Особливості динаміки рівня гострофазного С-реактивного білка і його зв'язок з імунною системою організму у пацієнтів з виразковою шлунково-кишковою кровотечею з супутньою серцево-судинною патологією

М. В. Трофімов, В. П. Кришень, А. В. Чухрієнко

Дніпровський державний медичний університет

Peculiarities of dynamics of level of the acute phase C-reactive protein and its connection with the immune system of organism in patients, suffering the ulcer gastro-intestinal hemorrhage with concurrent cardio-vascular pathology

M. V. Trofimov, V. P. Kryshen, A. V. Chukhrienko

Dnipro State Medical University

Реферат

Мета. Покращити ефективність лікування пацієнтів похилого віку з виразковою шлунково-кишковою кровотечею шляхом дослідження динаміки рівня С-реактивного білка та показників імунної системи, а також їх зв'язку з клінічною картиною.

Матеріали і методи. Проспективне дослідження проведене у 35 пацієнтів похилого віку (згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я – 61 – 90 років) з виразковою шлунково-кишковою кровотечею, перебіг якої був обтяжений серцево-судинною патологією – гострим коронарним синдромом (стенокардія, фібриляція передсердь, екstrasистолія, аритмія різного генезу) і гострим інфарктом міокарда, в період з 2019 по 2021 р. Чоловіків було 19 (54%), жінок – 16 (46%). Середній вік пацієнтів становив 76,3 року. Дану категорію пацієнтів розподілили за методами лікування супутньої серцево-судинної патології на дві групи: група А – 20 пацієнтів, які отримували гіпотензивну терапію згідно із стандартною схемою, група Б – 15 пацієнтів, які отримували «подвійну» терапію. Як контроль обрано 50 відносно здорових людей (донорів), які мали приблизно однакові з пацієнтами досліджуваних груп вік, стать, а методика визначення показників у них була подібною.

Результати. Досліджено ступінь крововтрати за класифікацією Marino (1998). У групі А мала крововтрата спостерігалася у 7 (35%), середня – у 13 (65%) пацієнтів. У групі Б велика крововтрата визначалася у 9 (60%), масивна – у 6 (40%) пацієнтів. На ступінь крововтрати впливали строк до госпіталізації та препарати, які приймали пацієнти для лікування серцево-судинної патології – антикоагулянтні, антиагрегантні, гіпотензивні, а також їх комбінації. Визначено динаміку рівнів С-реактивного білка, інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-4 в даних групах пацієнтів.

Висновки. На 7-му добу у групах А і Б не було виявлено нормалізації рівнів гострофазного С-реактивного білка, прозапального інтерлейкіну-6 та протизапального інтерлейкіну-4 (у групі Б особливо виражено). Визначено сильний взаємозв'язок між рівнями С-реактивного білка та інтерлейкіну-6, проте він був статистично незначущий через малі вибірки наведених груп. Рівень інтерлейкіну-4 був різко знижений без тенденції до нормалізації ($p < 0,01$). Але на стан зазначених інтерлейкінів впливала терапія супутніх захворювань у пацієнтів із серцево-судинною патологією. Клінічна значущість імунних показників доведена на багатьох клінічних прикладах і може бути одним з об'єктивних критеріїв для оцінки стану пацієнтів, прогнозування перебігу захворювання та корекції розпочатого лікування.

Ключові слова: шлунково-кишкова кровотеча; серцево-судинна патологія; ступінь крововтрати; класифікація Marino.

Abstract

Objective. To improve the investigated efficacy of treatment in elderly and senile patients, suffering the ulcer gastro-intestinal hemorrhage, in accordance to dynamics of levels of C-reactive protein, the immune system indices, and in connection with clinical picture studied.

Materials and methods. Prospective investigation was conducted in 35 patients of elderly and senile age (in accordance to classification of The World Health Organization – 61 – 90 yrs old), suffering the ulcer gastro-intestinal hemorrhage, the course of which was complicated by cardio-vascular pathology – an acute coronary syndrome (angina pectoris, atrial fibrillation, extrasystole, arrhythmia of various genesis) and an acute myocardial infarction in 2019 – 2021 yrs. There were 16 (46%) women and 19 (54%) men. Average age of the patients have constituted 76.3 yrs old. This category of patients was distributed in accordance to methods of treatment of coexistent cardio-vascular pathology: Group A – 20 patients, who took hypotensive therapy in accordance to standard scheme, Group B – 15 patients, who took a «double» therapy. The control group consisted of 50 relatively healthy persons (donors), who have had approximately equal age, the gender distribution with the patients investigated, while procedure of the indices determination in them was the same.

Results. Degree of the blood loss in accordance to classification of Marino (1998) was investigated. In Group A a small blood loss was observed in 7 (35%), and a middle one – in 13 (65%) patients. In group B big blood loss was noted in 9 (60%), while a massive one – in 6 (40%) patients. The term before admittance to hospital and preparations, which the patients took for treatment of cardio-vascular pathology – anticoagulants, antiaggregants, hypotensive, and their combinations as well – have impacted the blood loss degree. The dynamics of levels of C-reactive protein, interleukin-6 and interleukin-4 in these groups of patients was determined.

Conclusion. On the 7th day in groups A and B normalization of levels of the acute phase index of C-reactive protein, proinflammatory interleukin-6 and proinflammatory interleukin-4 (in group B especially expressed) was not revealed. Potent interrelationship between levels of C-reactive protein and interleukin-6 was revealed, but it was statistically nonsignificant due to small size of statistical sample of the groups. Level of interleukin-4 was byz пізно lowered without tendency to normalization ($p < 0.01$). At the same time, therapy of comorbidities in patients with cardio-vascular pathology influenced a state of interleukins mentioned above. Clinical significance of immune indices was proved on multiple clinical examples and may constitute one of objective criteria for estimation of the patients' state, prognostication of the disease course and correction of the treatment initialized.

Keywords: gastro-intestinal hemorrhage; cardio-vascular pathology; degree of the blood loss; classification of Marino.

Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК) є актуальною проблемою охорони здоров'я у світі. Частота її становить близько 100 на 100 тис. населення щорічно. У Великобританії гостра шлунково-кишкова кровотеча (ШКК) є причиною 103 – 172 тис. госпіталізацій, у США – 250 – 300 тис. госпіталізацій. В Європі від 48 до 147 пацієнтів на 100 тис. населення звертаються до стаціонарів з ознаками гострої ШКК. При цьому спостерігається тенденція до збільшення числа пацієнтів літнього віку, які становлять 30 – 35% загального числа пацієнтів, також зберігається значна гендерна диспропорція: гостра ШКК у 2,5 – 3 рази частіше розвивається у чоловіків, ніж у жінок відповідного віку, проте рівень смертності не має гендерних відмінностей [1 – 3].

Особливу перевагу при вивченні прогностичної значущості факторів серцево-судинного ризику мають дослідження у контингенту хворих старших вікових груп, оскільки серцево-судинні захворювання і фактори ризику, що ускладнюють їх перебіг, спостерігаються найбільше у осіб літнього віку [4].

Протягом останніх 5 років відбувається зростання числа пацієнтів із гострою ШКК виразкового генезу, частіше III – IV ступенів, особливо це стосується пацієнтів з патологією серцево-судинної системи.

Застосування методів консервативного лікування та місцевого ендоскопічного гемостазу витіснило хірургічні втручання, особливо в країнах ЄС, Сполученого Королівства Великобританії і Північної Ірландії та США, проте повністю вирішити цю проблему лише консервативними методами не вдається. В наш час у досить великої кількості пацієнтів лікування не дає довгоочікуваного результату. Виконання інтервенцій на тлі профузної кровотечі, при якій відбувається дезадаптація життєво важли-

вих систем організму, супроводжується високою післяопераційною летальністю, яка становить 8%, а при масивній крововтраті сягає 60% [5].

За останніми даними Центру шлунково-кишкових кровотеч м. Дніпро тяжка крововтрата спостерігається у 50% пацієнтів із серцево-судинною патологією, які отримували стандартну та «подвійну» гіпотензивну терапію [6].

Мета дослідження: покращити ефективність лікування пацієнтів похилого віку з виразковою шлунково-кишковою кровотечею шляхом дослідження динаміки рівня С-реактивного білка (СРБ) та показників імунної системи, а також їх зв'язку з клінічною картиною.

Матеріали і методи дослідження

Дослідивши та проаналізувавши динаміку перебігу виразкової ШКК на фоні гострої серцево-судинної патології, ми встановили, що протягом 2019 – 2021 рр. у Клінічній лікарні швидкої медичної допомоги м. Дніпро перебували на лікуванні 35 пацієнтів похилого віку (згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я – 61 – 90 років). За гендерними ознаками розподіл пацієнтів був таким: чоловіків – 19 (54%), жінок – 16 (46%). Середній вік пацієнтів становив 76,3 року. Дану категорію пацієнтів розподілили за методами лікування супутньої серцево-судинної патології на дві групи: група А – 20 пацієнтів, які отримували гіпотензивну терапію згідно із стандартною схемою, група Б – 15 пацієнтів, які отримували «подвійну» терапію. З дослідження виключені пацієнти з супутньою неврологічною патологією (гостре порушення мозкового кровообігу) та декомпенсованим цукровим діабетом. Як контроль обрано відносно здорових людей (донорів), які за віком, статтю були порівнянні з пацієнтами досліджуваних груп, а методика визначення показників у них була подібною.

Дослідження проведене за допомогою лабораторних методів – визначення в загальному клінічному аналізі крові рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, кольорового показника, рівня гематокриту (для оцінки ступеня кро-

Рис. 1.
Розподіл пацієнтів із ШКК виразкового генезу залежно від тривалості догоспітального періоду в 1-шу добу.

Рис. 2.
Розподіл пацієнтів за ступенем крововтрати при лікуванні фонового захворювання за стандартною та «подвійною» гіпотензивною схемою.

Таблиця 1. Вміст СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-4 ($\bar{x} \pm m$) у хворих з ШКК виразкового генезу з супутньою серцево-судинною патологією у групі А залежно від ступеня крововтрати

Ступінь крововтрати	СРБ, мг/л	Контроль (n=50)	ІЛ-6, пг/мл	Контроль (n=50)	ІЛ-4, пг/мл	Контроль (n=50)
1-ша доба						
Мала (n=7)	9,43±1,29 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05 p _k <0,01	4,71±0,12	4,87±0,24 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01	6,05±0,07	1,99±0,38 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01	7,39±0,24
Середня (n=13)	25,62±5,76 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01		10,87±2,57 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01		2,13±0,53 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01	
	p ₄ >0,05		p ₄ >0,05		p ₄ >0,05	
3-тя доба						
Мала (n=7)	13,43±1,89 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01	4,71±0,12	5,97±0,75 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05 p _k >0,05	6,05±0,07	1,29±0,06 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01	7,39±0,24
Середня (n=13)	17,38±2,15 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01		7,06±0,85 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05 p _k >0,05		3,50±1,28 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01	
	p ₄ >0,05		p ₄ >0,05		p ₄ >0,05	
7-ма доба						
Мала (n=7)	18,29±3,72 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p _k <0,01	4,71±0,12	8,46±1,70 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p _k <0,01	6,05±0,07	1,86±0,42 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p _k <0,01	7,39±0,24
Середня (n=13)	20,46±2,90 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01		8,59±1,16 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p _k <0,01		2,29±0,90 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p _k <0,01	
	p ₄ >0,05		p ₄ >0,05		p ₄ >0,05	
Примітка.	Статистична значущість розбіжності показників: p _k - порівняно з контролем; p ₁ – порівняно з показниками в 1-шу добу, p ₂ – порівняно з показниками на 3-тю добу, p ₃ – порівняно з показниками на 7-му добу, p ₄ – при малій та середній крововтратах. Те саме в табл. 2.					

вовтрати) при госпіталізації; визначення рівнів гострофазного СРБ, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) в 1-шу, на 3-тю та 7-му добу. За допомогою загальноклінічних методів, зокрема езофагогастроуденоскопії, визначали наявність, локалізацію, розміри виразкового дефекту та стан місцевого ендоскопічного гемостазу. Матеріалом для дослідження імунологічних показників була венозна кров, яку забирали з ліктьової вени в 1-шу, на 3-тю та 7-му доби перебування пацієнтів у стаціонарі в один і той самий час для правильності результатів. Кількісне визначення концентрації ІЛ-6 та ІЛ-4 проводили за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-систем ЗАО «Вектор-бест», 2019 р. (м. Новосибірськ) за рекомендаціями виробника. Рівень показників визначали за допомогою калібрувальних систем зі значеннями оптичної густини стандартних зразків у лабораторії медичної академії. Визначення рівня СРБ проводили в лабораторії медичного закладу за відомою методикою. Статистичне опрацювання результатів дослідження проводилось з використанням методів біостатистичного аналізу, які були реалізовані в пакетах ліцен-

зійної програми STATISTICA 6.1 (№ AGAR909E415822FA).

Для статистичного аналізу використовували описову статистику: М – середнє значення показника, m – похибка визначеного середнього значення; для порівняння середніх значень – параметричний метод (t-критерій Ст'юдента), в інших випадках – непараметричний метод (U-критерій Манна – Вітні). Визначали коефіцієнт кореляції Пірсона. Різниця середніх величин показників вважалася статистично значущою при значеннях p менше 0,05, 0,01, 0,001 [7].

Аналіз ступеня крововтрати у хворих з гострою серцево-судинною патологією базувався на класифікації Marino (1998), встановлено, що тяжка крововтрата спостерігалася тільки у групі Б, тобто у пацієнтів, які отримували терапію серцево-судинної патології за «подвійною» схемою, її частота становила 100% (n=15).

Результати

Проаналізовано медичні карти стаціонарних хворих протягом 2019 – 2021 рр. та встановлено, що серед хворих з виразковою ШКК на фоні серцево-судинної патології у

Таблиця 2. Вміст СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-4 ($\bar{x} \pm m$) у хворих з ШКК виразкового генезу з супутньою серцево-судинною патологією у групі Б залежно від ступеня крововтрати

Ступінь крововтрати	СРБ, мг/л	Контроль (n=50)	ІЛ-6, пг/мл	Контроль (n=50)	ІЛ-4, пг/мл	Контроль (n=50)
1-ша доба						
Велика (n=9)	76,44±2,50 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05 p _k <0,01	4,71±0,12	34,67±1,78 p ₂ >0,05 p ₃ <0,01 p _k <0,01	6,05±0,07	2,00±0,46 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01	7,39±0,24
Масивна (n=6)	74,33±2,93 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 p _k <0,01		35,79±2,08 p ₂ <0,05 p ₃ <0,01 p _k <0,01		2,70±0,46 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01	
	p ₄ >0,05		p ₄ >0,05		p ₄ >0,05	
3-тя доба						
Велика (n=9)	70,56±6,56 p ₁ >0,05 p ₃ <0,05 p _k <0,01	4,71±0,12	28,79±3,78 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01	6,05±0,07	1,57±0,11 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01	7,39±0,24
Масивна (n=6)	51,50±7,11 p ₁ <0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01		26,51±2,71 p ₁ <0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01		2,53±0,33 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01	
	p ₄ >0,05		p ₄ >0,05		p ₄ <0,01	
7-ма доба						
Велика (n=9)	44,11±8,57 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p _k <0,01	4,71±0,12	19,22±2,87 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05 p _k <0,01	6,05±0,07	1,42±0,10 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p _k <0,01	7,39±0,24
Масивна (n=6)	40,00±9,09 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p _k <0,01		20,30±2,82 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05 p _k <0,01		2,45±0,37 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p _k <0,01	
	p ₄ >0,05		p ₄ >0,05		p ₄ <0,01	

21 (60%) дефект локалізувався в ДПК, у 14 (40%) – у шлунку.

Визначено, що 24 пацієнти були госпіталізовані в 1-шу добу (рис. 1): через 2 – 3 год – 3 (12,5%), 4 – 5 год – 4 (16,67%), 6 – 11 год – 7 (29,17%), 12 – 24 год – 10 (41,66%).

Проаналізувавши ступінь крововтрати, ми визначили, що у групі А у 7 (35%) пацієнтів була мала крововтрата, а у 13 (65%) – середня, у групі Б – у 9 (60%) пацієнтів була велика крововтрата, у 6 (40%) – масивна (рис. 2).

Ряд дослідників велику частину захворювань пов'язує з порушенням імунної системи, в тому числі і ШКК. На всіх етапах формування специфічної імунної відповіді організму домінуюча роль належить цитокинам. Підвищення рівня останніх є адекватною реакцією організму на запалення, проте високий їх рівень може викликати зміни фізіологічних процесів [8].

Вивчено динаміку рівнів гострофазного СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-4 у пацієнтів групи А (табл. 1) і пацієнтів групи Б (табл. 2).

Обговорення

З даних табл. 1 можна зробити висновок, що у групі А на динаміку рівнів СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-4 впливав ступінь крововтрати. При середній крововтраті рівні СРБ та прозапального ІЛ-6 були вищими, ніж при малій крововтраті.

Особливо це спостерігалось в 1-шу добу. Рівень СРБ при середній крововтраті був майже у 2,7 разу вище, ніж при малій крововтраті ($p > 0,05$), та у 5 разів вище, ніж у контрольній групі ($p < 0,01$). Стосовно ІЛ-6 спостерігалась інша тенденція – при малій крововтраті його рівень у 1-шу добу був у межах норми, при середній крововтраті – у 2 рази вище, ніж при малій крововтраті ($p > 0,05$), та в 1,5 разу вище, ніж у контрольній групі ($p < 0,01$). Дані показники корелюють між собою як при малій ($r = +0,98$; $p > 0,05$), так і при середній ($r = +0,97$; $p > 0,05$) крововтраті. Рівень ІЛ-4 був різко знижений без тенденції до нормалізації на 7-му добу ($p < 0,01$).

Як видно з даних табл. 2, у пацієнтів групи Б при великій та масивній крововтраті спостерігалось різке підвищення рівня СРБ у 16 та 15 разів відповідно в 1-шу добу з тенденцією до зниження, але на 7-му добу його рівень залишався у 9 та 8,5 разу вищим, ніж у контролі. Рівень ІЛ-6 становив ($34,67 \pm 1,78$) та ($35,79 \pm 2,08$) пг/мл при великій та масивній крововтраті відповідно в 1-шу добу зі зниженням до 7-ї доби. Визначено кореляцію між рівнями ІЛ-6 та СРБ як при великій ($r = +0,94$; $p > 0,05$), так і при масивній ($r = +0,88$; $p > 0,05$) крововтраті. Також простежувалось різке зниження вмісту інтерлейкіну-4 в сироватці крові без тенденції до нормалізації ($p < 0,01$).

Відомо, що за високим рівнем прозапальних та низьким рівнем протизапальних цитокінів судять про несприятливий прогноз у пацієнтів із ШКК, бо це є наочним базисом імуносупресії організму. Тому ризик виникнення рецидиву ШКК, особливо у пацієнтів групи Б, був підвищеним.

Пацієнти із ШКК на фоні патології серцево-судинної системи відносяться до групи високого операційного ризику. Радикальні методи оперативного лікування не можуть бути використані через можливу декомпенсацію серцево-судинної патології. Тому зараз ми застосовуємо модифікацію методики способу хірургічного лікування кровоточивої виразки пілоробульбарного відділу (Пат. на корисну модель № 139011) [9]. Даний спосіб базується на тому, що після визначення локалізації виразки та кратера з кровоточивою виразкою препарують слизову оболонку поряд із кратером з наступним накладенням підслизово-м'язових горизонтальних матрацних швів через кратер виразки, тим самим виконуючи тампонаду, слизову оболонку по периферії закріплюють обвивним швом. Завдяки даній методиці скорочується тривалість операції на 40 – 60 хв, що важливо у пацієнтів із серцево-судинною патологією.

Висновки

1. При аналізі категорії пацієнтів з виразковою ШКК на фоні серцево-судинної патології визначено, що у групі А мала крововтрата була у 7 (35%) хворих, велика – у 13 (65%) хворих, а у групі Б велика крововтрата була у 9 (60%) хворих, масивна – у 6 (40%), що пояснюється зміною реологічних властивостей крові при застосуванні «подвійної» терапії для лікування супутньої патології.

2. Рівень гострофазного СРБ у групі А був вищим при середній крововтраті у 1-шу добу та становив $(25,62 \pm 5,76)$ мг/л зі зниженням до 3-ї доби на $8,24$ мг/л, проте на 7-му добу спостерігалось підвищення показника до $(20,46 \pm 2,90)$ мг/л. Аналогічна ситуація з динамікою рівня ІЛ-6 – в 1-шу добу він був у 1,8 рази вище, ніж у контролі, з тенденцією до зниження на 3-тю добу, проте на 7-му добу спостерігалось незначне підвищення показника до $(8,59 \pm 1,16)$ пг/мл. Дані показники корелювали між собою як при малій ($r=+0,98$; $p>0,05$), так і при середній ($r=+0,97$; $p>0,05$) крововтраті. Рівень ІЛ-4 був різко знижений у пацієнтів обох груп ($p<0,01$).

3. У групі Б визначено різке підвищення рівнів СРБ та ІЛ-6, які були у 16 та 5,7 рази вище відповідно, ніж у контрольній групі, при великій, і у 15,7 та 6 разів вище відповідно при масивній крововтраті з тенденцією до зниження, проте без нормалізації. При великій і масивній крововтраті в даній групі пацієнтів визначено більш виражений дисбаланс рівнів гострофазного СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-4, що свідчить про високий ризик розвитку рецидиву кровотечі. Також визначено кореляцію між рівнями ІЛ-6 та СРБ як при великій ($r=+0,94$; $p>0,05$), так і при масивній ($r=+0,88$; $p>0,05$) крововтраті.

Фінансування. Робота виконувалась у відповідності з планом наукових досліджень Дніпровського державного медичного університету. Фінансової підтримки з боку компаній-виробників лікарських препаратів, грантів автори не отримували.

Участь авторів. Трофімов М. В. – розробка концепції дослідження, аналіз отриманих даних; Кришень В. П. – аналіз отриманих даних, редагування тексту статті; Чухрієнко А. В. – розробка дизайну дослідження, збір та опрацювання матеріалу, написання тексту.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Етичні аспекти. Дослідження схвалено етичним комітетом Дніпровського державного медичного університету.

References

1. Lavro ZY, Lebed HB, Yastremska OO, Maksymyuk HV, Demianchuk NR, Porokhnayets LYE. Evaluation of the state of hemostasis in patients with gastrointestinal bleeding. Bulletin of problems of biology and medicine. 2019;(3):138–43. Ukrainian. doi: 10.29254/2077-4214-2019-3-152-138-143.
2. Alekseev SA, Kozlov IB, Nikolaev NOT, Alekseev DS. Features of diagnosis and medical practice in acute gastroduodenal bleeding of ulcerative etiology. In: Gostishchev VK, editor. Theory and practice of modern surgery. Materials of the 10th (anniversary) All-Russian Conference of general surgeons with international participation and a conference of young scientists-surgeons. Ryazan; 2018: 21–4. Russian. ISBN 978-5-8423-0183-6.
3. Sood R, Mancinetti M, Betticher D, Cantin B, Ebnetter A. Management of bleeding in palliative care patients in the general internal medicine ward: a systematic review. Ann Med Surg (Lond). 2019 Dec 18;50:14–23. doi: 10.1016/j.amsu.2019.12.002. PMID: 31908774; PMCID: PMC6940657.
4. Shapovalenko IS. Features of the course of coronary heart disease in the elderly and senile age, depending on the presence of cardiovascular risk factors. PhD [thesis]. Kyiv: NMAPO; 2019. 24 p. Ukrainian.
5. Shaprynskyi VO, Romanchuk VD, Koval VM. Tactics and results of treatment of acute hemorrhage in gastroduodenal erosive ulcers due to application of gastro-aggressive preparations. Klin Khir. 2014 Sep;(9):10–3. Ukrainian. PMID: 25509425.
6. Trofimov NV, Kryshen VP, Barannik SI, Chukhryenko AV, Chabanenko GN, Gayterov AN. Clinical and statistical aspects of gastrointestinal bleeding course in patients with cardiovascular system pathology. Med Perspekt. 2019 Apr12;24(1):35–9. Ukrainian. doi: 10.26641/2307-0404.2019.1.162176.
7. Petri A, Sabin K. Visual statistics in medicine. Moscow: GEOTAR; 2019. 216 p. Russian. ISBN: 978-5-9704-4884-7.
8. Dziak HV, Pertseva TO, Kuzmina AP, Potabashnii VA, Desiateryk VI. Methodological approaches to the assessment of immune status. Kryvyi Rih; 2014. 208 p. Ukrainian. ISBN 978-966-2775-82-2.
9. Trofimov MV, Kryshen VP, Chukhriienko AV, vynakhidnyky; Trofimov MV, Kryshen VP, Chukhriienko AV, patentovlasnyk. Method of surgical treatment of bleeding ulcer of pilorobulbar department of stomach. Patent of Ukraine No.139011. 2019 December, 10.Ukrainian.

Надійшла 21.12.2020