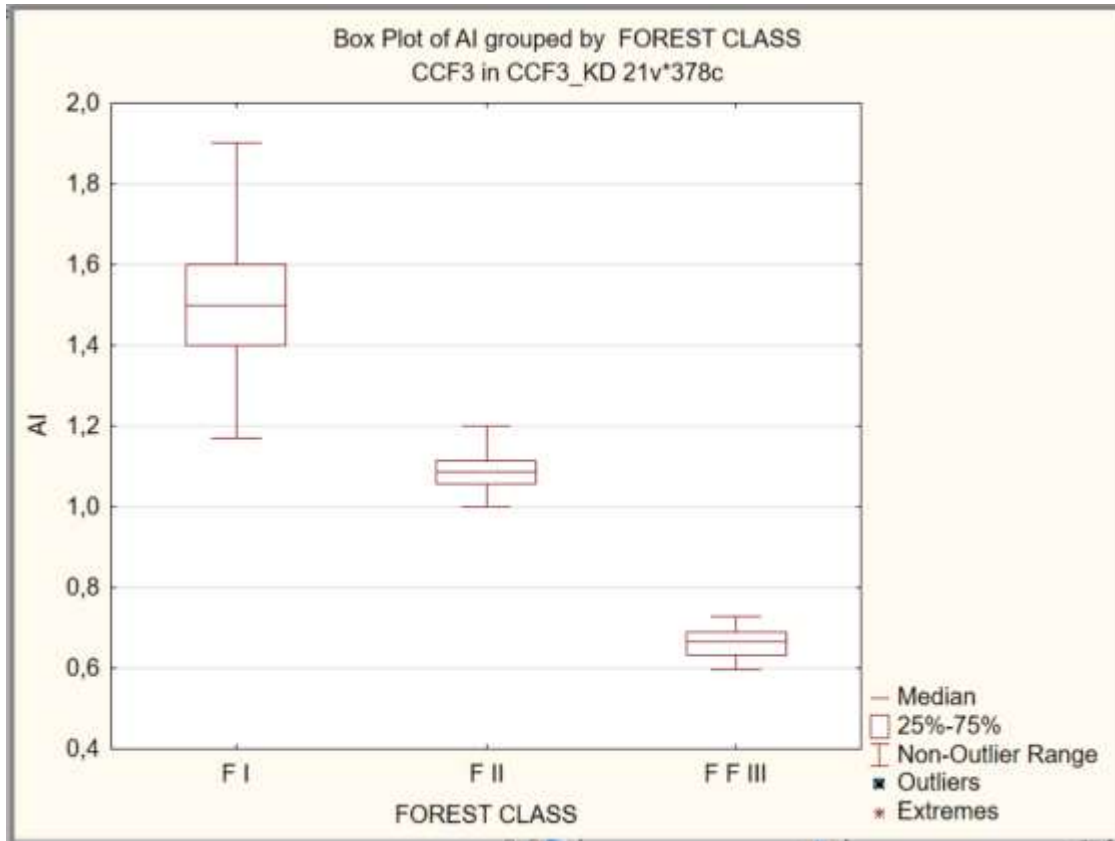


Рисунок 4.8 – Коробкові діаграми індексу Альгвера (AI) для трьох класів за Forrest

Таблиця 4.8 – Результати порівняння індексу Альгвера (AI) для трьох класів за Forrest

№ п/п	Класи за Forrest	Медіана	Рівень значущості	Наявність(+)/ відсутність(-) статистично значущої відмінності
1	F I	1,5 (1,3; 1,6)	0,0000	+ (***)
	F II	1,1 (1,07; 1,21)		
2	F I	1,5 (1,3; 1,6)	0,0000	+ (***)
	F III	0,67 (0,64; 0,69)		
3	F II	1,1 (1,07; 1,21)	0,000	+ (***)
	F III	0,67 (0,64; 0,69)		

Примітка. \* –  $0,01 < p < 0,05$ , \*\* –  $0,001 < p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

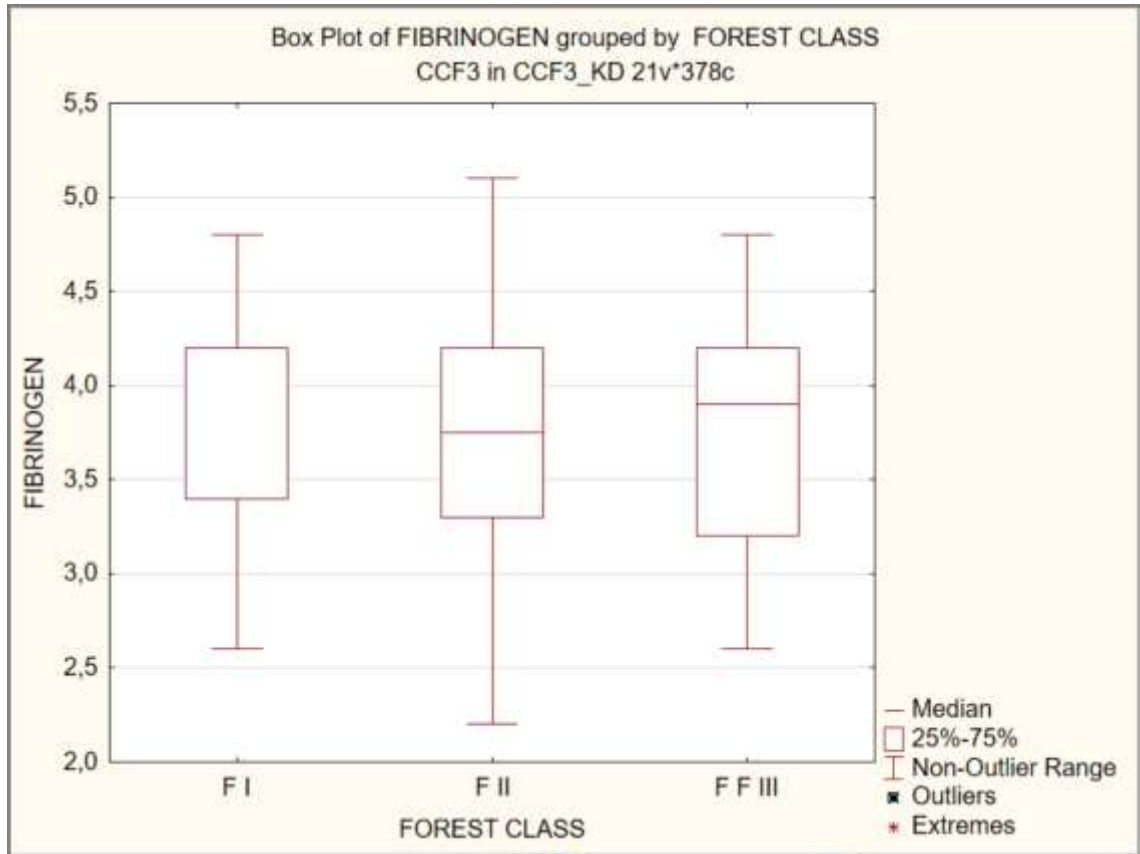


Рисунок 4.9 – Коробкові діаграми показника фібриногену для трьох класів за Forrest

Таблиця 4.9 – Результати порівняння показника фібриногену для трьох класів за Forrest

№ п/п	Класи за Forrest	Медіана	Рівень значущості	Наявність(+)/ відсутність(-) статистично значущої відмінності
1	F I	4,05 (3,2;4,2)	0,32	-
	F II	3,7 (3,1;4,2)		
2	F I	4,05 (3,2;4,2)	0,52	-
	F III	3,7 (3,1;4,2)		
3	F II	3,7 (3,1;4,2)	0,69	-
	F III	3,7 (3,1;4,2)		

Примітка. \* –  $0,01 < p < 0,05$ , \*\* –  $0,001 < p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

За результатами порівняльного аналізу, який наведений в таблиці 4.9 та на рисунку 4.9, можна дійти висновку, що немає статистично значимої відмінності показника фібриногену для трьох класів за Forrest при порівнянні класу F I (4,05 (3,2;4,2)) з класом F II (3,7 (3,1;4,2)) ( $p=0,32>0,05$ ), класу F I (4,05 (3,2;4,2)) з класом F III (3,7 (3,1;4,2)) ( $p=0,52>0,05$ ), класу F II (3,7 (3,1;4,2)) з класом F III (3,7 (3,1;4,2)) ( $p=0,69>0,05$ ). Це вказує на те, що показника фібриногену в пацієнтів усіх трьох класів за Forrest суттєво не відрізняється між собою.

Результати порівняльного аналізу біопсії виразки (Ulcer biopsy) відповідно до рисунку 4.10 наведено в таблиці 4.10.

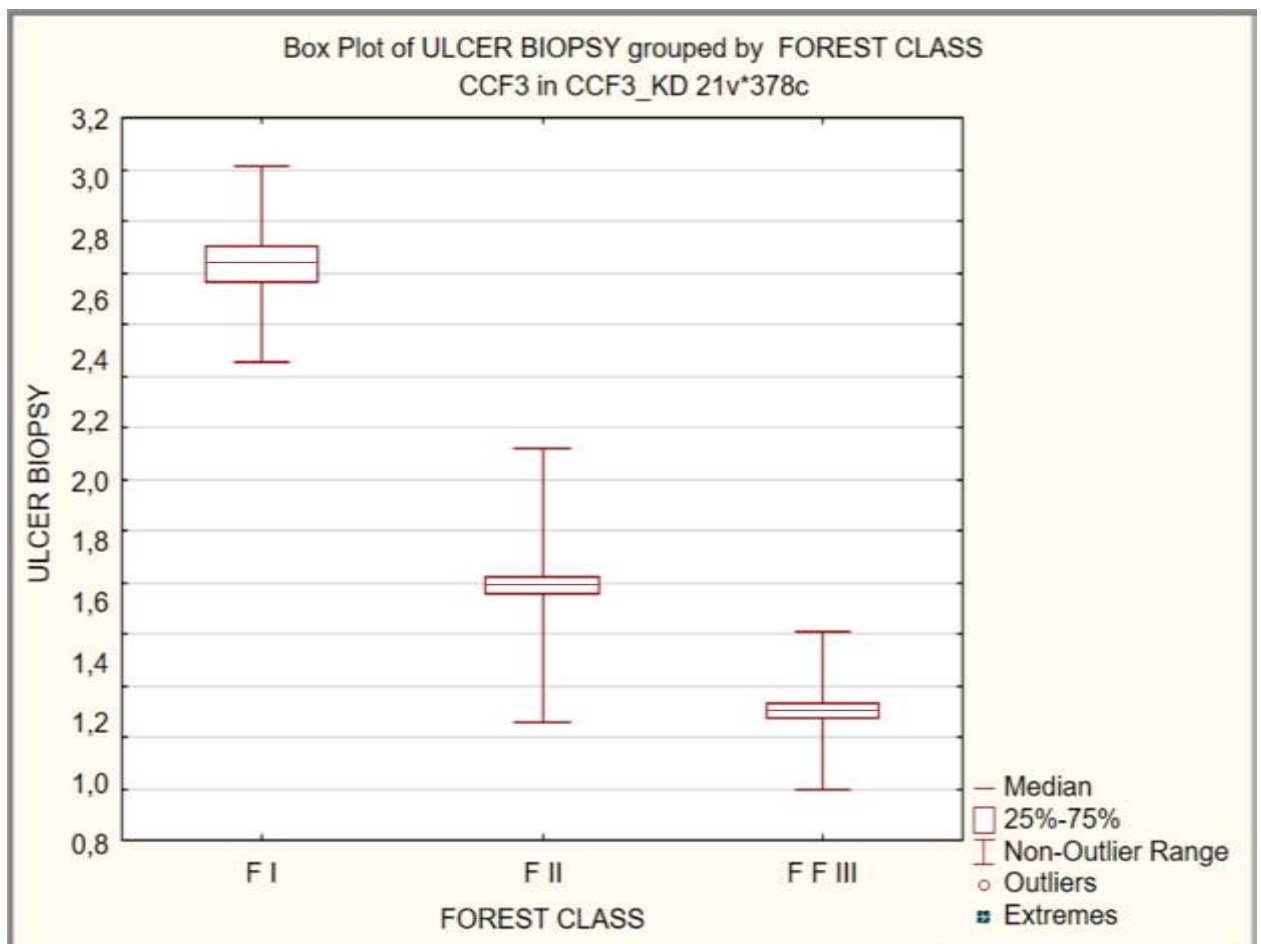


Рисунок 4.10 – Коробкові діаграми біопсії виразки для трьох класів за Forrest

Таблиця 4.10 – Результати порівняння біопсії виразки для класів за Forrest

№ п/п	Класи за Forrest	Медіана	Рівень значущості	Наявність(+)/ відсутність(-) статистично значущої відмінності
1	F I	2,72 (2,45;2,75)	0,0000	+ (***)
	F II	1,61 (1,52;1,71)		
2	F I	2,72 (2,45;2,75)	0,000	+ (***)
	F III	1,32 (1,27; 1,37)		
3	F II	1,61 (1,52;1,71)	0,0000	+ (***)
	F III	1,32 (1,27; 1,37)		
Примітка. * – $0,01 < p < 0,05$ , ** – $0,001 < p < 0,01$ , *** – $p < 0,001$ .				

За результатами порівняльного аналізу, який наведений в таблиці 4.10 та на рисунку 4.10, встановлено наявність статистично значимої відмінності біопсії виразки для трьох класів за Forrest при порівнянні класу F I (2,72 (2,45;2,75)) з класом F II (1,61 (1,52;1,71)) ( $p=0,0000 < 0,001$ ), класу F I (2,72 (2,45;2,75)) з класом F III (1,32 (1,27; 1,37)) ( $p=0,000 < 0,001$ ), класу F II (1,61 (1,52;1,71)) з класом F III (1,32 (1,27; 1,37)) ( $p=0,0000 < 0,001$ ). Можна зробити висновок, що біопсії виразки в пацієнтів усіх трьох класів за Forrest суттєво відрізняються між собою.

У таблиці 4.11 наведено взаємозв'язок факторів ГДК та величини кореляційного зв'язку.

Сильний додатній кореляційний зв'язок спостерігається між класом за Forrest та значенням пульсу ( $r=0,736632$ ), а також показником індексу Альговера ( $r=0,763786$ ), пульсом – індексом Альговера ( $r=0,883364$ ).

Таблиця 4.11 – Взаємозв'язок факторів ГДК та величина кореляційного зв'язку

Фактори ГДК	Величина кореляційного зв'язку	Додатний (+) / від'ємний (-) кореляційний зв'язок. Сила кореляції	
		$0,5 \leq  r  < 0,7$	$ r  \geq 0,7$
		<i>середня</i>	<i>сильна</i>
Вік – коморбідність	0,510537	+	
Біопсія – протромбіновий індекс	0,521497	-	
Біопсія – клас за Forrest	0,638716	+	
Біопсія – пульс	0,601093	+	
Біопсія – індекс Альговера	0,588933	+	
Клас за Forrest – пульс	0,736632		+
Клас за Forrest – САТ	0,541065	-	
Клас за Forrest – індекс Альговера	0,763786		+
Клас за Forrest – ендоскопічний гемостаз	0,662733	-	
Ендоскопічний гемостаз – пульс	0,824150		-
Ендоскопічний гемостаз – САТ	0,537390	-	
Ендоскопічний гемостаз – індекс Альговера	0,797207		-
Ендоскопічний гемостаз – рівень гемоглобіну	0,591315	+	
Рівень гемоглобіну – пульс	0,532642	-	
Рівень гемоглобіну – САТ	0,535617	+	
Кількість еритроцитів – САТ	0,577343	+	
Пульс – САТ	0,560320	-	
Пульс – індекс Альговера	0,883364		+
САТ – індекс Альговера	0,543462	-	



Середній додатній кореляційний зв'язок є між віком та коморбідністю ( $r=0,510537$ ), результатом біопсії та класом за Forrest ( $r=0,638716$ ), значенням пульсу ( $r=0,601093$ ), індексом Альговера ( $r=0,588933$ ), а також між рівнем гемоглобіну – САТ ( $r=0,535617$ ), кількістю еритроцитів – САТ ( $r=0,577343$ ).

Відповідно сильний від'ємний кореляційний зв'язок спостерігається між ендоскопічним гемостазом та пульсом ( $r=-0,824150$ ), ендоскопічним гемостазом та індексом Альговера ( $r=-0,797207$ ). Середній від'ємний кореляційний зв'язок є між: біопсія – протромбіновий індекс ( $r=-0,521497$ ) клас за Forrest – САТ ( $r=-0,541065$ ), клас за Forrest – ендоскопічний гемостаз ( $r=-0,662733$ ), ендоскопічний гемостаз – САТ ( $r=-0,537390$ ), рівень гемоглобіну – пульс ( $r=-0,532642$ ), рівень гемоглобіну – пульс ( $r=-0,532642$ ), пульс – САТ ( $r=-0,560320$ ), САТ – індекс Альговера ( $r=-0,543462$ )

#### 4.2 Батофакторна регресійна модель прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі

Метод багатофакторного регресійного аналізу прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі з урахуванням найінформативніших чинників та варіантів їх вираженості дає можливість створення математичної моделі прогнозування даного захворювання. Застосування цього методу дозволяє прогнозувати ймовірність виникнення рецидиву, що допомагає у розробці ефективних методик лікування та профілактики розвитку і прогресування патології.

Для побудови багатофакторної регресійної моделі прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі відібрано ймовірні чинники ризику. За допомогою багатофакторного регресійного аналізу було проаналізовано 17 ймовірних чинників виникнення рецидиву ГДК: X1 – стать; X2 – вік; X3 – протромбіновий індекс; X4 – група крові; X5 – рівень гемоглобіну; X6 – кількість еритроцитів; X7 – первинна чи рецидивна (кровотеча); X8 –

локалізація виразки; X9 – розмір виразки; X10 – клас за Forrest; X11 – супутня патологія; X12 – пульс; X13 – систолічний артеріальний тиск, X14 – індекс Альговера, X15 – концентрація фібриногену, X16 – тип ендоскопічного гемостазу, X17 – біопсія краю виразки.

Для оцінки значущості впливу факторних ознак було виконано покроковий багатофакторний регресійний аналіз у програмі Statistica 10.0, в якій встановлено відсутність попарних коефіцієнтів кореляції більших за 0,7. Таким чином, відсутність мультиколінеарних факторів рецидиву ГДК дає підстави використовувати для побудови регресійної моделі. Оскільки не має попарних коефіцієнтів кореляції більших за 0,7, усі 17 вищенаведених факторів були використані для побудови багатофакторної регресійної моделі.

Наступним етапом було визначення відносної вагомості мультиколінеарних факторів у прогнозуванні розвитку рецидиву ГДК з обчисленням коефіцієнтів регресії «b» (Beta), які відображають для кожного вибраного фактора відношення щодо впливу на розвиток рецидиву ГДК у обстежених пацієнтів. Результат отримання значущих факторів для прогнозування рецидиву ГДК при проведенні багатофакторного регресійного аналізу в програмі Statistica 10.0. наведено на рис. 4.11.

Всі фактори ризику мали рівень значущості нижче 0,05 та були включені в наступний аналіз і були вагомими факторами ризику розвитку рецидиву ГДК. Отже, всі проаналізовані фактори в програмі Statistica 10.0 (табл. 4.12) впливали на розвиток рецидиву цієї патології: X1 – стать; X2 – вік; X3 – протромбіновий індекс; X4 – група крові; X5 – рівень гемоглобіну; X6 – кількість еритроцитів; X7 – первинна чи рецидивна (кровотеча); X8 – локалізація виразки; X9 – розмір виразки; X10 – клас за Forrest; X11 – супутня патологія; X12 – пульс; X13 – систолічний артеріальний тиск, X14 – індекс Альговера, X15 – концентрація фібриногену, X16 – тип ендоскопічного гемостазу, X17 – біопсія краю виразки.

Regression Summary for Dependent Variable: CCF3 (CCF3 in CCF3)						
R= ,97715213 R <sup>2</sup> = ,95482629 Adjusted R <sup>2</sup> = ,95256132						
F(18,359)=421,56 p<0,0000 Std. Error of estimate: ,12845						
N=378	b*	Std.Err. of b*	b	Std.Err. of b	t(359)	p-value
<b>Intercept</b>			4,487289	0,206393	21,7415	0,000000
X1	0,057785	0,014546	0,002432	0,000612	3,9725	0,000086
X2	0,037445	0,012997	0,048819	0,016945	2,8810	0,004202
X3	0,056853	0,016746	0,002915	0,000859	3,3950	0,000763
X4	0,105734	0,014663	0,064707	0,008973	7,2109	0,000000
X5	-0,288244	0,028006	-0,009689	0,000941	-10,2922	0,000000
X6	-0,042047	0,020077	-0,058295	0,027835	-2,0943	0,036936
X7	0,051628	0,015598	0,090526	0,027350	3,3099	0,001028
X8	0,056034	0,012712	0,067590	0,015333	4,4081	0,000014
X9	0,092422	0,013349	0,105450	0,015231	6,9235	0,000000
X10	0,081612	0,028955	0,034018	0,012069	2,8185	0,005092
X11	0,143265	0,017304	0,086474	0,010445	8,2794	0,000000
X12	-0,314276	0,033996	-0,011534	0,001248	-9,2446	0,000000
X13	0,081671	0,016487	0,004675	0,000944	4,9536	0,000001
X14	-0,166491	0,029046	-0,337504	0,058880	-5,7320	0,000000
X15	0,028449	0,012404	0,016849	0,007346	2,2935	0,022394
X16	0,235919	0,023207	0,204905	0,020156	10,1660	0,000000
X17	-0,042804	0,015707	-0,039725	0,014577	-2,7251	0,006742
X18	-0,544337	0,045966	-0,064101	0,005413	-11,8423	0,000000

Рисунок 4.11 – Результат отримання значущих факторів для значення прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі при проведенні багатфакторного регресійного аналізу в програмі Statistica 10.0

Таблиця 4.12 – Дискримінантні фактори ризику ГДК, їх факторні діапазони та числові значення

Назва факторів	Умовні позначення факторів у математичній моделі прогнозування	Факторні діапазони та назви їх можливих варіант	Числові значення факторних діапазонів
1	2	3	4
Вік	X1	20–59	1
		60–74	2
		75–89	3
Стать	X2	Ч	2
		Ж	1

Продовження таблиці 4.12

1	2	3	4
Протромбі- новий індекс	X3	>105	1
		85-105	2
		<85	3
Група крові	X4	O (I)	4
		A (II)	3
		B (III)	2
		AB (IV)	1
Гемоглобін при поступленні (г/л)	X5	Більше 100	1
		80-100	2
		Менше 80	3
Еритроцити	X6	Більше 3,5	1
		2,5-3,4	2
		Менше 2,5	3
Первинна чи рецидивна (кровотеча)	X7	Первинна	0
		Рецидивна	1
Локалізація виразки	X8	ДПК+Шлунок	3
		ДПК	2
		Шлунок	1
Розмір виразки (см)	X9	Менше 1	1
		1-2	2
		2-3	3
		Більше 3	4
Клас за Forrest	X10	F III	1
		F IIC	2
		F IIB	3
		F IIA	4
		F IB	5
		F IA	6

Продовження таблиці 4.12

1	2	3	4
Супутня патологія	X11	Немає	1
		1	2
		2	3
		Більше 2	4
Пульс	X12	До 80	1
		80-100	2
		Більше 100	3
Систолічний АТ	X13	110	1
		110-90	2
		Менше 90	3
Індекс Альговера	X14	0,6-0,9	1
		1-1,4	2
		Більше 1,5	3
Фібриноген (г/л)	X15	>4	1
		2-4	2
		<2	3
Тип ендоскопічного гемостазу	X16	Аргоноплазмова коагуляція	1
		Ін'єкційний гемостаз	2
		Не проводився	3
Біопсія краю виразки	X17	Активно прогресуючі зміни з високим і помірним темпами наростання деструкції	3
		Активні із затухаючим перебігом	2
		Репарація з переважанням проліферативних процесів	1
Сума балів факторних ознак VRR	X18		18-45

На основі отриманих результатів, які наведені на рисунку 4.11, побудовано математичну модель прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі (ПРГДК):

$$\begin{aligned} \text{ПРГДК} = & 0,00243238091 * X_1 + 0,0488190213 * X_2 + 0,00291532946 * X_3 + \\ & + 0,0647068095 * X_4 - \\ & - 0,00968871449 * X_5 - 0,0582952749 * X_6 + 0,0905264078 * X_7 + 0,0675903776 * X_8 + \\ & + 0,105450095 * X_9 + 0,0340182382 * X_{10} + 0,0864743955 * X_{11} - \\ & - 0,0115342363 * X_{12} + 0,00467545042 * X_{13} - \\ & 0,337503539 * X_{14} + 0,0168493639 * X_{15} + 0,204904654 * X_{16} - 0,0397251321 * X_{17} - \\ & 0,0641007925 * X_{18} + 4,48728855 \end{aligned}$$

де ПРГДК – значення прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі;

$X_1$ - $X_{18}$  – відібрані фактори ризику ГДК з коефіцієнтами регресії;

18,359 – константа.

Для оцінювання якості регресійної моделі необхідно було проаналізувати залишкові відхилення, зокрема отримати їх гістограму (рис. 4.12). Як видно з отриманої гістограми, залишкові відхилення розподілені симетрично, наближаючись до кривої нормального розподілу залишків, тому статистична гіпотеза про їх розподіл на відповідність нормальному закону розподілу не відхиляється.

З метою додаткового підтвердження залишкових відхилень нормальному закону розподілу було побудовано нормально-ймовірнісний графік (рис. 4.13). Аналізуючи його стверджено відсутність систематичних відхилень від нормально-ймовірнісної прямої. Це дає можливість зробити висновок, що залишкові відхилення розподілені за нормальним законом розподілу.

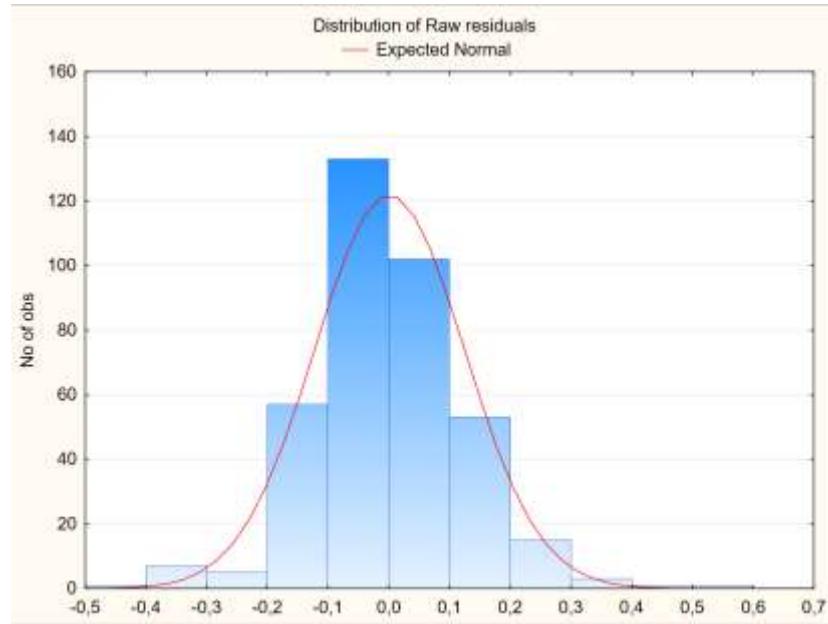


Рисунок 4.12 – Гістограма залишкових відхилень багатofакторної регресійної моделі прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі

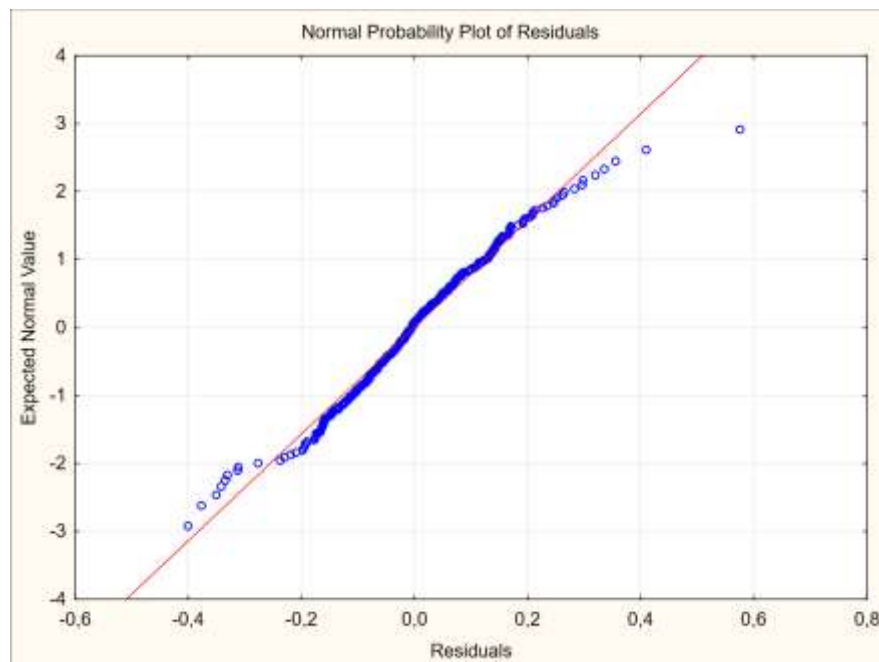


Рисунок 4.13 – Нормально-ймовірнісний графік залишкових відхилень багатofакторної регресійної моделі прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі

Наступним кроком була оцінка прийняття моделі в цілому, для чого проведено аналіз ANOVA (рис. 4.14). Аналізуючи отримані дані можна

зробити висновок про високий рівень прийняття моделі прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі в цілому за допомогою аналізу ANOVA, оскільки рівень значущості  $p < 0,001$ , а сама модель буде працювати краще, ніж простий прогноз, використовуючи середні значення.

Analysis of Variance; DV: CCF3 (CCF3 in CCF3)					
Effect	Sums of Squares	df	Mean Squares	F	p-value
Regress.	125,2010	18	6,955609	421,5612	0,00
Residual	5,9234	359	0,016500		
Total	131,1243				

Рисунок 4.14 – Аналіз коефіцієнта детермінації багатofакторної регресійної моделі прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі

Для додаткового оцінювання якості математичної моделі прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі було проаналізовано коефіцієнт детермінації Нейджелкерка ( $R^2$ ), який показує, яка частина факторів врахована при прогнозуванні. Його розглядають як універсальну міру зв'язку однієї випадкової величини з іншими. Коефіцієнт детермінації змінюється від 0 до 1. Чим більше його значення наближається до «1», тим якісніша багатofакторна регресійна модель.

У запропонованій математичній моделі ПРГДК коефіцієнт детермінації становить  $R^2=0,952$ . Отже, в нашому випадку 95,2 % факторів враховано в моделі ПРГДК. Коефіцієнт детермінації вказує, наскільки отримані спостереження підтверджують математичну модель.

Використання запропонованої нами математичної моделі, що враховує можливі фактори ризику розвитку ГДК, забезпечує можливість завчасного передбачення потенційних ускладнень та вірогідність виникнення рецидиву захворювання. Це у свою чергу сприяє ранній діагностиці та вибору більш ефективних та менш шкідливих методів лікування ГДК.



### 4.3 Оцінка якості регресійної моделі прогнозованого ризику гастроудоденальної кровотечі

Для розрахунку чутливості, специфічності виявлення ПРГДК, прогностичної цінності позитивного результату, прогностичної цінності негативного результату, відношення правдоподібності позитивного результату, відношення правдоподібності негативного результату і точності в таблиці 4.13 наведені вихідні дані кількості пацієнтів для верифікації моделі ПРГДК при класифікації ПРГДК I ступеня.

Таблиця 4.13 – Кількість пацієнтів для верифікації моделі прогнозованого рецидиву гастроудоденальної кровотечі (ПРГДК) при класифікації ПРГДК I ступеня

Ступінь ПРГДК	Кількість пацієнтів для верифікації моделі ПРГДК при класифікації ПРГДК I, відносно ПРГДК II та ПРГДК III				
	Істинно позитивні ПРГДКII, ПРГДК III (a)	Сума ПРГДКII, ПРГДК III	Хибно позитивні ПРГДК I (b)	Сума ПРГДК I	Всього (a+b)
ПРГДК II	218	343	5	5	348
ПРГДК III	125		-		
ПРГДК I	Хибно негативні (c)	1	Істинно негативні (d)	29	Всього (c+d)
					30
Всього	a+c		b+d		a+b+c+d
	344		34		378

Враховуючи числові значення з таблиці 4.13 отримали:

1. Чутливість виявлення ПРГДК I відносно ПРГДК II та ПРГДК III:

$$Se_{123} = (a_{123} / (a_{123} + c_{123})) * 100\%$$

$$Se_{123} = (343 / (343 + 1)) * 100\% = (343/344) * 100\% = 99,7\%.$$

2. Специфічність виявлення ПРГДК I відносно ПРГДК II та ПРГДК III:

$$Sp_{123} = (d_{123} / (b_{123} + d_{123})) * 100\%$$

$$Sp_{123} = (29 / (5 + 29)) * 100\% = (29/34) * 100\% = 85,3\%.$$

3. Прогностична цінність позитивного результату класифікації пацієнтів із ПРГДК I відносно ПРГДК II та ПРГДК III:

$$ПЦПР_{123} = (a_{123} / (a_{123} + b_{123})) * 100\%$$

$$ПЦПР_{123} = (343 / (343 + 5)) * 100\% = (343/348) * 100\% = 98,6\%.$$

Ймовірність виявлення пацієнтів із ПРГДК I відносно ПРГДК II та ПРГДК III становить 98,6 %.

4. Прогностична цінність негативного результату класифікації пацієнтів із ПРГДК I відносно ПРГДК II та ПРГДК III :

$$ПЦНР_{123} = (d_{123} / (c_{123} + d_{123})) * 100\%$$

$$ПЦНР_{123} = (29 / (1 + 29)) * 100\% = (29/30) * 100\% = 96,7\%.$$

Ймовірність виявлення пацієнтів із прогнозованим ризиком ПРГДК I при негативному результаті класифікації, відносно ПРГДК II та ПРГДК III становить 96,7 %.

5. Відношення правдоподібності позитивного результату виявлення пацієнтів із ПРГДК I відносно ПРГДК II та ПРГДК III:

$$LR_{+123} = (Se_{123} / (100 - Sp_{123}))$$

$$LR_{+123} = (99,7 / (100 - 85,3)) = 99,7 / 14,7 = 6,8$$

Отже, ймовірність отримання позитивного результату ПРГДК у пацієнтів із ПРГДК II та ПРГДК III у 6,8 раза більша, порівняно із ймовірністю позитивного результату у хворих із ПРГДК I.

6. Відношення правдоподібності негативного результату виявлення пацієнтів із ПРГДК I відносно ПРГДК II та ПРГДК III:

$$LR_{-123} = ((100 - Se_{123}) / Sp_{123})$$

$$LR_{-123} = ((100 - 99,7) / 85,3) = 0,004$$

Отже, ймовірність отримання негативного результату ПРГДК у хворих із ПРГДК I у 250 разів більша (1/0,004), порівняно із ймовірністю позитивного результату у пацієнтів із ПРГДК II та ПРГДК III.

#### 7. Точність ПРГДК I:

$$\text{Точність прогнозування ПРГДК}_{123} = ((a_{123} + d_{123}) / (a_{123} + b_{123} + c_{123} + d_{123})) * 100\%$$

Точність прогнозування

$$\text{ПРГДК}_{123} = ((343 + 29) / (343 + 5 + 1 + 29)) * 100\% = (372 / 378) * 100\% = 98,4\%$$

Отже, частка правильних результатів ПРГДК I становить 98,4%.

Для розрахунку чутливості, специфічності виявлення ПРГДК, прогностичної цінності позитивного результату, прогностичної цінності негативного результату, відношення правдоподібності позитивного результату, відношення правдоподібності негативного результату і точності в таблиці 4.14 наведені вихідні дані кількості пацієнтів для верифікації моделі ПРГДК при класифікації ПРГДК II ступеня.

Таблиця 4.14 – Кількість пацієнтів для верифікації моделі ПРГДК при класифікації ПРГДК II ступінь.

Ступінь ПРГДК	Кількість пацієнтів для верифікації моделі ПРГДК при класифікації ПРГДК II, відносно ПРГДК I та ПРГДК III				
	Істинно позитивні ПРГДК I та ПРГДК III (a)	Сума ПРГДК I та ПРГДК III (a)	Хибно позитивні ПРГДК II (b)	Сума ПРГДК II	Всього (a+b)
1	2	3	4	5	6
ПРГДК I	29	146	1	9	155
ПРГДК III	117		8		

Продовження таблиці 4.14

1	2	3	4	5	6
ПРГДК II	Хибно негативні (c)	7	Істинно негативні (d)	216	Всього (c+d)
					223
Всього	a+c		b+d		a+b+c+d
	153		225		378

Враховуючи числові значення з таблиці 4.14 отримали:

1. Чутливість виявлення ПРГДК II, відносно ПРГДК I та ПРГДК III:

$$Se_{213} = (a_{213} / (a_{213} + c_{213})) * 100\%$$

$$Se_{213} = (146 / (146 + 7)) * 100\% = (146 / 153) * 100\% = 95,4\%.$$

2. Специфічність виявлення ПРГДК II, відносно ПРГДК I та ПРГДК III:

$$Sp_{213} = (d_{213} / (b_{213} + d_{213})) * 100\%$$

$$Sp_{213} = (216 / (9 + 216)) * 100\% = (216 / 225) * 100\% = 96\%.$$

3. Прогностична цінність позитивного результату класифікації пацієнтів із ПРГДК II, відносно ПРГДК I та ПРГДК III:

$$ПЦПР_{213} = (a_{213} / (a_{213} + b_{213})) * 100\%$$

$$ПЦПР_{213} = (146 / (146 + 9)) * 100\% = (146 / 155) * 100\% = 94,2\%.$$

Ймовірність виявлення пацієнтів із ПРГДК II, відносно ПРГДК I та ПРГДК III 94,2%.

4. Прогностична цінність негативного результату класифікації пацієнтів із ПРГДК II, відносно ПРГДК I та ПРГДК III:

$$ПЦНР_{213} = (d_{213} / (c_{213} + d_{213})) * 100\%$$

$$ПЦНР_{213} = (216 / (7 + 216)) * 100\% = (216 / 223) * 100\% = 96,9\%.$$

Ймовірність виявлення пацієнтів із ПРГДК II, відносно ПРГДК I та ПРГДК III становить 96,9%.

5. Відношення правдоподібності позитивного результату виявлення пацієнтів із ПРГДК II, відносно ПРГДК I та ПРГДК III:

$$LR_{+213} = (Se_{213} / (100 - Sp_{213}))$$

$$LR_{+213} = (95,4 / (100 - 96)) = 95,4 / 4 = 23,9$$

Отже, ймовірність отримання позитивного результату ПРГДК у пацієнтів із ПРГДК I та ПРГДК III у 23,9 рази більша, порівняно із ймовірністю позитивного результату у хворих із ПРГДК II.

6. Відношення правдоподібності негативного результату виявлення пацієнтів із ПРГДК II, відносно ПРГДК I та ПРГДК III:

$$LR_{-213} = ((100 - Se_{213}) / Sp_{213})$$

$$LR_{-213} = ((100 - 95,4) / 96) = 0,05$$

Отже, ймовірність отримання негативного результату ПРГДК у пацієнтів із ПРГДК II у 20 разів більша (1/0,05), порівняно із ймовірністю позитивного результату у пацієнтів із ПРГДК I та ПРГДК III

7. Точність ПРГДК II:

$$\text{Точність ПРГДК}_{213} = ((a_{213} + d_{213}) / (a_{213} + b_{213} + c_{213} + d_{213})) * 100\%$$

Точність прогнозування

$$\text{ПРГДК}_{213} = ((146 + 216) / (146 + 9 + 7 + 216)) * 100\% = (362 / 378) * 100\% = 95,8\%$$

Отже, частка правильних результатів ПРГДК II становить 95,8%.

Для розрахунку чутливості, специфічності виявлення ПРГДК, прогностичної цінності позитивного результату, прогностичної цінності негативного результату, відношення правдоподібності позитивного результату, відношення правдоподібності негативного результату і точності в таблиці 4.15 наведені вихідні дані кількості пацієнтів для верифікації моделі ПРГДК при класифікації ПРГДК III ступеня.

Враховуючи числові значення з таблиці 4.15 отримали:

1. Чутливість виявлення ПРГДК III відносно ПРГДК I та ПРГДК II:

$$Se_{312} = (a_{312} / (a_{312} + c_{312})) * 100\%$$

$$Se_{312} = (244 / (244 + 6)) * 100\% = (244 / 250) * 100\% = 97,6\%.$$

Таблиця 4.15 – Кількість пацієнтів для верифікації моделі ПРГДК при класифікації ПРГДК III ступеня.

Ступінь ПРГДК	Кількість пацієнтів для верифікації моделі ПРГДК при класифікації ПРГДК III, відносно ПРГДК I та ПРГДК II				
	Істинно позитивні ПРГДК I та ПРГДК II (a)	Сума ПРГДК I та ПРГДК II	Хибно позитивні ПРГДК III (b)	Сума ПРГДК III	Всього (a+b)
ПРГДК I	30	244	-	9	253
ПРГДК II	214		9		
ПРГДК III	Хибно негативні (c)	6	Істинно негативні (d)	119	Всього (c+d)
					125
Всього	a+c		b+d		a+b+c+d
	250		128		378

2. Специфічність виявлення ПРГДК III відносно ПРГДК I та ПРГДК II:

$$Sp_{312} = (d / (b + d)) * 100\%$$

$$Sp_{312} = (119 / (9 + 119)) * 100\% = (119 / 128) * 100\% = 93,0\%.$$

3. Прогностична цінність позитивного результату класифікації пацієнтів із ПРГДК III відносно ПРГДК I та ПРГДК II :

$$ПЦПР_{312} = (a_{312} / (a_{312} + b_{312})) * 100\%$$

$$ПЦПР_{312} = (244 / (244 + 9)) * 100\% = (244 / 253) * 100\% = 96,4\%.$$

Ймовірність виявлення пацієнтів із ПРГДК III, відносно ПРГДК I та ПРГДК II становить 96,4 %.

4. Прогностична цінність негативного результату класифікації пацієнтів із ПРГДК III відносно ПРГДК I та ПРГДК II:

$$\text{ПЦНР}_{312} = (d_{312} / (c_{312} + d_{312})) * 100\%$$

$$\text{ПЦНР}_{312} = (119 / (6 + 119)) * 100\% = (119 / 125) * 100\% = 95,2\%.$$

Ймовірність виявлення пацієнтів із ПРГДК III при негативному результаті класифікації, відносно ПРГДК I та ПРГДК II, становить 95,2%.

5. Відношення правдоподібності позитивного результату виявлення пацієнтів із ПРГДК III відносно ПРГДК I та ПРГДК II:

$$\text{LR}_{+312} = (Se_{312} / (100 - Sp_{312}))$$

$$\text{LR}_{+312} = (97,6 / (100 - 93)) = 97,6 / 7 = 13,9$$

Отже, ймовірність отримання позитивного результату ПРГДК у пацієнтів із ПРГДК I та ПРГДК II у 13,9 рази більша, порівняно із ймовірністю позитивного результату у хворих з подагрою та ПРГДК III.

6. Відношення правдоподібності негативного результату виявлення пацієнтів із ПРГДК III відносно ПРГДК I та ПРГДК II:

$$\text{LR}_{-312} = ((100 - Se_{312}) / Sp_{312})$$

$$\text{LR}_{-312} = ((100 - 97,6) / 93) = 0,03$$

Отже, ймовірність отримання негативного результату ПРГДК у хворих із ПРГДК III у 33,3 разів більша (1/0,03), порівняно із ймовірністю позитивного результату у пацієнтів із ПРГДК I та ПРГДК II.

7. Точність ПРГДК III:

$$\text{Точність ПРГДК}_{312} = ((a_{312} + d_{312}) / (a_{312} + b_{312} + c_{312} + d_{312})) * 100\%$$

$$\text{Точність ПРГДК}_{312} = ((244 + 119) / (244 + 9 + 6 + 119)) * 100\% = (363 / 378) * 100\% = 96\%$$

Отже, частка правильних результатів ПРГДК III становить 96%.

Для того, щоб верифікувати регресійну модель для стадій ПРГДК I, ПРГДК II, ПРГДК III, розраховано характеристики прогнозування (Se, Sp, ПЦРП, ПЦНР, LR+, LR-, точність прогнозування), що представлені у таблицях 4.13-4.15. У таблиці 4.16 наведені узагальнені операційні характеристики ПРГДК.

Таблиця 4.16 – Узагальненні операційні характеристики ПРГДК

Позначення операційних характеристик ПРГДК	Ступені ПРГДК			Усереднені значення операційних характеристик ПРГДК
	I	II	III	
Se, %	99,7	95,4	97,6	97,6
Sp, %	85,3	96	93	91,4
ПЦПР, %	98,6	94,2	96,4	96,4
ПЦНР, %	96,7	96,9	95,2	96,3
LR+	6,8	23,9	13,9	14,9
LR-	0,004	0,05	0,03	0,03
Точність прогнозування, %	98,4	95,8	96	96,7
Примітка. Se – чутливість виявлення ПРГДК; Sp – специфічність виявлення ПРГДК; ПЦПР – прогностична цінність позитивного результату; ПЦНР – прогностична цінність негативного результату; LR+ – відношення правдоподібності позитивного результату; LR- – відношення правдоподібності негативного результату.				

Згідно з даними (табл. 4.16) проведеного прогнозування, достовірність, що у пацієнтів буде ПРГДК I ступеня становила 95,76 %, достовірність виникнення ПРГДК II ступеня при попередньо прогнозованому ризику – 93,9 % і 98,18 % – ПРГДК III ступеня.

Проведено ROC-аналіз з метою визначення прогностичної цінності моделі ПРГДК, після чого отримали ROC-криві для I, II та III ступенів тяжкості ПРГДК. Щоб оцінити якість запропонованої моделі, визначено відповідні площі під кривими (AUC) (рис. 4.15).

Аналізуючи рис. 4.15, площа під кривою  $AUC_1 = 0,993$  (якість класифікації I ст. ПРГДК);  $AUC_2 = 0,863$  (якість класифікації II ст. ПРГДК);  $AUC_3 = 0,850$  (якість класифікації III ст. ПРГДК). Отже, відповідно до ROC-



аналізу, згідно з класифікацією прогнозування II та III ступенів тяжкості ПРГДК є високим, для I ступеня – відмінним.

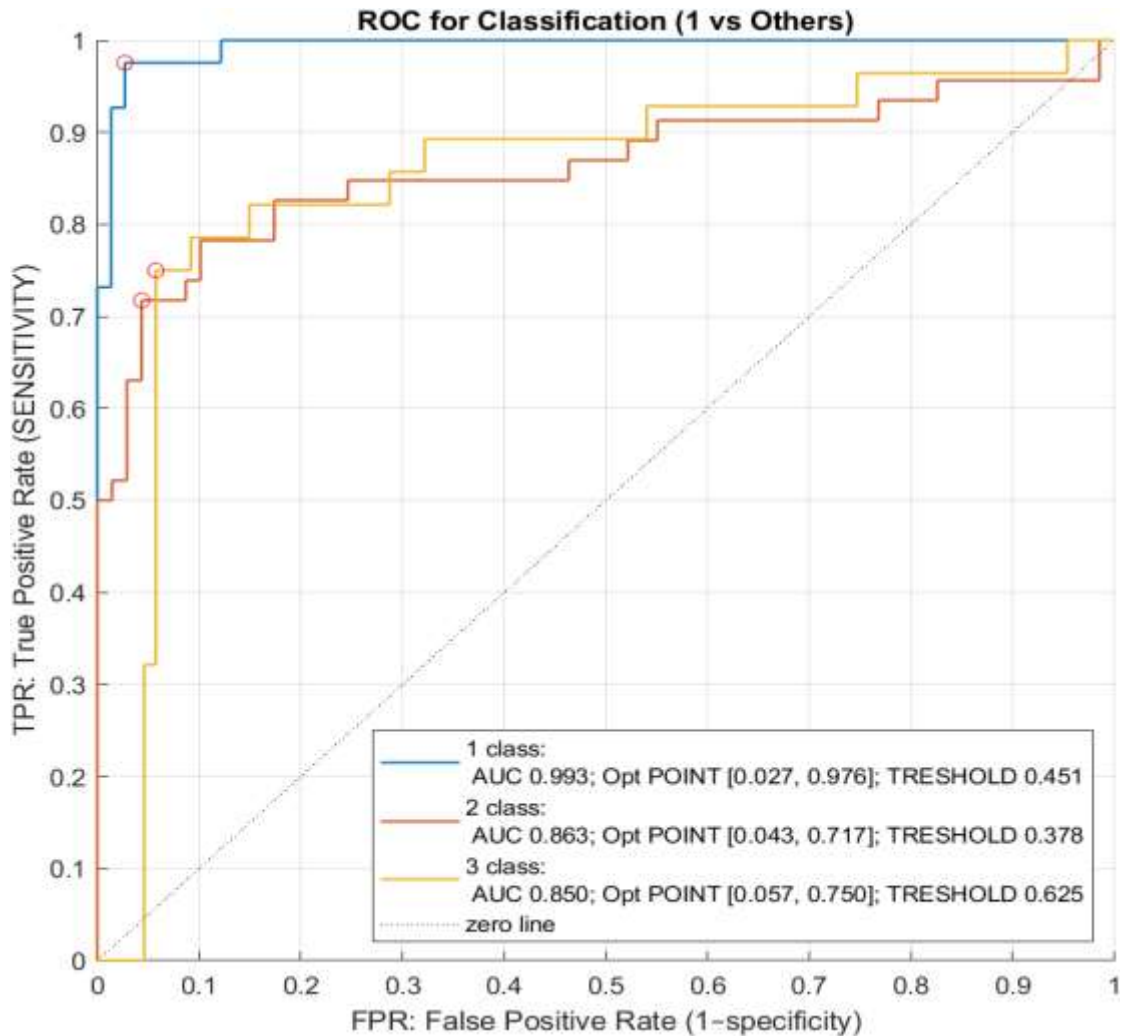


Рисунок 4.15 – ROC-криві для прогнозування виникнення ПРГДК I, II та III ступенів

#### 4.4 Автоматизований медичний калькулятор прогнозування ризику гастродуоденальних кровотеч

Для практичного застосування на основі отриманої моделі ПРГДК нами розроблений автоматизований медичний калькулятор для визначення прогнозованого відсотку розвитку ГДК на основі клініко-лабораторних та

морфологічних детермінантів, що були оцінені попередньо. В даному калькуляторі враховано фактори, що за результатами регресійного аналізу мали достовірне вагове значення в прогнозі перебігу виразкових ГДК:

1. Вік (AGE) – вводиться числове значення повних років в діапазоні від 18 років;
2. Стать (Gender) – male (чоловіча), female (жіноча);
3. Протромбіновий індекс (Protrombine index) – вводиться числове значення в діапазоні 85 -105 %;
4. Група крові (Blood type) – O(I), A (II), B (III), AB (IV);
5. Рівень гемоглобіну (Hb) – вводиться числове значення (г/л);
6. Кількість еритроцитів (RBC) – вводиться числове значення (Т/л);
7. Частота рецидиву (Recidive) – no (не було), yes (був);
8. Локалізація (Ulcer localisation) – Split (ДПК+шлунок), duodenum (ДПК), stomach (шлунок);
9. Розмір виразки (Ulcer size) – вводиться числове значення (см);
10. Стимат за Forrest (Endoscopy FC) – FIA, FIB, FIIA, FIIB, FIIC, FIH.
11. Супутня патологія (Comorbidity) – none (немає), 1 disease (одне захворювання), 2 disease (два захворювання), more 2 disease (більше ніж 2);
12. Пульс (Ps) – вводиться числове значення;
13. Систолічний АТ (SAT) – вводиться числове значення (мм рт ст);
14. Індекс Альговера (AI) – вводиться числове значення на основі розрахунку (PS/SAT);
15. Концентрація фібриногену (Fibrinogen) – вводиться числове значення (г/л);
16. Тип ендоскопічного гемостазу (Endoscopic hemostasis) – Argon plasma coagulation (аргоноплазмова коагуляція), injection (ін'єкційний), no (не проводився).

17. Біопсія краю виразки – **active destructive** (активно прогресуючі з високим і помірним темпами наростання деструкції без тенденції до зупинки кровотечі та з ризиком спонтанного відновлення геморагії), **active non-destructive** (активні із затухаючим перебігом з низьким ризиком до рецидиву кровотечі), **reparative** (активні без ризику рецидиву кровотеч, які морфологічно характеризуються редукцією некротично-деструктивних і запальних змін).
18. Сума балів факторних діапазонів VRR з 1 по 17.

Після внесення даних за 17 основними ваговими факторами в розробленому калькуляторі автоматично розраховується показник VRR та значення прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі (ПРГДК). Нами встановлено граничні діапазони значення прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі, з врахуванням якого проводиться автоматичне обчислення ймовірного відсотку рецидиву кровотечі (табл. 4.17).

Таблиця 4.17 – Граничні діапазони значення прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі

<1 (F IA)	>91 %
1-1,4 (F IB)	81-90 %
1,5-1,9 (F IIA)	71-80 %
2,0-2,4 (F IIB)	61-70 %
2,5-2,7 (F IIC)	51-60 %
2,8-3,4 (F III)	< 50%

Наводимо приклад роботи медичного калькулятора у пацієнта із ГДК різних класів Forrest (рис. 4.16, 4.17, 4.18, 4.19, 4.20, 4.21).

На рисунку 4.16 наведено інтерфейс комп'ютерної програми медичного калькулятора для розрахунку прогнозованого значення ризику повторної гастродуоденальної кровотечі у пацієнта з стигматом Forrest IA.

### ПРОГНОЗОВАНИЙ РИЗИК ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ КРОВОТЕЧІ

AGE: <input type="text" value="45"/>	GENDER: <input type="text" value="Female"/>	PROTROMBINE INDEX: <input type="text" value="71"/>
BLOOD TYPE: <input type="text" value="A(II)"/>	HB: <input type="text" value="79"/>	RBC: <input type="text" value="1.81"/>
RECIDIVE: <input type="text" value="Yes"/>	ULCER LOCALISATION: <input type="text" value="Doudenum"/>	ULCER SIZE: <input type="text" value="0.78"/>
ENDOSKOPIY FC: <input type="text" value="F IA"/>	COMORBIDITY: <input type="text" value="2 disease"/>	PS: <input type="text" value="128"/>
SAT: <input type="text" value="72"/>	ALGOVER INDEX: <input type="text" value="1.8"/>	FIBRINOGEN: <input type="text" value="3.6"/>
ENDOSCOPIC HEMOSTASIS: <input type="text" value="Argon plasma coagulation"/>	ULCER BIOPSY: <input type="text" value="Active destructive"/>	VRR: <input type="text" value="41"/>
<input type="button" value="Обчислити VRR"/>	<input type="button" value="Обчислити ПРГДК"/>	Результат обчислення ПРГДК: 0.8318346622109996
<input type="text" value="Ризик рецидиву: &gt;91%"/>		

Рисунок 4.16 – Інтерфейс комп’ютерної програми медичного калькулятора для розрахунку прогнозованого значення ризику повторної гастродуоденальної кровотечі у пацієнта з стигматом Forrest IA

На рисунку 4.17 наведено інтерфейс комп’ютерної програми медичного калькулятора для розрахунку прогнозованого значення ризику повторної гастродуоденальної кровотечі у пацієнта з стигматом Forrest IB.

### ПРОГНОЗОВАНИЙ РИЗИК ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ КРОВОТЕЧІ

AGE: <input type="text" value="43"/>	GENDER: <input type="text" value="Male"/>	PROTHROMBINE INDEX: <input type="text" value="81"/>
BLOOD TYPE: <input type="text" value="A(II)"/>	HB: <input type="text" value="54"/>	RBC: <input type="text" value="1.78"/>
RECIDIVE: <input type="text" value="No"/>	ULCER LOCALISATION: <input type="text" value="Doudenum"/>	ULCER SIZE: <input type="text" value="1.3"/>
ENDOSKOPIY FC: <input type="text" value="F IB"/>	COMORBIDITY: <input type="text" value="2 disease"/>	PS: <input type="text" value="117"/>
SAT: <input type="text" value="72"/>	ALGOVER INDEX: <input type="text" value="1.8"/>	FIBRINOGEN: <input type="text" value="4.4"/>
ENDOSCOPIC HEMOSTASIS: <input type="text" value="Argon plasma coagulation"/>	ULCER BIOPSY: <input type="text" value="Active destructive"/>	VRR: <input type="text" value="40"/>
<input type="button" value="Обчислити VRR"/> <input type="button" value="Обчислити ПРГДК"/>		Результат обчислення ПРГДК: <input type="text" value="1.1117537535079993"/>
<input type="text" value="Ризик рецидиву: 81-90%"/>		

Рисунок 4.17 – Інтерфейс комп’ютерної програми медичного калькулятора для розрахунку прогнозованого значення ризику повторної гастродуоденальної кровотечі у пацієнта з стигматом Forrest IB

На рисунку 4.18 наведено інтерфейс комп’ютерної програми медичного калькулятора для розрахунку прогнозованого значення ризику повторної гастродуоденальної кровотечі у пацієнта з стигматом Forrest F ІА.

### ПРОГНОЗОВАНИЙ РИЗИК ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ КРОВОТЕЧІ

AGE: <input type="text" value="71"/>	GENDER: <input type="text" value="Male"/>	PROTROMBINE INDEX: <input type="text" value="75"/>
BLOOD TYPE: <input type="text" value="A(II)"/>	HB: <input type="text" value="56"/>	RBC: <input type="text" value="1.92"/>
RECIDIVE: <input type="text" value="No"/>	ULCER LOCALISATION: <input type="text" value="Doudenum"/>	ULCER SIZE: <input type="text" value="2.5"/>
ENDOSKOPY FC: <input type="text" value="F IIA"/>	COMORBIDITY: <input type="text" value="2 disease"/>	PS: <input type="text" value="110"/>
SAT: <input type="text" value="77"/>	ALGOVER INDEX: <input type="text" value="1.3"/>	FIBRINOGEN: <input type="text" value="3.9"/>
ENDOSCOPIC HEMOSTASIS: <input type="text" value="Argon plasma coagulation"/>	ULCER BIOPSY: <input type="text" value="Active non-destructive"/>	VRR: <input type="text" value="39"/>
<input type="button" value="Обчислити VRR"/> <input type="button" value="Обчислити ПРГДК"/>		Результат обчислення ПРГДК: <b>1.6539280581119993</b>
Ризик рецидиву: 71-80%		

Рисунок 4.18 – Інтерфейс комп’ютерної програми медичного калькулятора для розрахунку прогнозованого значення ризику повторної гастродуоденальної кровотечі у пацієнта з стигматом Forrest F ІА

На рисунку 4.19 наведено інтерфейс комп’ютерної програми медичного калькулятора для розрахунку прогнозованого значення ризику повторної гастродуоденальної кровотечі у пацієнта з стигматом Forrest F ІВ.

### ПРОГНОЗОВАНИЙ РИЗИК ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ КРОВОТЕЧІ

AGE: <input type="text" value="68"/>	GENDER: <input type="text" value="Female"/>	PROTROMBINE INDEX: <input type="text" value="78"/>
BLOOD TYPE: <input type="text" value="O(I)"/>	HB: <input type="text" value="89"/>	RBC: <input type="text" value="2.9"/>
RECIDIVE: <input type="text" value="No"/>	ULCER LOCALISATION: <input type="text" value="Stomach"/>	ULCER SIZE: <input type="text" value="1.79"/>
ENDOSKOPY FC: <input type="text" value="F IIB"/>	COMORBIDITY: <input type="text" value="2 disease"/>	PS: <input type="text" value="98"/>
SAT: <input type="text" value="110"/>	ALGOVER INDEX: <input type="text" value="1.0"/>	FIBRINOGEN: <input type="text" value="2.6"/>
ENDOSCOPIC HEMOSTASIS: <input type="text" value="Injecton"/>	ULCER BIOPSY: <input type="text" value="Reparative"/>	VRR: <input type="text" value="33"/>
<input type="button" value="Обчислити VRR"/> <input type="button" value="Обчислити ПРГДК"/>		Результат обчислення ПРГДК: 2.1192116903299993
<input type="text" value="Ризик рецидиву: 61-70%"/>		

Рисунок 4.19 – Інтерфейс комп’ютерної програми медичного калькулятора для розрахунку прогнозованого значення ризику повторної гастродуоденальної кровотечі у пацієнта з стигматом Forrest F IIB

На рисунку 4.20 наведено інтерфейс комп’ютерної програми медичного калькулятора для розрахунку прогнозованого значення ризику повторної гастродуоденальної кровотечі у пацієнта з стигматом Forrest F IIC.

## ПРОГНОЗОВАНИЙ РИЗИК ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ КРОВОТЕЧІ

AGE: 45	GENDER: Female	PROTROMBINE INDEX: 93
BLOOD TYPE: AB(IV)	HB: 100	RBC: 3.05
RECIDIVE: No	ULCER LOCALISATION: Doudenum	ULCER SIZE: 0.65
ENDOSKOPIY FC: F IIC	COMORBIDITY: 1 disease	PS: 89
SAT: 120	ALGOVER INDEX: 1.1	FIBRINOGEN: 3.8
ENDOSCOPIC HEMOSTASIS: No	ULCER BIOPSY: Reparative	VRR: 28
<input type="button" value="Обчислити VRR"/> <input type="button" value="Обчислити ПРГДК"/>		Результат обчислення ПРГДК: 2.4150826429549994
Ризик рецидиву: 51-60%		

Рисунок 4.20 – Інтерфейс комп'ютерної програми медичного калькулятора для розрахунку прогнозованого значення ризику повторної гастродуоденальної кровотечі у пацієнта з стигматом Forrest F ІІС

На рисунку 4.21 наведено інтерфейс комп'ютерної програми медичного калькулятора для розрахунку прогнозованого значення ризику повторної гастродуоденальної кровотечі у пацієнта з стигматом Forrest F ІІІ.



### ПРОГНОЗОВАНИЙ РИЗИК ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ КРОВОТЕЧІ

AGE: <input type="text" value="50"/>	GENDER: <input type="text" value="Female"/>	PROTROMBINE INDEX: <input type="text" value="109"/>
BLOOD TYPE: <input type="text" value="B(III)"/>	HB: <input type="text" value="104"/>	RBC: <input type="text" value="3.19"/>
RECIDIVE: <input type="text" value="No"/>	ULCER LOCALISATION: <input type="text" value="Stomach"/>	ULCER SIZE: <input type="text" value="0.45"/>
ENDOSKOPY FC: <input type="text" value="F III"/>	COMORBIDITY: <input type="text" value="1 disease"/>	PS: <input type="text" value="74"/>
SAT: <input type="text" value="114"/>	ALGOVER INDEX: <input type="text" value="0.7"/>	FIBRINOGEN: <input type="text" value="4.2"/>
ENDOSCOPIC HEMOSTASIS: <input type="text" value="No"/>	ULCER BIOPSY: <input type="text" value="Reparative"/>	VRR: <input type="text" value="23"/>
<input type="button" value="Обчислити VRR"/> <input type="button" value="Обчислити ПРГДК"/>		Результат обчислення ПРГДК: <b>2.847986177759</b>
<input type="text" value="Ризик рецидиву: &lt; 50%"/>		

Рисунок 4.21 – Інтерфейс комп’ютерної програми медичного калькулятора для розрахунку прогнозованого значення ризику повторної гастродуоденальної кровотечі у пацієнта з стигматом Forrest F III

З врахуванням отриманих даних регресійного аналізу та розрахованих відсоткових показників прогнозованого відсотку розвитку повторної ГДК нами виділено 3 групи ризику пацієнтів (рис. 4.22).

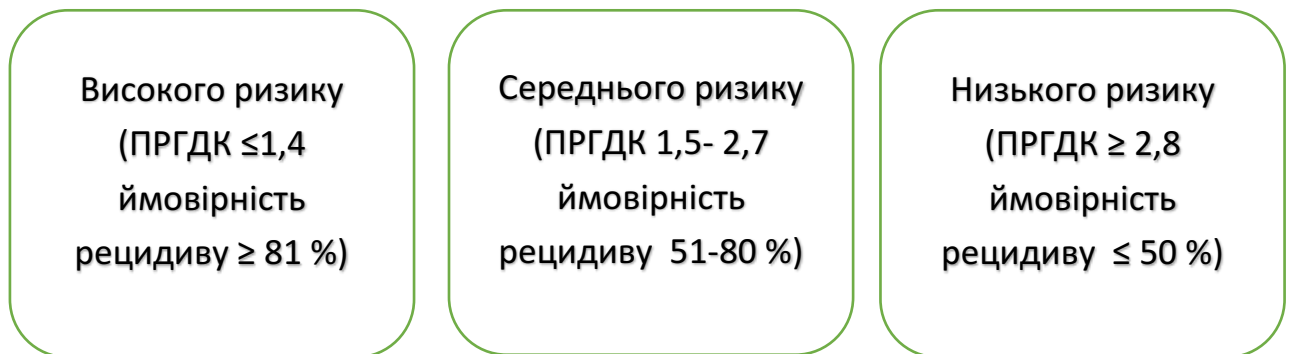


Рисунок 4.22 – Групи ризику, щодо ймовірності рецидиву ГДК за розрахунками регресійної моделі та розробленого автоматизованого медичного калькулятора

На основі проведеної математичної оцінки, яка адаптована до ендоскопічних методик зупинки ГДК, обґрунтовано активну хірургічну тактику з виділенням показань і термінів виконання превентивних операційних втручань.

Показаннями до екстреної операції – ендоскопічного гемостазу при триваючих гастродуоденальних виразкових кровотечах у хворих є стигмати Forest IA, IB. У разі розвитку рецидиву ГДК (від’ємна ендоскопічна динаміка у виразці) та за результатами оцінки автоматизованого медичного калькулятора розпрацьовано показання до термінових, невідкладних та планових операційних втручань.

Показаннями до превентивної операції в терміновому порядку (6-12 годин) були:

- ендоскопічна картина F IA–IB з прогнозованим високим ризиком ймовірності рецидиву (ПРГДК  $\leq 1,4$ )
- рецидив кровотечі після ендоскопічної зупинки через 2-4 години в стаціонарі.

Показаннями до превентивної операції в невідкладному порядку (12-24 години) були:

- ендоскопічна картина F ІА–ІВ з прогнозованим середнім ризиком ймовірності рецидиву (ПРГДК 1,5-2,7) та активно прогресуючі з високим і помірним темпами наростання деструкції без тенденції до зупинки кровотечі та з ризиком спонтанного відновлення геморагії після попереднього тромбування та відсутніми ознаками зменшення виразкового дефекту;

- рецидив кровотечі після ендоскопічної зупинки протягом 72 годин в стаціонарі.

Показаннями до превентивної операції в плановому порядку (24-72 години) були:

- ендоскопічна картина F ІІІ з прогнозованим низьким ризиком ймовірності рецидиву (ПРГДК  $\geq 2,8$ ) та активно прогресуючі з високим і помірним темпами наростання деструкції без тенденції до зупинки кровотечі та з ризиком спонтанного відновлення геморагії після попереднього тромбування і відсутніми ознаками зменшення виразкового дефекту;

- пізній рецидив ГДК (через 3 і більше діб).

Запропонований лікувальний алгоритм з багатофакторною моделлю прогнозу рецидиву ГДК та даними медичного калькулятора дозволяє регламентувати адекватну тактику з індивідуалізованим вибором методу зупинки кровотечі та виконання превентивних (термінових, невідкладних, планових) операційних втручань.

Результати досліджень, що висвітлені у даному розділі, опубліковано у наукових працях автора [11, 14, 15].

## **РОЗДІЛ 5**

### **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИМИ ПЕРВИННИМИ ТА РЕЦИДИВНИМИ КРОВОТЕЧАМИ**

Пептичні виразки, що кровоточать, залишаються найпоширенішою причиною кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в усьому світі. За останні 20 років смертність від кровоточивих пептичних виразок значно знизилася завдяки використанню методу первинного ендоскопічного гемостазу, покращенню до- та післяендоскопічного лікування, а також ідентифікації пацієнтів із ризиком «катастрофічних подій».

Однак ризики пацієнтів із кровоточивими пептичними виразками значно зросли через старіння населення з численними супутніми захворюваннями, а також через збільшення використання аспірину та нестероїдних протизапальних препаратів. Пацієнти з пептичною виразкою з високим ризиком повторної кровотечі, як правило, погані «кандидати» на хірургічне втручання. Тому останні розробки в ендоскопічній терапії були спрямовані на подальше покращення клінічних результатів пацієнтів із кровоточивими пептичними виразками у двох напрямках: ідентифікація пацієнтів із високим ризиком із прогностичними оцінками та відбір пацієнтів для превентивного втручання та покращення первинної ендоскопічної терапії за допомогою інноваційних технологій.

В даний час невідкладна ендоскопія при кровоточивих гастроудоденальних виразках є основним діагностичним і лікувально-профілактичним методом. У багатьох хворих ендоскопія призводить не тільки до тимчасової, але й кінцевої зупинки кровотечі. Саме первинний ендоскопічний моніторинг дає можливість оцінити локалізацію виразки, активність кровотечі, вираженість периульцерозного процесу. Точна оцінка

та верифікація стигмату активності кровотечі за Forrest є надзвичайно важливим елементом ендоскопічної діагностики.

Як видно з таблиці 5.1, із 30 (7,94 %) пацієнтів із триваючою кровотечею (із стигматом F I) у 14 (46,67 %) було виявлено цівкову кровотечу, а у 16 (53,33 %) – просочування крові. Із 223 пацієнтів (58,99 %), які поступили із зупиненою кровотечею (F II), 81 (33,63 %) були із стигматами F II A – тромбована судина. У 98 (43,95 %) із стигматами F II B – фіксований згусток і 50 (22,42 %) зі стигматами F II C – мілкі тромбовані судини (чорні точки).

Таблиця 5.1 – Ендоскопічні стигмати за Forrest та локалізація виразки

Локалізація виразки	F I		F II			F III	Всього
	F IA	F IB	F IIA	F IIB	F IIC	F III	
Шлунок	1	2	20	14	19	47	103
ДПК	13	12	51	80	31	78	265
Шлунок+ДПК	-	2	4	4	-	-	10
Всього	14	16	75	98	50	125	378
	30 (7,94 %)		223 (58,99 %)			125 (33,07 %)	100 %

Характеризуючи локалізацію кровоточивих виразок, варто відмітити, що лише у 3 (2,91 %) випадках із всіх шлункових виразок (103) було діагностовано активну кровотечу. У 51,46 % випадків було констатовано другий клас активності кровотечі за Forrest: F IIA – 20 (19,42 %), F IIB – 14 (13,59 %), F IIC – 19 (18,45 %). У 45,63 % осіб діагностовано F III.

Із 265 пацієнтів із дуоденальною локалізацією виразки у 9,43 % осіб було діагностовано F I стигмат активності кровотечі. Найбільше було пацієнтів із II стигматом за Forrest: F IIA – 51 (19,24 %), F IIB – 80 (30,19 %), F IIC – 31 (11,70 %). У 29,43 % осіб діагностовано F III стигмат.

При поєднаній локалізації (10 пацієнтів) у 20,0 % діагностовано F I В стигмат та по 40,0 % при F II А і F II В, відповідно. Розподіл пацієнтів за ступенями крововтрати при різних стигматах за Forrest наведено на рисунках 5.1, 5.2, 5.3.

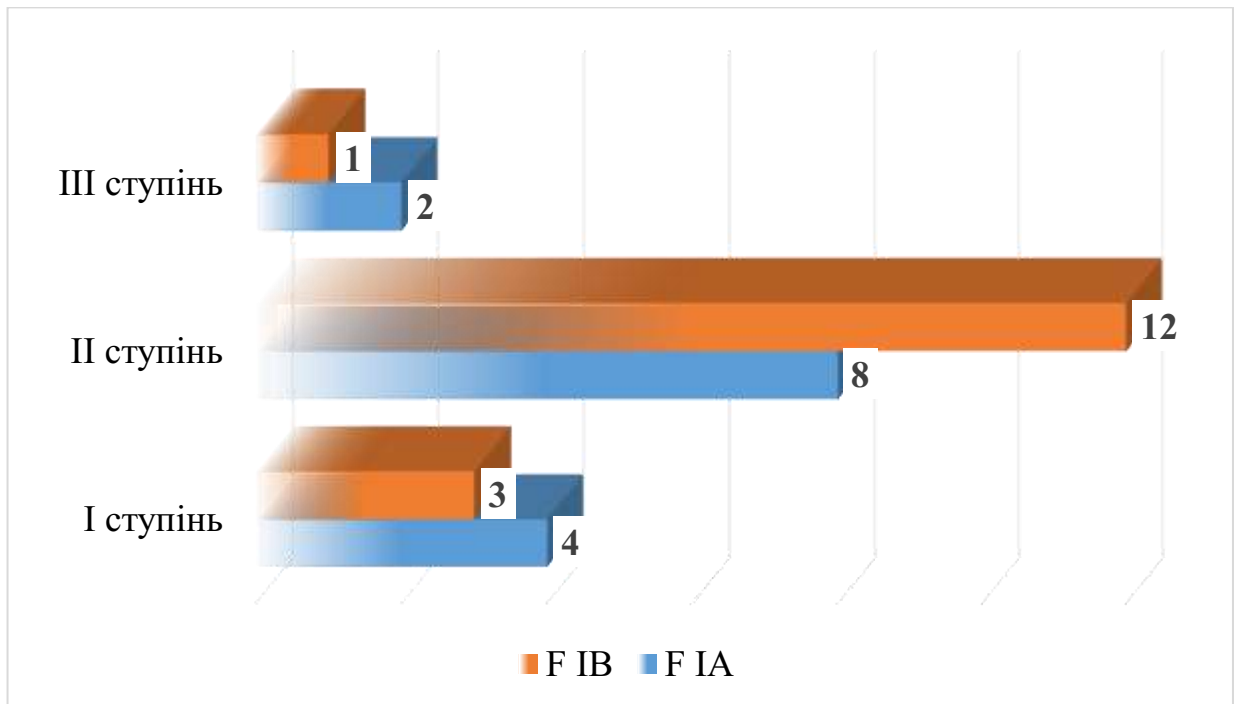


Рисунок 5.1 – Розподіл пацієнтів за ступенем крововтрати залежно від стигмату F I (n=30)

Аналізуючи отримані дані, що представлені на рисунках 5.1-5.3, слід відмітити, що при F I та F II стигматах кровотечі за Forrest найчастіше було діагностовано II ступінь крововтрати – 66,67 % та 43,77 % відповідно. Втім майже у четвертині пацієнтів (23,40 %) з F II було діагностовано III ступінь крововтрати.

Серед 378 пацієнтів невідкладна ендоскопія була проведена з моменту госпіталізації в перші 3 години – у 238 (62,96 %) випадків, через 3-6 годин – у 108 (28,57 %) осіб та через 6-12 годин – у 32 (8,46 %) госпіталізованих пацієнтів. Проведено ендоскопічний гемостаз у 253 (55,93 %) пацієнтів (рис. 5.4).

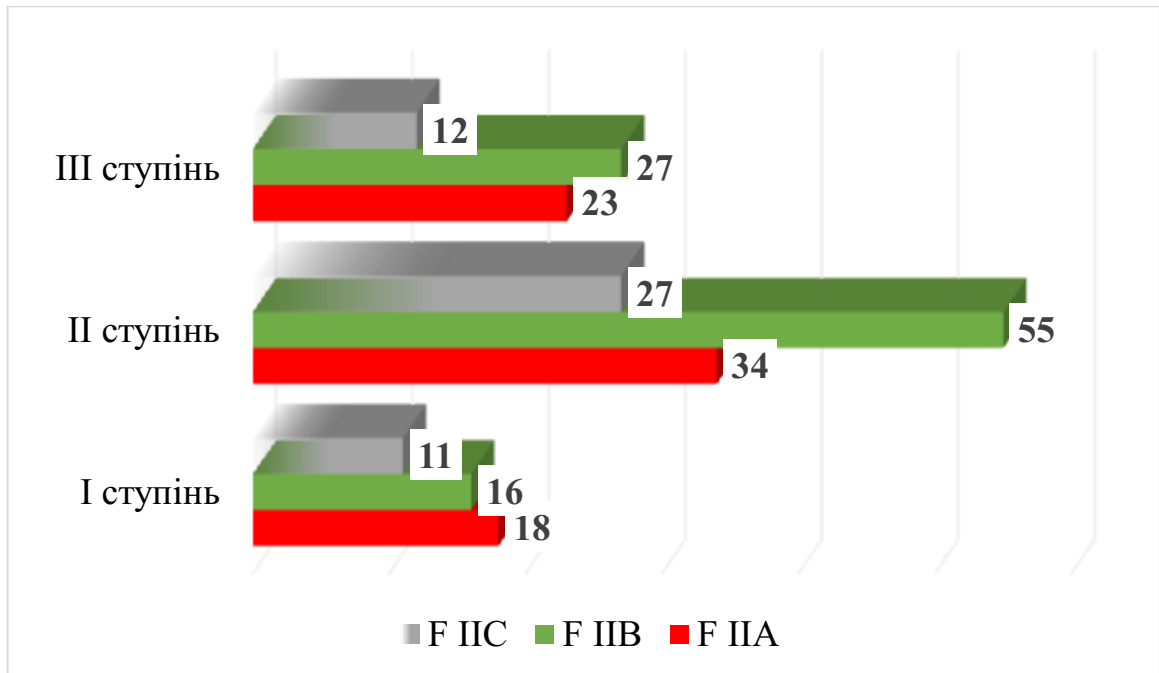


Рисунок 5.2 – Розподіл пацієнтів за ступенем крововтрати залежно від стигмату F II (n=223)

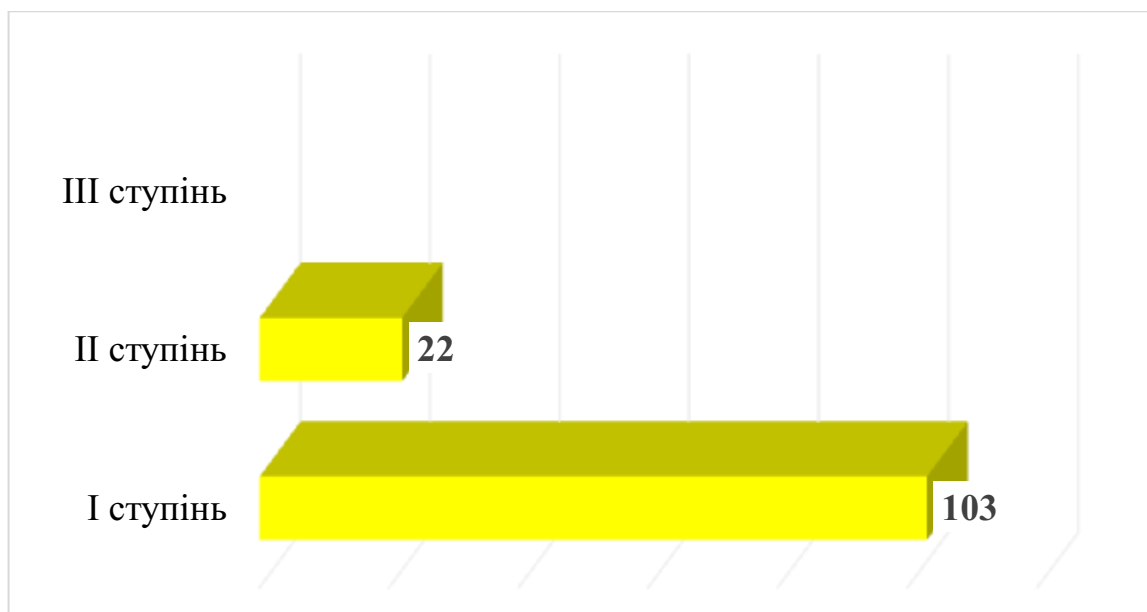


Рисунок 5.3 – Розподіл пацієнтів за ступенем крововтрати залежно від стигмату F III (n=125)

При F I стигматі кровотечі майже в однаковій мірі було застосовано як аргоноплазмову коагуляцію, так і ендоскопічно-ін'єкційний тип гемостазу –

56,67 % та 43,33 %, відповідно. Натомість, при F II стигматі кровотечі найчастіше використовували ендоскопічно-ін'єкційний тип гемостазу (80,72 %), при 19,28 % випадках застосування коагуляції аргоном.



Рисунок 5.4 – Розподіл пацієнтів зв типом ендоскопічного гемостазу (n=253)

Показом до проведення ендоскопічного гемостазу була активна кровотеча (F IA – F IB). Профілактичний гемостаз проводили хворим із зупиненою кровотечею, на момент поступлення з ознаками нестійкого гемостазу (F IIA – F IIB), при шлунковій локалізації виразки більше 15 мм і дуоденальній – більше 10 мм, а також при великих розмірах виразкового дефекту з наслідками кровотечі (F IIC).

Після зупинки активної кровотечі ендоскопічний моніторинг проводився через 2–4 години із подальшою динамічною тактикою лікування. У пацієнтів після спонтанно зупиненої кровотечі та нестабільним гемостазом (F IIA та F IIB), після ін'єкційних методів ендоскопічного гемостазу моніторинг проводили через 6–8 годин. У інших хворих із відносно



стабільним гемостазом (FIIС та FIII) ендоскопічний моніторинг був через 12–24 години або за клінічної ситуації.

Усім пацієнтам з виразковими ГДК, яким було проведено ендоскопічний гемостаз, в післяопераційному періоді проводилась медикаментозна антисекреторна, антихелікобактерна, комплексна гемостатична терапія та ендоскопічний моніторинг. Пацієнтам із III ступенем крововтрати, крім зазначених заходів, проводилася корекція дефіциту ОЦК за стандартними клінічними протоколами.

Рецидив кровотечі нами відмічено у 49 (12,96 %) пацієнтів із 378 осіб із ГДК. При цьому серед пацієнтів, яким проводився ендоскопічний гемостаз, цей відсоток становив 11,86 %, тоді як при F III стигматі – 15,20 % (рис. 5.5).

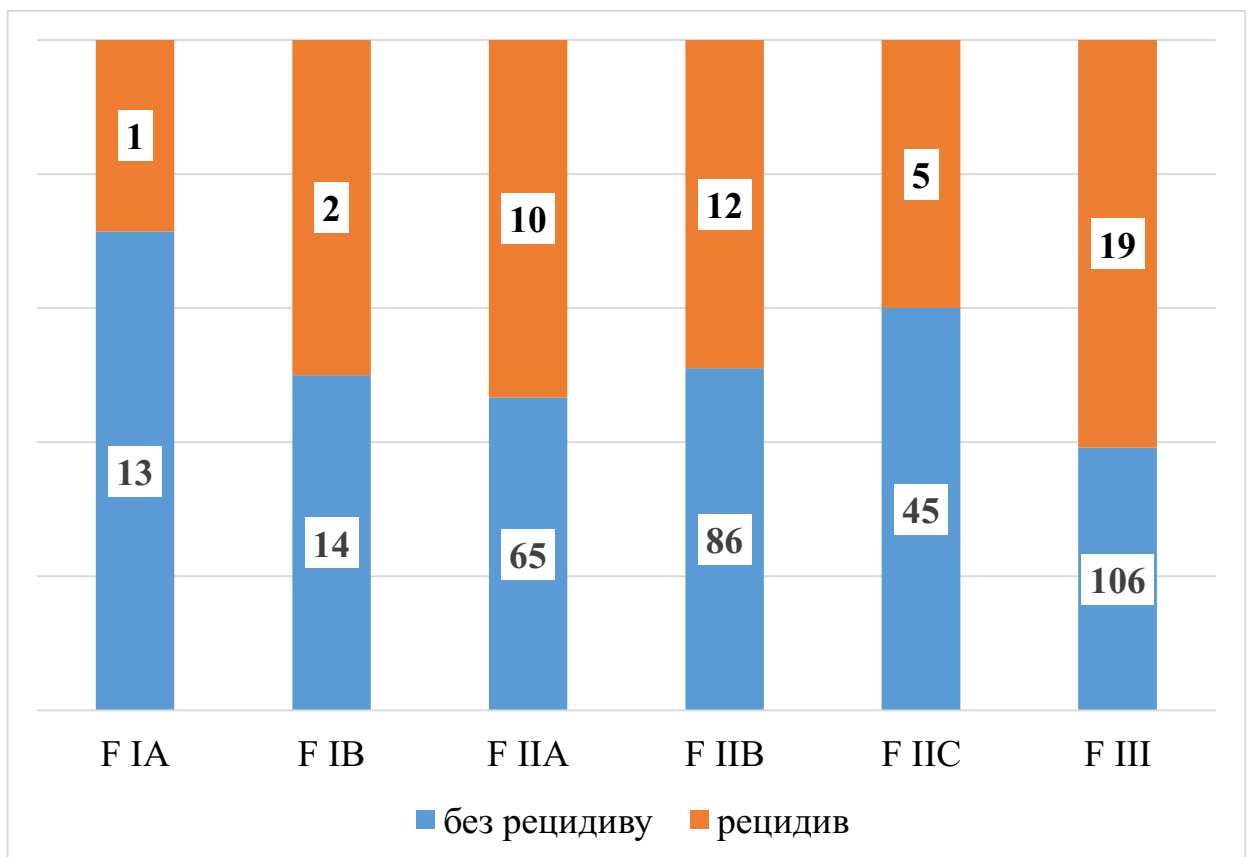


Рисунок 5.5 – Абсолютна кількість пацієнтів із рецидивом ГДК у кожному класі за Forest

Щодо локалізації рецидивних кровоточивих виразок, то спостерігали переважання рецидиву кровотечі з виразок шлунка (65,31 %). При цьому, 53,13 % випадків їх припало на F III стигмат. З іншого боку, найчастіше з дуоденальних виразок спостерігали рецидив кровотечі після первинного F II B стигмату (у 5 (29,41 %) хворих із 17) (табл. 5.2). Також виявлено залежність між розміром виразки та частотою рецидиву: чим більший виразковий дефект, тим більший ризик виникнення повторної кровотечі.

Таблиця 5.2 – Рецидив кровотечі залежно від стигматів за Forrest і локалізації виразки (n=378)

Локалізація виразки	F IA	F IB	F IIA	F IIB	F IIC	F III	Всього
Шлунок	1	2 (1)	20 (6)	14 (7)	19 (1)	47 (17)	103 (32)
ДПК	13 (1)	12 (1)	51 (4)	80 (5)	31 (4)	78 (2)	265 (17)
Шлунок+ДПК	-	2	4	4	-	-	10
Всього	14 (1)	16 (2)	75 (10)	98 (12)	50 (5)	125 (19)	378 (49)

Аналізуючи терміни виявлення рецидиву кровотечі залежно від стигмат за Forrest (табл. 5.3), із 49 хворих, у яких наступив рецидив кровотечі, у 26 (53,06 %) він був у перші 6-48 годин, у 8 (16,33 %) – 48-72 години. У 23 (46,94 %) із 49 пацієнтів зі стигматами F II A – F II C рецидив кровотечі наступив в строки 12-48 годин. Тобто, групою найбільшого ризику були пацієнти зі стигматами активності кровотечі за Forrest F II A – F II C, що

обґрунтовує використання тактики «на випередження» рецидиву кровотечі у даній клінічній категорії пацієнтів.

Таблиця 5.3 – Терміни настання рецидиву кровотечі залежно від стигмат за Forrest (n=49)

Терміни настання рецидиву	F IA	F IB	F IIA	F IIB	F IIC	F III	Всього
До 6 годин	1	-	-	-	-	-	1
До 12 годин	-	1	5	7	-	-	13
До 24 годин	-	1	2	4	-	-	7
До 48 годин	-	-	2	2	1	-	5
До 72 годин	-	-	1	1	1	-	3
Більше 3 діб	-	-	-	-	1	19	20
Всього	1	2	10	14	3	19	49

Аналізуючи результати фактичного рецидиву та прогнозованого згідно з медичним калькулятором, встановлено наступні дані (табл. 5.4).

У 3 пацієнтів із стигматом за Forrest (F IA та F IB) з фактичним рецидивом прогнозований відсоток скалав більше 91 % (найвищий ризик), тоді як серед 10 пацієнтів із F IIA у 6 встановлено за даними медичного калькулятора прогнозований ризик на рівні >91 %, а у 4 – 81-90 %.

Серед пацієнтів із F IIB із 12 пацієнтів із фактичним рецидивом у 10 осіб прогнозований ризик склав >91 % і тільки у 2 пацієнтів – 81-90 %. Таким чином, у 95,6 % випадків відмічено співпадіння фактичного та прогнозованого рецидиву.

У 15,20 % пацієнтів із F III стигматом стверджено фактичний рецидив ГДК у віддалений (більше 3 діб) період при прогнозованому показнику ризику гастроуденальної кровотечі в діапазоні 61-70 %. Така різниця в даних випадках пояснюється результатами біопсійного аналізу – наявністю

1 типу активності морфологічних змін периульцерозної зони із переважанням явищ «агресії», клітинної деструкції, некрозів у всіх 19 пацієнтів та неефективною медикаментною терапією.

Таблиця 5.4 – Результати фактичного та прогнозованого рецидивів

Клас за Forrest	Фактичний рецидив	Прогнозований рецидив
F IA (n=1)	100 %	>91 %
F IB (n=2)	100 %	>91 %
F IIA (n=6)	100 %	>91 %
F IIA (n=4)	100 %	81-90 %
F IIB (n=10)	100 %	>91 %
F IIB (n=2)	100 %	81-90 %
F IIC (n=5)	100 %	>91 %
F III (n=16)	100 %	61-70 %
F III (n=3)	100 %	71-80 %

Якщо проаналізувати найвагомші фактори, які відігравали роль у формуванні високих значень показника ПРГДК, а відповідно і високих значень відсоткової ймовірності рецидиву ГДК, то серед пацієнтів із фактичним рецидивом вони були такі: рецидивна кровотеча в анамнезі у 71,43 % випадків, наявність 2-х і більше супутніх захворювань 77,55 %, : 1-й морфологічний тип активно прогресуючих змін з високим і помірним темпами наростання деструкції (без тенденції до зупинки кровотечі та з ризиком спонтанного відновлення геморагії), що характеризуються деструктивними-некротичними і запальними процесами в ділянці виразки 85,71 %.

Стосовно пацієнтів із F III стигматами, у яких було відмічено рецидив, попри відносно стабільні показники клінічних факторів основним фактором,

що збільшував показник ПРГДК, за результатами медичного калькулятора був 1-й тип біопсії периульцерозної зони.

Із 49 пацієнтів, у яких було діагностовано рецидив кровотечі, ендоскопічний гемостаз методом монополярної термічної аргоноплазмової коагуляції був повторно ефективний у 12 (24,49 %) випадків. Втім все ж у більшості випадків 75,51 % пацієнтам у зв'язку з неефективністю аргоноплазмової коагуляції проведені екстрені та термінові хірургічні втручання (табл. 5.5). Як видно із таблиці, за терміновістю операції виділили: термінові (в перші 6-12 години) – прооперовано 26 (70,27 %) і невідкладні (12-24 годин) – 11 (29,73 %).

Таблиця 5.5 – Терміновість операційних втручань

Операції	Триваюча рецидивна кровотеча	Абс., %
Термінові (6 – 12 годин)		26 (70,27)
Невідкладні (12 – 24 годин)		11 (29,73)
Всього		37 (100)

Щодо об'єму операційного втручання, то було виконано три типи: органозберігаючі, органощадні, резекційні (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Типи операцій при рецидивних ГДК та неефективному повторному ендоскопічному гемостазі

Тип операції	F IA	F IB	F IIA	F IIB	F IIC	F III	Всього
Органозберігаючі	1	1	5	7	2	2	18
Органощадні	-	-	3	2	1	4	10
Резекційні	-	-	1	-	1	7	9
Всього	1	1	9	9	4	13	37

Як видно із таблиці 5.6, із 37 прооперованих хворих у 28 (75,68 %) пацієнтів виконано органозберігаючі та оранощадні операції. Резекція шлунка виконана у 9 хворих, що становить 24,32 %.

Із 18 хворих, яким виконані органозберігаючі операції 14 пацієнтів були із стигматами активності кровотечі F II A – F II C (77,78 %). Із 10 хворих, яким виконані органоощадні операції, 6 (60,0 %) були зі стигматами F II A – F II C і 4 (40,0 %) – зі стигматами кровотечі F III.

Результати досліджень, що висвітлені у даному розділі, опубліковано у наукових працях автора [5, 10].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гостра кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту внаслідок кровотечі з пептичної виразки залишається важливою причиною екстреної допомоги та госпіталізації [57]. Незважаючи на прогрес у багатьох аспектах лікування, виразкова кровотеча все ще пов'язана зі значною захворюваністю, смертністю близько 10 %.

Ендоскопічний гемостаз є наріжним каменем лікування ГДК [77], і було розроблено чимало шкал для прогнозування клінічного втручання (наприклад, шкала Rockall (RS), шкала Glasgow-Blatchford (GBS), шкала кровотечі Baylor (BBS), Cedars-Sinai Medical Center прогнозний індекс, оцінка Almela, оцінка AIMS65). Практичні рекомендації Американського коледжу гастроентерології [100] щодо ведення пацієнтів із виразковою кровотечею рекомендують оцінку ризику для всіх пацієнтів, щоб розділити їх на категорії високого та низького ризику.

Втім в існуючих шкалах та критеріях до уваги переважно беруться тільки клінічні ознаки. Але відомо, що в основі будь-якого патологічного процесу лежать перш за все локальні зміни тканин, що у випадку виразкової хвороби призводять до наростання запально-некротичних змін.

Саме тому з ціллю встановлення взаємозв'язку локальних морфологічних змін та клініко-лабораторних факторів було проведено роботу, що в кінцевому результаті завершилася розробкою модернізованої прогностичної шкали оцінки ризику рецидиву гастродуоденальної кровотечі.

Всього в дослідження включено 378 хворих з кровоточивими виразками шлунка та ДПК.

Критеріями включення були: первинні та рецидивні виразки шлунка (K25.0 та K25.4 за МКХ 10) та ДПК (K 26.0 та K 26.4 за МКХ-10), ускладнені кровотечею на ґрунті виразкової хвороби. Критеріями виключення були:

гострі гастродуоденальні кровотечі невиразкового генезу, поєднані ускладнення виразкової кровотечі, одним із яких є кровотеча, пептичні виразки анастомозу, ускладнені кровотечею, шлунково-стравохідний розривно-геморагічний синдром, рецидивні виразки дванадцятипалої кишки після селективної проксимальної ваготомії, ускладнені кровотечею, шлунково-кишкові кровотечі нез'ясованої етіології, пухлини травного тракту, ускладнені кровотечею, хворі з онкологічною патологією іншої локалізації.

Закономірно, пацієнтів чоловічої статі було 257 (67,98 %), жіночої – 121 (32,02 %). Щодо термінів госпіталізації, то майже 75 % пацієнтів поступали в інтервалі 6-24 години, що вказує на доволі пізню госпіталізацію. Після проведеного ендоскопічного дослідження нами встановлено найчастішу (у 70,11 % випадків) дуоденальну локалізацію виразки, а найрідше – поєднані локалізації – 2,64 %.

Щодо розмірів виразки, то у шлунку найчастіше було діагностовано виразки розміром до 2 см (89,32 %). І лише в 11,68 % випадків розміри виразкового дефекту перевищували 2 см і більше. Натомість у дванадцятипалій кишці переважали виразки до 1 см – 67,55 %. Тільки у 3,77 % пацієнтів виразкові дефекти були розміром більше 2 см. Для виразок шлунку був характерний нетривалий виразковий анамнез (у 80,58 % до 3 років), тоді як при виразках ДПК у 40,0 % випадків анамнез був більше 6 років.

Майже у половини пацієнтів (58,99 %) відмічено F II стигмат кровотечі за Forrest з перевагою пацієнтів молодого та середнього працездатного віку (74,07 %). З Forrest IA, IB, IIA, IIB, IIC було 253 (66,93 %) пацієнтів, яким проводився ендоскопічний гемостаз (ін'єкційна терапія чи аргоноплазмова коагуляція). У 125 (33,07 %) пацієнтів гемостаз не проводився у зв'язку з ендоскопічною картиною активності кровотечі за Forrest III.

При F I та F II стигматах кровотечі за Forrest найчастіше було діагностовано II ступінь крововтрати – 66,67 % та 43,77 % відповідно. Втім



майже у четвертини пацієнтів (23,40 %) з F II було діагностовано III ступінь крововтрати.

Серед 378 пацієнтів невідкладна ендоскопія була проведена з моменту госпіталізації в перші 3 години – у 238 (62,96 %) випадків, через 3-6 годин – у 108 (28,57 %) осіб та через 6-12 годин – у 32 (8,46 %) госпіталізованих пацієнтів.

При F I стигматі кровотечі майже в однаковій мірі було застосовано як аргоноплазмову коагуляцію, так і ендоскопічно-ін'єкційний тип гемостазу – 56,67 % та 43,33 %, відповідно. Натомість, при F II стигматі кровотечі найчастіше використовували ендоскопічно-ін'єкційний тип гемостазу (80,72 %), при 19,28 % випадках застосування коагуляції аргонном.

Показами до проведення ендоскопічного гемостазу була активна кровотеча (F IA – F IB). Профілактичний гемостаз проводили хворим із зупиненою кровотечею, на момент поступлення з ознаками нестійкого гемостазу (F IIA – F IIB), при шлунковій локалізації виразки більше 15 мм і дуоденальній – більше 10 мм, а також при великих розмірах виразкового дефекту з наслідками кровотечі (F IIC).

Рецидив кровотечі нами відмічений у 49 (12,96 %) пацієнтів із 378 осіб із ГДК. При цьому серед пацієнтів, яким проводився ендоскопічний гемостаз, цей відсоток становив – 11,86 %, тоді як при F III стигматі – 15,20 %. Щодо локалізації рецидивних кровоточивих виразок, то спостерігали переважання рецидиву кровотечі з виразок шлунка (65,31 %). При цьому, у 53,13 % випадків їх припало на F III стигмат. З іншого боку, найчастіше з дуоденальних виразок спостерігали рецидив кровотечі після первинного F IIB стигмату (у 5 (29,41 %) хворих із 17).

Аналізуючи терміни виявлення рецидиву кровотечі залежно від стигмат за Forrest, із 49 хворих, у яких наступив рецидив кровотечі у 26 (53,06 %) він був в перші 6-48 годин, у 8 (16,33 %) – 48-72 години. У 23 (46,94 %) із 49 пацієнтів зі стигматами F II A – F II C рецидив кровотечі

наступив в строки 12-48 годин. Тобто, групою найбільшого ризику були пацієнти зі стигматами активності кровотечі за Forrest F II A – F II C, що обґрунтовує використання тактики «на випередження» рецидиву кровотечі у даній клінічній категорії пацієнтів.

Як було заявлено раніше, на нашу думку, одним із ключових факторів, що впливає на ймовірність повторної ГДК, є стан локальних морфологічних характеристик тканин виразки. Для цього під час діагностичної процедури проводилася експрес-біопсія периульцерозної зони виразки.

Мікроскопічний аналіз гістопрепаратів дозволив нам виділити три основні типи морфологічних проявів гастродуоденальних виразок: 1-й тип активно прогресуючих змін з високим і помірним темпами наростання деструкції (без тенденції до зупинки кровотечі та з ризиком спонтанного відновлення геморагії), які морфологічно характеризуються деструктивними-некротичними і запальними процесами в ділянці виразки, суттєвими розладами гемоциркуляції, крововиливами та відсутністю чи низькими темпами регенерації, що зумовлено дефіцитом пластичних резервів судинного русла за рахунок ураження великих артерій та значних розладів мікроциркуляції. Такі зміни відповідають ендоскопічному класу кровотечі IA і IB за Forrest. 2-й тип – активних проявів із затухаючим перебігом (із середнім ризиком рецидиву кровотечі), які морфологічно характеризуються помірними розладами гемоциркуляції, затиханням і обмеженням деструктивних і запальних змін та активізацією регенераторних процесів у вигляді базальноклітинної проліферації епітеліального компоненту та склерозування. Такі зміни відповідають ендоскопічному класу кровотечі II A – II C за Forrest. 3-й тип – активних проявів без ризику рецидиву кровотеч, які морфологічно характеризуються редукцією некротично-деструктивних і запальних змін, помірними розладами на рівні мікроциркуляції, переважанням проліферативних процесів епітеліального та стромального

компонентів. Такі зміни відповідають ендоскопічному класу кровотечі III за Forrest.

Морфометрично підтверджено переважання процесів некробіозу та запально-дистрофічних змін при класах за Forrest I та II. Так, у групі пацієнтів, яка відповідала ендоскопічним стигматам F I, відносна площа некротичних змін становила  $(8,70 \pm 0,37) \%$ , відносна площа фіброретикулярної тканини –  $(9,06 \pm 0,16) \%$ , при цьому спостерігалася висока щільність клітинного інфільтрату – 305 клітин в  $1 \text{ мм}^2$ . Середній діаметр судин становив  $(19,69 \pm 0,65) \text{ мкм}$ , що демонструвало дилатацію судин мікроциркуляторного русла, а це свідчило про активний деструктивно-запальний процес в зоні хронічної виразки. У групі F II було достовірне ( $p < 0,001$ ) зменшення відносної площі некротичних змін на 29,2 %, зростання частки фіброретикулярної тканини на 29,82 %, ( $p < 0,001$ ), щільність інфільтрату знижувалася на 57,38 % (130 клітин в  $1 \text{ мм}^2$ ), що свідчило про ослаблення запальних та некротичних змін у досліджених біоптатах. У третій групі дослідження, віднесеної нами до F III, некрози не спостерігалися. Щільність клітинного інфільтрату зменшувалася відповідно у 8,6 та 3,6 рази порівняно із групами F I та F II, відповідно. Відносна площа фіброретикулярної тканини збільшувалася на 69,76 % ( $p < 0,001$ ) проти F I і на 57,19 % ( $p < 0,001$ ) проти F II. Статистично достовірно зменшувався діаметр судин мікроциркуляторного русла на 20,95 % та 17,73 % відносно F I та F II, відповідно ( $p < 0,001$ ).

Для побудови математичної моделі для регресійного аналізу та відповідно медичного калькулятора нами проведено аналіз основних клініко-лабораторних, інструментальних показників для визначення їх достовірної різниці залежно від стигмату активності кровотечі за Forrest. Для порівняння даних факторів пацієнтів в межах кожного із класів за Forrestом використано непараметричний критерій Краскела-Уолліса. Результати порівняльного

аналізу віку (Age) засвідчили відсутність достовірної різниці серед усіх трьох класів за Forrest.

Статистично значима відмінність показника протромбінованого індексу для трьох класів за Forrest відмічена при порівнянні класу F I (69,5 (65;73)) з класом F II (84 (75;92)), класу F I (69,5 (65;73)) з класом F III (95 (88;103)), класу F II (84 (75;92)) з класом F III (95 (88;103)) з рівнями значущості  $p=0,000<0,001$ . Можна зробити висновок, що протромбінований індекс в пацієнтів усіх трьох класів за Forrest суттєво відрізнявся між собою та був достовірно меншим у пацієнтів із стигматами активної кровотечі (F IA – F IIB). Натомість у пацієнтів із F III класом даний показник був практично в межах норми.

Не було статистично значимої відмінності для показника гемоглобіну при порівнянні класу F I (81,5 (78;108)) з класом F II (85 (77;93)), рівень значущості  $p=0,44>0,05$ . При порівнянні класу F I (81,5 (78;108)) з класом F III (107 (103;112)), класу F II (84 (75;92)) з класом F III (95 (88;103)) встановлено статистично значиму відмінність для значення гемоглобіну з рівнями значущості  $p=0,000<0,001$ .

Не встановлено статистично значимої відмінності для показника еритроцитів при порівнянні класу F I (2,78 (2,46; 3,2)) з класом F II (2,96 (2,63; 3,18)), рівень значущості  $p=0,44>0,05$ . При порівнянні класу F I (2,78 (2,46; 3,2)) з класом F III (3,12 (2,98; 3,26)) та класу F II (2,96 (2,63; 3,18)) з класом F III (3,12 (2,98; 3,26)) встановлено статистично значиму відмінність для значення еритроцитів з рівнями значущості  $p=0,000<0,001$ .

При порівнянні класу F I (0,83 (0,78; 1,3)) з класом F II (1,2 (0,78; 1,65)) та класу F II (1,2 (0,78; 1,65)) з класом F III (0,93 (0,76; 1,6)) встановлено статистично значиму відмінність для розміру виразки відповідно з рівнями значущості  $p=0,02<0,05$  та  $p=0,04<0,05$ .

Статистично значиму відмінність для значення показника пульсу в трьох різних класах за Forrest підтверджено, зокрема при порівнянні класу F I

(123,5 (118; 129)) з класом F II (104 (101; 108)), класу F I (123,5 (118; 129)) з класом F III (75,01 (71,3; 78)), класу F II (104 (101; 108)) з класом F III (75,01 (71,3; 78)) з рівнями значущості  $p=0,000<0,001$ . Також доведена статистично значима відмінність для показника SAT в трьох різних класах за Forrest, зокрема при порівнянні класу F I (82 (74; 95)) з класом F II (107 (105; 109)), класу F I (82 (74; 95)) з класом F III (112,4 (111,56; 113,84)), класу F II (107 (105; 109)) з класом F III (112,4 (111,56; 113,84)) з рівнями значущості  $p=0,000<0,001$ .

При порівнянні індексу Альговера пацієнтів класу F I (1,5 (1,3; 1,6)) з класом F II (1,1 (1,07; 1,21)), класу F I (1,5 (1,3; 1,6)) з класом F III (0,67 (0,64; 0,69)), класу F II (1,1 (1,07; 1,21)) з класом F III (0,67 (0,64; 0,69)) з рівнями значущості  $p=0,000<0,001$  можна зробити висновок, що індекс Альговера в пацієнтів усіх класів за Forrest суттєво відрізняється між собою

Взаємозв'язок факторів ГДК оцінено за величиною кореляційного зв'язку. Сильний додатній кореляційний зв'язок спостерігається між класом за Forrest та значенням пульсу ( $r=0,736632$ ), а також індексом Альговера ( $r=0,763786$ ), пульсом – індексом Альговера ( $r=0,883364$ ). Середній додатній кореляційний зв'язок є між віком та коморбідністю ( $r=0,510537$ ), результатом біопсії та класом за Forrest ( $r=0,638716$ ), значенням пульсу ( $r=0,601093$ ), індексом Альговера ( $r=0,588933$ ), а також між рівнем гемоглобіну – SAT ( $r=0,535617$ ), кількістю еритроцитів – SAT ( $r=0,577343$ ).

Відповідно сильний від'ємний кореляційний зв'язок спостерігається між: ендоскопічний гемостаз – пульс ( $r=-0,824150$ ), ендоскопічний гемостаз – індекс Альговера ( $r=-0,797207$ ). Середній від'ємний кореляційний зв'язок є між: біопсія – протромбіновий індекс ( $r=-0,521497$ ), клас за Forrest – SAT ( $r=-0,541065$ ), клас за Forrest – ендоскопічний гемостаз ( $r=-0,662733$ ), ендоскопічний гемостаз – SAT ( $r=-0,537390$ ), рівень гемоглобіну – пульс ( $r=-0,532642$ ), рівень гемоглобіну – пульс ( $r=-0,532642$ ), пульс – SAT ( $r=-0,560320$ ), SAT – індекс Альговера ( $r=-0,543462$ ).

Для побудови багатофакторної регресійної моделі прогнозованого ризику гастроудоденальної кровотечі відібрано ймовірні чинники ризику. За допомогою багатофакторного регресійного аналізу було проаналізовано 17 ймовірних чинників виникнення рецидиву ГДК: X1 – стать; X2 – вік; X3 – протромбіновий індекс; X4 – група крові; X5 – рівень гемоглобіну; X6 – кількість еритроцитів; X7 – первинна чи рецидивна (кровотеча); X8 – локалізація виразки; X9 – розмір виразки; X10 – клас за Forrest; X11 – супутня патологія; X12 – пульс; X13 – систолічний артеріальний тиск, X14 – індекс Альговера, X15 – фібриноген, X16 – тип ендоскопічного гемостазу, X17 – біопсія краю виразки.

У запропонованій математичній моделі ПРГДК коефіцієнт детермінації становив  $R^2=0,952$ . Отже, в нашому випадку 95,2 % факторів враховано в моделі ПРГДК. Коефіцієнт детермінації вказує, наскільки отримані спостереження підтверджують математичну модель.

Використання запропонованої нами математичної моделі, що враховує можливі фактори ризику розвитку ГДК, забезпечує можливість завчасного передбачення потенційних ускладнень та вірогідність виникнення рецидиву захворювання. Це у свою чергу сприяє ранній діагностиці та вибору більш ефективних та менш шкідливих методів лікування ГДК.

За допомогою багатофакторної регресійної моделі розраховано показник прогнозованого ризику гастроудоденальної кровотечі, чутливість та специфічність якого, що є основою розпрацьованого медичного калькулятора, для пацієнтів із стигматами кровотечі за Forrest F I склала 99,7 % та 85,3 %, F II – 95,4 % та 96,0 %, F III – 97,6 % та 93,0 %, відповідно.

Проведено ROC-аналіз з метою визначення прогностичної цінності моделі ПРГДК, після чого отримали ROC-криві для I, II та III ступенів тяжкості ПРГДК. Площа під кривою  $AUC_1 = 0,993$  (якість класифікації I ст. ПРГДК);  $AUC_2 = 0,863$  (якість класифікації II ст. ПРГДК);  $AUC_3 = 0,850$  (якість класифікації III ст. ПРГДК). Отже, відповідно до ROC-аналізу, згідно

з класифікацією прогнозування II та III ступенів тяжкості ПРГДК є високим, для I ступеня – відмінним.

Для практичного застосування на основі отриманої моделі ПРГДК нами розроблено медичний калькулятор для визначення прогнозованого відсотку розвитку ГДК на основі клініко-лабораторних та морфологічних параметрів, що були оцінені попередньо. В даному калькуляторі враховано фактори, що за результатами регресійного аналізу мали достовірне вагове значення в прогнозі перебігу виразкових ГДК

Після внесення даних за 17 основними ваговими факторами в розробленому калькуляторі автоматично розраховується показник VRR та значення прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі (ПРГДК). Нами встановлено граничні діапазони значення прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі, з врахуванням якого проводиться автоматичне обчислення ймовірного відсотку рецидиву кровотечі.

На основі проведеної математичної оцінки, яка адаптована до ендоскопічних методик зупинки ГДК, обґрунтовано активну хірургічну тактику з виділенням показань і термінів виконання превентивних операційних втручань.

Показаннями до превентивної операції в терміновому порядку були:

- ендоскопічна картина F IA–IB з прогнозованим високим ризиком ймовірності рецидиву (ПРГДК  $\leq 1,4$ )
- рецидив кровотечі після ендоскопічної зупинки через 2-4 години в стаціонарі;

Показаннями до превентивної операції в невідкладному порядку були:

- ендоскопічна картина F IIА–IIВ з прогнозованим середнім ризиком ймовірності рецидиву (ПРГДК 1,5-2,7) та активно прогресуючі з високим і помірним темпами наростання деструкції без тенденції до зупинки кровотечі та з ризиком спонтанного відновлення геморагії після

попереднього тромбування та відсутніми ознаками зменшення виразкового дефекту;

- рецидив кровотечі після ендоскопічної зупинки протягом 72 годин в стаціонарі.

Показаннями до превентивної операції в плановому порядку були:

- ендоскопічна картина F III з прогнозованим низьким ризиком ймовірності рецидиву (ПРГДК  $\geq 2,8$ ) та активно прогресуючі з високим і помірним темпами наростання деструкції без тенденції до зупинки кровотечі та з ризиком спонтанного відновлення геморагії після попереднього тромбування та відсутніми ознаками зменшення виразкового дефекту;
- пізній рецидив ГДК (через 3 і більше діб).

Запропонований лікувальний алгоритм з багатофакторною моделлю прогнозу рецидиву ГДК та даними медичного калькулятора дозволяє регламентувати адекватну тактику з індивідуалізованим вибором методу зупинки кровотечі та виконання превентивних (термінових, невідкладних) операційних втручань.

У 3 пацієнтів із стигматом за Forrest (F IA та F IB) із фактичним рецидивом прогнозований відсоток склав більше 91 % (найвищий ризик), тоді як серед 10 пацієнтів із F ПА у 6 встановлено за даними медичного калькулятора прогнозований ризик на рівні  $>91$  %, а у 4 – 81-90 %. Серед пацієнтів із F ПВ із 12 пацієнтів із фактичним рецидивом у 10 осіб прогнозований ризик склав  $>91$  % і тільки у 2 пацієнтів – 81-90 %. Таким чином, у 95,6 % випадків відмічено співпадіння фактичного та прогнозованого рецидиву.

Серед пацієнтів із F III стигматом у 15,20 % стверджено фактичний рецидив ГДК у віддалений (більше 3 діб) період при прогнозованому показнику ризику гастродуоденальної кровотечі в діапазоні 61-70 %. Така різниця в даних випадках пояснюється результатами біопсійного аналізу –



наяваністю 1 типу активності морфологічних змін периульцерозної зони із переважанням явищ «агресії», клітинної деструкції, некрозів.

Із 49 пацієнтів, в яких було діагностовано рецидив кровотечі, ендоскопічний гемостаз методом монополярної термічної аргоноплазмової коагуляції був повторно ефективний у 12 (24,49 %) випадків. Втім все ж в більшості випадків 75,51 % пацієнтам у зв'язку з неефективністю аргоноплазмової коагуляції проведені екстрені та термінові хірургічні втручання.

Якщо проаналізувати найвагоміші фактори, які відігравали роль у формуванні високих значень показника ПРГДК, а відповідно і високих значень відсоткової ймовірності рецидиву ГДК, то серед пацієнтів із фактичним рецидивом вони були такі: рецидивна кровотеча в анамнезі у 71,43 % випадків, наявність 2-х і більше супутніх захворювань 77,55 %, : 1-й морфологічний тип активно прогресуючих змін з високим і помірним темпами наростання деструкції (без тенденції до зупинки кровотечі та з ризиком спонтанного відновлення геморагії), що характеризуються деструктивними-некротичними і запальними процесами в ділянці виразки 85,71 %.

Стосовно пацієнтів із F III стигматами, у яких було відмічено рецидив, попри відносно стабільні показники клінічних факторів основним фактором, що збільшував показник ПРГДК, за результатами медичного калькулятора був 1-й тип біопсії периульцерозної зони.

Із 49 пацієнтів, у яких було діагностовано рецидив кровотечі, ендоскопічний гемостаз методом монополярної термічної аргоноплазмової коагуляції був повторно ефективний у 12 (24,49 %) випадків. Втім все ж у більшості випадків 75,51 % пацієнтам у зв'язку з неефективністю аргоноплазмової коагуляції проведені екстрені та термінові хірургічні втручання. За терміновістю операції виділили: термінові (в перші 6-12

години) – прооперовано 26 (70,27 %) і невідкладні (12-24 годин) – 11 (29,73 %).

Із 37 прооперованих хворих у 28 (75,68 %) пацієнтів виконано органозберігаючі та органощадні операції. Резекція шлунка виконана у 9 хворих, що становить 24,32 %.

Із 18 хворих, яким виконані органозберігаючі операції у 14 пацієнтів були із стигматами активності кровотечі F II A – F II C (77,78 %). Із 10 хворих, яким виконані органощадні операції, 6 (60,0 %) були зі стигматами F II A – F II C і у 4 (40,0 %) – зі стигматами кровотечі F III.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичні узагальнення і наукове вирішення актуального наукового завдання щодо покращення результатів комплексного лікування хворих із гастродуоденальними виразковими кровотечами шляхом розробки та впровадження модернізованої моделі автоматизованого медичного калькулятора для прогнозу рецидиву кровотечі на основі оцінки дискримінантних локальних морфологічних та клінічних детермінантів і вибору адекватної хірургічної тактики.

1. Аналіз біопсійного матеріалу периульцерозної зони виразки шлунка та дванадцятипалої кишки ускладненої кровотечею встановив такі морфологічні їх типи: 1-й – активно прогресуючих змін з високим і помірним темпами наростання деструкції (без тенденції до зупинки кровотечі та з ризиком спонтанного відновлення геморагії), що характеризуються деструктивними-некротичними і запальними процесами в ділянці виразки; 2-й – активних із затухаючим перебігом із помірними розладами гемоциркуляції, затиханням і обмеженням деструктивних і запальних змін; 3-й – активних проявів без ризику рецидиву кровотеч, редукцією некротично-деструктивних і запальних змін, з помірними розладами на рівні мікроциркуляції, переважанням проліферативних процесів епітеліального та стромального компонентів.

2. У групі пацієнтів, яка відповідала ендоскопічним стигматам F I, відносна площа некрозів становила  $(8,70 \pm 0,37)$  %, відносна площа фіброретикулярної тканини –  $(9,06 \pm 0,16)$  %, при цьому спостерігалася висока щільність клітинного інфільтрату – 305 клітин в  $1 \text{ мм}^2$ . Середній діаметр судин становив  $(19,69 \pm 0,65)$  мкм, що демонструвало дилатацію судин мікроциркуляторного русла, що свідчило про активний деструктивно-запальний процес в зоні хронічної виразки. У групі F II було достовірне ( $p < 0,001$ ) зменшення відносної площі некрозів на 29,2 %, зростання частки

фіброретикулярної тканини на 29,82 %, ( $p < 0,001$ ), щільність інфільтрату знижувалася на 57,38 % (130 клітин в  $1 \text{ мм}^2$ ), що свідчило про ослаблення запальних та некротичних змін у досліджених біоптатах. У третій групі дослідження, віднесеної нами до F III, некрози не спостерігалися. Щільність клітинного інфільтрату зменшувалася відповідно у 8,6 та 3,6 раза порівняно із групами F I та F II, відповідно. Відносна площа фіброретикулярної тканини збільшувалася на 69,76 % ( $p < 0,001$ ) проти F I і на 57,19 % ( $p < 0,001$ ) проти F II. Статистично достовірно зменшувався діаметр судин мікроциркуляторного русла на 20,95 % та 17,73 % відносно F I та F II, відповідно ( $p < 0,001$ ).

3. При порівнянні дискримінантних локальних морфологічних та клінічних детермінантів у межах кожного з класів за Forrest із використанням непараметричного критерію Краскела-Уолліса встановлено достовірну відмінність ( $p < 0,001$ ) за такими показниками, як пульс, протромбіновий індекс, систолічний артеріальний тиск, індекс Альговера, морфологічний тип біопсії периульцерозної зони, відповідно. Натомість, за такими показниками, як рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів, розмір виразки, достовірна різниця відмічена тільки між групами F I-II та F III ( $p < 0,001$ ). За такими параметрами, як вік, стать, концентрація фібриногену не спостерігалось достовірної різниці між пацієнтами із різними класами за Forrest. Сильний додатній кореляційний зв'язок спостерігається між класом за Forrest та значенням пульсу ( $r = 0,736632$ ), а також показником індексу Альговера ( $r = 0,763786$ ), пульсом – індексом Альговера ( $r = 0,883364$ ). Сильний від'ємний кореляційний зв'язок спостерігається між: ендоскопічний гемостаз – пульс ( $r = -0,824150$ ), ендоскопічний гемостаз – індекс Альговера ( $r = -0,797207$ ).

4. На основі 17 дискримінантних локальних морфологічних та клінічних детермінантів за допомогою багатofакторної регресійної моделі розраховано показник прогнозованого ризику гастродуоденальної кровотечі, чутливість та специфічність якого, що є основою розпрацьованого

автоматизованого медичного калькулятора, для пацієнтів із стигматами кровотечі за Forrest F I склала 99,7 % та 85,3 %, F II – 95,4 % та 96,0 %, F III – 97,6 % та 93,0 %, відповідно.

5. Рецидив кровотечі нами відмічений у 49 (12,96 %) пацієнтів із 378 осіб із ГДК. При цьому серед пацієнтів, яким проводився ендоскопічний гемостаз (F I-FII стигмат) цей відсоток становив – 11,86 %. Серед цих пацієнтів стверджено співпадіння прогнозованого ризику рецидиву ГДК згідно з результатами медичного калькулятора та фактичного рецидиву у 95,6 % випадків. Натомість, серед пацієнтів із F III стигматом у 15,20 % стверджено фактичний рецидив ГДК у віддалений (більше 3 діб) період при прогнозованому показнику ризику гастродуоденальної кровотечі в діапазоні 61-70 %. Така різниця в даних випадках пояснюється результатами біопсійного аналізу – наявністю 1 типу активності морфологічних змін периульцерозної зони із переважанням явищ «агресії», клітинної деструкції, некрозів та неефективністю консервативної медикаментної терапії.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано застосування розробленого медичного калькулятора на основі платформи html, що легкий в користуванні, доступний для широкого застосування та ефективний для визначення показника прогнозованого ризику гастродуоденальної виразкової кровотечі.

2. Рекомендовано дотримання показань і термінів виконання превентивних (термінових, невідкладних та планових) операційних втручань у пацієнтів із гострими виразковими гастродуоденальними кровотечами з покроковим вибором типу операційного втручання та терміновості їх виконання, ґрунтуючись на даних біопсії периульцерозної зони і показника прогнозованого ризику гастродуоденальної виразкової кровотечі.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Гончарук, Л. М., Федів, О. І., Кулачек, В. Т., Телекі, Я. М. (2024). Фібринолітична та протеолітична активність плазми крові при пептичній виразці шлунка з урахуванням патогенних штамів *Helicobacter pylori*. *Східноукраїнський медичний журнал*, 8(1), 1–7.
2. Гринчук, Ф. В., & Дутка, І. І. (2020). Шкала для прогнозування ризику виникнення рецидивних виразкових кровотеч. *Art of Medicine*, 2(14), 42–47.
3. Гринчук, Ф. В., Гринчук, А. Ф. (2017). Способи виходу із деяких складних ситуацій у хірургії гострих ускладнень виразкової хвороби. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (3), 59–62.
4. Гураєвський, А. А., & Стасишин, А. Р. (2015). Клінічне застосування діагностично-лікувального алгоритму у хворих з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, ускладненою кровотечею. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*, (1-2), 52–56.
5. Дзюбановський І. Я., Качановський Я. В., Дацко Т. В. (2022). Ендоскопічно-морфологічна оцінка гемостазу при кровоточивих гастродуоденальних виразках. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (4), 54–58.
6. Дутка, І. І., Гринчук, Ф. В. (2017). Аналіз факторів ризику розвитку рецидиву гастродуоденальної кровотечі виразкового генезу. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 21 (1), ч. 1, 31–34.
7. Запорожан, С. Й., Нікішаєв, В. І., Дзюбановський, О. І., & Ониськів, М. О. (2024). Ефективність ендоскопічного гемостазу у хворих на виразкову гастродуоденальну кровотечу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (1), 95–98.
8. Запорожан, С., Продан, А., Свистун, Р., & Герасимець, Ю. (2024). Стратифікація ризику рецидиву гастродуоденальних виразкових

- кровотеч (Огляд літератури). *Перспективи та інновації науки*, 3(37), 1258–1269.
9. Іващенко, Д. М., Дудченко, М. О., Кравців, М. І., Шевчук, М. П., Прихідько, Р. А., Заєць, С. М. & Зезекало, Ю. О. (2022). Особливості тактики застосування ендоскопічного гемостазу при рецидивних шлунково-кишкових кровотечах. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 22(3-4), 61–65.
  10. Качановський, Я. Алгоритм ведення пацієнтів із гастродуоденальними виразковими кровотечами на основі модернізованої шкали прогнозування рецидиву. *Матеріали XXVIII конгресу студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (присвяченого 170-літтю з дня народження І. Я. Горбачевського)* (с. 36). 8-10 квітня, 2024, Тернопіль, Україна: Укрмедкнига.
  11. Качановський, Я. Модернізація принципів прогнозування рецидиву гострих гастродуоденальних виразкових кровотеч. *Матеріали XXVIII конгресу студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (присвяченого 170-літтю з дня народження І. Я. Горбачевського)* (с. 138). 8-10 квітня, 2024, Тернопіль, Україна: Укрмедкнига.
  12. Качановський, Я. В., Дзюбановський, І. Я. (2024). Морфологічна характеристика змін периульцерозної зони кровоточивих гастродуоденальних виразок залежно від ступеня активності кровотечі за Forrest. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 23(1), 75–79.
  13. Качановський, Я. В., Дзюбановський, І. Я. (2024). Морфометричний моніторинг периульцерозної зони при виразковій хворобі, ускладненій кровотечею за різним клінічним перебігом. *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*, 4(38), 1250–1258.



14. Качановський, Я. В., Сверстюк, А. С. (2024). Регресійна модель ймовірності рецидиву гострих виразкових гатродуоденальних кровотеч. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (1), 53–60.
15. Качановський, Я. В., & Дзюбановський, І. Я. (2022). Концепція математичної моделі прогнозування рецидиву гострих гастродуоденальних кровотеч. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (4), 19–22.
16. Петрушенко, В. В., & Гребенюк, Д. І. (2014). Лікувальна тактика при гастродуоденальних кровотечах виразкового генезу. *Шпитальна хірургія*, (1), 55–57.
17. Петрушенко, В. В., Білощицький, В. Ф., Коваль, В. М., Собко, В. С., Гребенюк, Д. І., & Радьога, Я. В. (2017). Оцінка ефективності ендоскопічного гемостазу у пацієнтів із геморагічним шоком на тлівиразкових гастро-дуоденальних кровотеч. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 21(1), 152–155.
18. Петрушенко, В. В., Собко, В. С., Гребенюк, Д. І., Радьога, Я. В., & Хитрук, С. В. (2017). Ефективність ендоскопічного гемостазу у пацієнтів із високим ризиком рецидиву гастро-дуоденальних кровотеч виразкового генезу. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 16(4), 83–85.
19. Плюта, І. (2022). Тактика терапії при гострих шлунково-кишкових кровотеч. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, 131(2), 56–60.
20. Фомін, П. Д., & Запорожан, С. Й. (2012). Оптимізація лікувальної тактики у хворих із кровоточивими гастродуоденальними виразками на різних рівнях надання медичної допомоги. *Шпитальна хірургія*, (4), 5–11.
21. Шапринський, В. О. (2024). Індивідуалізована хірургічна тактика залежно від ефективності ендоскопічного гемостазу і тяжкості стану

- хворого за шкалою SAPS II при виразкових гастро-дуоденальних кровотечах. *Перспективи та інновації науки*, 4(38), 1461–1470.
22. Шепетько, Є. М., & Єфремов, В. В. (2013). Сучасна хірургічна тактика і безпосередні результати лікування гострих виразкових дуоденальних кровотеч. *Хірургія України*, (4), 29–38.
23. Шепетько, Є. М., Фомін, П. Д., & Єфремов, В. В. (2018). Фактори прогнозування повторної кровотечі у віддаленому періоді після перенесеної гострої виразкової дуоденальної кровотечі. *Art of medicine*, (4), 199–203.
24. Шкатула, Ю., Бадіон, Ю., Неглуценко, С., Сокол, Б., Ворона, Б., & Петренко, В. (2023). Інформативність візуального оцінювання об'єму крововтрати на догоспітальному етапі. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 11(4), 492–499.
25. Шуляренко, В. А., Фелештинський, Я. П., Бондаренко, М. Д., Шуляренко, Л. В., & Минин, Ю. Б. (2013). Деякі питання стандартизації хірургічного лікування виразкових гастродуоденальних кровотеч. *Харківська хірургічна школа*, (3), 21–25.
26. Шуляренко, В. А., Фелештинский, Я. П., Мамчич, В. И., Параций, З. З., Шуляренко, Л. В., & Йосипенко, М. А. (2012). Тактика и перспективы лечения больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями. *Хирургия Украины*, (2), 030–034.
27. Abbasi-Kangevari, M., Ahmadi, N., Fattahi, N., Rezaei, N., Malekpour, M. R., Ghamari, S. H., ... & Farzadfar, F. (2022). Quality of care of peptic ulcer disease worldwide: A systematic analysis for the global burden of disease study 1990–2019. *PloS one*, 17(8), e0271284.
28. Ahmad, H., Khan, U., Jannat, H., & Ahmad, N. (2023). Recurrent Gastrointestinal Bleeding in an Elderly Patient With Peptic Ulcer Disease: Successful Management Through Multidisciplinary Intervention and Close Monitoring. *Cureus*, 15(7), e41468.

29. Albillos, A., Zamora, J., Martínez, J., Arroyo, D., Ahmad, I., De-la-Peña, J., ... & Baveno Cooperation. (2017). Stratifying risk in the prevention of recurrent variceal hemorrhage: results of an individual patient meta-analysis. *Hepatology*, *66*(4), 1219–1231.
30. Alhalabi, M. M. (2023). Mortality and risk factors associated with peptic ulcer bleeding among adult inpatients of Damascus Hospital, Syria: A cross-sectional study. *Medicine*, *102*(17), e33699.
31. Ali, T., Roberts, D. N., & Tierney, W. M. (2009). Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *The American journal of medicine*, *122*(10), 896–903.
32. Aljebreen, A. M., Fallone, C. A., & Barkun, A. N. (2004). Nasogastric aspirate predicts high-risk endoscopic lesions in patients with acute upper-GI bleeding. *Gastrointestinal Endoscopy*, *59*, 172–178.
33. Andrade, G. K. C., Ortega, M. J. M., Sarmiento, E. F. M., Minchala, J. P. O., Maldonado, C. G. J., Rosales, E. I. C., ... & García, B. E. C. (2024). Gastrointestinal bleeding, description, etiology, epidemiology, classification, clinical presentation, treatment and prognosis. *EPRA International Journal of Multidisciplinary Research (IJMR)*, *10*(1), 534–539.
34. Barkun, A. N., Bardou, M., Martel, M., Gralnek, I. M., & Sung, J. J. (2010). Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*, *72*(6), 1138–1145.
35. Barkun, A. N., Martel, M., Toubouti, Y., Rahme, E., & Bardou, M. (2009). Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointestinal endoscopy*, *69*, 786–799.
36. Beales, I. (2017). Recent advances in the management of peptic ulcer bleeding. *F1000Research*, *6*, 1763.
37. Borao Laguna, C., & Lanas, A. (2023). Advances in the pharmacotherapeutic management of refractory peptic ulcers. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *24*(7), 825–833.

38. Bratanic, A., Puljiz, Z., Ljubicicz, N., Caric, T., Jelacic, I., Puljiz, M., & Perko, Z. (2013). Predictive factors of rebleeding and mortality following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. *Hepato-gastroenterology*, *60*(121), 112–117.
39. Cameron, E. A., Pratap, J. N., Sims, T. J., Inman, S., Boyd, D., Ward, M., & Middleton, S. J. (2002). Three-year prospective validation of a pre-endoscopic risk stratification in patients with acute upper-gastrointestinal haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, *14*(5), 497–501.
40. Camus, M., Jensen, D. M., Kovacs, T. O., Jensen, M. E., Markovic, D., & Gornbein, J. (2016). Independent risk factors of 30-day outcomes in 1264 patients with peptic ulcer bleeding in the USA: large ulcers do worse. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *43*(10), 1080–1089.
41. Cha, B., Noh, J. H., Ahn, J. Y., Lee, J. S., Kim, G. H., Na, H. K., ... & Jung, H. Y. (2023). Clinical Outcomes of Patients with Benign Peptic Ulcer Bleeding After an Emergency Endoscopy Based on Patient Location. *Digestive Diseases and Sciences*, *68*(4), 1539–1550.
42. Chandra, S., Hess, E. P., Agarwal, D., Nestler, D. M., Montori, V. M., Song, L. M. W. K., & Stiell, I. G. (2012). External validation of the Glasgow-Blatchford Bleeding Score and the Rockall Score in the US setting. *The American journal of emergency medicine*, *30*(5), 673–679.
43. Charlson, M. E., Carrozzino, D., Guidi, J., & Patierno, C. (2022). Charlson comorbidity index: a critical review of clinimetric properties. *Psychotherapy and psychosomatics*, *91*(1), 8–35.
44. Cheng, D., Lu, Y., Teller, T., Sekhon, H., & Wu, B. (2012). A modified Glasgow Blatchford Score improves risk stratification in upper gastrointestinal bleed: a prospective comparison of scoring systems. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *36*(8), 782–789.
45. Cheng, C. L., Lin, C. H., Kuo, C. J., Sung, K. F., Lee, C. S., Liu, N. J., ... & Tsou, Y. K. (2010). Predictors of rebleeding and mortality in patients with

- high-risk bleeding peptic ulcers. *Digestive diseases and sciences*, 55(9), 2577–2583.
46. Cheng, H. C., Wu, C. T., Chen, W. Y., Yang, E. H., Chen, P. J., & Sheu, B. S. (2016). Risk factors determining the need for second-look endoscopy for peptic ulcer bleeding after endoscopic hemostasis and proton pump inhibitor infusion. *Endoscopy International Open*, 4(03), E255–E262.
  47. Cipolletta, L., Bianco, M. A., Rotondano, G., Marmo, R., & Piscopo, R. (2002). Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*, 55(1), 1–5.
  48. Dhaliwal, A., Saghir, S. M., Mashiana, H. S., Braseth, A., Dhindsa, B. S., Ramai, D., ... & Adler, D. G. (2022). Endoscopic cryotherapy: Indications, techniques, and outcomes involving the gastrointestinal tract. *World journal of gastrointestinal endoscopy*, 14(1), 17–28.
  49. Fashner, J., & Gitu, A. C. (2015). Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease and H. pylori infection. *American family physician*, 91(4), 236–242.
  50. Guglielmi, A., Ruzzenente, A., Sandri, M., Kind, R., Lombardo, F., Rodella, L., ... & Cordiano, C. (2002). Risk assessment and prediction of rebleeding in bleeding gastroduodenal ulcer. *Endoscopy*, 34(10), 778–786.
  51. Guglielmo, F. F., Wells, M. L., Bruining, D. H., Strate, L. L., Huete, Á., Gupta, A., ... & Fidler, J. L. (2021). Gastrointestinal bleeding at CT angiography and CT enterography: imaging atlas and glossary of terms. *Radiographics*, 41(6), 1632–1656.
  52. Hay, J. A., Lyubashevsky, E., Elashoff, J., Maldonado, L., Weingarten, S. R., & Ellrodt, A. G. (1996). Upper gastrointestinal hemorrhage clinical guideline – determining the optimal hospital length of stay. *The American journal of medicine*, 100(3), 313–322.
  53. Hirai, Y., Fujimoto, A., Matsutani, N., Murakami, S., Nakajima, Y., Miyanaga, R., ... & Yahagi, N. (2022). Evaluation of the visibility of bleeding

- points using red dichromatic imaging in endoscopic hemostasis for acute GI bleeding (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*, 95(4), 692–700.
54. Hong, M. J., Lee, S. Y., Kim, J. H., Sung, I. K., Park, H. S., Shim, C. S., & Jin, C. J. (2014). Rebleeding after initial endoscopic hemostasis in peptic ulcer disease. *Journal of Korean medical science*, 29(10), 1411–1415.
55. Horibe, M., Iwasaki, E., Bazerbachi, F., Kaneko, T., Matsuzaki, J., Minami, K., ... & Kanai, T. (2020). Horibe GI bleeding prediction score: a simple score for triage decision-making in patients with suspected upper GI bleeding. *Gastrointestinal endoscopy*, 92(3), 578–588.e4.
56. Hyett, B. H., Abougergi, M. S., Charpentier, J. P., Kumar, N. L., Brozovic, S., Claggett, B. L., Travis, A. C., & Saltzman, J. R. (2013). The AIMS65 score compared with the Glasgow-Blatchford score in predicting outcomes in upper GI bleeding. *Gastrointestinal endoscopy*, 77(4), 551–557.
57. Hung, K. W., Knotts, R. M., Faye, A. S., Pont, A. R., Lebwohl, B., Abrams, J. A., & Freedberg, D. E. (2020). Factors associated with adherence to *Helicobacter pylori* testing during hospitalization for bleeding peptic ulcer disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(5), 1091–1098.
58. Ito, N., Funasaka, K., Fujiyoshi, T., Nishida, K., Satta, Y., Furukawa, K., ... & Kawashima, H. (2024). Risk factors for rebleeding in gastroduodenal ulcers. *Irish Journal of Medical Science*, 193(1), 173–179.
59. Johanns, W., Luis, W., Janssen, J., Kahl, S., & Greiner, L. (1997). Argon plasma coagulation (APC) in gastroenterology: experimental and clinical experiences. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 9(6), 581–587.
60. Kavitt, R. T., Lipowska, A. M., Anyane-Yeboah, A., & Gralnek, I. M. (2019). Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. *The American journal of medicine*, 132(4), 447–456.

61. Kim, B. S. M., Li, B. T., Engel, A., Samra, J. S., Clarke, S., Norton, I. D., & Li, A. E. (2014). Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, *5*(4), 467–478.
62. Kim, J. S., Park, S. M., & Kim, B. W. (2015). Endoscopic management of peptic ulcer bleeding. *Clinical endoscopy*, *48*(2), 106–111.
63. Kim, S. B., Lee, S. H., Kim, K. O., Jang, B. I., Kim, T. N., Jeon, S. W., ... & Yang, C. H. (2016). Risk factors associated with rebleeding in patients with high risk peptic ulcer bleeding: focusing on the role of second look endoscopy. *Digestive diseases and sciences*, *61*, 517–522.
64. Kobara, H., Mori, H., Nishiyama, N., Fujihara, S., Okano, K., Suzuki, Y., & Masaki, T. (2019). Over-the-scope clip system: A review of 1517 cases over 9 years. *Journal of gastroenterology and hepatology*, *34*(1), 22–30.
65. Kurniawan, N., & Keuchel, M. (2017). Flexible gastro-intestinal endoscopy – clinical challenges and technical achievements. *Computational and structural biotechnology Journal*, *15*, 168–179.
66. Kyaw, M., Tse, Y., Ang, D., Ang, T. L., & Lau, J. (2014). Embolization versus surgery for peptic ulcer bleeding after failed endoscopic hemostasis: a meta-analysis. *Endoscopy international open*, *2*(01), E6–E14.
67. Lai, Y., Xu, Y., Zhu, Z., Pan, X., Long, S., Liao, W., ... & Shu, X. (2022). Development and validation of a model to predict rebleeding within three days after endoscopic hemostasis for high-risk peptic ulcer bleeding. *BMC gastroenterology*, *22*(1), 64.
68. Laine, L., & McQuaid, K. R. (2009). Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, *7*(1), 33–47.
69. Laine, L. (2016). Upper gastrointestinal bleeding due to a peptic ulcer. *New England Journal of Medicine*, *374*(24), 2367–2376.

70. Laine, L., Barkun, A. N., Saltzman, J. R., Martel, M., & Leontiadis, G. I. (2021). ACG clinical guideline: upper gastrointestinal and ulcer bleeding. *Official journal of the American College of Gastroenterology|ACG*, *116*(5), 899–917.
71. Lau, J. Y., Barkun, A., Fan, D. M., Kuipers, E. J., Yang, Y. S., & Chan, F. K. (2013). Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet (London, England)*, *381*(9882), 2033–2043.
72. Lau, J. Y. W., Pittayanon, R., Wong, K. T., Pinjaroen, N., Chiu, P. W. Y., Rerknimitr, R., ... & Sung, J. J. Y. (2019). Prophylactic angiographic embolisation after endoscopic control of bleeding to high-risk peptic ulcers: a randomised controlled trial. *Gut*, *68*(5), 796–803.
73. Laursen, S. B., Hansen, J. M., Andersen, P. E., & Schaffalitzky de Muckadell, O. B. (2014). Supplementary arterial embolization an option in high-risk ulcer bleeding--a randomized study. *Scandinavian journal of gastroenterology*, *49*(1), 75–83.
74. Laursen, S. B., Hansen, J. M., & De Muckadell, O. B. S. (2012). The Glasgow Blatchford score is the most accurate assessment of patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *10*(10), 1130–1133.
75. Laursen, S. B., Stanley, A. J., Laine, L., & Schaffalitzky de Muckadell, O. B. (2022). Rebleeding in peptic ulcer bleeding—a nationwide cohort study of 19,537 patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *57*(12), 1423–1429.
76. Lee, Y. C., Dore, M. P., & Graham, D. Y. (2022). Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Annual review of medicine*, *73*, 183–195.
77. Lee, A. Y., & Cho, J. Y. (2024). Advancements in hemostatic strategies for managing upper gastrointestinal bleeding: A comprehensive review. *World Journal of Gastroenterology*, *30*(15), 2087–2090.



78. Leow, A. H., Lim, Y. Y., Liew, W. C., & Goh, K. L. (2016). Time trends in upper gastrointestinal diseases and *Helicobacter pylori* infection in a multiracial Asian population--a 20-year experience over three time periods. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *43*(7), 831–837.
79. Lolle, I., Møller, M. H., & Rosenstock, S. J. (2016). Association between ulcer site and outcome in complicated peptic ulcer disease: a Danish nationwide cohort study. *Scandinavian journal of gastroenterology*, *51*(10), 1165–1171.
80. Malfertheiner, P., & Schulz, C. (2020). Peptic ulcer: chapter closed? *Digestive Diseases*, *38*(2), 112–116.
81. Marmo, R., Rotondano, G., Piscopo, R., Bianco, M. A., D'Angella, R., & Cipolletta, L. (2007). Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *The American journal of gastroenterology*, *102*(2), 279–469.
82. Martínez-Alcalá, A., & Mönkemüller, K. (2018). Emerging Endoscopic Treatments for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, *28*(3), 307–320.
83. Mejaddam, A. Y., Cropano, C. M., Kalva, S., Walker, T. G., Imam, A. M., Velmahos, G. C., de Moya, M. A., & King, D. R. (2013). Outcomes following "rescue" superselective angioembolization for gastrointestinal hemorrhage in hemodynamically unstable patients. *The journal of trauma and acute care surgery*, *75*(3), 398–403.
84. Melazzini, F., Lenti, M. V., Mauro, A., De Grazia, F., & Di Sabatino, A. (2020). Peptic ulcer disease as a common cause of bleeding in patients with coronavirus disease 2019. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, *115*(7), 1139–1140.

85. Mesihovic, R., Vanis, N., Mehmedovic, A., Gornjakovic, S., & Gribajcevic, M. (2009). Proton pump inhibitors after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding. *Medical Archives*, 63(6), 323–327.
86. Mille, M., Huber, J., Wlasak, R., Engelhardt, T., Hillner, Y., Kriechling, H., Aschenbach, R., Ende, K., Scharf, J. G., Puls, R., & Stier, A. (2015). Prophylactic Transcatheter Arterial Embolization After Successful Endoscopic Hemostasis in the Management of Bleeding Duodenal Ulcer. *Journal of clinical gastroenterology*, 49(9), 738–745.
87. Mille, M., Engelhardt, T., & Stier, A. (2021). Bleeding duodenal ulcer: strategies in high-risk ulcers. *Visceral Medicine*, 37(1), 52–62.
88. Nykänen, T., Peltola, E., Kylänpää, L., & Udd, M. (2017). Bleeding gastric and duodenal ulcers: case-control study comparing angioembolization and surgery. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 52(5), 523–530.
89. Oakland, K., Kahan, B. C., Guizzetti, L., Martel, M., Bryant, R. V., Brahmania, M., ... & Jairath, V. (2019). Development, Validation, and Comparative Assessment of an International Scoring System to Determine Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 17(6), 1121–1129.e2.
90. Ogoshi, K., Iwata, K., & Kunisaki, C. (2023). Association between perforated peptic ulcers, human leukocyteantigen-restricted human endogenous retrovirus gene-derived peptides, and carcinogenesis after acid-suppressive therapy. *Annals of Cancer Research and Therapy*, 31(2), 42–52.
91. Polovyi, V. P., Sydorchuk, R. I., Plehutsa, O. M., Palianytsia, A. S., Volianiuk, P. M., & Knut, R. P. (2016). Prognosis of gastrointestinal bleed ingre curren ceriskun der gastrica un duodenal ulcers. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 15(3), 92–95.

92. Rakhmatullaeva, G. K., & Sadullaeva, U. A. (2024). Comorbidity in patients with peptic ulcer disease. *European Journal of Emerging Technology and Discoveries*, 2(2), 36–38.
93. Rockall T. A. (2006). Risk scoring in acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 38(1), 10–11.
94. Rodrigues, A., Carrilho, A., Almeida, N., Baldaia, C., Alves, Â., Gomes, M., ... & Marinho, R. T. (2020). Interventional algorithm in gastrointestinal bleeding – an expert consensus multimodal approach based on a multidisciplinary team. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 26, 1076029620931943.
95. Romstad, K. K., Detlie, T. E., Sørberg, T., Thomas, O., Ricanek, P., Jahnsen, M. E., ... & Jahnsen, J. (2022). Treatment and outcome of gastrointestinal bleeding due to peptic ulcers and erosions – (BLUE study). *Scandinavian journal of gastroenterology*, 57(1), 8–15.
96. Saeed, Z. A., Ramirez, F. C., Hepps, K. S., Cole, R. A., & Graham, D. Y. (1995). Prospective validation of the Baylor bleeding score for predicting the likelihood of rebleeding after endoscopic hemostasis of peptic ulcers. *Gastrointestinal endoscopy*, 41(6), 561–565.
97. Salari, N., Darvishi, N., Shohaimi, S., Bartina, Y., Ahmadipanah, M., Salari, H. R., & Mohammadi, M. (2022). The global prevalence of peptic ulcer in the world: A systematic review and meta-analysis. *Indian Journal of Surgery*, 84(5), 913–921.
98. Sasaki, Y., Abe, T., Kawamura, N., Keitoku, T., Shibata, I., Ohno, S., ... & Makishima, M. (2022). Prediction of the need for emergency endoscopic treatment for upper gastrointestinal bleeding and new score model: a retrospective study. *BMC Gastroenterology*, 22(1), 1-11.

99. Sengupta, N., Kastenberg, D. M., Bruining, D. H., Latorre, M., Leighton, J. A., Brook, O. R., ... & Fidler, J. L. (2024). The Role of Imaging for GI Bleeding: ACG and SAR Consensus Recommendations. *Radiology*, *310*(3), e232298.
100. Sengupta, N., Kastenberg, D. M., Bruining, D. H., Latorre, M., Leighton, J. A., Brook, O. R., ... & Fidler, J. L. (2024). The role of imaging for gastrointestinal bleeding: consensus recommendations from the American College of Gastroenterology and Society of Abdominal Radiology. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, *119*(3), 438–449.
101. Soldner, T., Bakke, K., & Savage, S. (2024). Surgical Management of Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, *34*(2), 301–316.
102. Spiliopoulos, S., Inchingolo, R., Lucatelli, P., Iezzi, R., Diamantopoulos, A., Posa, A., ... & Brountzos, E. (2018). Transcatheter arterial embolization for bleeding peptic ulcers: a multicenter study. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, *41*(9), 1333–1339.
103. Stanley, A. J., Dalton, H. R., Blatchford, O., Ashley, D., Mowat, C., Cahill, A., Gaya, D. R., Thompson, E., Warshow, U., Hare, N., Groome, M., Benson, G., & Murray, W. (2011). Multicentre comparison of the Glasgow Blatchford and Rockall Scores in the prediction of clinical end-points after upper gastrointestinal haemorrhage. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *34*(4), 470–475.
104. Sung, J. J., Barkun, A., Kuipers, E. J., Mössner, J., Jensen, D. M., Stuart, R., Lau, J. Y., Ahlbom, H., Kilhamn, J., Lind, T., & Peptic Ulcer Bleed Study Group (2009). Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, *150*(7), 455–464.
105. Szary, N. M., Gupta, R., Choudhary, A., Matteson, M. L., Arif, M., Hammad, H. T., & Bechtold, M. L. (2011). Erythromycin prior to endoscopy

- in acute upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 46(7–8), 920–924.
106. Tammaro, L., Buda, A., Di Paolo, M. C., Zullo, A., Hassan, C., Riccio, E., ... & T-Score Validation Study Group (2014). A simplified clinical risk score predicts the need for early endoscopy in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 46(9), 783–787.
  107. Tarasconi, A., Coccolini, F., Biffl, W. L., Tomasoni, M., Ansaloni, L., Picetti, E., ... & Catena, F. (2020). Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World journal of emergency surgery*, 15, 1-24.
  108. Theivanayagam, S., Lim, R. G., Cobell, W. J., Gowda, J. T., Matteson, M. L., Choudhary, A., & Bechtold, M. L. (2013). Administration of erythromycin before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 19(5), 205–210.
  109. Triantafyllou, K., Gkolfakis, P., Gralnek, I. M., Oakland, K., Manes, G., Radaelli, F., ... & van Hooft, J. E. (2021). Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, 53(08), 850–868.
  110. Troland, D., & Stanley, A. (2018). Endotherapy of Peptic Ulcer Bleeding. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 28(3), 277–289.
  111. Vanhoenacker, C., Hufkens, E., Laenen, A., Bonne, L., Claus, E., Peluso, J., ... & Maleux, G. (2023). Factors influencing outcome of angiographic embolization for gastroduodenal hemorrhage related to peptic ulceration. *European journal of radiology*, 166, 110970.

112. Vitali, F., Naegel, A., Atreya, R., Zopf, S., Neufert, C., Siebler, J., ... & Rath, T. (2019). Comparison of Hemospray® and Endoclot™ for the treatment of gastrointestinal bleeding. *World journal of gastroenterology*, 25(13), 1592.
113. Wang, C. Y., Qin, J., Wang, J., Sun, C. Y., Cao, T., & Zhu, D. D. (2013). Rockall score in predicting outcomes of elderly patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *World journal of gastroenterology*, 19(22), 3466–3472.
114. Wong, G. L. H., Ma, A. J., Deng, H., Ching, J. Y. L., Wong, V. W. S., Tse, Y. K., ... & Chan, F. K. L. (2019). Machine learning model to predict recurrent ulcer bleeding in patients with history of idiopathic gastroduodenal ulcer bleeding. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 49(7), 912–918.
115. Wong, G. L., Lau, L. H., Ching, J. Y., Tse, Y. K., Ling, R. H., Wong, V. W., ... & Chan, F. K. (2020). Prevention of recurrent idiopathic gastroduodenal ulcer bleeding: a double-blind, randomised trial. *Gut*, 69(4), 652–657.
116. Yaka, E., Yılmaz, S., Doğan, N. Ö., & Pekdemir, M. (2015). Comparison of the Glasgow-Blatchford and AIMS65 scoring systems for risk stratification in upper gastrointestinal bleeding in the emergency department. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 22(1), 22–30.
117. Yamaguchi, D., Nagatsuma, G., Sakata, Y., Mizuta, Y., Nomura, T., Jinnouchi, A., ... & Esaki, M. (2023). Safety and Efficacy of Sedation During Emergency Endoscopy for Upper Gastrointestinal Bleeding: A Propensity Score Matching Analysis. *Digestive Diseases and Sciences*, 68(4), 1426–1434.
118. Yau, A. H. L., Ou, G., Galorport, C., Amar, J., Bressler, B., Donnellan, F., ... & Enns, R. A. (2014). Safety and efficacy of Hemospray® in upper gastrointestinal bleeding. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 28, 72–76.

119. Zaragoza, A. M., Tenías, J. M., Llorente, M. J., & Alborch, A. (2008). Prognostic factors in gastrointestinal bleeding due to peptic ulcer: construction of a predictive model. *Journal of clinical gastroenterology*, 42(7), 786–790.
120. Zhuang, Y., Xia, S., Chen, J., Ke, J., Lin, S., Lin, Q., ... & Chen, F. (2023). Construction of a prediction model for rebleeding in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *European Journal of Medical Research*, 28(1), 351.

## ДОДАТОК А

## Список публікацій здобувача:

1. Дзюбановський, І. Я., Качановський, Я. В., Дацко, Т. В. (2022). Ендоскопічно-морфологічна оцінка гемостазу при кровоточивих гастродуоденальних виразках. *Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ Ковальчука*, (4), 54-58. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2021.4.12717>
2. Качановський, Я. В., & Дзюбановський, І. Я. (2022). Концепція математичної моделі прогнозування рецидиву гострих гастродуоденальних кровотеч. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (4), 19–22. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2022.4.13604>
3. Качановський, Я. В., Дзюбановський, І. Я. (2024). Морфологічна характеристика змін периульцерозної зони кровоточивих гастродуоденальних виразок залежно від ступеня активності кровотечі за Forrest. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 23(1), 75-79. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.23.1.2024.11>
4. Качановський, Я. В., Сверстюк, А. С. (2024). Регресійна модель ймовірності рецидиву гострих виразкових гастродуоденальних кровотеч. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука*. (1), 53-60. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2024.1.14645>
5. Качановський, Я. В., Дзюбановський, І. Я. (2024). Морфометричний моніторинг периульцерозної зони при виразковій хворобі, ускладненій кровотечею, за різним клінічним перебігом. *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*, 4(38), 1250-1258. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-4\(38\)-1250-1257](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-4(38)-1250-1257).
6. Качановський, Я. Алгоритм ведення пацієнтів із гастродуоденальними виразковими кровотечами на основі модернізованої шкали прогнозування



рецидиву. *Матеріали XXVIII конгресу студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (присвяченого 170-літтю з дня народження І. Я. Горбачевського)* (с. 36). 8-10 квітня, 2024, Тернопіль, Україна: Укрмедкнига.

7. Качановський, Я. Модернізація принципів прогнозування рецидиву гострих гастродуоденальних виразкових кровотеч. *Матеріали XXVIII конгресу студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (присвяченого 170-літтю з дня народження І. Я. Горбачевського)* (с. 138). 8-10 квітня, 2024, Тернопіль, Україна: Укрмедкнига.

## ДОДАТОК Б

### **Відомості про апробацію результатів дисертації:**

- підсумкова LXVI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 р.) – *усна доповідь*;

- XXVIII конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (присвячений 170-літтю з дня народження І. Я. Горбачевського) (м. Тернопіль, 8-10 квітня 2024 року) – *дві публікації і дві усні доповіді*.

## ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП

«Тернопільська комунальна  
міська лікарня №2»

Левчук Р.Д.



« 22 » « 04 » 2024 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва:** Прогнозування рецидиву гострих гастродуоденальних виразкових кровотеч.
2. **Автори:** Я.В. Качановський, І.Я. Дзюбановський, А.С. Сверстюк (кафедра хірургії ФПО Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України).
3. **Пропозиція для впровадження:** Медичний калькулятор для визначення прогнозованого ризику рецидиву гострих гастродуоденальних виразкових кровотеч
4. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра хірургії ФПО, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1, 46001, Україна.
5. **Джерело інформації:** Качановський Я.В., Сверстюк А.С. (2024). Регресійна модель ймовірності рецидиву гострих виразкових гастродуоденальних кровотеч. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. (1), 53-60.
6. **Ким і коли впроваджено:** КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2», березень-квітень 2024 року.
7. **Форми впровадження:** під час хірургічного лікування пацієнтів з гострими гастродуоденальними виразковими кровотечами (10 хворих).

Відповідальний за впровадження  
Завідувач хірургічним відділенням

Паничев В.В.

## ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
наукової роботи  
Тернопільського національного  
медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України  
проф. Кліщ І.М.  
« 19 » 2024 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Прогнозування рецидиву гострих гастродуоденальних виразкових кровотеч.
2. **Ким запропоновано, адреса виконавці:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра хірургії ФПО, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1, 46001, Україна. Я.В. Качановський, І.Я. Дзюбановський, А.С. Свєрстюк (кафедра хірургії ФПО Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України).
3. **Джерело інформації:** Качановський Я.В., Свєрстюк А.С. (2024). Регресійна модель ймовірності рецидиву гострих виразкових гастродуоденальних кровотеч. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. (1), 53-60.
4. **Де і коли впроваджено назва навчального закладу:** у навчальний процес кафедри хірургії №1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Л.Я. Ковальчука Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 2024 рік.
6. **Ефективність впровадження:** більше 95 %.
7. **Зауваження та пропозиції:** відсутні.

**Відповідальний за впровадження**

завідувач кафедри хірургії №1  
з урологією та малоінвазивною хірургією  
імені Л.Я. Ковальчука  
Тернопільського національного  
медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Беденюк А.Д.

## ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Проректор закладу вищої освіти  
з наукової роботи  
Тернопільського національного  
медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України  
проф. Кліщ І.М.  
« 19 » лютого 2024 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва впровадження:** Прогнозування рецидиву гострих гастроуденальних виразкових кровотеч.
- 2. Ким запропоновано, адреса виконавці:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра хірургії ФПО, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1, 46001, Україна. Я.В. Качановський, І.Я. Дзюбановський, А.С. Сверстюк (кафедра хірургії ФПО Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України).
- 3. Джерело інформації:** Качановський Я.В., Сверстюк А.С. (2024). Регресійна модель ймовірності рецидиву гострих виразкових гатродуоденальних кровотеч. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. (1), 53-60.
- 4. Де і коли впроваджено назва навчального закладу:** у навчальний процес кафедри хірургії ФПО Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
- 5. Терміни впровадження:** 2024 рік.
- 6. Ефективність впровадження:** більше 95 %.
- 7. Зауваження та пропозиції:** відсутні.

#### Відповідальний за впровадження

доцент кафедри хірургії ФПО  
Тернопільського національного  
медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Продан А.М.