



## ЗНАЧЕНИЕ pH И ТКАНЕВОЙ ГИПОКСИИ В ФОРМИРОВАНИИ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Сорокина Е. А.<sup>1</sup>, Фокин А. А.<sup>2</sup>, Ахмедов В. А.<sup>3</sup>, Сафечук В. В.<sup>1</sup>, Копейкин С. А.<sup>1</sup>, Трубина Т. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница»

<sup>2</sup>ГОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Минсоцразвития России

<sup>3</sup>ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минсоцразвития России

Ахмедов Вадим Адильевич  
E mail: v\_akhmedov@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

Для оценки pH желудочного содержимого и состояния слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, по данным фиброгастродуоденоскопии, обследовано 40 больных, которым назначались ингибиторы протонной помпы в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Установлено, что кислотно-пептическая агрессия и тканевая гипоксия являются важными факторами для формирования деструктивных изменений слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у кардиохирургических больных. Выявлены различия в антисекреторной активности ингибиторов протонной помпы для внутривенного введения, в связи с чем для их эффективности целесообразно использование аналогового pH-теста в условиях отделения интенсивной терапии. Отмечены преимущества антисекреторного действия оригинального омепразола для внутривенного применения над генерическим: стабильность pH внутрижелудочного содержимого более 4,0 – 100%, более 6,0 – 86% времени для оригинального препарата и соответственно 84% и 27% для генерического. Показано, что использование кардиотонических средств и протезирование сердечных клапанов являются дополнительными факторами риска деструкции слизистой гастродуоденальной зоны, не зависящими от кислотной агрессии.

**Ключевые слова:** pH желудочного содержимого, стресс-зависимое поражение слизистой оболочки, операция на сердце, искусственное кровообращение.

### SUMMARY

The estimation of gastric contents pH and gastroduodenal zone mucous membrane condition based on the fibrogastroduodenoscopy data of 40 patients who were examined and received proton pump inhibitors in the postoperative period after heart surgical intervention. It was estimated, that acidic peptic aggression and tissue hypoxia are important factors for occurrence of destructive gastroduodenal membrane changes in heart surgery patients. The differences of antisecretory activity of proton pump inhibitors are revealed, so it was useful to use analogous pH-test using in the intensive care unit. The preferences of original omeprazole for intravenous use with its antisecretory effect were marked in comparison with generic omeprazole: the stability of gastric contents pH more than 4,0 was in 100%, more than 6,0 was in 86% of the time for original drug and in 84% and in 27% for generic drug respectively. It is also demonstrated, that cardiotonic drugs using and prosthesis of cardiac valves are additional risk factors of gastroduodenal membrane destruction, independent of acidic aggression.

**Keywords:** gastric contents pH, stress-related mucosal damage, cardiac intervention, cardiopulmonary bypass.



Согласно данным исследований, после операций на сердце и магистральных сосудах с применением искусственного кровообращения в 0,4% — 6,6% случаев развиваются гастродуоденальные кровотечения и перфорации, летальность от которых составляет от 25% до 40–80% [6], что определяет их важное прогностическое значение для данной категории больных. Развитие желудочно-кишечных кровотечений ограничивает возможности патогенетической терапии ишемической болезни сердца и оперированных пороков сердца с использованием антикоагулянтов и антиагрегантов, повышает вероятность тромбоза искусственных клапанов сердца в послеоперационном периоде [1].

Вышеназванное осложнение является финальной стадией процесса, который включает повреждение и деструкцию слизистой оболочки гастродуоденальной зоны различной степени выраженности (кровоизлияния, эрозии, язвы), развивающиеся после операции или при других критических состояниях, и носит название «стресс-зависимое поражение слизистой оболочки» [8], что отражает специфику патогенеза и важную роль операционного (или какого-либо иного) стресса в развитии повреждения. Патофизиология стресс-зависимого повреждения слизистой гастродуоденальной зоны комплексная, и основными факторами, ответственными за развитие эрозий и язв, считаются снижение кровотока, ишемия слизистой оболочки, гипоперфузия, реперфузионное повреждение и эндотоксемия при разрешающем участии кислотно-пептического фактора [9].

Ишемия слизистой гастродуоденальной зоны у больных в послеоперационном периоде сердечно-сосудистых вмешательств в той или иной степени присутствует всегда. Это объясняет, почему частота развития стресс-зависимого повреждения с формированием эрозий и язв при критических состояниях намного больше, чем частота гастродуоденальных кровотечений, и составляет 75–100% [7], т. е. у большинства больных оно является бессимптомным и часто не диагностируемым. Выраженность системной гипоксии определяется, прежде всего, функциональным состоянием органов и систем (кровообращения, дыхания, системы крови) и усугубляется при наличии заболеваний, при которых эти системы поражаются (распространенный атеросклероз, ангиопатии при сахарном диабете, гипертонической болезни, васкулиты, анемии различного генеза, состояния гиперкоагуляции). Дополнительными патогенными факторами являются стресс с увеличением уровня эндогенных катехоламинов и глюкокортикоидов, введение адреномиметиков и глюкокортикоидов извне, искусственное кровообращение, искусственная вентиляция легких. Гипоксия тканей слизистой гастродуоденальной зоны является конечным звеном всех патогенетических влияний, вызывая тканевую ацидоз, процессы перекисного окисления липидов с деструкцией слизистой оболочки и формированием эрозий и язв.

Возможность влияния *H. pylori* и НПВП, очевидно, должна учитываться при формировании групп риска желудочно-кишечных кровотечений в послеоперационном периоде. При подготовке к обширным плановым хирургическим вмешательствам следует рассматривать возможность эрадикации *H. pylori* у больных, страдающих язвенной болезнью, а также хроническим гастритом (и /или дуоденитом) с наличием эрозий.

Как уже отмечено выше, разрешающим фактором формирования стрессового повреждения гастродуоденальной зоны является кислотно-пептическая активность желудочного сока. Имеются данные, что увеличение времени искусственного кровообращения ассоциировано со снижением рН и нарастанием ацидоза слизистой оболочки желудка, а, следовательно, риском ее повреждения [5].

Согласно имеющимся данным, формирование эрозий и язв гастродуоденальной зоны в периоперационном периоде подчиняется трем основным правилам [3, 8], сформулированным с учетом данных суточной рН-метрии и эндоскопического исследования верхнего отдела желудочно-кишечного тракта:

1. Слизистая желудка при отсутствии влияния гипоксии устойчива к низким значениям рН (менее 4,0). Ее повреждение (за исключением симптоматических язв при различных заболеваниях) может вызвать исключительно внешняя агрессия: *Helicobacter pylori*, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), химический ожог.
2. Ишемизированная слизистая гастродуоденальной зоны «переваривается» желудочным соком при значениях внутрижелудочного рН 4,0 и менее. При этом каких-либо дополнительных условий для этого процесса не требуется.
3. В случае наличия язвы, осложненной кровотечением, для кислотно-переваривания тромба достаточно рН ниже 6,0.

Эти правила, по сути, являются основным патогенетическим обоснованием для применения медикаментозной кислотной супрессии с целью профилактики возникновения и рецидива кровотечения.

Сравнительный анализ эффективности антагонистов рецепторов гистамина H<sub>2</sub> и ингибиторов протонной помпы показал, что препараты обеих групп при внутривенном введении способны увеличивать рН в желудке более 4,0, но только ингибиторы протонной помпы — более 6,0, что имеет важное значение для эффективной профилактики рецидивов кровотечений из эрозий и язв после проведенного гемостаза [8]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что ингибиторы протонной помпы при продленном назначении внутривенно, а по данным отдельных исследователей,

и перорально, обеспечивают более предсказуемый и устойчивый контроль pH желудка, чем препараты других групп, к ним не развивается толерантность, они не вызывают серьезных побочных эффектов [2].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 40 больных (31 мужчина и 9 женщин) в возрасте  $55,80 \pm 10,88$  лет ( $M \pm \sigma$ ), которым были выполнены операции на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Критерием включения являлось выявление на этапе подготовки к операции на сердце эрозий/или язв гастродуоденальной зоны при эндоскопическом исследовании верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, при этом все больные были обследованы на *Helicobacter pylori* методом биопсии слизистой тела и антрального отдела желудка (уреазный тест, дополненного морфологическим исследованием с окраской по Романовскому-Гимзе). После проведения медикаментозной терапии, включающей омепразол 20 мг 2 раза в сутки, а также при выявлении в слизистой оболочке *H. pylori* эрадикационную терапию первой линии (амоксциллин 500 мг 4 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, омепразол 20 мг 2 раза в сутки), проводилось повторное эндоскопическое исследование через 2–4 недели. Обязательным условием являлась полная эпителизация эрозий и язв гастродуоденальной зоны при контрольной фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) до операции на сердце.

Начиная со дня операции, в течение 5 дней больные получали омепразол внутривенно 40 мг 2 раза в сутки, затем омепразол внутрь 20 мг 2 раза в день. При этом больные были разделены на 2 группы: группа 1 ( $n = 30$ ): назначался оригинальный омепразол внутривенно, затем генерический омепразол внутрь; группа 2 ( $n = 10$ ): назначался генерический омепразол внутривенно, затем генерический омепразол внутрь.

Настоящий дизайн был сформирован с учетом проведенных нами ранее исследований, согласно которым использование схемы, аналогичной той, которая применялась в группе № 1, однако с внутривенным применением омепразола 40 мг в сутки, позволило добиться клинической эффективности в отношении отсутствия гастродуоденальных кровотечений у кардиохирургических больных, близкой к 100% [1]. Использование генерического омепразола в случае его эффективности позволило бы уменьшить стоимость проводимых профилактических мероприятий. Увеличение дозы внутривенного омепразола до 80 мг в сутки было обусловлено гипотезой, согласно которой режим профилактики с достижением целевых значений pH 6,0 может быть использован у больных, которым выполняются неотложные кардиохирургические вмешательства без предшествующей ФГДС, соответственно, нельзя исключить наличие гастродуоденальных язв с угрозой кровотечения.

Учитывая специфику и тяжесть контингента больных, включенных в исследование, мы оценивали pH желудочного содержимого максимально простым способом с применением индикаторных полосок по аналоговой методике изменения цвета индикатора и сопоставлением полученных результатов с контрольной шкалой, что позволяло получить данные в отношении суммарной pH желудочного содержимого в диапазоне от 1,0 до 9,0 с точностью 1,0. Определение pH желудочного содержимого, которое эвакуировалось через назогастральный зонд, проводилось в течение 26 часов с момента первого введения 40 мг омепразола внутривенно каждые 3 часа, начиная с первого часа послеоперационного периода (7 измерений).

Контрольная ФГДС выполнялась на 7–10 день после операции, одновременно проводилось однократное определение pH желудочного содержимого на фоне приема омепразола внутрь (период с момента последнего приема препарата до определения pH составлял 12–14 часов). При эндоскопическом исследовании оценивалось наличие эрозивно-язвенных изменений гастродуоденальной зоны и связь их появления с эффективностью контроля pH желудочного содержимого, видом выполняемой операции на сердце и факторами интраоперационной агрессии (длительность искусственной вентиляции легких, экстракорпорального кровообращения, времени окклюзии аорты, применение дефибрилляции для восстановления сердечной деятельности, использование кардиотонических средств и глюкокортикоидов в послеоперационном периоде).

Статистическая оценка данных проводилась для проверки степени достоверности результатов, правильного их обобщения и выявления закономерностей медицинских процессов. Для первичной статистической обработки количественных признаков использовались методы описательной статистики (определение характеристик положения, рассеяния и вида распределения), проводилось определение средних значений ( $M$ ) и среднеквадратичного отклонения ( $\sigma$ ) количественных переменных, частотных показателей и процентных соотношений для категориальных переменных. Проверка статистических гипотез о соответствии или различии данных в выборках, осуществлялись непараметрическими (точный критерий Фишера для категориальных переменных, критерий Манна-Уитни для количественных переменных) статистическими методами. Параметрические методы анализа данных (критерий  $\chi^2$  Пирсона) применялись для оценки частотных показателей всех определений pH. Вычисления и графический анализ производились с привлечением следующих компьютерных программ: «Microsoft Excel 97 for Windows 98», «Microsoft Excel 2000 for Windows 2000», «NonLinear v. 2.7 for Excel 2000/XP», «Primer of Biostatistics v. 4.03 (1998) for Windows 98».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных, включенных в исследование ( $n = 40$ ), выявленные эрозивно-язвенные изменения гастродуоденальной зоны в большинстве случаев ( $n = 31$ , 77,5%) были асимптомными. 4 больных (10%) отмечали появление боли в подложечной области через 1,5–2 часа после еды, 6 больных (15%) периодически беспокоила изжога, 1 (2,5%) — вздутие и урчание в животе.

При ФГДС были получены следующие данные:

- у всех больных отмечено наличие признаков воспаления (гиперемии и отека) слизистой желудка (у 19 (47%) в антральном отделе и у 21 (53%) в антральном отделе и теле желудка), при этом в 34 (85%) случаях имело место также воспаление слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (в том числе у 3 (7%) больных с вовлечением постбульбарных отделов);
- наличие слизи в желудке выявлено у 32 (80%) больных, в том числе у 4 (10%) больных в просвете желудка находились слизь и желчь;
- в 3 (7%) случаях отмечено замедление перистальтики желудка, снижение высоты складок;
- у всех больных выявлены деструктивные изменения слизистой гастродуоденальной зоны: язвы ( $n = 9$ , 22%) от 8 мм до 2 см размеров (хронические ( $n = 5$ , 12%), острые ( $n = 4$ , 10%)) с локализацией в антральном отделе ( $n = 4$ , 10%), теле желудка ( $n = 1$ , 2,5%) и /или луковице двенадцатиперстной кишки ( $n = 4$ , 10%), эрозии ( $n = 37$ , 92%) от точечных до 5 мм (хронические ( $n = 21$ , 52%) и острые ( $n = 16$ , 40%)) с локализацией в теле желудка ( $n = 9$ , 22%), антральном отделе ( $n = 29$ , 72%) и /или луковице двенадцатиперстной кишки или постбульбарно ( $n = 14$ , 35%).

- наложения фибрина в области деструктивных изменений слизистой оболочки отмечены у 13 (32%) больных, гематина — у 7 (17%), в 1 случае (2,5%) выявлено наличие фиксированного тромба в области язвенного дефекта;
- рубцовые изменения антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки отмечены у 11 (27%) больных;
- в 22 (55%) случаях выявлено наличие гастроэзофагеального рефлюкса (из них 25% с эзофагитом), в 4 (10%) случаях — дуоденогастрального рефлюкса.

В группе обследованных больных 32 человека (80%) были инфицированы *Helicobacter pylori*, им проведена эрадикационная терапия первой, с последующим пролонгированным назначением омепразола 20 мг 2 раза в сутки. У 15% больных при повторной ФГДС, которая проводилась через 14–21 дней от начала лечения, сохранялись эрозии гастродуоденальной зоны, в связи с чем далее было продолжено лечение комбинацией препаратов (омепразол 20 мг 2 раза в сутки, де-нол 120 мг 1 таблетка 4 раза в сутки). В этой подгруппе проведение повторного эндоскопического исследования после второго этапа лечения также подтвердило эпителизацию эрозивно-язвенных изменений.

Определение pH в первые сутки послеоперационного периода показало наличие существенных различий для группы № 1, в которой использовался оригинальный омепразол, и для группы № 2, в которой применялся генерический омепразол (табл. 1).

Согласно полученным данным, в группе № 1 антисекреторная активность омепразола была значимо выше, чем в группе № 2.

Таблица 1

ЗНАЧЕНИЯ pH ЖЕЛУДОЧНОГО СОДЕРЖИМОГО У БОЛЬНЫХ В ПЕРВЫЕ СУТКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА, ПОЛУЧАЮЩИХ ВНУТРИВЕННО ОРИГИНАЛЬНЫЙ (ГРУППА № 1) И ГЕНЕРИЧЕСКИЙ ОМЕПРАЗОЛ (ГРУППА № 2)		
№ определения	Значения pH ( $M \pm \sigma$ )	
	Группа 1 ( $n = 30$ )	Группа 2 ( $n = 10$ )
1.	$6,35 \pm 1,07^{***}$	$4,33 \pm 1,66^{***}$
2.	$6,39 \pm 0,89^{***}$	$4,56 \pm 1,59^{***}$
3.	$6,45 \pm 0,86^{***}$	$4,78 \pm 1,48^{***}$
4.	$6,00 \pm 0,92^{***}$	$4,67 \pm 1,12^{***}$
5.	$5,90 \pm 0,97^{***}$	$4,56 \pm 1,01^{***}$
6.	$6,01 \pm 1,14^{***}$	$5,00 \pm 0,52^{***}$
7.	$5,83 \pm 0,98^{***}$	$4,75 \pm 1,26^{***}$

Примечание: \*\*\* различия статистически значимы по критерию Манна-Уитни при  $p < 0,001$  ( $Z > 3,0$ ).

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ АНТИСЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ВНУТРИВЕННОГО ОМЕПРАЗОЛА У БОЛЬНЫХ ОБЕИХ ГРУПП В ПЕРВЫЕ СУТКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА										
№	Показатели	Группы	Определения							Всего
			1	2	3	4	5	6	7	
1.	Частота pH 6,0 и более в группе, n (%)	группа № 1 (n = 30)	26 (86%) ^^	26 (86%) ^^	27 (90%) ^^^	24 (80%) ^^^	26 (86%) ^^	25 (83%) ^	24 (80%) ^	178 (84%) ***
		группа № 2 (n = 10)	3 (30%) ^^	4 (40%) ^^	3 (30%) ^^^	2 (20%) ^^^	3 (30%) ^^	4 (40%) ^	4 (40%) ^	23 (32%) ***
2.	Частота pH 4,0 и более в группе, n (%)	группа № 1 (n = 30)	30 (100%) ^	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	210 (100%) ***
		группа № 2 (n = 10)	7 (70%) ^	8 (80%)	8 (80%)	9 (90%)	9 (90%)	9 (90%)	8 (80%)	58 (82%) ***
3.	Частота отклонения pH менее 4,0, n (%)	группа № 1 (n = 30)	0 (0%) ^	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%) ***
		группа № 2 (n = 10)	3 (30%) ^	2 (20%)	2 (20%)	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	2 (20%)	12 (17%) ***
4	Число больных, у которых не отмечалось снижение pH менее 6,0 в течение суток, n (%)	группа № 1 (n = 30)	—	—	—	—	—	—	—	24 (80%) ^^^
		группа № 2 (n = 10)	—	—	—	—	—	—	—	2 (20%) ^^^
5	Число больных, у которых не отмечалось снижения pH менее 4,0 в течение суток, n (%)	группа № 1 (n = 30)	—	—	—	—	—	—	—	30 (100%)
		группа № 2 (n = 10)	—	—	—	—	—	—	—	8 (80%)
6.	Период pH желудочного содержимого 6,0 и более, %	группа № 1	(из 210 определений)							86% ***
		группа № 2	(из 70 определений)							27% ***
7.	Период pH желудочного содержимого 4,0 и более, n (%)	группа № 1	(из 210 определений)							100% ***
		группа № 2	(из 70 определений)							84% ***

Примечания: ^^ различия статистически значимы по точному критерию Фишера при  $p = 0,001$ ,

^^ при  $p < 0,01$ , ^ при  $p < 0,05$ .

\*\*\* различия статистически значимы по критерию  $\chi$ -квадрат при  $p < 0,001$  (при  $\chi$ -квадрат  $> 33,0$ ).



Средние значения рН желудочного содержимого для оригинального омепразола находились в диапазоне 6,0 и более, что соответствовало значениям целевой эффективности при наличии эрозий и язв гастродуоденальной зоны, угрозы кровотечения. Это также определяло возможность использования данной схемы в случае необходимости выполнения неотложных кардиохирургических вмешательств, когда отсутствуют данные о состоянии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки до операции. Для генерического омепразола средние значения рН находились в диапазоне 4,0 и более, который считается достаточным для профилактики стресс-зависимого поражения слизистой гастродуоденальной зоны, но не является эффективным при наличии уже имеющейся деструкции слизистой оболочки, а также у неотложных больных. С целью уточнения особенностей действия препаратов у больных обеих групп в разные сроки мы оценили дополнительные показатели при каждом измерении рН, которые представлены в *табл. 2*.

Сравнение эффективности оригинального и генерического омепразола показало преимущества первого в отношении стабильности рН внутрижелудочного содержимого более 4,0 (100%) и более 6,0 (84%) в сравнении с генерическим омепразолом, для которого эти показатели составили соответственно 82% и 32%. Сопоставимые данные получены и по другим показателям: период рН желудочного содержимого 4,0 и более в течение суток составил 100% в группе № 1 и 84% в группе № 2, период рН желудочного содержимого 6,0 и более — 86% в группе № 1 и 27% в группе № 2. Следует отметить также, что в группе № 2 статистически значимо чаще отмечались отклонения рН при первом измерении, что может свидетельствовать о более позднем наступлении эффекта.

Полученные данные демонстрируют различия в антисекреторной активности препаратов одной группы для внутривенного введения, которые могут быть выявлены с использованием аналогового рН-теста в условиях отделения интенсивной терапии в послеоперационном периоде. Антисекреторная активность оригинального омепразола достигала в 100% случаев целевых значений рН 4,0 для профилактики стресс-зависимого поражения слизистой гастродуоденальной зоны, эффект препарата наступал быстрее, у 80% больных в течение суток стабильно сохранялась рН 6,0 и более. По нашему мнению, использование этого препарата с профилактической целью у больных, которым проведена контрольная ФГДС до операции с подтверждением эпителизации эрозивно-язвенных изменений гастродуоденальной зоны, является обоснованным и не требует мониторинга рН в случае применения препарата в дозе 40 мг 2 раза в сутки. При выполнении неотложного кардиохирургического вмешательства или наличии развившегося стресс-зависимого поражения слизистой гастродуоденальной зоны, когда необходим стабильный уровень рН 6,0 и более, целесообразен

экспресс-мониторинг рН желудочного содержимого, в случае его снижения ниже 6,0 возможно использование инфузии омепразола дополнительно 8 мг/час [2], согласно имеющимся рекомендациям до достижения целевого значения рН.

Данные, полученные в группе № 2, свидетельствуют об отсутствии значимой эффективности препарата для применения при неотложных операциях и развившихся гастродуоденальных осложнениях, в связи с чем в этих ситуациях возможно использование только оригинального омепразола (или других ингибиторов протонной помпы после исследования их антисекреторной эффективности у данной категории больных). Генерический омепразол может использоваться с профилактической целью у кардиохирургических больных, у которых при ФГДС накануне операции отсутствовали деструктивные изменения слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта с обязательным контролем рН в послеоперационном периоде и заменой препарата в случае снижения рН менее 4,0.

В обеих группах больных гастродуоденальных кровотечений или перфораций в послеоперационном периоде зарегистрировано не было.

Следующий этап проводимого исследования включал проведение фиброгастродуоденоскопии на 7–10 день после операции на сердце с одномоментным определением рН желудочного содержимого. К этому времени все больные находились вне отделения интенсивной терапии, возобновили энтеральное питание и получали внутрь генерический омепразол 20 мг 2 раза в сутки. Этот период характеризовался отсутствием критического состояния, и требования в отношении целевых значений рН, соответственно, имели существенные отличия, тем более что для эффективного усвоения белков пищи, восстановления анаболических процессов после перенесенной операции важно наличие активности протеолитических ферментов, активируемых при участии соляной кислоты.

Существуют исследования, согласно которым для быстрой репарации язв желудка и двенадцатиперстной кишки вне критических состояний необходимо обеспечивать рН более 4,0 в течение 18–20 часов (80%) в сутки (правило Белла), при этом данные суточной рН-метрии, проводимой у больных, получающих различные ингибиторы протонной помпы внутрь в терапевтических дозах, иллюстрируют, что в большинстве случаев контроль рН в пределах 4,0 и более составляет 60% — 70% времени в течение суток [3]. В проведенных нами ранее исследованиях была продемонстрирована клиническая эффективность приема генерического омепразола при восстановлении энтерального питания у кардиохирургических больных в отношении профилактики желудочно-кишечных кровотечений [1].

Таблица 3

ФАКТОРЫ АГРЕССИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОПЕРАЦИЕЙ, У БОЛЬНЫХ С ЭРОЗИВНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ И ИХ ОТСУТСТВИЕМ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ			
№	Факторы агрессии	Наличие эрозий гастроудоденальной зоны (n = 14)	Отсутствие эрозий гастроудоденальной зоны (n = 26)
1.	Вид операции (соотношение аортокоронарного шунтирование/протезирование сердечных клапанов)	9/5 <sup>^</sup>	24/2 <sup>^</sup>
2.	Использование кардиотоников в послеоперационном периоде (n (%))	12 (86%) ^^	8 (31%) ^^
3.	Использование глюкокортикоидов в послеоперационном периоде (n (%))	7 (50%)	7 (27%)
4.	Применение дефибриляции при восстановлении сердечной деятельности (n (%))	1 (7%)	5 (19%)
5.	Длительность искусственной вентиляции легких, мин. (M + σ)	841 + 364	736 + 301
6.	Длительность искусственного кровообращения, мин. (M + σ)	112 + 42	105 + 36
7.	Время окклюзии аорты, мин. (M + σ)	69 + 32	64 + 27

Примечание: ^^ различия статистически значимы по точному критерию Фишера при  $p < 0,01$ , ^ при  $p < 0,05$ .

Определение pH через 12–14 часов после приема омепразола внутрь в рамках настоящего исследования имело прикладное значение: согласно предложенной гипотезе, если прием омепразола 20 мг в сутки внутрь способен у большинства больных обеспечить pH 4,0 и более, возможно ли заменить внутривенное введение препарата энтеральным или вводить его через назогастральный зонд для профилактики стресс-зависимого поражения слизистой оболочки гастроудоденальной зоны в условиях отделения интенсивной терапии в более ранние сроки, чем 5 дней.

Определение интрагастрального pH через 7–10 дней после операции на сердце показало, что только 18 (45%) больных имеют pH 4,0 и более после приема 20 мг омепразола внутрь, при этом средние значения pH составили соответственно  $3,46 + 1,56$  (M + σ) для всей популяции обследованных больных,  $3,42 + 1,53$  (M + σ) для группы № 1 и  $3,56 + 1,81$  (M + σ) для группы № 2. Различия между группами № 1 и № 2 по критерию t Стьюдента были недостоверны ( $p = 0,81$ ). Полученные данные иллюстрируют важные различия антисекреторной эффективности омепразола для внутривенного и перорального применения, позволяющие обосновать положение, что в условиях отделения интенсивной терапии применение энтеральных форм ингибиторов протонной помпы нецелесообразно, поскольку не позволяет добиться целевых значений pH для этой категории больных.

Проведение ФГДС показало отсутствие язвенных дефектов слизистой оболочки, а также эрозивных изменений с признаками опасности кровотечения.

Тем не менее, в обеих группах у части больных выявлялись мелкие эрозии желудка или луковицы двенадцатиперстной кишки до 2 мм с чистым дном. Вышеописанные изменения в группе № 1 были выявлены у 8 больных (26,7%), в группе № 2 — у 6 больных (60%). Полученные данные, однако, нельзя было объяснить только эффективностью антисекреторных препаратов, поскольку средние значения pH в первые сутки после операции, а также при проведении pH через 7–10 дней достоверно не различались у больных с наличием мелких эрозий гастроудоденальной зоны и их отсутствием и составили соответственно  $5,67 + 1,52/5,70 + 1,17$  (M + σ,  $p = 0,85$ ) и  $3,18 + 1,59/3,68 + 1,53$  (M + σ,  $p = 0,34$ ).

Поскольку в исследование изначально включалась однородная группа больных, имеющая до операции эрозивно-язвенные изменения гастроудоденальной зоны с их последующей эпителизацией, сердечная недостаточность в 92,5% случаев соответствовала II функциональному классу, мы оценили факторы агрессии, связанные с выполняемой операцией у больных с эрозиями гастроудоденальной зоны, и их отсутствие в послеоперационном периоде (табл. 3).

Анализ данных, представленных в табл. 3, показывает, что формирование эрозий слизистой гастроудоденальной зоны у кардиохирургических больных возможно при участии интраоперационных факторов, не связанных с кислотной продукцией, основным из которых является применение кардиотонических средств группы катехоламинов. Вид оперативного вмешательства, вероятно, имеет меньшее значение, поскольку, как известно, кардиотонические



препараты применяются чаще после протезирования сердечных клапанов, чем после операций коронарного шунтирования. В табл. 3 значения длительности искусственной вентиляции легких, экстракорпорального кровообращения и окклюзии аорты при наличии эрозий гастродуоденальной зоны выше, однако с учетом небольшой численности подгрупп различия не являются достоверными по критерию Манна-Уитни. Тем не менее, в своих предыдущих исследованиях, посвященных вопросам эпидемиологии гастродуоденальных кровотечений в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств, мы продемонстрировали значимость этих факторов для развития вышеназванного осложнения. [1]. Следовательно, вторым важным фактором агрессии, определяющим деструкцию слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, является тканевая гипоксия, обусловленная использованием адреномиметиков и патофизиологией оперативного вмешательства на сердце. Полученные данные определяют, по нашему мнению, особенности ведения больных с наличием факторов риска формирования эрозий гастродуоденальной зоны (применение кардиотоников в послеоперационном периоде, вид оперативного вмешательства — протезирование сердечных клапанов): проведение контрольной фиброгастродуоденоскопии на этапе реабилитации; дополнение антисекреторной терапии при возобновлении энтерального питания цитопротекторами (препараты висмута) и оксигенотерапией слизистой гастродуоденальной зоны (кислородный коктейль).

Таким образом, проведенное исследование обосновало патогенетическую значимость кислотно-пептического фактора и тканевой гипоксии для формирования деструктивных изменений слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, позволило сформулировать алгоритм выбора препарата и способа его введения для профилактики и лечения ее стресс-зависимого поражения, обосновать способы оценки клинической эффективности проводимых мероприятий и выявить дополнительные факторы агрессии с целью проведения комплексной терапии у больных с дополнительным риском.

## ВЫВОДЫ

1. Кислотно-пептическая агрессия и тканевая гипоксия являются важными факторами для формирования деструктивных изменений слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта после операции на сердце у больных, которым проводилась антисекреторная и (по показаниям) эрадикационная терапия на этапе подготовки к хирургическому вмешательству.

2. Имеются различия в антисекреторной активности ингибиторов протонной помпы для внутривенного введения, в связи с чем для их эффективности целесообразно использование аналогового рН-теста в условиях отделения интенсивной терапии.

3. Оригинальный омепразол для внутривенного введения имеет преимущества в отношении антисекреторной активности и может использоваться как для профилактики, так и для лечения стресс-зависимого поражения слизистой гастродуоденальной зоны, а также при выполнении неотложных кардиохирургических вмешательств.

4. Генерический омепразол целесообразно использовать только для профилактики вышеназванного осложнения с обязательным использованием аналогового рН-теста для контроля эффективности препарата.

5. Ингибиторы протонной помпы для приема внутрь не могут заменить препараты для парентерального применения в условиях отделения интенсивной терапии и должны применяться в более поздние сроки в условиях профильного отделения при полноценном энтеральном питании.

6. Использование кардиотонических средств и протезирование сердечных клапанов являются дополнительными факторами риска деструкции слизистой гастродуоденальной зоны, не зависящими от кислотной агрессии, и являются основанием для комплексных профилактических мероприятий с использованием цитопротекторов и оксигенотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сорокина Е. А., Морова Н. А., Цеханович В. Н. и др. Оценка риска гастродуоденальных осложнений у пациентов, оперируемых в условиях искусственного кровообращения // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2007. — № 1. — С. 53–58.
2. Fennerty M. B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patients: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression // Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 30. — Suppl. 6. — P. S351 — S355.
3. Flannery J., Taker D. A. Pharmacologic prophylaxis and treatment of stress ulcers in critically ill patients // Crit. Care Nurs. Clin. North Am. — 2002. — Vol. 14, № 1. — P. 39–51.
4. Goldstein J. L., Miner P. B., Schlesinger P. K. et al. Intra-gastric acid control in non-steroidal anti-inflammatory drug users: comparison of esomeprazole, lansoprazole // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23, № 8. — P. 1189–1196.
5. Liu Y., Guo Q., Cai H. Influence of cardiopulmonary bypass time on gastric intramucosal  $P_{CO_2}$  and pH // Hunan. Yi Ke Da Xue Bao. — 1998. — Vol. 23, № 2. — P. 152–154.
6. Maury E., Tankovic J., Ebel A. et al. An observational study of upper gastrointestinal bleeding in intensive care unit: Is *Helicobacter pylori* the culprit? // Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 33, № 7. — P. 1513–1518.
7. Sanisoglu I., Guden M., Bayramoglu Z. et al. Does off — pump CABG reduce gastrointestinal complications? // Ann. Thorac. Surg. — 2004. — Vol. 77, № 2. — P. 619–625.
8. Spirt M. J. Stress — related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy // Clin. Ther. — 2004. — Vol. 26, № 2. — P. 197–213.
9. Yang Y. X., Lewis J. D. Prevention and treatment of stress ulcers in critically ill patients // Semin. Gastrointest. Dis. — 2003. — Vol. 14, № 1. — P. 11–19.