



## ОСТРЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ: ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Оробей Ю. А.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Оробей Юлия Алексеевна

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 8 (495) 304 3039

E-mail: Orobey71@rambler.ru

### РЕЗЮМЕ

В статье проанализированы последние данные литературы, касающиеся основных аспектов острых поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки: причин возникновения, особенностей клинических проявлений, рассмотрены вопросы лечения и профилактики.

**Ключевые слова:** стрессовые эрозии; язва, кровотечение; эзофагогастродуоденоскопия; ингибиторы протонной помпы; H<sub>2</sub>-блокаторы; антациды.

### SUMMARY

In article last given literatures, concerning the basic aspects of acute lesions of a mucosa of a stomach and a duodenum are analysed: the reasons of occurrence, features of clinical implications, treatment and preventive maintenance questions are surveyed.

**Keywords:** stress of erosion; ulcers; bleeding; upper endoscopy; proton pump inhibitors; H<sub>2</sub>-blockers; antacids.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время основными причинами, обуславливающими рост острых поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, являются широкое распространение стрессовых состояний, сопровождающих тяжелую сочетанную травму, обширные ожоги, геморрагический шок, полисистемную органную недостаточность, сепсис, дыхательную недостаточность и другие критические состояния. Другим фактором, оказывающим агрессивное воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), является прием различных медикаментозных средств, обладающих ulcerогенными свойствами. Вышеуказанные причины позволяют прогнозировать рост числа кровотечений при острых поражениях слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

По многочисленным литературным данным, частота возникновения острых поражений слизистой

оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки колеблется при различных стрессовых состояниях от 11 до 78% [1–6].

Особое клиническое значение имеют кровотечения из острых стресс-язв, сопровождающихся высокой летальностью, достигающей 64% [1].

Несмотря на то что разработано много разных методов лечения и профилактики кровотечений из острых язв и эрозий слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, они не всегда удовлетворяют клиническим потребностям в связи с побочными явлениями, недостаточной эффективностью, громоздкостью схем лечения и т. д. В связи с этим возникает необходимость в анализе современных методов лечения острых эрозивно-язвенных поражений ЖКТ и на основании этого выбора наиболее оптимальных схем, которые можно рекомендовать в клиническую практику. Учитывая тенденцию к увеличению количества острых эрозий

и язв, особую важность приобретает разработка эффективных мер профилактики.

## ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К РАЗВИТИЮ ОСТРЫХ ЯЗВ И ЭРОЗИЙ

Симптоматическими язвами верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) считаются острые или хронические очаговые поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), по этиологии и патогенезу отличающиеся от язвенной болезни и являющиеся лишь одним из местных проявлений патологических изменений в организме.

В 1823 году J. Swan описал пятна и полосы, похожие на струппа, глубокие и совершенно черные, обнаруженные в слизистой оболочке желудка детей, умерших от распространенных ожогов. Позднее, в 1842 году, В. Curling описал 12 случаев острых поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с обширными ожогами тела. С этого времени указанные язвенные поражения желудка и ДПК стали именоваться язвами Курлинга. В 1867 году Т. Billroth описал другой вид стрессовых язв, сообщив о случае язвенного кровотечения, возникшего у больного с повреждением гипоталамуса. В 1896 году А. Eiselsberg предположил взаимосвязь между сепсисом и последующим развитием язв желудка. В 1932 году Н. Cushing привел данные об острых язвах у больных с кровоизлиянием в головной мозг.

Помимо упомянутых язв Кушинга и Курлинга в настоящее время описаны острые язвы при шоке, обморожениях, критических состояниях у больных с тяжелой легочной, сердечной, почечной и печеночной недостаточностью, столбняком, полиомиелитом, брюшным тифом, разлитым перитонитом и другими тяжелыми заболеваниями [7]. Следует отметить, что факторы, вызывающие образования стрессовых язв могут способствовать и обострению ранее существовавшей язвенной болезни. По данным различных источников [8–11], частота язвенных кровотечений составляет 20–60% всех кровотечений из верхнего отдела ЖКТ.

Общеизвестно, что в настоящее время существенно увеличилась оперативная активность по поводу различных заболеваний организма и часть таких операций может осложняться острыми гастроуденальными кровотечениями. Имеются сообщения об острых язвах, возникающих после самых различных операций, в том числе после операций на сердце и крупных сосудах, нейрохирургических операций, трансплантации печени, почки. Однако наиболее часто (у 2/3 больных) они возникают после обширных операций на органах брюшной полости. Немаловажным является возможность развития эрозий и язв верхних отделов ЖКТ у больных, ранее не страдавших заболеваниями ЖКТ, даже после незначительных по объему операций (аппендэктомия, грыжесечение, лапаротомия, трахеостомия) [12].

Анализ статистических данных последних лет показывает, что частота стрессовых язв постоянно увеличивается в связи с ростом стрессовых ситуаций, увеличением частоты случаев тяжелого травматизма.

В отделениях реанимации и интенсивной терапии частота острых поражений слизистой оболочки (ОПСО) выявляется у 75% больных уже в первые часы пребывания [13; 14]. Следует отметить, что в случаях некачественной профилактики массивные желудочно-кишечные кровотечения у больных отделений интенсивной терапии развиваются в 6–15% случаев и сопровождаются летальностью в 5 раз выше по сравнению с больными у которых перед операцией проводилась профилактика кровотечения (1–3%) [2; 15; 16].

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОСТРЫХ ЭРОЗИЙ И ЯЗВ

Выделяют несколько факторов риска кровотечения из острых эрозий и язв [17]:

- искусственная вентиляция легких (ИВЛ) более 48 часов;
- коагулопатия;
- острая печеночная недостаточность;
- выраженная артериальная гипотензия и шок;
- сепсис;
- хроническая почечная недостаточность;
- алкоголизм;
- лечение глюкокортикоидами;
- длительная назогастральная интубация;
- тяжелая черепно-мозговая травма;
- ожоги более 30% площади поверхности тела.

Следует отметить, что термин «острые повреждения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ» является собирательным и включает язвенные поражения слизистой оболочки желудка и/или ДПК, развившееся у больного в критическом состоянии. Патогенез этих повреждений универсален и практически не зависит от особенностей основного заболевания. Установлено, что ОПСО развивается в результате кислотно-пептического повреждения слизистой оболочки на фоне глубокой ишемии с угнетением всех механизмов гастропротекции (секреции бикарбонатов, муцина, пролиферации желудочного эпителия и др.).

У больных, перенесших оперативное вмешательство, в развитии ОПСО придают значение влиянию гипопроteinемии, анемии, резорбции эндотоксинов, а также последствий анестезии. Необходимо также учитывать тяжесть основного заболевания вне зависимости от его этиологии, так как все эти состояния могут приводить к гипотонии, ишемии гастроуденальной слизистой оболочки, которые в свою очередь вызывают обратную диффузию H<sup>+</sup>, ацидоз, истощение буферных систем, гибель клеток

эпителия, что в итоге приводит к повреждению целостности слизистой оболочки.

Одним из важных механизмов развития ОПСО является ишемия слизистой оболочки ЖКТ на фоне недостаточного кровоснабжения стенки желудка и ДПК. Результатом стрессорных воздействий является развитие стойкого спазма сосудов червной зоны с нарушением артериальной перфузии и венозного оттока [18]. Данное состояние приводит к застою крови в слизисто-подслизистом слое желудка и ДПК, локальной гемоконцентрации, создающим условия для развития микротромбозов. В дальнейшем восстановление регионарного кровообращения после длительной гипоперфузии приводит к неокклюзионному нарушению спланхического кровотока, усугублению нарушений оксигенации и создает благоприятные условия для повреждения слизистой оболочки ЖКТ [19].

Именно на этом фоне в условиях ишемии слизистой оболочки нейтрализация соляной кислоты становится неполноценной в связи с недостатком выработки факторов защиты (бикарбонаты, муцин и т. д.). Следует отметить, что и при обычном уровне кислотной продукции развивается ацидоз слизистой оболочки, которая легко подвергается повреждающему воздействию пепсина даже при нормальной кислотной продукции желудка.

Важным звеном патогенеза является повреждение слизистой оболочки ЖКТ, свидетельствующее о том, что у больных, находящихся в критических состояниях и в послеоперационном периоде, по данным суточного рН-мониторирования выявлен феномен гиперсекреции соляной кислоты с максимальным подъемом на 3–5-е сутки и сохраняющийся в течение 1-й недели, совпадающий с манифестацией эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки ЖКТ и развитием кровотечений [12].

Нарушение слизистого барьера происходит при рефлюксе желчи, уремии, приеме НПВП и сопровождается увеличением обратной диффузии ионов водорода и их накоплением внутри клеток [20; 21]. Соли желчных кислот, поступающие в желудок при дуоденогастральном рефлюксе, даже в малых концентрациях нарушают секрецию бикарбоната, понижают вязкость и эластичность слизистого геля, снижают градиент рН и могут вызывать нарушения целостности клеток поверхностного эпителия в антральном отделе желудка.

Препараты, применяющиеся для лечения критических состояний, могут также негативно влиять на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (особенно на фоне ИВЛ). Опиаты и седативные препараты ухудшают перистальтику кишечника и затрудняют венозный возврат. Вазопрессоры (норадреналин, мезатон) и антибиотики также оказывают повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ. Теоретически любой препарат, приводящий к гипотензии, снижает сердечный выброс и приводит к ухудшению мезентериального кровообращения и может способствовать развитию стрессовых язв [20–22].

Как правило, ОПСО бывают множественными, располагаются преимущественно на малой кривизне, реже — в дне и антральном отделе желудка. Характер повреждений варьирует от поверхностных эрозий до глубоких язв слизистой оболочки желудка и ДПК, часто множественных и занимающих значительную поверхность слизистой оболочки. Диаметр острых язв обычно не превышает 1 см. Уже через несколько часов после стресса в теле и дне желудка появляются множественные плоские точечные субэпителиальные кровотокающие дефекты слизистой оболочки (1–2 мм), в дальнейшем эрозии распространяются на все отделы желудка, дистальный отдел пищевода и двенадцатиперстную кишку (на 4–5-й день), эрозии сливаются, образуя значительные дефекты слизистой до 1–3 см в диаметре без четких границ [3; 4; 19; 23]. В последующем поражения слизистой оболочки становятся более глубокими, при этом дефект слизистой достигает мышечного слоя. Характерным признаком острых язв является отсутствие периаульцерозного воспалительного вала.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРЫХ ПОРАЖЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖКТ И ДИАГНОСТИКА

Симптомы и течение ОПСО полиморфны, могут протекать определенное время бессимптомно, маскируясь клиническими проявлениями основного заболевания (инфаркт миокарда, травма, ожоговая болезнь и т. д.) или могут проявляться болями в животе и/или диспепсическими расстройствами неопределенного характера. Иногда эрозивно-язвенные поражения проявляются типичной клинической симптоматикой язвенной болезни. Среди осложнений острых эрозий и язв наиболее часто встречается кровотечение (в 15–78% случаев), которое манифестирует рвотой кровью или кофейной гущей, меленой, примесью крови в отделяемом по назогастральному зонду) [5; 24; 25], реже наблюдается перфорация язвы (6–14%). Летальность при этих осложнениях колеблется от 6 до 14% [4; 14; 26]. Нередко возникают повторные кровотечения, и риск их возникновения выше у больных с массивным кровотечением и эндоскопически подтвержденными признаками недавнего кровотечения [27; 28].

Основным методом диагностики острых поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки является эндоскопическое исследование, позволяющее оценить распространенность, глубину поражения, риск развития рецидива кровотечения, осуществить эндоскопический гемостаз. Наиболее часто (72%) эрозивно-язвенное поражение локализуется в желудке, в 54% — в двенадцатиперстной кишке (ДПК) и реже — в пищеводе (20%). У 38% больных эрозии и язвы обнаруживаются одновременно в различных органах, причем у 12% обследуемых отмечается синхронное поражение пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки [3]. Острые эрозии

и острые язвы выявляются с одинаковой частотой, причем в 23% наблюдений отмечается их сочетание. Острые эрозии обычно носят множественный характер с локализацией преимущественно в желудке. Единичные язвы выявляются у 43% больных и с одинаковой частотой визуализируются в желудке и двенадцатиперстной кишке, множественные (57%) чаще являются дуоденальными [29]. Основываясь на анализе большого клинического материала, большинство авторов в зависимости от сроков возникновения кровотечения склонны выделять ранние и поздние кровотечения, что совпадает со сроками образования острых язв [2; 4; 6; 30].

## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Профилактика острых повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки прежде всего направлена на своевременное и тщательное лечение основного заболевания, поддержание нормального объема крови, обеспечение функций дыхания и кровообращения, коррекцию кислотно-основного состояния и электролитного баланса, борьбу с инфекционными осложнениями.

В 1910 году К. Schwarz выдвинул тезис: «Без кислоты не бывает язвы». Этот тезис и в настоящее время является постулатом, в связи с чем основными направлениями профилактики и лечения острых эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки ЖКТ являются антацидная, антисекреторная и гастропротективная терапия, направленные на поддержание pH выше 3,5 (до 6,0), нормализация моторики желудка, повышение устойчивости слизистого барьера [1; 31–33]. В настоящее время для профилактики и лечения симптоматических язв используют:

- антацидные средства и гастропротекторы;
- блокаторы гистаминовых  $H_2$ -рецепторов ( $H_2$ -блокаторы);
- ингибиторы протонной помпы.

Первыми фармакологическими средствами, которые начали применять для лечения кислотозависимых заболеваний еще несколько столетий назад, были антациды. Они оставались основными препаратами для лечения этих заболеваний практически до середины XX века, но затем были в значительной мере потеснены препаратами новых фармакологических групп, прежде всего  $H_2$ -блокаторами и ингибиторами протонной помпы.

Антациды снижают кислотность путем химического взаимодействия с соляной кислотой в желудке и не влияют на секрецию соляной кислоты.

По степени кислотонейтрализующей активности антациды располагаются следующим образом: магния оксид > алюминия гидроксид > кальция карбонат > магния трисиликат > натрия гидрокарбонат. Для достижения адекватной нейтрализации

соляной кислоты необходим прием препаратов с интервалом в 2–3 часа. Антациды способствуют развитию диареи, замедляют абсорбцию значительного количества лекарств, которые необходимо применять в кризисных ситуациях (ингибиторы АПФ, противоэпилептические средства, непрямые антикоагулянты, НПВП, сердечные гликозиды и др.) [34; 35]. Быстродействующие антациды — натрия гидрокарбонат и кальция карбонат — при взаимодействии с соляной кислотой образуют углекислоту, что вследствие растяжения желудка и повышения в нем давления увеличивает опасность регургитации и аспирации желудочного содержимого в трахею, а также может быть причиной вторичного увеличения выделения соляной кислоты. Кроме того, все антацидные средства не имеют антипепсиновой активности и не снижают секрецию соляной кислоты, следовательно, неэффективны при кровотечении из стресс-язв и эрозий. Пероральный прием препарата невозможен у больных, находящихся на ИВЛ, с угнетенным сознанием. Эти ограничения не позволяют использовать антациды в отделениях интенсивной терапии.

В 70–90-е годы XX века для профилактики стресс-повреждений гастродуоденальной зоны достаточно широко применялись  $H_2$ -блокаторы. Уже первые клинические наблюдения показали, что применение  $H_2$ -блокаторов с профилактическими целями предотвращает развитие острых эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны значительно эффективнее антацидов и сукралфата. Позднее появились данные, свидетельствующие о непродолжительном антисекреторном эффекте  $H_2$ -блокаторов, обусловленном коротким периодом полувыведения этих препаратов. Следует также отметить то, что препараты данной группы усугубляют ишемию желудочной или дуоденальной стенки за счет блокирования  $H_2$ -рецепторов артерий подслизистого и мышечного слоев и, как следствие, вазоконстрикцию с уменьшением объемной скорости кровотока.

Таким образом,  $H_2$ -блокаторы у больных в критических состояниях, с одной стороны, снижают интенсивность кислотно-пептической агрессии, но с другой — усиливают локальную ишемию, являющуюся основным патогенетическим фактором стрессового ulcerогенеза.

В ряде клинических ситуаций стандартная доза  $H_2$ -блокаторов оказывается неэффективной, в связи с чем приходится увеличивать дозу препарата.

Однако применение  $H_2$ -блокаторов в больших дозах, особенно при стрессовых ситуациях, крайне негативно сказывается на дезинтоксикационной функции печени (угнетение системы цитохрома P450), что приводит к усугублению уже имеющейся энцефалопатии и может проявляться беспокойством, дезориентацией, делирием, галлюцинозами. Возрастает

риск развития отрицательного хроно- и инотропного эффектов, экстрасистолии и атриовентрикулярной блокады, обусловленных действием  $H_2$ -блокаторов.

В клинике для лечения ОКСО применяется сукральфат, основным механизмом которого является формирование полимерной пленки, которая осаждается на язвенном кратере, защищая язвенный дефект от агрессивного воздействия кислотно-пептического фактора. Однако формирование полимерной пленки происходит только при pH ниже 4, что далеко не всегда имеет место. Кроме того, частота кровотечений из стресс-язв при профилактическом применении сукральфата, по данным D. Cook (1998), была в два раза выше по сравнению с таковой при использовании антисекреторных препаратов. Сукральфат также способствует накоплению алюминия в организме, гипофосфатемии, снижает эффективность некоторых препаратов, принятых внутрь (дигоксин, непрямые антикоагулянты, антибактериальные средства, антациды). Вызывая запор, сукральфат противопоказан при угрозе кишечной непроходимости, хронической почечной недостаточности [34–36]. Определенным недостатком сукральфата является возможность только перорального приема, что ограничивает его применение в отделениях интенсивной терапии.

Среди всех антисекреторных препаратов ингибиторы протонной помпы (ИПП) нашли широкое применение в клинической практике (омепразол, рабепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол). Препараты эффективно подавляют базальную и стимулированную продукцию соляной кислоты путем угнетения  $H^+/K^+$ -АТФазы — протонного насоса париетальной клетки [28; 37–39].

Преимуществом ИПП перед  $H_2$ -блокаторами является отсутствие способности вызывать тахифилаксию и более предсказуемый эффект, что позволяет их применять как для профилактики, так и для лечения стрессовых эрозивно-язвенных повреждений ЖКТ, а также для остановки гастроуденальных кровотечений [40–42].

В идеале препараты, используемые для профилактики и лечения стрессовых язвенных повреждений слизистой оболочки желудка и ДПК ИПП должны обладать следующими свойствами:

- иметь различный спектр лекарственных форм (внутривенная, для перорального приема или через назогастральный зонд);
- эффективно и на длительное время повышать внутрижелудочный pH (выше 4);
- незначительно взаимодействовать с другими лекарственными средствами;
- иметь благоприятный профиль безопасности — возможность применения препарата у больных с полиорганной недостаточностью.

Все ИПП выпускаются в пероральной форме, а часть — для внутривенного введения (омепразол, пантопразол, эзомепразол, лансопразол).

Омепразол, вводимый внутривенно струйно в дозе 40 мг каждые 6 часов (в течение 20–30 минут)

или в виде постоянной инфузии со скоростью 8 мг/ч, более эффективен, чем  $H_2$ -блокаторы фамотидин или ранитидин (50 мг внутривенно 3 раза в сутки), так как устойчиво поддерживает в желудке pH более 6,0.

В 2006 году появился новый ИПП — эзомепразол, моноизомер омепразола. Клиренс эзомепразола ниже омепразола, в связи с этим биодоступность значительно выше. Действие препарата наступает через час после приема внутрь в дозе 20–40 мг, что удобно для получения быстрого эффекта. Эзомепразол для внутривенного введения может использоваться как внутривенно струйно, так и внутривенно капельно. Еще один ИПП, имеющий внутривенную форму введения, — пантопразол. Его преимущества заключаются в высокой биодоступности (77%), постоянной линейной предсказуемости, продолжительности действия (период полувыведения составляет 46 часов по сравнению с другими ИПП (эзомепразол — 28, омепразол — 28) [17]. С целью профилактики стрессовых повреждений слизистой оболочки желудка и ДПК у больных в критических состояниях применяют инфузии омепразола 2 раза в сутки в течение всего периода риска, но не менее 3 дней. Хороший эффект оказывает назначение эзомепразола. Больным в критическом состоянии с высоким риском развития стресс-язв для профилактики назначают эзомепразол 40 мг/сут в виде болюсного введения в течение 3 минут или инфузии в течение 10–30 минут.

Таким образом, анализируя многочисленные литературные источники, касающиеся проблемы стрессовых эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка и ДПК и кровотечений как осложнения этих повреждений, можно заключить:

1. Широкое распространение стрессовых состояний, возникающих при критических состояниях и оказывающих отрицательное воздействие на слизистую оболочку ЖКТ, постоянно увеличивающийся прием населением различных медикаментозных средств, обладающих ульцерогенными свойствами, создают благоприятные условия для устойчивого увеличения эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела пищеварительного тракта.

2. Клиническое значение острых повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки заключается в том, что они возникают в 11–78% при различных стрессовых состояниях и представляют серьезную угрозу для жизни в связи с высоким риском развития кровотечения, летальность при которых достигает 64%.

3. Для лечения острых повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в настоящее время имеется широкий спектр лекарственных препаратов, обладающих различным механизмом действия. Однако для критических ситуаций, сопровождающихся развитием кровотечения из стресс-язв, обосновано применение препаратов, оказывающих быстрый, продолжительный, безопасный эффект и имеющих различные пути введения в организм.

4. Дифференцированный подход в выборе лекарственных препаратов с учетом их механизма действия позволяет получить быстрый клинический эффект на течение острых поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

5. Профилактика стрессовых язв желудка и ДПК и их осложнений должна сводиться прежде всего

к выявлению групп риска, своевременному и тщательному лечению основного заболевания, поддержанию нормального объема крови, обеспечению функций дыхания и кровообращения, коррекции кислотно-основного состояния и электролитного баланса, борьбе с инфекционными осложнениями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд Б. Р., Мартины А. Н., Гурьянов В. А. и др. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях // Хирургия Consilium medicum. — 2003. — № 2. — С. 16–20.
2. Курьгин А. А., Скрябин О. Н. Острые послеоперационные гастродуоденальные язвы. — СПб., 1996. — 370 с.
3. Хохоля В. П., Бурый А. Н. Эндоскопическая диагностика острых эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки // Вестн. хир. — 1987. — № 7. — С. 9–15.
4. Чернов В. Н., Мизиев И. А., Белик Б. М. Прогнозирование и профилактика возникновения острых язв и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки у хирургических больных // Вестн. хир. — 1999. — № 6. — С. 12–15.
5. Прийма О. Б. Послеоперационные острые гастродуоденальные эрозии и язвы // Вестн. хир. — 1992. — № 2. — С. 247–251.
6. Pollard T. R., Schwesinger W. H., Page C. P. et al. Upper gastrointestinal bleeding following major, surgical procedures: prevalence etiology, and outcome // J. Surg. Res. — 1996. — Vol. 64, № 1. — P. 75–78.
7. Григорьев П. Я., Яковенко А. В. Клиническая гастроэнтерология. — М., 2004. — 386 с.
8. Di Fiore F., Leclaire S., Merle V. et al. Changes in characteristics and outcome of acute upper gastrointestinal haemorrhage: a comparison of epidemiology and practices between 1980 and 2000 in a multicentre French study // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 17. — P. 641–647.
9. Yasuda S. // Inf. J. Clin. Pharmacol. Ther. — 1999. — Vol. 37, № 5. — P. 249–253.
10. Lucas C. E. Natural history and surgical dilemma of «stress» gastric bleeding // Arch. Surg. — 1971. — Vol. 102. — P. 266–273.
11. Sandvik A. K., Brenna E., Waldum H. L. Review article: the pharmacological inhibition of gastric acid secretion — tolerance and rebound // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1997. — Vol. 11. — P. 1013–1018.
12. Кубышкин В. А., Шишин К. В. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде // Consilium Medicum. — 2004. — Т. 1, № 6. — С. 29–32.
13. Longstreth G. F. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal haemorrhage: a population-based study // Am. J. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 90, № 2. — P. 206–210.
14. Rockall T. A., Logan R. F. Variation in outcome after acute upper gastrointestinal haemorrhage. The National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage // Lancet. — 1995. — Vol. 346. — P. 346–350.
15. Вербицкий В. Г., Багненко С. Ф., Курьгин А. А. Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии. — СПб.: Политехника, 2004. — 60 с.
16. Хараберюш В. А., Кондратенко П. Г., Соколов М. В. и др. Комплексное лечение больных с острыми кровоточащими эрозиями и язвами желудка и двенадцатиперстной кишки // Вестн. хир. им. Грекова. — 1987. — № 8. — С. 27–29.
17. Гельфанд Б. Р., Филимонов М. И., Мамонтова О. А. и др. Профилактика стресс — язв у больных в критических состояниях: Методические рекомендации. — РАСХИ, 2004. — 27 с.
18. Майстренко Н. А., Мовчан К. Н. Хирургическое лечение язвы двенадцатиперстной кишки. — СПб.: Гиппократ, 1998. — С. 25–168.
19. Костюченко А. Л., Гуревич К. Я., Лыткин М. И. Интенсивная терапия послеоперационных осложнений. — СПб.: СпецЛит, 2000. — С. 322 — .
20. Kokoschka R., Gober I., Gebhart W. Gastric Blood flow, mast cell degranulation and micromorphology of gastric mucosa following experimental haemorrhagic shock in dogs // Br. J. Surg. — 1982. — Vol. 69. — P. 328–332.
21. Ritchie Jr. W. P. Acute gastric mucosal damage induced by bile salts, acid and ischemia. Gastroenterology. — 1975. — Vol. 68. — P. 699–707.
22. Cook D. J., Griffith L. E., Walter C. D. et al. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients // Crit Care. — 2001. — Vol. 5. — P. 368–375.
23. Fennerty M. V. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for therapeutic benefits of acid suppression // Crit Care Med. — 2002. — Vol. 30. — P. 351–355.
24. Хорев А. Н. Кровотечения из острых язв слизистой оболочки желудка. Хирургия. — 1993. — № 9. — С. 6–12.
25. Яремчук А. Я., Зотов А. С. Современные принципы профилактики острых послеоперационных поражений желудочно-кишечного тракта // Вестн. хир. — 2001, № 3. — С. 101–104.
26. Хохоля В. П., Гройсман С. Д., Каревина Т. Г. и др. Профилактика острых эрозий и язв пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки после оперативных вмешательств // Вестн. хир. — 1989. — № 12. — С. 10–17.
27. Laine L. Multipolar electrocoagulation versus injection therapy in the treatment of bleeding peptic ulcers. A prospective, randomized comparative trial // Gastroenterology. — 1990. — Vol. 99. — P. 1303–1306.
28. Lin H. J., Wang K. Heater probe thermocoagulation and multipolar electrocoagulation for arrest of peptic ulcer bleeding. A prospective, randomized comparative trial // J. Clin. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 21. — P. 99–102.
29. Курьгин А. А., Скрябин О. Н., Богданов А. П. и др. Острые гастродуоденальные язвы в раннем послеоперационном периоде // Вестн. хир. — 1989. — № 1. — С. 11–13.
30. Скрябин О. Н., Асанов О. Н. Патогенез острых язв пищеварительного канала при послеоперационных гнойно-септических осложнениях // Клини. хир. — 1990. — № 8. — С. 11–13.
31. Brett S. Science review: The use of proton pump inhibitors for gastric acid suppression in critical illness // Critical Care February. — 2005. — Vol. 9, № 1. — P. 45–50.
32. Dellinger R. P., Levy M. M., Carlet J. M. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 36, № 1. — P. 1394–1396.
33. Leontiadis G. I., Sreedharan A., Dorward S. et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding // Health Technol. Assess. — 2007. — Vol. 11, № 51. — P. 1–164.
34. Marino P. L. The ICU book. — 2<sup>nd</sup> ed. — Williams & Wilkins, 1998. — P. 94–105.
35. Tryba M., Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis // Drugs. — 1997. — Vol. 54. — P. 581–596.
36. Мягкова Л. П., Голочевская В. С., Лапина Т. Л. Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов 2-го и 3-го поколений в лечении язвенной болезни // Клини. фармакол. и тер. — 1993. — № 2. — С. 33–35.
37. Cook D., Guyatt G., Marshall J. et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation: Canadian Critical Care Trials Group N // Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 791–797.
38. Chiba N., De Gara C. J., Wilkinson J. M. et al. Speed of healing and lower affinity for specific CYP isoenzymes or the symptom relief in grade ill to IV gastroesophageal reflux involvement of additional elimination processes. Disease: a meta-analysis // Gastroenterology. — 1997. — Vol. 112. — P. 798–810.
39. Metz D. C. Potential uses of intravenous proton pump inhibitors to control gastric acid secretion // Digestion. — 2000. — Vol. 62. — P. 73–81.
40. Huggins R. M., Scates A. C., Latour J. K. Intravenous proton-pump inhibitors versus H<sub>2</sub>-antagonists for treatment of GI bleeding // Ann. Pharmacother. — 2003. — Vol. 37. — P. 433.
41. Laterre P. F., Horsmans Y. Intravenous omeprazole in critically ill patients: a randomized, crossover study comparing 40 with 80 mg plus 8 mg/hour on intragastric pH // Crit Care Med. — 2001. — Vol. 29. — P. 1931–1935.
42. Roberts K. W., Pitcher W. D., Cryer B. Effects of lansoprazole suspension versus continuous intravenous ranitidine on gastric pH of mechanically ventilated intensive care unit patients [abstract] // Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 28. — A185.