



УКРАЇНА

(19) UA (11) 4159 (13) U

(51) 7 A61B5/05, A61B5/20, G01N21/27

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ КРОВОТЕЧ З ГОСТРИХ ЕРОЗІЙ І ВИРАЗОК ТРАВНОГО КАНАЛУ ПРИ ПОЄДНАНІЙ ТРАВМІ

1

2

(21) 2004021096

(22) 16.02.2004

(24) 17.01.2005

(46) 17.01.2005, Бюл. № 1, 2005 р.

(72) Федоришин Тарас Михайлович, Зіменковський Андрій Борисович, Матвійчук Богдан Олегович

(73) ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

(57) Спосіб прогнозування шлунково-кишкових кровотеч з гострих ерозій і виразок травного каналу при поєднаній травмі, який полягає у дослідженні біохімічних показників організму, який відрізняється тим, що досліджують метаболіти надниркових гормонів, зокрема глюкокортикоїдів і андрогенів у добовій сечі хворих.

Корисна модель стосується медицини, зокрема хірургії пошкоджень, і може бути використана для прогнозу появи шлунково-кишкових кровотеч з гострих ерозій і виразок у хворих із поєднаною травмою тіла, виділення групи пацієнтів підвищеного ризику, диференційованого застосування лікувально-профілактичних схем.

Частота гострих ерозивно-виразкових уражень травного каналу у пацієнтів з поєднаною травмою сягає за даними мета-аналізів 80-90% [1]. Виникнення шлунково-кишкових кровотеч ускладнює перебіг травми лише у кожного п'ятого хворого, але летальність і економічні витрати у цієї групи виростають у декілька раз. Доведено, що ефективність і доцільність профілактичних заходів є найвищими при їх ранньому застосуванні лише у групах високого ризику.

Існують декілька способів прогнозу появи шлунково-кишкових кровотеч з гострих ерозивно-виразкових уражень травного каналу при травмі. Більша частина з них ґрунтується на багатокритеріальних схемах, що включають в себе згруповані і відповідним чином поградузовані фактори ризику. Наприклад, вік, стать, важкість травми або стану хворого, оцінені за шкалами ISS, APACHE II або SAPS [2]. Прогностичну цінність мають відомі способи виміру кислотно-лужної рівноваги (pH і тонометрія) безпосередньо у слизовій оболонці шлунка. Інша група методів ґрунтується на візуальній оцінці можливого джерела кровотечі шляхом фіброгастродуоденоскопії, під час якої виділяються ендоскопічні предиктори шлунково-кишкових кровотеч.

Однак, суттєвим недоліком існуючих способів

прогнозу є використання фізіологічних показників (артеріальний тиск, пульс, частота дихань, глибина мозкової коми, погодинний діурез), величина яких швидко змінюється під впливом інтенсивної терапії і, відповідно, страждає достовірність прогнозу. Використання інструментальних методів (фіброгастродуоденоскопія, внутрішньостінкова рН-метрія, вимір локального кровообігу шлунка) діагностики і прогнозу кровотеч з гострих ерозій і виразок є дорогим, при цьому відсутня уніфікація результатів та безпека їх проведення у важкому стані пацієнта.

Найбільш близьким способом прогнозування кровотеч з гострих ерозивно-виразкових уражень травного каналу до запропонованого є спосіб [3], який полягає у оцінці змін низки біохімічних показників: рівень сечовини, білірубину, лактату, порушення перекисно-відновної рівноваги, згортальної функції крові.

Проте, виявлені у ньому відхилення стандартних лабораторних показників у випадках поєднаної травми є лише загальними характеристиками перебігу травматичної хвороби і, в кращому випадку, лише відображають ступінь поліорганної недостатності. Крім того визначення деяких критеріїв (рівень газів крові, кислотно-лужної рівноваги) пов'язане із значними економічними витратами на обладнання, можливістю довільного трактування отриманих показників.

В основу корисної моделі поставлене завдання, виробити диференційовані критерії прогнозу виникнення шлунково-кишкових кровотеч, спричинених гострими ерозивно-виразковими процесами травного каналу, зробити спосіб прогнозу більш

(13) U

(11) 4159

(19) UA

ефективним, точним та маловитратним

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі прогнозування шлунково-кишкових кровотеч з гострих ерозій і виразок травного каналу при поєднаній травми, який полягає у дослідженні біохімічних показників організму, згідно з корисною моделлю, досліджують метаболіти наднирникових гормонів (глюкокортикоїдів і андрогенів) у добовій сечі хворих

Наднирникові гормони чітко відображають посттравматичну стресову реактивність організму їх визначають налагодженими, стандартними, недорогими методами. На основі визначення змін об'єктивних біохімічних показників (добова екскреція із сечею метаболітів наднирникових стероїдів - глюкокортикоїдів та андрогенів) дозволяє виробити диференційовані критерії прогнозу виникнення шлунково-кишкових кровотеч, спричинених гострими ерозивно-виразковими процесами травного каналу при поєднаній травми

Спосіб здійснюють таким чином

Для прогнозування появи шлунково-кишкових кровотеч травного каналу при поєднаній травми визначають добову екскрецію із сечею метаболітів наднирникових андрогенів (17-кетостероїдів (17-КС)) і глюкокортикоїдів (17-кетогенних стероїдів (17-КГС)) Забір матеріалу (добову сечу) та дослідження міжгормональних співвідношень проводять на третю, сьому і десятю доби після отримання травми

1 Проводять оцінку екскреції метаболітів андрогенів шляхом визначення сумарних 17-КС у добовій сечі пацієнтів Проводять кислотний гідроліз, екстракцію органічним (діетиловим ефіром) розчинником, очищують від пігментів, випарюють та проводять кількісний розрахунок за допомогою кольорової реакції з метадинитробензолом в лужному середовищі за методом Zimmetman Концентрацію 17-КС вираховують при порівнянні із стандартним розчином андростерону або дегідроепіандростерону

2 Проводять оцінку екскреції метаболітів глюкокортикоїдів (17-КГС) у добовій сечі Визначення проводять за методом Norumberski в модифікації Кулачківського-Мар'єнка Метод ґрунтується на окисленні кортикостероїдів вісмутатом натрію, при чому відщеплюється вуглеводневий радикал біля 17 атома вуглецю циклопентанопергідрофенантрена і з стероїдного ядра утворюється відповідний 17-кетостероїд Кількість останнього визначається реакцією за Zimmetman За різницею 17-КС до і після окислення вісмутатом натрію визначається кількість метаболітів глюкокортикоїдів (17-КГС), що виділилася за добу

Для проведення оцінки екскреції метаболітів андрогенів із добової кількості виділеної пацієнтом сечі відмірювали 20 мл, переносили у конічну колбу на 100 мл, додавали 6 мл концентрованої НСІ і 0,4 мл розчину формаліну, ставили на киплячу водяну баню для гідролізу на 10 хв Після охолодження у холодній воді (у кристалізаторі) вміст колби переносили у ділильну ліжку Колбу споліскували 20 мл ефіру, який теж виливали у ділильну ліжку із сечею Екстракцію ефіром гормонів сечі проводили шляхом активного перемішування суміші впродовж 3 хв Після розша-

рування суміші нижній її шар (сечу) випускали, а ефірну витяжку промивали один раз водою і двічі 10 мл тринормального розчину NaOH Далі ефір випаровували на водяній бані при 40°C під витяжною вентиляцією Із сухим залишком проводили кольорову реакцію за Zimmetman Для цього до пробірки із сухим залишком гормонів додавали 1 мл 96% етанолу, 1 мл 2% спиртового свіжоприготовленого розчину метадинитробензолу і 1 мл тринормального водного розчину KOH, енергійно перемішували, ставили у термостат при температурі 25°C на 45 хв у темне місце Після утворення двох шарів різного кольору верхній коричневий (водно-спиртовий) видаляли, а нижній фіолетовий шар суміші колориметрували на фотоелектроколориметрі в кюветках з довжиною оптичного шляху 0,5 см при довжині хвилі 530 нм Одночасно для контролю колориметрували використані реактиви (1 мл 96% етанолу, 1 мл 2% спиртового свіжоприготовленого розчину метадинитробензолу і 1 мл тринормального водного розчину KOH) Розрахунок проводили за калібрувальним графіком для побудови якого необхідно у ряд пробірок внести стандартні розчини андростерону в кількості від 0,5 до 1,5 мл (0,05 мг, 0,075 мг, 0,1 мг, 0,125 мг, 0,15 мг) Для обчислення екскреції 17-КС за добу отриману величину згідно правил пропорції ділили на 20 і множили на добовий діурез в мл Величина добової екскреції 17-КС у контрольній групі (здорові особи) - 12 мг/добу для чоловіків, 10 мг/добу для жінок

Для проведення оцінки екскреції метаболітів глюкокортикоїдів в конічну колбу вносили 8 мл сечі, взятої із добової її кількості, додавали 8 мл льодяної оцтової кислоти і 2 г вісмутату натрію, закривали дерев'яною пробкою, загортали у чорний папір і струшували на апараті впродовж 30 хв Вміст колби переносили у пробірку, яку центрифугували 5 хв при швидкості 1500 об/хв Центрифугат у кількості 10 мл вносили у конічну колбу, додавали 0,5 мл 30% розчину метабісульфату натрію ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ), 10 мл дистильованої води, 3 мл концентрованої НСІ та 0,4 мл 20% розчину формаліну і витримували на водяній бані при температурі 100°C впродовж 10 хв Після охолодження вміст колби переносили у ділильну ліжку об'ємом 100 мл Наступні етапи аналогічні для визначення 17-КС (кольорова реакція за Zimmetman, фотоелектроколориметрія) Від отриманих показників 17-КС після окислення вісмутатом натрію віднімали показники неокислених 17-КС і ця різниця відповідає величині 17-КГС, що виділяються із сечею Величина добової екскреції 17-КГС у контрольній групі (здорові особи) - 15 мг/добу

Для експериментального дослідження було набрано контрольну (20 чол), основну (122 чол) і групу проспективного прогнозування (60 чол)

Бази даних і статистичне опрацювання результатів досліджень виконували за допомогою пакету прикладних комп'ютерних програм для аналізу вислідів медико-біологічних і епідеміологічних досліджень STATISTICA v 5.1 (StatSoft Inc, USA) Оцінку впливу всієї сукупності метаболітів (а також їх окремих груп) на величину результативних ознак (кровотеча) проводили шля-

хом мультифакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) із визначенням і порівнянням частки впливу кожного фактору або їх комбінацій. Прогностичну значимість виявлених факторів оцінили згідно вирахованої частки впливу не менше ніж 75%. Згідно результатів багатфакторного дисперсійного аналізу найбільшу частку впливу на результативну ознаку (виникнення кровотеч) виявлено для наступних показників

а) для "раних" (7-10 доба) кровотеч з локалізацією в шлунку - рівні 17-КГС нижчі за 20 мг/добу, виявлені на третю і сьому доби після отримання поєднаної травми,

б) для "пізніх" (14-21 доба) кровотеч з джерелом у дванадцятипалій кишці - характерний тривалий (понад 10 діб) рівень 17-КС нижчий за 8 мг/добу при паралельному рівневі 17-КГС більшому ніж 80 мг/добу

У проспективній групі травмованих проведена оцінка точності, специфічності і чутливості способу прогнозу

В таблиці подані результати клінічної апробації прогнозу шлунково-кишкових кровотеч при поєднаній травми

Реальний результат, хв	Прогноз	
	Буде ШКК	Не буде ШКК
Наявна ШКК 15	15	0
Відсутня ШКК 45	5	40

Точність способу (прав прогноз/реально) -  $15+40/15+45=91,7\%$

Чутливість способу -  $15/15=100\%$

Специфічність способу -  $40/45=88,9\%$

Висновки

1 Прогнозування виникнення шлунково-кишкових кровотеч з гострих ерозивно-виразкових уражень при поєднаній травми шляхом визначення співвідношень метаболітів надниркового стероїдогенезу є чутливим, специфічним методом, що базується на об'єктивних показниках

2 Виникнення "раних" кровотеч (як правило шлункової локалізації) у перші 7-10 діб після травми можна очікувати у випадку виявлення на третю-сьому доби низького рівня 17-КГС (нижче 20 мг на добу). Це вказує на швидке виснаження надниркового стреспротективного резерву внаслідок важкої поєднаної травми

3 У випадку тривалого пригнічення синтезу надниркових андрогенів, що проявляється гіпоандрогенією (17-КС менше 8 мг на добу, впродовж 10 і більше діб) і паралельно високого фону 17-КГС (понад 80 мг на добу) можна прогнозувати появу "пізніх" кровотеч із стресових виразок, переважно, дуоденальної локалізації

4 Прогнозування визначає диференційований підхід до встановлення груп ризику при поєднаній травми і передбачає застосування різних профілактичних схем

Запропоноване визначення міжгормональних відношень відображає не тільки ступінь важкості поєднаної травми (що можна опосередковано оцінити за сукупністю анатомічних пошкоджень), але і реактивність організму, його адаптаційні можливості (резерв наднирників). Спосіб дає можливість диференційованого прогнозу "раних"

(рання гіпокортизолеми) і "пізніх" (тривала гіпоандрогенія) шлунково-кишкових кровотеч з гострих ерозивно-виразкових уражень травного каналу. Прогнозування за змінами співвідношення метаболітів гормонів наднирників, що відображають стресовий (посттравматичний) стероїдогенез, є доцільнішим з огляду на чіткий специфічний зв'язок цих змін із важкістю травми і розвитком її ускладнень

Приклад 1. Пацієнт Б, 46 років, поміщений в реанімаційне відділення після дорожньо-транспортного випадку (збитий автомобілем) з діагнозом Струс головного мозку. Закритий злам 4, 5, 6 ребер зліва. Напружений пневмоторакс зліва. Травматичний розрив селезінки. Черевна кровотеча. Закритий злам лівого стегна. Геморагічний і травматичний шок II ступеню. В анамнезі даних за хронічну виразкову хворобу не виявлено. Проведено ургентні оперативні втручання - спленектомія, дренування плевральної порожнини зліва, скелетний витяг стегна. Загальна крововтрата склала 1,5 л крові. Після виведення пацієнта із шоків стану на 6-у добу після травми з'явилися ознаки шлункової кровотечі: блювання чорним вмістом "кавовою гущею", мелена, артеріальна гіпотонія (90/60 мм рт.ст.), падіння рівня гемоглобіну від 84 г/л до 60 г/л. Після промивання шлунка і ургентної гастроскопії виявлено множинні ерозії різного розміру (2-5 мм) кардіального і фундального відділів шлунка із слідами перенесеної кровотечі. Застосовані консервативні заходи (гемостатики, блокування секреції шлунка, цитопротектори, переливання еритромаси і плазми) дали стійкий ефект, рецидиву кровотечі не було. При контрольному ендоскопічному обстеженні через 5 діб виявлені поодинокі ерозії на стадії епітелізації. Виздоровлення і виписки із стаціонару через 2 міс. При обстеженні екскреції надниркових гормонів виявлено ознаки надниркової недостатності (гіпокортизолеми).

3-тя доба 17-КГС - 18,3 мг/добу, 17-КС - 10,3 мг/добу,

7-ма доба 17-КГС - 15,2 мг/добу, 17-КС - 9,2 мг/добу,

10-та доба 17-КГС - 14,3 мг/добу, 17-КС - 8,0 мг/добу

Приклад 2. Пацієнт Х, 49 років, госпіталізований в відділення поєднаної травми після падіння з висоти з діагнозом Закрита хребтно-спинномозкова травма з переломом Т10-Т11. Нижня параплегія. Множинні двобічні злами ребер з флотацією ділянки грудної клітки справа. Правобічний пневмоторакс. Відкритий злам кісток правого передпліччя. Ургентне проведення дренування плевральної порожнини, хірургічна обробка рани передпліччя, іммобілізація кінцівки. В подальшому хворому фіксовано флотуючий сегмент грудної клітки, виконано корпоротомію грудних хребців. Перебіг травматичної хвороби ускладнився виникненням трофічних розладів шкіри поперекової ділянки, обширними відлежками і флегмоною м'яких тканин попереку, висхідним пієлонефритом. При наростанні інтоксикації на 20-ту добу після травми виникли симптоми шлунково-кишкової кровотечі: мелена, падіння артеріального тиску і рівня гемоглобіну. При ургентній гастродуо-

деносконії виявлено плоску гостру виразку задньої стінки дванадцятипалої кишки, розміром 8 мм, з ознаками нестабільного гемостазу (тромбована судина по краю виразки). Проведена діатермокоагуляція країв виразки була успішною. Хворий помер на 25-у добу після травми. При гістологічному дослідженні виразкового субстрату даних за хронічні запальні зміни в кишці не знайдено. У шлунку джерела кровотечі не було. При обстеженні екскреції наднирникових гормонів виявлено ознаки тривалої гіпоандрогенії на фоні гіперкортизолемії.

3-тя доба 17-КТС - 93,3 мг/добу, 17-КС - 7,8 мг/добу,

7-ма доба 17-КТС - 98,9 мг/добу, 17-КС - 6,5 мг/добу,

10-та доба 17-КТС - 112,1 мг/добу, 17-КС - 5,4 мг/добу

Джерела інформації

1 Cook D J, Fuller H D, Guyatt G H Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients // New Engl J Med - 1994 - Vol 330 - P 377-381

2 Simons R K, Hoyt D B, Winchell R J A risk analysis of stress ulceration after trauma // J Trauma - 1995 - Vol 39 - P 289-294

3 Брюсов П Г, Курыгин А А, Осипов И С Возможности прогнозирования возникновения острых гастродуоденальных язв у больных после операции на органах брюшной полости // Росс журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол - 1994 - Т 3, №1 - С 59-62