Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

# Львівський національний медичний університет

імені Данила Галицького

### ФЕДОРИШИН ТАРАС Михайлович

УДК: 616-001-039.54-06:616.33/.34-002.44-036.11]-02:616.454-008.833

**КЛІНІЧНО-ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДИСБАЛАНСУ СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ НАДНИРНИКІВ У ХВОРИХ НА**

**ГОСТРІ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВІ УРАЖЕННЯ ТРАВНОГО КАНАЛУ ПРИ ПОЄДНАНІЙ ТРАВМІ**

14.01.03 – хірургія

###### АВТОРЕФЕРАТ

### дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Львів – 2008

## Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор, **Зіменковський Андрій Борисович**, завідувач кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Кондратенко Петро Геннадійович**, завідувач кафедри госпітальної хірургії і ендоскопії Донецького національного медичного університету імені М. Горького МОЗ України

доктор медичних наук, професор **Дзюбановський Ігор Якович**, завідувач кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Захист відбудеться 17 жовтня 2008 року о 12 годині, на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.01 у Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України (79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6).

Автореферат розісланий 8 вересня 2008 р.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради Переяслов А.А.**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Проблеми надання медичної допомоги потерпілим із важкою поєднаною травмою (ПТ), діагностики, лікування, прогнозування і профілактики її ускладнень надалі залишаються першочерговими для провідних лікувальних установ і спеціалізованих центрів (Шалімов О.О. та співавт., 2002; Border J.R., 2002). Виникнення характерних для ПТ ускладнень (поліорганна недостатність (ПОН), кровотечі з гострих виразок травного каналу) значно погіршує прогноз та збільшує економічні витрати на лікування хворого (Дерябин И.И., 1987; Шейко В.Д., 1998; Baue A.E., 2002; Hall J.C. et al., 2004).

Гострі ерозивно-виразкові ураження (ГЕВУ) травного каналу та їх ускладнення – шлунково-кишкові кровотечі (ШКК) і перфорації залишаються однією з найактуальніших проблем у пацієнтів із важкою ПТ, оскільки значно впливають на її остаточний вислід (Брюсов П.Г., 1998; Aprahamian C., 2002). Згідно з повідомленнями низки авторів частота гострих ерозій і виразок у пацієнтів з ПТ сягає 70-80% (Хохоля В.П., 1989; Кондратенко П.Г., 1997; Фомін П.Д., 2005). Виникнення ШКК ускладнює перебіг політравми лише у кожного п’ятого хворого, але летальність і витрати у цій групі зростають у декілька разів (Курыгин А.А., 1996; Brett S., 2005). Враховуючи такі властиві для ГЕВУ ознаки, як висока частота і ранній час утворення, прихований швидкий перебіг, схильність до рецидивних ШКК і клінічно “асимптомних” перфорацій, труднощі у їх діагностиці і лікуванні, вирішального значення набуває прогнозування і своєчасна профілактика (Дзюбановський І.Я., 1997; Тверитнева Л.Ф., 2002; Barletta J.F., 2002). Порушення функції травного каналу при ПТ розглядається в площині стадійних метаболічних та міжгормональних змін на усіх рівнях гіпоталамо-гіпофізно-адреналової вісі (Barquist E., 1999). Значний прошарок досліджень (Black H.E., 2004) присвячений ролі статевих стероїдів при важкій ПТ із розвитком ПОН, їх співвідношенню з глюкокортикоїдами (ГК), а відтак, можливому застосуванню у лікувальних схемах. Залишаються недослідженими питання наднирникового стероїдного дисбалансу з погляду стресового виразкування шлунково-кишкового тракту (ШКТ), прогнозу виникнення ШКК і перфорацій травного каналу при ПТ. Об’єктивні прогностичні критерії та підхід до профілактики цих ускладнень остаточно не визначені, а іноді взагалі контраверсійні (Cook D.J., 2001). Нез’ясовані питання профілактики, прогнозування, діагностики та лікувальної тактики залучають ГЕВУ травного каналу до низки актуальних проблем сучасної хірургії пошкоджень.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**. Дисертація є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) ім. Данила Галицького “Вдосконалення лікувально-діагностичної тактики при захворюваннях та травмах тонкої і товстої кишки" (шифр теми ІН.21.00.0004.00, державний реєстраційний номер 0100U006845).

**Мета і завдання дослідження**. Вдосконалити діагностично-лікувальну тактику і покращити результати лікування хворих, у яких виникли ГЕВУ травного каналу, знизити частоту цих ускладнень та летальність у потерпілих із ПТ.

*Завдання дослідження:* 1. Визначити базальні (контроль) та посттравматичні рівні екскреції метаболітів наднирникових 17-кетостероїдів (17-КС) і 17-кетогенних стероїдів (17-КГС) при неускладненому перебігу травматичної хвороби (ТХ).

2. Встановити характер міжгормональних змін метаболітів глюкокортико- та андростероїдогенезу під час розвитку ГЕВУ ШКТ у потерпілих з ПТ залежно від ступеня її важкості, стадії перебігу і диференційованого застосування лікувально-профілактичних заходів.

3. Вивчити особливості наднирникового стероїдогенезу та виявити зміни якісного складу андрогенних стероїдів під час виникнення ГЕВУ травного каналу, ускладнених кровотечами та перфораціями.

4. Вивчити і порівняти прогностичну цінність виявлених порушень наднирникового стероїдогенезу з іншими факторами для прогнозу ускладнених гострих ерозій та виразок.

5. Створити алгоритм прогнозу, профілактики і лікування травмованих з ГЕВУ ШКТ із використанням критеріїв стероїдного дисбалансу та оцінити ефективність його застосування. Розпрацювати диференційовані показання до застосування різних схем профілактики.

6. Вивчити безпосередні та віддалені результати лікування потерпілих із ПТ, що ускладнилася ГЕВУ ШКТ шляхом моніторингу міжгормональних відносин та ендоскопічних змін.

*Об’єкт дослідження*: пацієнти із ПТ, госпіталізовані ургентно в центри лікування ПТ та ШКК у КМКЛШМД м.Львова.

*Предмет дослідження*: ГЕВУ травного каналу та їх ускладнення – ШКК і перфорації.

*Методи дослідження*: загальноклінічні, ендоскопічні, променеві, лабораторні (вміст та якісний склад метаболітів стероїдогенезу в добовій сечі хворих), розрахункові індекси метаболітів стероїдів, прогностичні клінічно-інструментальні шкали (ISS, SAPS, SOFA, Brown, Forrest), гістологічні, статистичні, вивчення віддалених результатів за класифікацією Visick, клінічно-економічний аналіз фармакотерапевтичних схем.

**Наукова новизна одержаних результатів**.

1. Вивчено і порівняно показники наднирникового стероїдогенезу та морфологічні зміни ШКТ у пацієнтів із ПТ різного ступеня важкості, стадії ТХ, форм клінічного перебігу та при застосуванні диференційованих фармакопрофілактичних схем.

2. Встановлено, що зміни наднирникового стероїдогенезу у потерпілих із ускладненим перебігом у вигляді ГЕВУ ШКТ характеризуються дисбалансом глюкокортикоїдної та андрогенної ланок і проявляються у вигляді двох різних екскреційних варіантів стероїдної недостатності – раннім гіпокортизолгенезом або тривалим гіпоандрогеногенезом.

3. Вперше доведено, що при важкій ПТ первинностимульовані високі рівні кортизолу і наднирникових андрогенів мають стреспротективну дію на ШКТ, а швидке виснаження і тривала гіпопродукція андрогенів сприяє ульцерогенезу у дванадцятипалій кишці (ДПК).

4. Вперше показано вагому прогностичну цінність визначення індексу дискортицизму (ІД) як співвідношення метаболітів андрогенів і ГК для прогнозу виникнення ГЕВУ.

5. Вперше підтверджено можливість прогнозу істотних ШКК і перфораційтравного каналу за визначенням якісного складу 17-КС (рівень А, АД, відношення А/Е, індекс андрогенності (ІА)).

6. Опрацьовано алгоритм диференційованого прогнозу ранніх або пізніх ГЕВУ на основі визначення динаміки змін наднирникового стероїдогенезу.

7. Вперше запропоновано і оцінено диференційоване застосування профілактичних схем з позиції визначення і корекції дисбалансу стероїдогенезу наднирників при ПТ.

**Практичне значення одержаних результатів**. Виділення надійних прогностичних критеріїв виникнення ГЕВУ ШКТ у пацієнтів з ПТ сприяє оптимізації профілактики та діагностики цієї патології. Результати досліджень дозволяють покращити лікування хворих на ПТ через диференційований вибір адекватного методу профілактики стресових виразкувань, що відображається у зниженні частоти ускладнених ГЕВУ ШКТ та загальної летальності при ПТ. Результати досліджень застосовуються у діагностично-лікувальному процесі медичних установ Львівської та Волинської областей, а також у навчальному процесі на кафедрах ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького.

**Особистий внесок здобувача**. Автор дисертації провів набір клінічного матеріалу та сформував групи пацієнтів, виконав статистичний аналіз отриманих результатів. Самостійно проаналізував за архівними матеріалами та власними спостереженнями клініку, діагностику та лікування груп потерпілих із ПТ за період 1993-2005 рр. і застосував систему визначення критеріїв ризику появи ГЕВУ та ШКК з них. Автор особисто лікував та оперував частину пацієнтів із ПТ. Брав участь в обстеженні пацієнтів, дослідженні автопсійних макропрепаратів та у проведенні лабораторних дослідів. Особисто виконав моніторинг групи хворих після випису із стаціонару та узагальнив віддалені результати. Сформулював основні положення та висновки досліджень. Запропонував критерії прогнозу та лабораторної діагностики виникнення ускладнених ГЕВУ травного каналу при ПТ і алгоритм диференційованої профілактики ГЕВУ на основі динаміки показників наднирникового стероїдогенезу. Вивчив і узагальнив результати прогнозу та профілактики у групах пацієнтів із ПТ за 2002-2005 рр.

**Апробація результатів дисертації**. Основні положення і результати досліджень викладено на спільному засіданні кафедр хірургії ФПДО та клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації ЛНМУ імені Данила Галицького. Матеріали дисертації виголошено у доповідях на всеукраїнських науково-практичних конференціях “Актуальні питання множинної і поєднаної травми” (Львів, 2000), “Шляхи оптимізації лікування хворих зі шлунково-кишковими кровотечами” (Львів, 2000), “Актуальні питання ургентної хірургії” (Ужгород, 2001), „Політравма – сучасна концепція надання медичної допомоги” (Київ, 2002), “Актуальні проблеми стандартизації у невідкладній абдомінальній хірургії” (Львів, 2004). Результати досліджень викладено в матеріалах міжнародних та всеукраїнських хірургічних з’їздів і симпозіумів (XX з’їзд хірургів України, 60 та 61 з’їзди хірургів Польщі, IV з’їзд Європейської асоціації хірургів).

**Публікації**. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць (7 – у фахових вітчизняних журналах, 9 – у збірниках матеріалів конференцій та з’їздів), складено два інформаційні листи МОЗ України. Отримано деклараційний патент України на корисну модель „Спосіб прогнозування гострих ерозивно-виразкових уражень травного каналу при поєднаній травмі” № 1459 (2005 р.).

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається зі вступу, 6 розділів, висновків, списку використаної літератури та додатків. Роботу викладено на 186 сторінках машинописного тексту, ілюстровано 43 таблицями, 31 рисунком, 2 витягами із медичних карт хворих. Бібліографічний показник містить 306 джерел.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал, дизайн і методи дослідження.** Клінічний матеріал основної групи дослідження представляє вибірку із 124 пацієнтів, яких лікували з приводу політравми в центрах ПТ та ШКК у КМКЛШМД м.Львова та клініці хірургії ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького від 1999 до 2002 року. До пацієнтів із ПТ залучено потерпілих із пошкодженнями різних двох і більше анатомічних ділянок тіла або ж із сумісним ураженням внутрішнього органу і елемента опорно-рухового апарату. Встановлення комбінацій та різних клінічних форм ПТ проводили на підставі МКХ 10-го перегляду (1999р.). Критеріями для відбору пацієнтів основної групи були: вік від 16 до 60 років, важкість пошкоджень більше 12 балів за шкалою ISS, відсутність виразкової хвороби шлунка або ДПК в анамнезі життя. Репрезентативність вибірки та поширеність патології порівнювали із групою ретроспективного аналізу (936 хворих, 1993-1999 рр.). Контрольну групу склали 20 осіб із легкою травмою (ISS<6, SAPS<4). Для встановлення прогностичної істотності отриманих клінічних та лабораторних критеріїв ризику обстежено групу проспективного прогнозування із 60 послідовно шпиталізованих у 2003 р. пацієнтів з ПТ без обмеження за віком та важкістю травми. Запропоновано алгоритми діагностично-лікувальних дій при виникненні ШКК, а також протоколи диференційованої профілактики кровотеч на основі системи прогностичних коефіцієнтів. Оцінку ефективності запропонованих алгоритмів і фармакотерапевтичних схем проведено у групі диференційованої профілактики із 60 пацієнтів з ПТ, шпиталізованих у клініку впродовж 2003-2004 рр. Посттравматичні клінічно-лабораторні порушення та якість життя у віддаленому періоді відстежено у 42 пацієнтів.

Для виявлення пошкоджень у хворих використовували загальноклінічні та інструментальні (неінвазійні та інвазійні) методи обстежень за стандартами лікування ПТ. Важкість, перебіг і прогноз ПТ оцінювали за інтегральними шкалами – ISS (Baker S., 1974), SAPS (Le Gall R., 1984). Для клінічного встановлення ГЕВУ травного каналу, ускладнених ШКК, використовували одномоментне і тривале зондування шлунка, ректальні огляди хворих. Візуалізацію джерела кровотечі проводили шляхом діагностично-лікувальних фіброезофагогастродуоденоскопій (ФГДС), фіброколоноскопій, ректосигмоскопій та під час судово-медичних автопсій. Градацію важкості ГЕВУ ШКТ провадили за ендоскопічними (mucosal injury score I, II, III) критеріями Brown T. (1989) та Forrest J. (1974).

Біохімічні обстеження пацієнтів виконано на базі сертифікованих лабораторій КМК ЛШМД м.Львова, клініки кафедри хірургії ФПДО та кафедри клінічної і лабораторної діагностики ЛНМУ ім. Данила Галицького. Усім пацієнтам проводили стандартний спектр лабораторних аналізів, необхідних для оцінки змін гомеостазу при ПТ. Для оцінки наднирникового стероїдогенезу використовували наступні методи: 1) оцінка екскреції метаболітів андрогенів шляхом визначення сумарних 17-КС у добовій сечі пацієнтів методом кислотного гідролізу за Zimmerman W. з наступною фотоелектроколориметрією; 2) оцінка екскреції метаболітів ГК 17-кетогенних стероїдів (17-КГС) у добовій сечі за методом Norymberskу Y.; 3) визначення якісного складу метаболітів наднирникових андрогенів методом рідинної тонкошарової хроматографії. У всіх випадках проведено розрахунок похідних андрогенів – складових 17-КС: андростерон (А), андростандіон (АД), андростендіон (4-АД), етіохоланолон (Е) та похідних ГК – складових 17-КГС: 11-оксиандростерон (11-ОА), 11-оксиетіохоланолон (11-ОЕ), 11-кетоетіохоланолон (11-КЕ). Індекс ІА визначався як відношення суми А, АД, 4-АД, Е до суми 11-ОА, 11-ОЕ, 11-КЕ. В контролі ІА склав 3,3±0,3, а відношення А/Е – 3,0±0,02. Індекс ІД розраховувався як відношення 17-КС/17-КГС (норма 0,7±0,07). Серійний забір матеріалу та визначення вмісту метаболітів гормонів наднирників проводили на 3, 7, 10, 14 та 21-у доби після травми. Рівень кислотності шлункового вмісту визначали аспіраційним методом.

Бази даних і статистичне опрацювання результатів досліджень виконували з допомогою пакету прикладних комп'ютерних програм для аналізу вислідів медично-біологічних і епідеміологічних досліджень STATISTICA 5.0 (Stat Soft Inc., USA). Порівняння і прогностичну значимість низки факторів із виведенням прогностичних коефіцієнтів оцінили шляхом кореляційного, дисперсійного аналізів, методом множинної регресії, ROC-аналізу та у моделі пропорційного ризику за Cox. Клінічно-економічний аналіз виконали на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації ЛНМУ імені Данила Галицького за методами „клінічна ефективність – витрати” та „витрати – користь”. Під час вивчення віддалених результатів застосовано систему Visick.

Згідно аналізу медичних карт і результатів автопсій не виявлено істотних статистичних відмінностей між основною та іншими групами за віком, статтю, важкістю, структурою і перебігом ПТ (р<0.05). Серед відібраних пацієнтів у основній групі переважали чоловіки – 94 особи (75,8%). Середній вік травмованих – 44,3±8,2 року. Переважну більшість склали соціально активні групи населення: пацієнти працездатного віку, а пацієнтки – репродуктивного (відповідно 95,1% і 80%). В основній групі переважали хворі із важким (ISS понад 16 балів) ступенем ПТ – 93 (75%), із високою летальністю як серед чоловіків (17,9%), так і жінок (20%). Середній бал важкості політравми за шкалою ISS склав 29,3±7,2, а за шкалою SAPS 12,9±2,1, що в загальному характеризує обстежений контингент як важку ПТ з ускладненим перебігом та заавансованою ПОН. Домінуючими клінічними компонентами ПТ були: черепно-мозкова травма (29%), тупа травма грудної клітки (27,4%), закрита травма живота (26,6%) та скелетна травма (9,6%). Провідними складовими синдрому ПОН були: серцево-судинна недостатність (29,4%), дихальна недостатність (20,2%), церебральна недостатність (18,6%), печінково-ниркова недостатність (14%), ентеральна недостатність (7,7%).

Загальноклінічними, інструментальними методами та на автопсіях наявність ГЕВУ верхніх відділів травного каналу стверджено у 59 пацієнтів основної групи (47,6%), що в 4 рази перевищує кількість прижиттєво верифікованих уражень ШКТ ретроспективної групи (10,5%; р=0.04). Переважною була шлункова локалізація патологічного субстрату (71,2%; р=0.01). Незалежно від статі, морфологічні ознаки уражень слизової частіше знайдено у вигляді множинних ерозій (39 хворих (66,1%)), аніж гострих виразок (р=0.001). За ендоскопічними критеріями важкість уражень травного каналу за Brown І знайдено у 31 (52,5%), Brown ІІ – у 20 (33,8%), а Brown ІІІ – у 8 (13,7%) хворих. У першому періоді ТХ маніфестували ознаки здебільшого ерозивного ураження слизової шлунка (переважно Brown I-II), а виникнення стресових (особливо кровоточивих) виразок ДПК (Brown III) підтвердилося в період органних ускладнень при нормоацидності шлункового вмісту (p<0.001). Кровотечі різного ступеня інтенсивності з гострих ерозій і виразок були верифіковані у 35 осіб основної вибірки, що склало 59,3% усіх пацієнтів із ГЕВУ травного каналу та 28,2% – усієї групи. Частота гемодинамічно істотних ШКК, які вимагали ендоскопічного гемостазу, склала в основній групі 6,5% (8 пацієнтів). Операційних втручань при ускладнених гострих ерозіях і виразках у всіх групах (крім ретроспективної) не виконували. Усіх хворих на гастродуоденальні кровотечі лікували консервативно, у разі високого ризику їх рецидиву застосовували ендоскопічні методи зупинки. На противагу цьому, шести пацієнтам із групи ретроспективного аналізу було виконано операційні втручання з приводу дуоденальних ШКК та перфорації (3 хв.) та перфорацій виразок тонкої кишки (3 хв.) із післяопераційною летальністю 66,7%. За результатами клінічних досліджень та патологоанатомічними висновками безпосередньою причиною смерті ГЕВУ фігурували у 10 (5%) померлих із ретроспективної групи (8 із ШКК та 2 із перфорацією гострих виразок ШКТ), що значно більше, ніж в основній вибірці (2 хворих (1,6%); р<0.05). Загальна летальність, важкість перебігу ПОН, терміни лікування в РАВ і у стаціонарі та клініко-економічні показники у підгрупах пацієнтів з гострими ерозіями і виразками сигніфікантно (для всіх р<0.05) перевищували аналогічні показники серед хворих без ГЕВУ ШКТ.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

При порівнянні показників наднирникового стероїдного метаболізму у контрольній групі та підгрупах основної вибірки (без ГЕВУ, з неускладненими і ускладненими ГЕВУ травного каналу) виявлено ряд характерних змін, що мали високу статистичну і прогностичну значимість.

Серед пацієнтів із відсутніми ерозіями і виразками травного каналу у першому періоді травми (1-7 доби) найбільш чітко відстежувалося декількаразове зростання екскреції метаболітів ГК з сечею на фоні паралельно нормальних або незначно підвищених показників похідних андрогенової гілки наднирникового стероїдогенезу (17-КС). У порівнянні із контрольною групою середньодобове значення екскреції 17-КГС було значно вищим (212,7±11,4 проти 50,1±4,0 мкмоль; р<0.001) і тривало довше в середньому на 6 діб (14,1±1,2 проти 7,8±0,9 діб; p<0.05). Профіль динамічно швидкого наростання 17-КГС у перші сім діб і повільного повернення до нормальних концентрацій на 14-ту добу був характерний для неускладненого перебігу ПТ й у чоловіків (r=0,76; p<0.005), й у жінок (r=0,82; p<0.001), що може бути свідченням адекватної до важкості травми реакції кори наднирників та відсутністю посттравматичної наднирникової недостатності. Уніваріантний дисперсійний аналіз показав істотний вплив раннього гіперкортизолгенезу на неускладнений перебіг ТХ (Fобч.17,91>Fтабл.3,11; частка впливу на ознаку 69%; p=0.012), а регресійний аналіз цієї варіанти після відкоригування за іншими сигніфікантними факторами підтвердив незалежний характер ранніх високих 17-КГС як предиктора відсутності органних ускладнень при ПТ (кориговане ВШ=6,48; р=0.003). Згідно ROC-аналізу показник для 17-КГС склав не менше 70 мкмоль/добу у проміжку від 3 до 7-ої доби (площа під характеристичною ROC-кривою 0,86; 95% ДІ 0,79–0,91). З погляду на патогенез гострого виразкування ШКТ стверджено, що високі початкові рівні ендогенних ГК при політравмі мали у пацієнтів виражений гастропротективний ефект (кореляція між високими 17-КГС і ГЕВУ склала r=−0.61; p=0.001), що фактично не відповідає усталеній думці про їх ульцерогенну дію. У пацієнтів основної групи без верифікованих ГЕВУ ШКТ виявлено також зміни й у андростероїдогенезі, які залежали від важкості ПТ. У першому періоді травми із середньою її важкістю (ISS 12-16) у 21 пацієнта рівень екскреції 17-КС достовірно збільшується на 20% вище норми (р=0.019), що пояснюється доброю відповіддю андростендіонової гілки синтезу андрогенів на стимуляцію кори наднирників АКТГ. Виявлений екскреційний профіль андростероїдів асоціювався із відсутністю виразкувань травного каналу (r=0.51; p=0.002). При важкій ПТ (ISS>16) з загрозою розвитку дисфункції систем органів 17-КС не зростали вище рівня контрольної групи, що пояснюється переходом андростероїдогенезу на кортизоловий шлях синтезу в умовах швидкого використання організмом ГК із захисною метою.

Особливість якісного складу 17-КС при звичайному перебігу ПТ середньої важкості (ISS 12-16) у паралельному зростанні усіх фракцій, що вказує на відсутність блоку ферментів (3-бета гідроксистероїддегідрогенази, 17-альфа кетостероїдгідроксилази), які відповідають за синтез андрогенової гілки стероїдів. Виявлено підвищення концентрацій А, 4-АД, АД на хроматограмах та при кількісному визначенні їх вмісту на денситограмах у порівнянні із контролем в середньому на 22% (р<0.05). Розрахунковий індекс ІА кетостероїдів зростає, як у чоловіків (3,68±0,22), так й у жінок, незалежно від фази менструального циклу (3,44±0,19; р<0.005). Індекс А/Е серед пацієнтів без ГЕВУ травного каналу досяг найбільшого значення у всій вибірці (3,57±0,19; р<0.05). У пацієнтів із важкою ПТ підгрупи без ГЕВУ концентрації окремих складових 17-КС (Е, А, 4-АД, АД) істотно не змінюються і достовірно не відрізняються від тих, що виявлено у контрольній групі (р=0.041). Вказаний феномен разом із швидким падінням концентрації 17-КГС зумовлений блоком систем стероїдогенезу і поступовим виснаженням депо андрогенів у вигляді дегідроепіандростерону (ДГЕА) плазми крові. У випадку подальшого позитивного перебігу і нетривалої реконвалесценції першими починали зростати на 7-у добу концентрації А, АД (метаболіти андростендіону і ДГЕА) та 11-ОЕ (метаболіт кортизолу) із найвищими середніми значеннями 24,4±1,2 мкмоль на 14-15-у доби після травми. Такий часовий проміжок нормалізації А, АД спостерігався у 84,6% пацієнтів, які одужали без ускладнень перебігу. У пацієнтів із ускладненими ГЕВУ не зафіксовано зростання андрогенів у другому періоді ТХ.

У випадку розгорнутого клінічного перебігу ТХ з характерною для неї часовою клінічною періодизацією і розвитком ускладнень у ШКТ можна відзначити характерні варіанти екскреційних змін стероїдів наднирників із різним ступенем заавансованості дискортицизму.

По-перше, аналіз реактивності надниркових залоз хворих з ГЕВУ травного каналу на однакову за важкістю ПТ показав низький ступінь первинностимульованого викиду ГК та екскреції їх метаболітів 17-КГС, ніж у групі пацієнтів без ГЕВУ. Отож, у першому періоді ТХ у тих 39 пацієнтів основної групи, у яких верифіковано ерозивно-виразкові процеси верхніх відділів травного каналу, виявлено неочікувано низькі рівні 17-КГС, близькі до нормальних показників контрольної групи із легкою ізольованою травмою, що можна трактувати як відносну наднирникову недостатність. Клінічно у цієї когорти пацієнтів домінувала важка шокогенна ПТ, частіше виникала рання ПОН із превалюванням серцево-судинної недостатності та ознаками рефрактерного тривалого шоку. У 20 пацієнтів із гіпокортизолгенезом виявлено кровотечі (Brown III, Forrest Ib-IIa) різного ступеню інтенсивності з піком частоти на 6-7-у доби. Кореляційний аналіз показав найвищий позитивний зв’язок між низькими рівнями екскреції 17-КГС та шлунковими кровотечами у ранньому періоді травми (r=0,81; p=0.001). На противагу цьому, для кровотеч із джерелом у ДПК такого ступеня вираженого зв’язку із низьким викидом ГК не знайдено у жодному іншому часовому періоді ТХ (r=0,09; p=0.041). Ще однією характерною рисою клініки ранніх ГЕВУ із низькими 17-КГС виявилася схильність кровотеч до прихованого рецидивуючого перебігу. Кровотечі не мали у цих випадках профузного характеру (І-ІІ ст. важкості), але у 75% хворих викликали вагоме зниження показників гемоглобіну, еритроцитів крові, гематокриту. Аналогічно до встановленого раніше значного впливу раннього гіперкортизолгенезу на неускладнений перебіг ТХ уніваріантний дисперсійний аналіз показав значний ступінь впливу раннього гіпокортизолгенезу на виникнення кровоточивих виразкувань шлунка (Fобч.22,61>Fтабл.4,75; частка впливу 79%; p=0.002). Регресійний аналіз цієї варіанти підтвердив незалежний характер низьких 17-КГС (менше 70 мкмоль/добу у проміжку 3-7 доби політравми) як предиктора ранніх ШКК в першому періоді ТХ. У цей період не стверджено асоційованих сигніфікантних змін метаболітів андрогенів.

По-друге, серед основної групи хворих виділено підгрупу пацієнтів із ГЕВУ ШКТ (20 осіб), що мали інший варіант реакції надниркових залоз на ПТ. Для цієї підгрупи травмованих характерною була інша комбінація змін екскреційних профілів 17-КГС і 17-КС, що утримувалися впродовж перших 10-ти діб після травми. Виділення 17-КГС характеризувалося тривалими високими концентраціями, що були на третину вищими, ніж у підгрупі хворих без ГЕВУ (280,9±13,6 проти 212,7±11,4 мкмоль/добу; p=0.001). Рівень сумарних 17-КС у цих пацієнтів був тривало нижчим від контрольних показників в середньому на 42,5%. Після виконання ROC-аналізу встановлено оптимальний за чутливістю (86,9%) і специфічністю (81,4%) показник кетостероїдів, що може використовуватися із діагностично-прогностичною метою. Для 17-КС він склав менше 30 мкмоль/добу, виявлений впродовж перших 14-ти діб після ПТ. Екскреційні профілі метаболітів наднирникових ГК і андрогенів складають у цих хворих два характерні протилежні „плато” із поступовою нормалізацією показників на 21-28-у доби. Серед усіх 20 осіб із таким метаболітним варіантом всі ГЕВУ травного каналу, верифіковані після 14-ої доби перебування в стаціонарі, були „пізніми” за часом маніфестації. Аналіз локалізації патологічного субстрату виявив частіше ураження ДПК (70%), ніж шлунка (р=0.021). Кровоточивих ГЕВУ (15 осіб) серед них було значно більше, ніж у підгрупі пацієнтів із ранніми ГЕВУ шлунка (75% проти 50%; р=0.01). Кровотечі, що виникали у другому періоді ТХ (органних ускладнень і нагнійних процесів), мали характер істотних, з клінікою гемодинамічних розладів, що потребувало інтенсивних заходів (корекція ОЦК та анемії, ендоскопічна зупинка кровотеч – 8 осіб). Важкість крововтрати була більшою у порівнянні із пацієнтами підгрупи ранніх ШКК (III ст.), у 4 пацієнтів мали профузний характер із джерелом виразкового субстрату у ДПК. Кореляційні співвідношення показали високий ступінь асоціації довготривалих високих 17-КГС і низьких 17-КС з гострими виразкуваннями ДПК (r=0,69; р=0.011), причому концентраціїї метаболітів андрогенів виявилися у цій ситуації найнижчими серед усієї основної групи (ІД 0,22±0,04; р=0.001). Регресійний аналіз цієї комбінації підтвердив незалежний характер тривалих найвищих 17-КГС і найнижчих 17-КС (більше 280 мкмоль/добу при одночасному зниженні 17-КС нижче 30 мкмоль/добу впродовж перших 10 діб політравми) як предикторів кровотеч з ДПК в другому періоді ПТ. Виявлені особливості наднирникового стероїдогенезу у другому періоді ПТ вказують на цитопротективну дію андрогенів на фоні високих тривало стимульованих ендогенних ГК. Серед 59 пацієнтів із ГЕВУ верхніх відділів травного тракту хроматографічний аналіз якісного складу метаболітів андростероїдогенезу показав характерні відмінності їх екскреції від інших підгруп впродовж ПТ. На відміну від зростання метаболітів 17-КС у інших підгрупах найприкметнішою рисою серед пацієнтів із ГЕВУ було загальне зменшення усіх фракцій андрогенів нижче середньогрупових і контрольних цифр, що пояснюється блоком багатокрокової поліферментної системи синтезу андрогенів на користь швидкої продукції ГК в стресових умовах. Серед 42 пацієнтів із ГЕВУ шлунка в усіх періодах ТХ виявлено, що екскреція окремих складових 17-КС (А, 4-АД, АД, Е) при загальному зменшенні похідних андрогенів знижується рівномірно, без акценту на жодному із метаболітів (р=0.011). Тільки глибина ранньої депресії А найістотніше з усіх інших корелювала (r=0,67; р=0.01) із вищим ступенем уражень слизової і розвитком ШКК (Brown III, Forrest Ib-IIa). У хворих із рецидивами шлункових ШКК при багатофакторному аналізі стверджено тривале (перші 7 діб) і значне (нижче 5 мкмоль/добу) зниження екскреції А у порівнянні із пацієнтами без рецидивів кровотеч. При хорошому ефекті як загальної протишокової, так і противиразкової терапії (стійкий гемостаз у субстраті) виявлено одночасне з клінічною стабілізацією зростання показників похідних андрогенів, в першу чергу, А і АД до 14-ої доби (r=0,57; р=0.01).

На фоні тривалої постстресової депресії усієї гілки андрогеностероїдогенезу встановлено, що при розвитку ГЕВУ у ДПК зниження загальної концентрації 17-КС відбувається лише за рахунок деяких фракцій. З найбільшим ступенем достовірності та кореляційних відношень (r=0,77; р<0.001) відзначено істотне зниження рівнів А і АД при помірному зниженні 4-АД (r=0,34; р=0.02). Особливо характерною для ГЕВУ ДПК виявилася тривалість виявлення низьких А і АД. Отож, при ствердженні їх рівнів нижчими за 5 мкмоль/добу впродовж 10-14 діб ГЕВУ у ДПК в подальшому виявлено у 13 із 14 пацієнтів, що при порівнянні відносного ризику з іншими підгрупами (без ГЕВУ та із ГЕВУ шлунка) становило збільшення його у 6,5 раз (ВР 20,4 проти 3,12; 95% ДІ 17,95-22,13; р=0.01). Період від 7-ої до 14-ої доби ТХ виявився предикторним (кориговане ВШ 7,32; р=0.03) для меж змін фракцій андростероїдів, що можуть прогнозувати або появу ГЕВУ ДПК (92,9% у випадку значного зниження А і АД), або неускладнений перебіг ПТ (84,6% пацієнтів у випадку їх підвищення і нормалізації). Така тривала і значна гіпоандрогенія, що неодмінно супроводжує ГЕВУ у ДПК, призводить до найбільшого серед усієї вибірки пацієнтів зниження розрахункових індексів. Індекси ІА та А/Е були достовірно найнижчими (р<0.001), у порівнянні із контролем, групою без ГЕВУ та групою із ГЕВУ шлунка. Середнє значення ІА серед цих травмованих склало 1,28±0,2 (95% ДІ 1,01-1,44), а для А/Е – 1,41±0,28 (95% ДІ 1,06-1,88). Протилежні результати отримано дослідниками при хронічній виразковій хворобі ДПК, що підтверджує відмінності ланок стероїдогенезу при цих захворюваннях.

У випадку реконвалесценції пацієнта із ГЕВУ спостерігали поступове збільшення виділення фракцій 17-КС після 21-ої доби із значно пізнішою їх повною нормалізацією. В першу чергу з’являлися і наростали продукти початкових ланок синтезу андрогенів – А та АД, що знаменувало розблокування андростероїдогенезу та перехід до анаболічної фази метаболічних реакцій. Багатофакторний регресійний аналіз показав критичне зниження ІА та А/Е незалежними сигніфікантними предикторами ГЕВУ другого періоду ТХ (ВШ 12,72; р=0.008; кориговане ВШ 10,4; р=0.014). Після виконання ROC-аналізу встановлено оптимальні за чутливістю (95,0%) та специфічністю (89,7%) показники ІА кетостероїдів та А/Е, що можуть бути застосовані для прогнозу ГЕВУ ДПК впродовж 7-14-ої доби політравми. Для ІА 17-КС він склав менше 1,6, а для А/Е − менше 2,0 (площа під кривими 0,90 та 0,85; 95% ДІ 0,79-0,96; прогностична цінність тесту 94,5%). Дисперсійний аналіз підтвердив значну частку спільного „впливу” низьких величин А та АД на появу стресових виразкувань ДПК другого періоду ТХ (Fобч.12,73>Fтабл.4,31; загальна частка впливу 58% (для А – 30%, для АД – 28%; p=0.002).

Кореляційний аналіз асоціацій частоти, локалізації патоморфологічного субстрату ШКТ з наявністю характерних типових клінічних синдромів при ПТ показав, що ГЕВУ ДПК чітко корелювали (r>0,60; p<0.05) із групою відтермінованих порожнинних нагнійних ускладнень, сепсисом, спінальною травмою, тривало незагоєними ранами. Аналогічно вивчено кореляції між провідними клінічними синдромами другого періоду ПТ і змінами метаболітів 17-КС. Відновлення А у випадках прихованих ускладнень травми (безсимптомні ГЕВУ) до рівня контрольних показників не наставало, незважаючи на терміни ймовірної нормалізації (14-21-а доби). Знижений і тривалий рівень А був незалежно сигніфікантний як для прогнозу пізніх ГЕВУ, а в комбінації із підвищеним 11-ОЕ − так і для інших типових ускладнень ПТ (коригований пропорційний ризик 12,85; 95% ДІ 10,93-15,88; р=0.02). Отож, при відсутності нормалізації А та одночасному підвищеному рівні 11-ОЕ на 14-21-у доби (період ймовірної анаболічної фази та реконвалесценції), а також у всіх випадках неочікуваної клінічно (неважка ПТ, відсутність шоку, ПОН, очевидних ускладнень) появи ШКК з ГЕВУ слід розглянути питання повторного клінічно-інструментального обстеження з метою пошуку прихованих ускладнень ПТ і виявлення причини пролонгованих катаболічних реакцій.

Вивчення у досліджених групах клінічних проявів ГЕВУ ШКТ, терміну їх виявлення, локалізації та ендоскопічних характеристик субстрату, інтенсивності ШКК, їх тенденції до рецидивів, рівнів шлункового pH, результатів лабораторних обстежень та аналіз патогенетичних аспектів дозволили розділити виявлені ускладнені ерозивно-виразкові процеси на дві клінічні форми − „ранні” та „пізні” кровотечі до травного каналу, що в найбільшій мірі відповідає потребам клінічної практики. Максимальне виявлення симптомів ГЕВУ ШКТ достовірно відповідало 7-10 добам для „ранніх” та 14-21 добам – для „пізніх” ШКК.

На основі проведених кореляційно-регресійного аналізу та ROC-аналізу низки (54 клінічні, інструментальні, біохімічні критерії) потенційних факторів ризику ускладненого перебігу ПТ виділено критичні межі значень факторів із оптимальними точністю, чутливістю, специфічністю. Однак, якщо монофакторний аналіз показав позитивний вплив більшості факторів на появу ШКК, то після коригування у моделі пропорційного ризику незалежними виявилися тільки деякі з них, причому із вагомою різницею для ранніх і пізніх кровотеч (таблиці 1, 2, 3).

*Таблиця 1*

**Індекс прогнозу кровотеч у перші 7-10 діб при ПТ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Незалежний критерій**  | **Вплив на ознаку**, % | **Бал прогнозу** |
| 17-КГС < 70 мкмоль/на 3-7 доби | 22,9 | 3 |
| А < 5 мкмоль/на 3-7 доби | 16,4 | 2 |
| АД < 8 мкмоль/на 3-7 доби | 13,8 | 2 |
| Важкість ПТ > 16 балів ISS | 10,5 | 1 |
| Травма ЦНС < 10 балів Глазго | 9,1 | 1 |
| Необхідність ШВЛ > 24 годин | 7,7 | 1 |
| Шлунковий pH < 3,5 на 2-4 доби | 7,6 | 1 |

 *Таблиця 2*

**Індекс прогнозу кровотеч після 14 доби ПТ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Незалежний критерій**  | **Вплив на ознаку,** % | **Бал прогнозу** |
| 17-КГС > 280 мкмоль/на 10-14 доби | 19,8 | 4 |
| 17-КС < 30 мкмоль/на 10-14 доби | 12,7 | 3 |
| ІД < 0,15 на 10-14 доби | 9,9 | 2 |
| ІА < 1,6 на 10-14 доби | 7,7 | 1 |
| А/Е < 2,0 на 10-14 доби | 6,1 | 1 |
| 11-ОЕ > 17 мкмоль/на 14-21 добу | 5,1 | 1 |

Враховуючи рецидивний характер ранніх ШКК в аналізі виявлено незалежний предикторний характер лише двох критеріїв прогнозу ранніх рецидивів кровотеч.

*Таблиця 3*

**Індекс прогнозу рецидиву ранніх ШКК при ПТ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Незалежний критерій**  | **Вплив на ознаку,** % | **Бал прогнозу** |
| А < 5 мкмоль/на 3-7 доби | 32,5 | 2 |
| 17-КГС < 70 мкмоль/на 3-7доби | 18,6 | 1 |

Алгоритм прогнозування кровотеч (схема 1) полягає у визначенні в першу-другу доби після травми клінічних показників (бал ISS, бал Глазго, часу ШВЛ, рівня рН вмісту шлунка) і на 3-7-у доби метаболітів стероїдів. У випадку виявлення їх критичних значень слід застосувати індекс прогнозу ранніх ШКК (табл. 1). Сума балів понад 2 прогнозує високий ризик появи кровотеч. У випадку виникнення кровотечі ступінь ризику її рецидиву впродовж 48 год. прогнозує індекс рецидиву (табл. 3), згідно якого кількість балів понад 2 вказує на високий ризик відновлення ШКК. У подальшому перебігу ПТ впродовж 10-14-ої діб необхідно визначити екскрецію 17-КГС, 17-КС, 11-ОЕ, обчислити ІД, ІА, А/Е. Сума факторів понад 2 бали (табл. 2) вказує на високий ризик ШКК на 14-21-у доби політравми.

*Схема 1*

**Алгоритм прогнозу ШКК при ПТ на основі показників стероїдогенезу**

**Загальні фактори ризику ГЕВУ травного каналу:**

**ISS>16 балів ШВЛ>24 годин кома Глазго<10 балів рН вмісту шлунка<3,5**

**Специфічні високочутливі предиктори ШКК із ГЕВУ травного каналу:**

**17-КГС та 17-КС**

**Тривало низькі 17-КС**

<30 мкмоль / 10-14 доби

ІД<0,15 / 10-14 доби

ІА<1,6 / 10-14 доби

А/Е<2,0 / 10-14 доби

11-ОЕ>17 мкмоль/добу

**Тривало високі 17-КГС**

>280 мкмоль / 10-14 доби

**Первинно низькі**

**17-КГС і 17-КС**

<70 мкмоль / 3-7 доби

А<5 мкмоль / 3-7 доби

АД<8 мкмоль / 3-7доби

**Високий ризик пізніх ШКК 14-21 доби**

**Високий ризик ранніх ШКК 7-10 доби**

Результати клінічної апробації прогностичних алгоритмів у групі проспективного прогнозування за методикою Вауеs та згідно критеріїв доказово базованої медицини показали високий рівень їх предикторної значимості: поширеність патології у групі прогнозу − 25%, чутливість способу − 100%, специфічність – 88,9%, точність – 91,7%, прогностична цінність позитивного результату − 75%, прогностична цінність негативного результату − 100%.

 Виходячи із результатів аналізу змін метаболітів наднирникових стероїдів при виникненні кровотеч з ГЕВУ, аналізу шлункової секреції (рання гіперацидність) та задовільних результатів прогнозу, розпрацьовано окремі схеми фармакопрофілактики ГЕВУ, а також алгоритми лікувально-діагностичних дій при появі кровотеч у різні періоди ПТ. Ефективність запропонованих схем оцінено в групі диференційованої профілактики. Для цього у двох однорідних підгрупах (по 30 хворих із рівноцінною за важкістю ПТ та істотними відхиленнями гормонів) у різних термінах застосовано дві окремі схеми фармакопрофілактики. Виявлений зв’язок змін у шлунковій секреції (рН<3,5) та виникнення переважно ранніх шлункових ГЕВУ також дав підстави для диференційованого застосування гіпосекреторних препаратів у різних термінах ПТ. У пацієнтів із високим ризиком ранніх ШКК одночасно із адекватною терапією шоку та хірургічним контролем пошкоджень впродовж перших 2-5 діб застосовано наступний профілактичний комплекс: 1) гіпосекреторні лікарські засоби (Н2-блокатори або інгібітори „протонної помпи”) парентерально; 2) антациди перорально чи в назогастральний зонд; 3) прокінетики; 4) раннє ентеральне живлення; 5) засоби стреспротективної та метаболічної дії; 6) ГК у фізіологічних дозах. При виявленні факторів ризику виникнення ШКК із пізніх ГЕВУ разом із корекцією інших ускладнень ТХ застосовано комплекс фармакопрофілактики що включав: 1) гастродуоденоцитопротекторні засоби; 2) коректори стероїдного дисметаболізму (інсулін, анаболіки); 3) лікарські засоби репарантної дії; 4) ентеральне живлення збалансованими гіперкалорійними сумішами. Стверджено, що частота ШКК у групі профілактики була значно меншою (10% проти 28,2%; р=0.009). Ознаки нестабільного гемостазу у гострій виразці ДПК були лише у одному випадку із шести, що відповідає зниженню абсолютного ризику цього критерію у дослідженій групі на 18,2%, а відносного ризику – на 65% (ВШ 0,28; ВР 0,35; р=0.023). Жодна із ШКК, на відміну від основної групи, не була клінічно істотною; не відбулося перфорацій органу. Не виникало необхідності ендоскопічного гемостазу. Загальна смертність у групі профілактики була меншою (11,7%), ніж в основній вибірці травмованих (15,3%; р=0.012) та серед пацієнтів із кровотечами до травного каналу (34,3%; р=0.03). У цій групі також знизилася післяопераційна летальність від 20,7% до 13,8% (р=0.021). Клінічно-економічний аналіз показав, що ефективність диференційованої профілактики ШКК вища, ніж при емпіричному застосуванні лікарських засобів у основній групі. Оптимально низькою виявилася кількість хворих, котрих необхідно профілактувати для отримання одного позитивного результату (ЧХНЛ – 5). Абсолютні додаткові витрати уже в сумі 3,2 у.о./добу на хворого пов’язані зі зменшенням частоти ШКК у 2,5 рази (р=0.012), відсутністю їх рецидивів та необхідності лікувальних ФГДС, зменшенням кількості перелитої крові та її замінників у 27 раз (р=0.029). Найбільш істотним з огляду на ефективність схем виявлено результат профілактики клінічно значимих кровотеч та перфорацій (у 3,9 разів більший ефект застосування 1 у.о.) із абсолютною економією 174,6 у.о. на кожному випадку. Вивчені за Visick віддалені висліди також підтвердили ефективність диференційованої профілактики ГЕВУ у порівнянні з основною групою з огляду на можливу хронізацію гастродуоденальної патології. Застосування схем диференційованої профілактики ШКК дозволило із оптимальним співвідношенням прямих і непрямих витрат контролювати розвиток саме істотних ШКК та їх рецидивів, призвело до зменшення термінів перебування у стаціонарі, зниження загальної та післяопераційної летальності при ПТ.

**ВИСНОВКИ**

 На підставі комплексного клінічного та біохімічного дослідження вирішено актуальне наукове завдання, яке полягало у покращенні результатів лікування потерпілих із ПТ шляхом визначення критеріїв прогнозу, опрацювання показань і методів диференційованої профілактики ГЕВУ травного каналу із урахуванням змін метаболізму стероїдів надниркових залоз.

1. У пацієнтів із ПТ середнього і важкого ступеню розвиваються різновекторні зміни у синтезі наднирникових андрогенів і ГК, що проявляється різними рівнями метаболітів 17-КГС, 17-КС, а також, фракційного складу 17-КС. Вираженість змін є різною у періодах ТХ і проявляється екскреційними зразками як наднирникової недостатності, так і стероїдного дисметаболізму.

2. У ранньому періоді ПТ (3-7 доби) виникнення ГЕВУ шлунка, ускладнених ШКК, має високий ступінь корелятивного зв’язку із низькими первинностимульованими показниками 17-КГС і 17-КС, тоді як при високих рівнях ГК стресове виразкування шлунка у цей час траплялося значно рідше, що вказує на стреспротективну дію ендогенних ГК на травний канал у ранній період ПТ.

3. Гострі ерозії і виразки ДПК, ускладнені кровотечами і перфорацією, що виникли у другому періоді (14-21 доби) важкої ПТ, супроводжувалися тривалими низькими рівнями метаболітів андрогенів і одночасно високим тривалим в цей період рівнем 17-КГС. Аналіз андростероїдогенезу показав високорівневий позитивний зв’язок між виникненням ускладнених ГЕВУ ДПК і тривалим зниженням рівнів А та АД, метаболітів основних наднирникових андрогенів ДГЕА та андростендіону.

4. Зміни індексів ІД, ІА і А/Е, розрахованих за співвідношенням фракцій 17-КС та 17-КГС, стратифіковано як достовірні критерії прогнозу розвитку пізніх кровотеч з ДПК, що дозволило долучити їх до діагностичних алгоритмів політравми. „Клінічно-гормональна дисоціація” у ІІ-ІІІ періодах ТХ або ж непрогнозована поява кровотеч з ГЕВУ травного каналу є віддзеркаленням наявності недіагностованих ускладнень політравми і повинні спонукати до повторного обстеження пацієнта.

5. Застосування в умовах центру політравми запропонованого алгоритму прогнозу із визначенням стероїдного метаболізму показало високі точність, специфічність, чутливість, що дозволило передбачити і попередити виникнення ШКК до травного каналу у 2,5 рази більшій кількості травмованих.

6. Визначення стероїдного дисбалансу та змін шлункової секреції в перебігу ТХ дало підстави застосувати диференційовані схеми профілактики ГЕВУ травного каналу засобами гіпосекреторної або цитопротекторної дії, прекурсорами і стимуляторами наднирникових гормонів з метою корекції стероїдного дисбалансу. Це дозволило вдвічі знизити частоту істотних кровотеч з ГЕВУ, покращило показники летальності, термінів лікування ПТ, клінічної економіки.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

 1. Федоришин Т. М. Критерії прогнозування появи гострих ерозивно-виразкових уражень верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих з поєднаною травмою / Т. М. Федоришин // Науковий вісник Ужгородського університету, сер. Медицина, вип. 14. – 2001. – С. 155–157.

 2. Федоришин Т. М. Клініко-прогностичне значення дисбалансу стероїдних гормонів наднирників у хворих із гострими ерозивно-виразковими ураженнями травного каналу при поєднаній травмі / Т. М. Федоришин // Науковий вісник Ужгородського університету, сер. Медицина, вип. 20. – 2003. – С. 200–202.

3. Федоришин Т. М. Шлунково-кишкові кровотечі з гострих ерозій і виразок при поєднаній травмі: клініко-прогностичні кореляції / Т. М. Федоришин // Acta Medica Leopoliensia. – 2002. – Т.8, №1. – С. 42–44.

4. Федоришин Т. М. Оптимізація профілактики гострих ерозій і виразок шлунково-кишкового тракту у хворих з поєднаною травмою із врахуванням змін шлункової секреції / Т. М. Федоришин, А. Б. Зіменковський // Шпитальна хірургія. – 2001. – №3. – С. 62–64. (Здобувачем обгрунтовано диференційовані підходи до профілактики ГЕВУ на основі ретро- і проспективного аналізу 494 хворих).

5. Федоришин Т. М. Визначення індексу андрогенності для прогнозування ускладнень гострих ерозій і виразок травного каналу у пацієнтів з поєднаною травмою / Т. М. Федоришин, А. Б. Зіменковський // Проблеми військової охорони здоров’я. Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – Київ, 2002. – Вип.11. – С. 463–468. (Здобувачем обстежено 122 пацієнтів, запропоновано метод прогнозу ШКК при ПТ).

6. Федоришин Т. М. Стреспротективна дія глюкокортикоїдів на слизову оболонку шлунка при важкій поєднаній травмі: гіпотеза чи реальність? / Т. М. Федоришин, А. Б. Зіменковський, Б.О. Матвійчук // Шпитальна хірургія. – 2002. – №3. – С. 49–51. (Здобувачем проведено клініко-біохімічне обстеження групи із 96 пацієнтів, статистична обробка результатів, обгрунтування висновків).

 7. Зіменковський А. Б. Клініко-економічні аспекти профілактики гострих ерозій і виразок травного каналу у хворих з поєднаною травмою / А. Б. Зіменковський, Т. М. Федоришин, // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – №4. – С. 46–50. (Здобувачем проведено моніторинг 228 пацієнтів, створена база даних для клініко-економічного аналізу).

8. Деклараційний патент на корисну модель 4159 Україна А61В5/05, А61В5/20. Спосіб прогнозування кровотеч з гострих ерозій і виразок травного каналу при поєднаній травмі / Федоришин Т. М., Зіменковський А. Б., Матвійчук Б. О.; заявник і патентовласник ЛНМУ ім. Данила Галицького. – 2004021096; заявл. 16.02.2004; опубл. 17.01.2005, Бюл. № 1. (Здобувачем проведений патентно-інформаційний пошук, запропоновано і обгрунтовано на клінічному матеріалі спосіб прогнозу як корисної моделі).

9. Метод застосування препарату Квамател для профілактики гострих ерозивно-виразкових уражень шлунка і дванадцятипалої кишки у хворих з поєднаною травмою / Інформаційний лист № 53-2000. – К.: МОЗ України, 2000. – Вип. 3, “Хірургія”. – 2 с. – Укладачі Федоришин Т. М., Зіменковський А. Б. (Здобувачем проведені клінічні і інструментальні обстеження, статистичний аналіз).

10. Метод прогнозування і профілактики гострих ерозивно-виразкових уражень травного тракту у хворих з поєднаною травмою / Інформаційний лист № 89-2001. – К.: МОЗ України, 2001. – Вип. 9, “Хірургія”. – 2 с. – Укладачі Федоришин Т. М., Зіменковський А. Б. (Здобувачем проведені клінічні обстеження, створена система прогностичних коефіцієнтів).

11. Федоришин Т. М. Стандартизація прогнозу кровотеч з гострих виразок травного каналу при поєднаній травмі // Матеріали І всеукраїнської науково-практичної конференції “Актуальні проблеми стандартизації у невідкладній абдомінальній хірургії”. – Збірник матеріалів. – Львів, 2004. – С. 203–204.

12. Федоришин Т. М. Диференційований підхід до стандартів (протоколів) профілактики кровотеч з гострих ерозій і виразок травного каналу при поєднаній травмі // Матеріали І всеукраїнської науково-практичної конференції “Актуальні проблеми стандартизації у невідкладній абдомінальній хірургії”. – Збірник матеріалів. – Львів, 2004. – С. 202–203.

13. Федоришин Т. М., Зіменковський А. Б. Гострі ерозивно-виразкові ураження травного тракту у хворих з важкою поєднаною травмою // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції “Шляхи оптимізації лікування хворих з шлунково-кишковими кровотечами”. – Збірник матеріалів. – Львів, 2000. – С. 94. (Здобувачем проведено ретроспективний аналіз архівного матеріалу клініки).

14. Федоришин Т. М., Зіменковський А. Б. Можливість раннього прогнозування появи гострих ерозивно-виразкових уражень верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих з поєднаною травмою // Матеріали науково-практичної конференції “Актуальні питання множинної і поєднаної травми”. – Збірник матеріалів. – Львів, 2000. – С. 21. (Здобувачем запропонована методика прогностичної оцінки клінічних показників як факторів ризику).

15. Федоришин Т. М., Зіменковський А. Б. Визначення індексу андрогенності для прогнозування ускладнень гострих ерозій і виразок травного каналу у пацієнтів з поєднаною травмою // Матеріали І всеукраїнської науково-практичної конференції “Політравма – сучасна концепція надання медичної допомоги”. – Збірник матеріалів. – Київ, 2002. – С. 114–115. (Здобувачем обстежено112 хворих, проведено біохімічний аналіз, сформульовано висновки).

16. Федоришин Т. М., Зіменковський А. Б. Дисбаланс стероїдних гормонів як прогностичний критерій ускладнених гострих ерозій і виразок травного каналу у пацієнтів з поєднаною травмою // Матеріали XX з’їзду хірургів України. – Тернопіль, 2002. – Т.1. – С. 187–188. (Здобувачем запропонована методика прогностичної оцінки біохімічних показників як факторів ризику).

17. Fedoryshyn T. M. Prognostic value of androgenity index (AI) determination for complicated stress ulcerations of the digestive tract in multiple trauma patients // Materialy 61 Zjazdu Towarzystwa Chirurgow Polskich. Gdansk, 2003. – Т.2. – S. 107.

18. Fedoryshyn T. M., Zimenkovsky A. B. Early predictors of acute ulcerations of the upper gastrointestinal tract in patients with multiple trauma // Przegland lekarski. – 2000. – Т.57, suppl.6. – Р. 81. (Здобувачем виконаний клініко-статистичний аналіз у групі 98 хворих, обгрунтовано висновки).

19. Fedoryshyn T. M., Zimenkovsky A. B. Severity of SIRS as a predictor of complicated acute gastrointestinal ulcerations in patients with multiple trauma // Materialy 60 Zjazdu Towarzystwa Chirurgow Polskich. Warsawa, 2001. – S. 169. (Здобувачем проведено клініко-статистичний аналіз групи 936 пацієнтів).

**АНОТАЦІЯ**

**Федоришин Т.М. Клінічно-прогностичне значення дисбалансу стероїдних гормонів наднирників у хворих на гострі ерозивно-виразкові ураження травного каналу при поєднаній травмі. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, 2008.

Дисертацію присвячено порушенням міжгормональних відносин наднирникової ланки стероїдогенезу при виникненні гострих ерозивно-виразкових уражень (ГЕВУ) травного каналу у пацієнтів з поєднаною травмою (ПТ). В основу роботи покладено результати обстеження та лікування 300 хворих із ПТ, розділених на 6 груп: контрольна, основна, ретроспективна, прогнозування, диференційованої профілактики, віддаленого спостереження. Виявлено стадійні зміни метаболітів наднирникових андрогенів та глюкокортикоїдів, залежно від характеру і ступеня важкості ПТ та розвитку ГЕВУ. Встановлено, що наднирниковий стероїдогенез у потерпілих з ГЕВУ характеризується дисбалансом глюкокортикоїдної та андрогенної ланок і проявляється у вигляді двох екскреційних варіантів: раннім гіпокортизолгенезом (для процесів шлунка) або тривалим гіпоандрогеногенезом (для уражень дванадцятипалої кишки). Розпрацьовано алгоритми прогнозу ранніх або пізніх ГЕВУ, істотних та рецидивних кровотеч, перфораційна основі динаміки якісного складу 17-КС та індексів андрогенності та дискортицизму. Запропоновано і апробовано схеми диференційованої профілактики та діагностично-лікувальних дій при кровотечах з ГЕВУ при ПТ, виконано їх клінічно-економічний аналіз.

Ключові слова: поєднана травма, травний канал, гострі ерозивно-виразкові ураження, шлунково-кишкові кровотечі, стероїдні гормони, надниркові залози, прогноз, профілактика.

**АННОТАЦИЯ**

**Федоришин Т.М. Клинико-прогностическое значение дисбаланса стероидных гормонов надпочечников у больных с острыми эрозивно-язвенными поражениями пищеварительного канала при сочетанной травме. – Рукопись.**

 Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, 2008.

Диссертация посвящена изучению гормональных отношений надпочечникового звена стероидогенеза при возникновении острых эрозивно-язвенных поражений (ОЭЯП) пищеварительного канала у пациентов из сочетанной травмой (СТ).

В основу работы положены результаты обследования и лечения (рандомизированное, проспективное, одноцентровое исследование) 300 больных с СТ, пребывавших на лечении в центре политравмы многопрофильной больницы скорой медицинской помощи г.Львов с 1999 по 2005 гг. Пациенты разделены на 6 групп: контрольную, основную, ретроспективного анализа, прогнозирования, дифференцированной профилактики и отдаленного наблюдения. Выявлены характерные постадийные изменения метаболитов глюкокортикоидов – 17-кетогенных стероидов (17-КГС) и надпочечниковых андрогенов – 17-кетостероидов (17-КС), а также их фракций (андростерона (А), андростандиона (АД), андростендиона (4-АД), этиохоланолона (Э), 11-оксиандростерона (11-ОА), 11-оксиэтиохоланолона (11-ОЭ), 11-кетоэтиохоланолона (11-КЕ)) в зависимости от характера и тяжести СТ, периода травматической болезни и соответственные им корреляции с развитием ОЭЯП пищеварительного канала.

Установлено, что надпочечный стероидогенез у потерпевших с осложнёнными ОЭЯП характеризуется дисбалансом глюкокортикоидного и андрогенного звеньев и проявляется в виде двух разных экскреционных вариантов – ранним гипокортизолгенезом (для множественных эрозивных процессов желудка) или же протрагированным гипоандрогеногенезом (для солитарных язв двенадцатиперстной кишки). В раннем периоде СТ (3-7 сутки) возникновение ОЭЯП желудка, осложнённых желудочно-кишечными кровотечениями (ЖКК), имеет высокую степень корреляционной связи с низкими первичностимулированными показателями 17-КГС и 17-КС, тогда как при высоких начальных уровнях глюкокортикоидов (ГК) стрессовые изъязвления желудка случались значительно реже, что указывает на стресспротективное действие эндогенных ГК на пищеварительный канал в ранний период СТ. Острые эрозии и язвы двенадцатиперстной кишки, осложненные ЖКК и перфорацией, возникшие во втором периоде (14-21 сутки) тяжелой СТ, сопровождались длительными низкими уровнями метаболитов андрогенов и одновременно высоким уровнем 17-КГС.

Подтверждена возможность прогноза клинически значимых ЖКК и перфораций ОЭЯП определением качественного состава 17-КС (уровней А и АД, отношения А/Э) и индекса андрогенности стероидов. Фракционный анализ андростероидогенеза показал значительную корреляционную связь осложнённых ОЭЯП двенадцатиперстной кишки и длительного снижения уровней А и АД, метаболитов основных надпочечниковых андрогенов. Изменения индексов ИД, ИА и А/Э, рассчитаных по соотношению фракций 17-КС и 17-КГС, стратифицированы как достоверные критерии прогноза розвития поздних кровотечений из двенадцатиперстной кишки.

Разработаны алгоритмы дифференцированого прогноза ранних или поздних ОЭЯП по динамике изменений надпочечникового стероидогенеза. Установлено, что „клинико-гормональная диссоциация” во ІІ-ІІІ периодах травматической болезни или непрогнозированное появление кровотечений из ОЭЯП пищеварительного канала подтверждает наличие недиагностированных осложнений политравмы и должны обуславливать повторное обследование пациента.

Доведена прогностическая значимость полученных в результате множественного регрессионного анализа клинических и лабораторных критериев в группе проспективного прогнозирования. Применение в условиях центра политравмы предложенного алгоритма прогноза с оценкой стероидного метаболизма показало высокие точность, специфичность и чувствительность, что позволило предвидеть и предупредить кровотечения в 2,5 раза большему количеству травмированных. На основании системы прогностических коэффициентов разработаны методы дифференцированной профилактики и диагностически-лечебная тактика при ЖКК из ОЭЯП пищеварительного тракта при политравме.

Предложено использование комплексных разновременных профилактических схем с позиции коррекции стероидного дисбаланса при СТ. У пациентов с высоким риском ранних ЖКК одновременно с адекватной терапией шока и хирургическим контролем повреждений в первые 2-5 суток применен следующий профилактический комплекс: 1) гипосекреторные лекарственные средства (Н2-блокаторы или ингибиторы „протонного насоса”) парэнтерально; 2) антациды перорально или в назогастральный зонд; 3) прокинетики; 4) раннее энтеральное питание; 5) средства стресспротективного и метаболического действия; 6) глюкокортикоиды в физиологической дозировке. При выявлении факторов риска ЖКК из поздних ОЭЯП пищеварительного тракта вместе с коррекцией других осложнений травматической болезни применен комплекс фармакопрофилактики: 1) гастродуоденоцитопротекторные средства; 2) корректоры стероидного дисметаболизма (инсулин, анаболики); 3) лекарственные средства репарантного действия; 4) энтеральное питание сбалансированными гиперкалорийными смесями.

Эффективность и целесообразность профилактики различными фармакотерапевтическими протоколами обоснованы анализом клинико-экономических индикаторов в группах больных: снижением общей и послеоперационной летальности, уменьшением абсолютного числа ОЭЯП, отсутствием значимых желудочно-кишечных кровотечений, их рецидивов и перфораций пищеварительного канала, укорочением среднего койкодня, уменьшением прямых и опосредованных экономических затрат при СТ, большей частотой отличных и хороших отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: сочетанная травма, пищеварительный канал, острые эрозивно-язвенные поражения, желудочно-кишечные кровотечения, стероидные гормоны, надпочечные железы, прогноз, профилактика.

**SUMMARY**

**Fedoryshyn T.M. Clinical and prognostic evaluation of adrenal steroid hormones disbalance in multiple trauma patients with acute erosive-ulcerative lesions of digestive tract. – Manuscript.**

Thesis for a medical science candidate academic degree by speciality 14.01.03 – surgery. Lviv National Medical University by Danylo Halytsky, Lviv, 2008.

 Dissertation is dedicated to adrenal steroid hormones relationships in multiple trauma (MT) patients with acute erosive-ulcerative lesions (AEUL) of digestive tract. The results of investigation and management of 300 patients were assumed with six group distribution (control, main, retrospective, prospective prognosis, differential prophylaxis and long term follow-up). The staged changes of urine metabolites of adrenal steroid hormones that well correlated with MT severity and AEUL form/localization were revealed. Adrenal androgens and glucocorticoides disbalance among patients with AEUL was found out in two principal excretion patterns: 1) early arising hypocortisolgenesis (for multiple stomach lesions); or 2) long lasting hypoandrogenogenesis (for solitary duodenum ulcers). The prognostic algorithms for AEUL and significant gastrointestinal bleedings were created on the base of adrenal androgens components dynamic monitoring. The different prophylactic protocols were applied and endoscopically evaluated with better end-point results. The improvement of clinical economic indicators in group of differential prophylaxis was revealed.

Key words: multiple trauma, digestive tract, acute erosive-ulcerative lesions, gastrointestinal hemorrhage, steroid hormones, adrenal glands, prognosis, prophylaxis.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>