

ХИРУРГИЯ

УДК 616-001.17-06:616.33

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

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ H_2 -БЛОКАТОРАМИ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ

По данным литературы, частота желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у пациентов, находящихся в критическом состоянии, достигает 25% [1–3]. Причем даже среди пострадавших, получающих профилактическую антисекреторную терапию (ПАТ), ЖКК развиваются в 2,5–8% случаев [4–7]. У пациентов с тяжелой термической травмой частота кровотечений также находится на уровне 10–15% [7–9].

Патогенез развивающихся кровотечений в значительной мере зависит от периода ожоговой болезни. В первые несколько суток от момента получения травмы основным механизмом эрозивно-язвенных повреждений является усиление факторов агрессии (соляная кислота, пепсин) на фоне ослабления факторов защиты слизистой оболочки желудка (СОЖ). В дальнейшем на фоне реперфузионного синдрома, ожоговой токсемии и системного воспалительного ответа развивается вторичное нарушение микроциркуляции. При этом продукция факторов агрессии возвращается к исходному уровню, а эффективность факторов защиты СОЖ значительно снижается. Соответственно, с точки зрения патогенеза ЖКК антисекреторная терапия должна быть более эффективна на ранних сроках, когда эрозивно-язвенные повреждения в большей степени обусловлены низкой рН.

Начиная с 2000-х годов, во многих странах (США, Канада, Россия, Германия, Китай) в клинической практике стали использоваться протоколы профилактики и лечения стресс-индуцированных повреждений пищеварительного тракта у пациентов в критических состояниях [7, 10–14]. Основные группы препаратов, рекомендованные для этого, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (H_2RA) и ингибиторы протонной помпы (PPI).

Вагнер Денис Олегович — врач, СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе; e-mail 77wagner77@mail.ru

Шлык Ирина Владимировна — доктор медицинских наук, СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе; Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail irina_shlyk@mail.ru

Вербицкий Владимир Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе; Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail verbitsky1961@mail.ru

© Д. О. Вагнер, И. В. Шлык, В. Г. Вербицкий, 2013

В отделении ожоговой реанимации и интенсивной терапии НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе пациентам с обширными ожогами ПАТ проводится с учетом рекомендаций РАСХИ 2010 г., т. е. также препаратами групп H_2RA и PPI [10]. Однако в последнее время опубликовано несколько крупных мета-анализов с уровнем доказательности I (A), в которых H_2 -блокаторы показали недостаточную эффективность в отношении профилактики эрозивно-язвенных кровотечений [1, 15–17].

В то же время в доступных источниках литературы нам не удалось найти рекомендаций по профилактике ЖКК у пациентов с термической травмой, разработанных с учетом особенностей течения ожоговой болезни. Это послужило поводом для проведения данного исследования, целью которого явилась оценка эффективности профилактики H_2 -блокаторами эрозивно-язвенных кровотечений у пострадавших с тяжелой термической травмой.

Материалы и методы исследования. Для выполнения поставленной цели были проанализированы истории болезни всех пациентов, госпитализированных в отделение ожоговой реанимации и интенсивной терапии НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе в 2001, 2009 и 2012 гг. Выбор временного периода объясняется необходимостью формирования сопоставимых групп исследования: в 2001 г. ПАТ назначалась в единичных случаях, а после 2008 г. ее стали получать до 70% пациентов.

Критериями включения в исследование были:

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

Критерий исключения: летальный исход менее чем через 24 ч после поступления в отделение ожоговой реанимации.

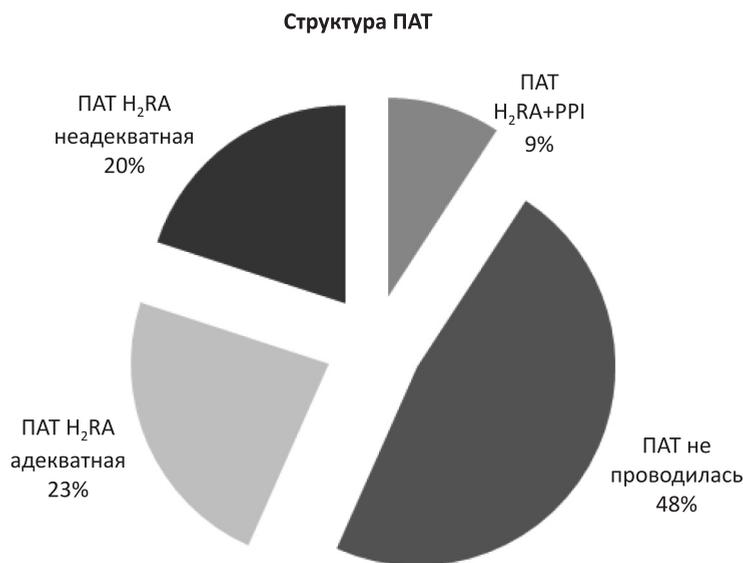
Учитывая представления о связи патогенеза эрозивно-язвенных поражений с периодом ожоговой болезни, все диагностированные ЖКК были разделены на две группы. В группу пациентов с ранними (стресс-индуцированными) ЖКК вошли пострадавшие с кровотечениями, развившимися в постшоковом периоде (первые 5 суток от момента получения травмы) или в раннем послеоперационном периоде (первые 24 часа после оперативных вмешательств). К поздним (сепсис-индуцированным) ЖКК были отнесены те кровотечения, которые развились на фоне ожогового сепсиса, диагностированного в соответствии с критериями Чикагской согласительной конференции.

Кроме того, кровотечения были разделены на явные (overt bleeding) и клинически значимые (clinical important bleeding). В случае сочетания снижения систолического АД более чем на 20 мм рт. ст. и уровня гемоглобина более чем на 20 г/л в ближайшие часы после развития, кровотечение расценивалось как клинически значимое, в противном случае — как явное.

Оцениваемая методика ПАТ представляла собой назначение пострадавшим одного из блокаторов H_2 -рецепторов (циметидин, ранитидин, фамотидин) в парентеральной форме не позднее чем со вторых суток от момента поступления в отделение и на срок не менее чем 5 суток [8]. В случае, если пациенты получали плановую

антисекреторную терапию до ожоговой травмы, то она продолжалась далее, что не расценивалось как факт назначения ПАТ [8].

Всего критериям включения за указанный промежуток времени соответствовало 390 пострадавших. Из них 185 пациентов не получали ПАТ за время лечения. 78 пострадавших, получавших H₂-блокаторы в недостаточной дозировке (или позже, чем со вторых суток), и 36, получавших H₂-блокаторы в сочетании с ИППП, были исключены из дальнейшего анализа (рис.). Таким образом, в основную группу вошли 91 пострадавший, получавший адекватную терапию H₂-блокаторами. Контрольную группу составили 185 пострадавших, не получавших ПАТ.



Рисунок

Тяжесть ожоговой травмы является одним из факторов риска ЖКК, а следовательно, и показанием к назначению ПАТ. Поэтому в основную группу вошли пострадавшие с более обширными ожогами, чем пациенты контрольной группы. В связи с этим, для достижения однородности исследуемых групп, независимо от факта диагностики ЖКК, из контрольной группы были исключены 34 пациента с минимальным значением площади ожога и индекса Франка. Из основной группы потребовалось исключение 8 пострадавших с максимальным значением индекса Франка. В результате выполненных манипуляций был сформирован окончательный дизайн исследования: 83 пострадавших в основной группе и 151 — в контрольной.

Статистический анализ производился с помощью программы SPSS 20.0 for Windows методами описательной статистики, путем построения таблиц сопряженности и расчета отношения шансов (Odds ratio) с 95% доверительным интервалом.

Результаты исследования и обсуждение. В сформированных группах получено схожее гендерное соотношение: 67,5% мужчин и 32,5% женщин в основной группе, 56,3% и 43,7% соответственно — в контрольной. Средний возраст пострадавших также был практически идентичен: 50,1±17,6 лет в основной группе и 51,7±19,1 лет —

в контрольной. Кроме того, благодаря произведенным исключениям получены сопоставимые данные по тяжести ожоговой травмы: общая площадь ожогового поражения кожного покрова $31,6 \pm 14,3\%$ и среднее значение индекса Франка $74,7 \pm 41,3$ для основной группы, $28,6 \pm 9,8\%$ и $72,8 \pm 34,3$, соответственно, для контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1. Сравнение групп исследования

Исследуемый фактор	Основная группа	Контрольная группа
Всего пострадавших, абс.	83	151
Из них мужчин, %	67,5	56,3
Из них женщин, %	32,5	43,7
Возраст, лет	$50,1 \pm 17,6$	$51,7 \pm 19,1$
Общая площадь ожога, %	$31,6 \pm 14,3$	$28,6 \pm 9,8$
Площадь глубокого ожога, %	$13,9 \pm 12,6$	$17,9 \pm 11,7$
Индекс Франка, абс. число	$74,7 \pm 41,3$	$72,8 \pm 34,3$
Длительность лечения, сут.	$22,3 \pm 26,3$	$19,4 \pm 19,0$
ЖКК всего, %	14,5	13,9

Среди всех проанализированных случаев кровотечения развились у 33 пациентов (14,1%). При этом у 12 пострадавших кровотечения были отнесены к ранним. У остальных 21 пациента кровотечения развились на фоне септического течения ожоговой болезни, что позволило отнести их к поздним (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика диагностированных кровотечений

Характеристики ЖКК		Ранние кровотечения, <i>n</i> = 12	Поздние кровотечения, <i>n</i> = 21
Период развития, сут.		$2,25 \pm 2,1$	$12,2 \pm 9,7$
Критериев SIRS ≥ 2 на момент развития кровотечения		0	19 (90,5%)
Количество баллов SOFA на момент развития кровотечения		$4,8 \pm 3,3$	$5,0 \pm 3,3$
Частота клинически значимых кровотечений		4 (33,3%)	11 (52,4%)
Частота продолжающихся кровотечений (Forest I)		0	2 (9,5%)
Частота рецидивов		0	2 (9,5%)
Морфология источников кровотечения	эрозии	8 (66,7%)	5 (23,8%)
	острая язва	4 (33,3%)	14 (66,7%)
	хроническая язва	0	2 (9,5%)

При анализе влияния проводимой ПАТ было выявлено, что у пациентов основной группы ранние ЖКК развились только в 3-х случаях (3,6%), у пациентов кон-

трольной группы — в 9 (5,9%). В то же время число поздних кровотечений в основной группе составило 9 (10,8%) и 13 (7,9%) — в контрольной (табл. 3).

Таблица 3. Структура диагностированных кровотечений

Характеристики ЖКК		Основная группа		Контрольная группа		Всего, %
		абс. число	%	абс. число	%	
Период	Ранний	3	3,6	9	5,9	5,1
	Поздний	9	10,8	12	7,9	8,9
Интенсивность	Явные	7	8,4	10	6,6	7,3
	Клинически значимые	5	6,1	11	7,3	6,8

Для определения эффективности терапии H₂-блокаторами была проведена оценка рисков развития кровотечений в обеих исследуемых группах пострадавших. Полученные результаты не позволили сделать вывод о снижении частоты ранних кровотечений на фоне профилактической терапии H₂-блокаторами (OR = 0,592; 95% CI = 0,156 — 2,248). По данным проведенного исследования, терапия H₂-блокаторами также не влияла и на частоту развития поздних кровотечений (OR = 1,409; 95% CI = 0,568 — 3,497). Кроме того, у пациентов основной группы не было получено статистически значимых данных о снижении интенсивности развивающихся кровотечений по сравнению с контрольной группой (OR = 0,649; 95% CI = 0,155 — 2,719).

Таким образом, полученные данные подтвердили результаты большинства современных исследований о недостаточной эффективности ПАТ H₂-блокаторами у пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Исходя из особенностей развития ожоговой болезни у пострадавших с обширными ожогами кожи и поражениями дыхательных путей, обусловленными рано присоединяющимися инфекционными осложнениями, можно предполагать, что механизм повреждения СОЖ у них в большей мере связан с нарушением микроциркуляции, т. е. ослаблением факторов защиты. Поэтому использование для профилактики ЖКК только препаратов, понижающих кислотность желудка, может быть недостаточным. Вероятно, помимо антисекреторной терапии у данной категории пациентов патогенетически обоснованным было бы использование препаратов, повышающих устойчивость к гипоксии и улучшающих микроциркуляцию в слизистой оболочке ЖКТ.

Для определения роли этих групп препаратов у пациентов с тяжелой термической травмой и формирования соответствующих алгоритмов профилактики эрозивно-язвенных повреждений верхних отделов пищеварительного тракта необходимо проведение дальнейших исследований.

Литература

1. Alhazzani W., Alshahrani M., Moayyedi P., Jaeschke R. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: review of the evidence // *Polskie archiwum medycyny wewnetrznej*. 2012. Vol. 122, N 3. P. 107–113.
2. Khoshbaten M., Farzin H., Fattahi E., Asl M. E. Significant upper GI — bleeding in critically ill patients // *The Internet Journal of Gastroenterology*. 2007. Vol. 5, N 2. P. 23–32.
3. Spirt J. M., Stanley S. Update on stress ulcer prophylaxis in critically ill patients // *Critical Care Nurse*. 2006. N 26. P. 18–28.

4. Заикин С.И., Первов Е.А., Кузьмичева Е.Н. и др. Фиброгастродуоденоскопия в диагностике и лечении острых желудочно-кишечных кровотечений с политравмой // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2005. № 3 (41). С. 299–300.
5. Barletta J.F., Erstad B.L., Fortune J.B. Stress ulcer prophylaxis in trauma patients // *Critical Care*. 2002. Vol. 6, N 6. P. 526–530.
6. Pongprasobchai S., Kridkratoke S., Nopmaneejumruslers C. Proton pump inhibitors for the prevention of Stress-related mucosal disease in critically ill patients: A meta-analysis // *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2009. Vol. 92, N 5. P. 632–637.
7. Wang Z. Y., Wang F. S., Ma Y. M. Prevention and treatment of stress ulcer bleeding in patients with extensive burns // *Journal of Central South University (Medical Sciences)*. 2007. Vol. 27, N 7. P. 1074–1076.
8. Казымов И.Л. Гастродуоденальные кровотечения у больных с тяжелыми термическими ожогами // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2007. № 12. С. 65–68.
9. Fadaak H. A. Gastrointestinal hemorrhage in burns patients. The experience of a burns UNIT in Saudi Arabia // *Annals of Burns and Fire Disasters*. 2000. Vol. 12, N 2. P. 81–84.
10. Гельфанд Б.Р., Мартынов А.Н., Гурьянов В.А. и др. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях: метод. рекомендации. 3-е изд. М., 2010.
11. Barkun A., Bardou M., Marshall J. K. Consensus recommendations for managing patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding // *Annals of Internal Medicine*. 2003. Vol. 139, N 10. P. 843–857.
12. Erstad B. L., Grant K. L., Boucher R. A. et al. ASHP Therapeutic Guidelines on stress ulcer prophylaxis // *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1999. Vol. 56. P. 347–379.
13. Guillaumondegui O. D., Gunter O. L., Bonadies J. A. et al. Practice management guidelines for stress ulcer prophylaxis // *EAST Practice management guidelines committee*. 2008.
14. Tryba M., Cook D. J. Current Guidelines on stress ulcer prophylaxis // *Drugs*. 1997. Vol. 54, N 1. P. 581–596.
15. Huang J., Cao Y., Liao C. et al. Effect of histamine-2-receptor antagonists versus sucralfate on stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials // *Critical Care*. 2010. Vol. 14, N 5. R. 194.
16. Marik P. E., Tajender V., Hirani A., Pachinburavan V. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: A systematic review and meta-analysis // *Critical Care Medicine*. 2010. Vol. 38, N 11. P. 1–7.
17. Messori A., Trippoli S., Vaiani M. et al. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomized controlled trials // *British Medical Journal*. 2000. Vol. 321, N 7269. P. 1103–1106.

Статья поступила в редакцию 21 мая 2013 г.