

© Коллектив авторов, 2013
УДК 616-001.17-06:616.33/.342-005.1-07

Д. О. Вагнер, И. В. Шлык, В. Г. Вербицкий

ФАКТОРЫ РИСКА ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЁЛОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ

ГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе (дир. — академик РАМН С. Ф. Багненко)

Ключевые слова: *гастродуоденальные кровотечения, острые язвы, стрессовые язвы, факторы риска, антисекреторная терапия, ожоговая болезнь*

Введение. На фоне постоянного совершенствования методов лечения пострадавших с обширными ожогами неуклонно возрастает число пациентов, длительное время находящихся в критическом состоянии. Частота развития гастродуоденальных кровотечений у данной категории пострадавших даже при проведении профилактической антисекреторной терапии не имеет тенденции к снижению и в течение длительного времени остается на уровне 10–15% [4, 5].

Патогенез формирующихся кровотечений в первую очередь связан с генерализованными нарушениями микроциркуляции, реологических свойств крови и гемоконцентрацией, приводящими к снижению спланхического кровотока. Достаточная перфузия желудка является неотъемлемой составляющей физиологического баланса между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки желудка [11]. Нарушение кровообращения в слизистой оболочке желудка, при сохранении влияния факторов агрессии (продукция соляной кислоты и пепсина на фоне критических состояний не снижается) приводит к ее повреждению, особенно в условиях гастростаза, сохраняющегося до 3–4 сут после травмы.

При проведении адекватной противошоковой терапии происходит постепенное восстановление спланхического кровотока за счет раскрытия микроциркуляторного русла. В периферическую кровь попадают сформировавшиеся за время ишемии вазоактивные продукты тканевой деградаци,

обладающие значительным деструктивным потенциалом, что формирует синдром реперфузии. Это подтверждается в экспериментальных исследованиях, проводимых на крысах. Так, при полном отсутствии в просвете желудка соляной кислоты временная ишемия (24 ч) с последующей реперфузией приводила к образованию острых язв и эрозий слизистой оболочки антрального отдела желудка у 60% лабораторных животных [10, 11].

Кроме того, значительное количество антигенов, образовавшихся в момент температурного воздействия на ткани, провоцирует выработку макрофагами, лимфоцитами и эндотелием провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8 и т. д.), стимулирующих системный воспалительный ответ на термическую травму. Нарушение сосудистой проницаемости на фоне синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) приводит к формированию интерстициального отека и повторному ухудшению органной микроциркуляции, что является одним из проявлений синдрома полиорганной дисфункции (СПОД). Соотношение различного влияния этих двух механизмов (ишемия с реперфузией и ССВО) обуславливает патогенез желудочных кровотечений у пострадавших с обширными ожогами.

Количественная оценка роли каждого из механизмов с целью прогнозирования вероятности кровотечений в конкретной клинической ситуации весьма затруднительна. Поэтому для выявления показаний к профилактической терапии целесообразно определение факторов риска кровотечений, косвенно свидетельствующих об

Сведения об авторах:

Вагнер Денис Олегович (e-mail: 77wagner77@mail.ru), Шлык Ирина Владимировна (e-mail: irina_shlyk@mail.ru),

Вербицкий Владимир Георгиевич (e-mail: verbitsky1961@mail.ru),

ГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3

интенсивности влияния патогенетических механизмов.

Принято считать, что факторами риска развития гастродуоденальных кровотечений у ожоговых пациентов являются площадь и глубина ожога, ожоговый шок и ингаляционная травма [5]. Кроме того, существуют общие факторы риска для больных в критических состояниях: нарушение газообмена, коагулопатия, терапия гормонами и симпатомиметиками, пожилой и старческий возраст, злоупотребление алкоголем [3, 4, 6, 7–9, 10]. В то же время, в доступной медицинской литературе мы не нашли данных о влиянии отравления угарным газом и адекватности догоспитальной инфузионной терапии на вероятность развития гастродуоденальных кровотечений.

Цель исследования — оценить значимость различных факторов риска возникновения гастродуоденальных кровотечений у пациентов с тяжёлой термической травмой с целью формирования алгоритма дифференцированной профилактической антисекреторной терапии.

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения 133 пациентов, госпитализированных в отделение ожоговой реанимации и интенсивной терапии СПбНИИ СП им. И. И. Джанелидзе с января по декабрь 2009 г.

Критерием включения в исследование явилось развитие ожоговой болезни:

- 1) общая площадь ожогового поражения кожного покрова 20% и более при возрасте пострадавших 18–59 лет;
- 2) общая площадь ожогового поражения кожного покрова 10% и более при возрасте пострадавших 60 лет и более;
- 3) ингаляционная травма II–III степени независимо от площади ожогового поражения кожного покрова.

Критериями исключения явились:

- 1) перевод на общее ожоговое отделение менее чем через 72 ч после поступления в отделение ожоговой реанимации;
- 2) летальный исход менее чем через 24 ч после поступления в отделение ожоговой реанимации.

С целью выявления факторов риска желудочно-кишечных кровотечений у всех больных ретроспективно были оценены следующие критерии: площадь и глубина ожога, термический фактор, пол, возраст, длительность догоспитального периода, адекватность инфузионной терапии на догоспитальном этапе, алкогольное опьянение и отравление угарным газом, степень тяжести ингаляционной травмы, степень ожогового шока, прогностическая оценка тяжести травмы по индексу Франка, состояние свертывающей системы крови и характер диагностированных гастродуоденальных кровотечений. Кроме того, были оценены особенности проводимого лечения: назначение терапии гормонами, симпатомиметиками, профилактической антисекреторной терапии, потребность в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Общая площадь ожогового поражения кожного покрова составила от 7 до 84%, в среднем $(30,8 \pm 16,5) \%$. У 88 (66,2%) пострадавших этиологическим фактором послужило пламя, у 37 (27,8%) пострадавших — горячая вода, у остальных 8 (6%) пострадавших причиной ожога были: горячая пища, пламя вольтовой дуги и электротравма. Среди поступивших

пострадавших было 65 (48,9%) мужчин и 68 (51,1%) женщин. Возраст пациентов находился в диапазоне от 18 до 92 лет, в среднем $(54,5 \pm 19,5)$ лет, причем лица молодого и среднего возраста составили 57% (77 человек). Отсрочка поступления в стационар более 12 ч от момента получения травмы отмечена у 39 пациентов (29,3%). Адекватность инфузионной терапии определялась на основании соотношения объема перелитых инфузионных сред и времени отсрочки поступления в стационар. Необходимый объем терапии рассчитывали для каждого больного на основании формулы Паркланда: $4 \text{ мл} \times \% \text{ площади ожога} \times \text{массу тела (кг)}$. Далее высчитывали объем терапии, который больной должен был получить за время от момента получения травмы до момента госпитализации с учетом того, что за первые 8 ч лечения должно быть перелито 50% от суточной потребности. При уменьшении или увеличении фактического объема терапии более чем на 20% от рекомендуемого инфузионная терапия расценивалась как недостаточная или избыточная.

Степень алкогольного опьянения оценивали по концентрации алкоголя в плазме в соответствии с классификацией В. И. Прозоровского (1967): до 0,4‰ — нет признаков опьянения; 0,5–1,5‰ — лёгкое опьянение; 1,6–2,5‰ — опьянение средней степени и более 2,5‰ — тяжёлое опьянение.

Степень отравления угарным газом оценивали по концентрации карбоксигемоглобина в плазме: до 15% — нет клинических признаков отравления; 15–30% — отравление лёгкой степени; 30–40% — отравление средней степени тяжести и более 40% — отравление тяжёлой степени.

Тяжесть термической травмы оценивали на основании индекса Франка (ИФ), который учитывает не только распространённость, но и глубину ожогов. Каждый процент поверхностного ожога равнялся 1 баллу ИФ. Каждый процент глубокого ожога — 3 баллам. В случае эндоскопической диагностики ингаляционной травмы I степени — дополнительно добавляли 15 баллов, II степени — 30 баллов и III степени — 45 баллов. При ИФ до 30 баллов — прогноз благоприятный, от 31 до 60 — прогноз относительно благоприятен, от 61 до 90 — прогноз сомнителен, если ИФ более 91 — прогноз неблагоприятен.

Снижение количества тромбоцитов в плазме менее $50 \times 10^9/\text{л}$ и(или) увеличение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) более 48 с расценивали как проявление коагулопатии [8].

За время лечения 82 (61,7%) пациента получали антисекреторную терапию препаратом «Фамотидин» в различных режимах дозирования (20–40 мг $\times$ 1–2 раза в день) с целью профилактики эрозивно-язвенных гастродуоденальных кровотечений. Выборочный режим назначения профилактической антисекреторной терапии обусловлен различной тяжестью состояния пациентов и особенностями снабжения медицинскими препаратами.

При анализе результатов лечения летальный исход выявлен у 72 (54,1%) пострадавших, причем у 33 (48,5%) из них он был зафиксирован в первые 7 сут. Летальность пострадавших в группе с диагностированными кровотечениями составила 62,5%, в группе без кровотечений — 52,9%.

Для оценки влияния различных факторов риска на вероятность развития желудочно-кишечных кровотечений у данной категории пострадавших все анализируемые факторы были разделены на номинальные и порядковые (ранговые). К номинальным факторам отнесены признаки, которые нельзя расположить в порядке убывания или возрастания: пол,

отсрочка поступления более 12 ч, неадекватная догоспитальная терапия, алкогольное опьянение, отравление угарным газом, коагулопатия. К порядковым факторам отнесены признаки, которые можно расположить в логическом порядке: возрастная категория в соответствии с рекомендациями ВОЗ (молодые, средний возраст, пожилые, старческий возраст и долгожители), степень алкогольного опьянения, степень ожогового шока, степень ингаляционной травмы, прогноз для жизни по ИФ [1].

Анализ влияния факторов риска производили с помощью программы SPSS 20.0 for Windows методами описательной статистики, путем построения таблиц корреляции и подсчета критерия согласия χ^2 Пирсона, критерия ϕ , γ -критерия Гудмена—Краскела, значений RR и NNT. Влияние фактора риска расценивалось как значимое при величине χ^2 Пирсона более 3,841 и p менее 0,05. Количественную оценку влияния факторов риска производили на основании значения критерия ϕ , согласно рекомендациям Rea, Parker [цит. по 1]. При ϕ менее 0,1 связь фактора риска и изучаемого исхода — несущественная, ϕ от 0,1 до 0,2 — связь слабая, от 0,2 до 0,4 — средняя, от 0,4 до 0,6 — относительно сильная, от 0,6 до 0,8 — сильная, более 0,8 — очень сильная. Критерий γ может варьировать от — 1 до 1, причем 1 означает полную пропорциональную связь с исследуемым фактором, а — 1 — полную обратную связь. Таким образом, чем ближе значение критерия γ к 1 или — 1, тем более выражена связь. Относительный риск (Relative Risk; RR) показывает, во сколько раз вероятность исследуемого исхода выше для тех, у кого есть фактор риска, по сравнению с теми, у кого его нет. RR расценивается как статистически значимый только при условии, что 95% доверительный интервал (95% CI) не включает в себя 1. Последний исследуемый показатель — Number Needed to Treat (NNT). Значение NNT показывает число пациентов, у которых необходимо было бы исключить фактор риска на один предотвращенный неблагоприятный исход [1].

Результаты и обсуждение. В период с 1-х по 26-е сутки от момента госпитализации у 16 (12%) пациентов были диагностированы кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В 11 случаях кровотечения развились у мужчин и в 5 — у женщин. 12 из 16

пациентов на момент развития гастродуоденального кровотечения получали профилактическую антисекреторную терапию. По выраженности клинических и лабораторных проявлений гемодинамически значимыми были признаны 6 эпизодов кровотечения, 10 эпизодов кровотечения диагностированы на фоне стабильных показателей гемодинамики.

По данным фиброгастродуоденоскопии (ФГДС), основным источником кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных явились множественные эрозии слизистой оболочки и сочетание множественных эрозий и острых язв (у 50% пострадавших). Чаще эрозивно-язвенные повреждения локализовались в желудке (50%), реже — в пищеводе (35%) и двенадцатиперстной кишке (15%). В пищеводе источники кровотечения локализовались преимущественно в нижней трети. При увеличении тяжести ожоговой травмы эрозии слизистой оболочки встречались и в вышележащих отделах пищевода. В желудке преимущественное расположение источников — тело по большой и малой кривизне, в меньшей степени — кардия, антральный и пилорический отделы. В луковице двенадцатиперстной кишки преимущественно повреждалась передняя стенка.

На основании проведенного анализа (табл. 1), выявлено, что значимым номинальным фактором риска развития эрозивно-язвенных гастродуоденальных кровотечений у больных с тяжелой термической травмой является алкогольное опьянение на момент поступления в стационар ($\chi^2_{(1)}=7,110$; $p=0,008$). Согласно рекомендациям Rea, Parker [1], связь фактора и исследуемого исхода — средней силы ($\phi=0,231$). Непосредственно наличие алкоголя в крови у пострадавших не является провоцирующим фактором для развития

Таблица 1

Качественная оценка номинальных факторов риска желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК)

Фактор риска	χ^2 Пирсона	p	Поправка Йейтса	Критерий ϕ
Мужской пол	2,876	0,09	2,043	0,147
Отсрочка поступления (≥ 12 ч)	0,164	0,685	0,013	–0,035
Неадекватная догоспитальная интенсивная терапия	4,677	0,031	3,399	0,188
Алкогольное опьянение	7,110	0,008	5,679	0,231
Отравление угарным газом	2,924	0,087	1,824	0,199
Коагулопатия	2,981	0,089	1,666	0,147
Терапия гормонами	2,26	0,133	1,53	0,13
Терапия симпатомиметиками	0,054	0,816	0	–0,02
Антисекреторная терапия	0,47	0,493	0,017	0,059
Нарушения газообмена (ИВЛ)	2,22	0,136	1,494	0,129

Таблица 2

Количественная оценка номинальных факторов риска ЖКК

Фактор риска	RR	95% CI	NNT
Отсрочка поступления (≥ 12 ч)	0,803	0,276–2,338	–
Адекватность догоспитальной ИТ	0,374	0,152–0,921	–
Алкогольное опьянение	3,371	1,310–8,678	6
Отравление угарным газом	4,592	0,616–34,237	–
Коагулопатия	2,981	0,893–6,651	7
Терапия гормонами	2,103	0,773–5,722	7
Терапия симпатомиметиками	0,889	0,329–2,402	10
Нарушения газообмена (ИВЛ)	2,208	0,782–5,255	9

кровотечений, но может косвенно свидетельствовать о регулярном злоупотреблении алкоголем и, возможно, исходном поражении слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

В меньшей степени на возникновение кровотечений влияют особенности инфузионной терапии, проводимой до госпитализации в отделении ожоговой реанимации ($\chi^2_{(1)}=4,677$; $p=0,031$); связь слабая ($\phi=0,188$). У 103 пациентов из 133 (77,4%) инфузионная терапия на догоспитальном этапе признана неадекватной. Характерно, что ни в одном из 103 случаев не было зарегистрировано превышения рекомендуемого по формуле Паркланда объема инфузии. Все случаи неадекватной терапии связаны с недостаточной инфузией или с полным ее отсутствием на догоспитальном этапе.

Достоверный относительный риск (табл. 2) выявлен только для алкогольного опьянения: $RR=3,37$; 95% CI 1,31–8,87. Число пациентов, у которых необходимо было бы исключить алкогольное опьянение для профилактики одного желудочно-кишечного кровотечения (NNT), составило 6.

Влияние порядковых факторов риска оценивалось путем подсчета вероятности кровотечений для каждой степени исследуемого фактора. Так, у пострадавших, поступающих без признаков ожогового шока, частота кровотечений составила 5,6%, при I степени ожогового шока — 6,3%, II степени — 10,3% и III степени — 16,7%. Аналогичные данные получены при анализе частоты кровотечений в зависимости от прогноза выживаемости: частота кровотечений при благоприятном прогнозе — 0%, относительно благоприятном — 5,7%, сомнительном — 18,9% и неблагоприятном — 18,4%. Не выявлено влияния увеличения тяжести ингаляционной травмы на вероятность развития ЖКК. В то же время, кровотечения среди молодых пострадавших диагностированы у 19,1% пациентов, у пациентов среднего возраста — у 3,3%, в пожилом возрасте — у 13,3% и старческого возраста — у 7,7%, т. е. влияние возраста на вероятность развития гастродуоденальных кровотечений является обратно пропорциональным. Эти же данные частично подтверждаются при проведении статистического анализа.

Таким образом, степень ожогового шока и ингаляционной травмы не оказывает существенного влияния на частоту кровотечений (табл. 3). В то же время, степень алкогольного опьянения пропорционально увеличивает вероятность осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта ($\chi^2_{(3)}=8,791$; $p=0,032$). Индекс Франка, являющийся интегральным показателем тяжести ожоговой травмы, также имеет прямую пропорциональную связь с вероятностью развития кровотечений ($\chi^2_{(3)}=5,909$; $p=0,0116$). Влияние возраста пострадавших является обратно пропорциональным, т. е. вероятность кровотечений уменьшается при увеличении возраста пострадавших ($\chi^2_{(3)}=4,905$; $p=0,179$; $\gamma=-0,271$).

На основании проведенного исследования, выявлено, что из всех описанных в литературе факторов риска действительно значимыми для пострадавших с тяжёлой термической травмой являются только алкогольное опьянение, моло-

Таблица 3

Качественная оценка порядковых факторов риска ЖКК

Фактор риска	χ^2 Пирсона	p	χ^2 линейного тренда	γ -критерий Гудмена—Краскеала
Возрастная категория	4,905	0,179	1,482	–0,271
Алкогольное опьянение	8,791	0,032	6,760	0,516
Ингаляционная травма	1,119	0,773	0,105	0,082
Степень ожогового шока	2,553	0,446	2,317	0,358
Прогноз для жизни (ИФ)	5,909	0,0116	5,014	0,464

дой возраст, общая тяжесть ожоговой травмы (ИФ) и неадекватная догоспитальная терапия. Влияние опьянения является дозозависимым: с увеличением степени опьянения увеличивается вероятность развития гастродуоденальных кровотечений. Полученных данных достаточно для формирования в последующем алгоритма дифференцированной профилактической антисекреторной терапии у пациентов, поступающих в ожоговую реанимацию.

Выводы. 1. Частота желудочно-кишечных кровотечений у пострадавших с тяжелой термической травмой составила 12%.

2. Основной морфологический элемент поражения слизистой оболочки — это одновременное сочетание множественных эрозий и острых язв (50%), наиболее частая локализация источника кровотечения — желудок (50%).

3. Базовая антисекреторная терапия препаратом «Фамотидин» в режиме дозирования 20–40 мг×1–2 раза в день у ожоговых пациентов не позволяет полностью исключить возможность развития геморрагических осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, необходимо создание алгоритма дифференцированной антисекреторной терапии с применением ингибиторов протонной помпы.

4. Значимыми факторами риска гастродуоденальных кровотечений явились: алкогольное опьянение (более 0,5‰ алкоголя в плазме), недостаточная инфузионная терапия на догоспитальном этапе ($\leq 80\%$ от рекомендуемого по формуле Паркланда объема), сомнительный или неблагоприятный прогноз для жизни (ИФ ≥ 61), молодой возраст (≤ 45 лет).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Гржибовский А. М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) // Экология человека. 2008. № 6. С. 58–67.
- Гринёв М. В., Бромберг Б. Б. Ишемия—реперфузия — универсальный механизм патогенеза критических состояний в неотложной хирургии // Вестн. хир. 2012. № 4. С. 94–100.
- Гельфанд Б. Р., Гурьянов В. А., Мамонтова О. А. и др. Профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях // Инфекции в хирургии. 2007. № 2. С. 14–20.
- Евсеев М. А., Клишин И. М., Головин Р. А. и др. Клиническое течение, прогнозирование и профилактика острых послеоперационных эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у больных старших возрастных групп // Бюлл. мед. интернет-конференций. 2011. № 5. С. 17–23.
- Казымов И. Л. Гастродуоденальные кровотечения у больных с тяжёлыми термическими ожогами // Хирургия. 2007. № 12. С. 65–68.
- Оробей Ю. А., Лабезник Л. Б., Николаев Э. И. и др. Факторы риска, влияющие на развитие гастродуоденальных кровотечений // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 12. С. 31–36.
- Barletta J. F., Erstad B. L., Fortune J. B. Stress ulcer prophylaxis in trauma patients // Critical Care. 2002. Vol. 6, № 6. P. 526–530.
- Cook D. J., Fuller H. D., Guyatt G. H. et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients // N. Engl. J. Medicine. 1994. Vol. 330, № 6. P. 377–382.
- Spirit M. J. Stress-related mucosal disease: Risk factors and prophylactic therapy // Clinical Therapeutics. 2004. Vol. 26, № 12. P. 197–213.
- Spirit M. J., Stanley S. Update stress ulcer prophylaxis in critically ill patients // Critical Care Nurse. 2006. Vol. 26, № 1. P. 18–29.
- Syam A. F., Simadibrata M., Wanandi S. I. et al. Gastric ulcer induced by systemic hypoxia // Indonesia J. internal medicine. 2011. Vol. 43, № 4. P. 243–248.
- Xiao S. C., Zhu S. H., Xia Z. F. et al. Prevention and treatment of gastrointestinal dysfunction following severe burns: A summary of recent 30-year clinical experience // World J. Gastroenterology. 2008. № 14. P. 3231–3235.

Поступила в редакцию 26.09.2012 г.

D. O. Vagner, I. V. Shlyk, V. G. Verbitsky

RISK FACTORS OF GASTRODUODENAL BLEEDING IN PATIENTS WITH SEVERE BURNS

Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint-Petersburg

An experience of treatment of 133 patients with severe burns was analyzed. Bleedings from the upper parts of the gastrointestinal tract were diagnosed in 16 patients in different terms since their admission to the hospital. At the moment of carrying out of the endoscopic research all bleedings were considered as taking place. Statistically significant risk factors of the development of gastroduodenal bleedings were considered to be an alcoholic intoxication at the moment of injury and insufficient fluid therapy during the pre-admission stage and young age of the patients. The antisecretory therapy showed that the detection of risk factors in question should be regarded as an indication to the reinforced regime of preventive measures for gastroduodenal injuries.

Key words: *gastroduodenal bleeding, acute ulcers, risk factors, trauma*