

Профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях

 Б.Р. Гельфанд, В.А. Гурьянов, А.Н. Мартынов, Т.В. Попов

*Кафедра факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого
с курсом анестезиологии-реаниматологии и антимикробной
химиотерапии и курсом сердечно-сосудистой хирургии
и хирургической флебологии РГМУ*

Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва

Система пищеварения, и прежде всего **желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)**, является одной из мишеней постагрессивной реакции при критических состояниях. Это происходит вследствие действия ряда **первичных и вторичных факторов**, среди которых наиболее существенное влияние оказывают:

- централизация кровообращения, на уровне ЖКТ приводящая к циркуляторной гипоксии с развитием дефицита свободной энергии;
- интенсификация симпатических влияний, которая неблагоприятно действует на кишечную перистальтику, извращает эндокринную и паракринную функции эпителия ЖКТ;
- парез кишечника различной степени выраженности, который может усугублять водно-электролитные расстройства;
- бактериемия и эндогенная микробная интоксикация вследствие потери кишечной стенкой своих барьерных свойств;
- повышенное выделение в кровь клетками пищеварительной системы биологически активных аминов и цитокинов, которые становятся дополнительными факторами развития посттравматического эндотоксикоза.

Наиболее выраженные нарушения микроциркуляции возникают в проксимальных

отделах ЖКТ (желудок, двенадцатиперстная кишка) из-за наибольшего содержания в них сосудистых α -адренорецепторов. Это отражается в структурных и функциональных изменениях этих органов. Типичными моторно-эвакуаторными расстройствами служат гастродуоденальная дискинезия, недостаточность пилорического сфинктера и дуоденогастральный рефлюкс, играющий важную роль в патогенезе эрозивно-язвенных поражений ЖКТ в критических состояниях. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки выявляют в среднем у 75% (от 40 до 100%) больных в первые часы пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ).

Синдром острого повреждения желудка

Этиологическая взаимосвязь и последовательность развития нарушений: повреждение целостности слизистой оболочки желудка (стресс-гастрит → стресс-язвы), нарушение моторики, отек слизистой (гипоальбуминемия) — позволяет объединить их в синдром острого повреждения желудка.

Основными причинами **повреждения целостности слизистой оболочки** желудка являются локальная ишемия и реперфузия, сопровождающиеся избыточным/аномальным синтезом оксида азота, свободных ра-

дикалов, цитокинов, снижением образования защитных простагландинов, гибелью эпителиальных клеток и угнетением их регенерации.

Несмотря на адекватную перистальтику кишечника, у 50–80% больных развивается **парез желудка**. Развитию гастростаза способствуют: нарушения синтеза медиаторов боли и воспаления (в частности, цитокинов и кининов), энтеронейрональная дисфункция (симпатикотония, действие желудочного ингибиторного пептида, холецистокинина и т.д.), ишемия/реперфузия, эндотоксины бактерий, применяемые лекарственные средства (наркотики, малые дозы допамина). Разнообразие причин гастростаза объясняет низкую эффективность его фармакотерапии.

Отек слизистой оболочки, одной из причин которого является гипопроотеинемия, приводит к нарушению абсорбции питательных веществ и лекарственных средств, находящихся в просвете ЖКТ, что усугубляет нарушение защитных свойств слизистого барьера и снижает его устойчивость к патологическому действию соляной кислоты.

Факторы риска стресс-поражения желудка:

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

Стресс-повреждения слизистой оболочки желудка проявляются двумя вариантами: I — поверхностные диффузные эрозии с низким риском кровотечения и II — глубокие локализованные язвы с высоким рис-

ком геморрагических осложнений (их частота у больных, находящихся в ОИТ, достигает 14%, а летальность при них — 64%). **Желудочно-кишечные кровотечения** чаще возникают в течение 8 сут пребывания больных в ОИТ, в среднем — на 4-е сутки. По степени выраженности выделяют: **скрытое кровотечение** (скрытая кровь в желудочном содержимом или кале), **явное кровотечение** (цельная кровь или “кофейная гуща” в желудочном содержимом, кал с кровью или мелена), **клинически значимое кровотечение** (явное кровотечение, осложненное в течение 24 ч нарушением гемодинамики, требующее проведения гемотрансфузии и нередко — хирургического вмешательства). Следует отметить, что соляная кислота и пепсин при развившемся кровотечении ингибируют тромбообразование и вызывают лизис уже образовавшихся тромбов. Агрегация тромбоцитов (сосудисто-тромбоцитарный гемостаз) происходит только при значениях $\text{pH} \geq 6$.

Профилактика и лечение стрессовых повреждений ЖКТ

Согласно доказательным исследованиям, абсолютными показаниями для профилактики стрессовых язв (эрозий) служат: ИВЛ (острая дыхательная недостаточность — ОДН), гипотензия, обусловленная септическим шоком, коагулопатия (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания). Этими исследованиями установлено, что профилактика стресс-язв ЖКТ снижает риск желудочно-кишечных кровотечений, не увеличивая частоту развития нозокомиальной пневмонии.

Прогностическая значимость различных факторов риска желудочно-кишечных кровотечений у больных в критическом состоянии (отношение рисков, по Cook D.J. et al., 1994):

ОДН	15,6
коагулопатия	4,3
гипотензия	3,7
сепсис	2,0

печеночная недостаточность	1,6
почечная недостаточность	1,6
лечение глюкокортикостероидами	1,5
энтеральное питание	1,0

В 1910 г. К. Schwarz выдвинул тезис: “без кислоты не бывает язвы”. Этот тезис и сегодня сохраняет свое значение — основными направлениями профилактики и лечения стресс-язв являются антацидная, антисекреторная и гастропротекторная терапия, направленные на поддержание pH в желудке выше 3,5 (до 6,0), нормализацию моторики, повышение устойчивости слизистого барьера. Исходя из физиологического соотношения между моторно-эвакуаторной функцией желудка и секрецией соляной кислоты для профилактики и лечения стресс-язв используют:

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

Антациды и гастропротекторы

Быстродействующие **антациды** (натрия гидрокарбонат и кальция карбонат) при взаимодействии с соляной кислотой образуют углекислоту, что вследствие растяжения желудка и повышения давления в нем увеличивает опасность регургитации и аспирации желудочного содержимого, а также может стимулировать выделение соляной кислоты. Кроме того, все антацидные средства не обладают антипепсиновой активностью и неэффективны при кровотечениях из стресс-язв и эрозий.

Гастропротекторы действуют непосредственно на слизистую оболочку желудка, препятствуя повреждающему воздействию на нее химических или физических факторов. Используют гастропротекторы для сохранения структуры и основных функций слизистой оболочки и ее компонентов (особенно эндотелия микроциркуляторных сосудов). Наиболее изученным препаратом этой группы является сукральфат

(алюминия сахарозосульфат). При pH ниже 4 происходит полимеризация препарата с образованием клейкого вещества, которое прочно покрывает язвенную поверхность примерно на 6 ч. С нормальной слизистой оболочкой препарат взаимодействует в значительно меньшей степени. Сукральфат сохраняет вязкость и клейкость и в двенадцатиперстной кишке. Кроме того, препарат стимулирует эндогенный синтез простагландинов, что повышает устойчивость слизистой оболочки желудка к действию соляной кислоты. Поскольку соляная кислота является активатором полимеризации сукральфата, его нельзя комбинировать с антацидами и блокаторами H_2 -рецепторов. Препарат не всасывается в ЖКТ и системным действием не обладает. Из побочных эффектов возможно развитие сухости в ротовой полости и запора.

Блокаторы H_2 -рецепторов

Стимуляция гистамином H_2 -рецепторов через аденилатциклазу повышает содержание цАМФ в париетальных клетках желудка, что сопровождается повышением их секреторной активности. Блокаторы H_2 -рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина. В России применяются три препарата этой группы: циметидин, ранитидин и фамотидин, их основной эффект — угнетение секреции соляной кислоты париетальными клетками желудка. H_2 -блокаторы способны значительно блокировать базальную секрецию, однако их активность в отношении стимулированной секреции намного ниже, чем у ИПП.

H_2 -рецепторы существуют также в тучных клетках, базофилах, клетках миокарда, центральной нервной системе, с чем связаны побочные эффекты H_2 -блокаторов. У 7% госпитализированных больных на назначение H_2 -блокаторов отмечаются такие побочные реакции, как беспокойство, дезориентация, делирий, галлюцинации. Оче-

видно, что у больных, находящихся в ОИТ, многие из которых имеют ту или иную степень энцефалопатии, эти побочные эффекты крайне нежелательны. Применение H_2 -блокаторов может привести к отрицательному хронотропному и инотропному влиянию на сердце, экстрасистолии и атриовентрикулярной блокаде. Особое значение имеет отрицательное действие H_2 -блокаторов на тромбоциты, так как вызываемая ими тромбоцитопения служит дополнительным фактором, поддерживающим коагулопатию. Кроме того, при использовании H_2 -блокаторов развивается феномен “усталости рецепторов” (тахифилаксия), что сопровождается быстрой потерей ими антисекреторной активности. Это требует увеличения доз применяемого препарата, а следовательно, повышает риск побочных эффектов.

Ингибиторы протонной помпы

Широкое применение H_2 -блокаторов не смогло полностью решить вопрос об оптимальной антисекреторной терапии. Начатые в 1968 г. работы по созданию препаратов, блокирующих протонную помпу ($H^+-K^+-ATPазу$), привели к тому, что в 1978 г. был синтезирован омепразол. Омепразол, являющийся слабым основанием, при нейтральном pH неэффективен, однако в кислой среде канальцев париетальных клеток он превращается в активный метаболит сульфенамид, который необратимо ингибирует мембранную $H^+-K^+-ATPазу$, соединяясь с ней за счет дисульфидного мостика. Этим объясняется высокая избирательность действия омепразола именно на париетальные клетки, где имеется необходимая среда для образования сульфенамида, который является катионом и не подвергается абсорбции.

Преобразование омепразола в сульфенамид происходит быстро (через 2–4 мин), он эффективно подавляет базальную и вызван-

Внутрижелудочный pH (в течение 24 ч) после введения омепразола и H_2 -блокаторов

Препарат	Режим введения	pH
Омепразол	По 40 мг в/в 2 раза в сутки	$6,42 \pm 0,47$
Фамотидин	По 40 мг в/в 2 раза в сутки	$4,31 \pm 1,31$
Ранитидин	По 50 мг в/в 3 раза в сутки	$3,74 \pm 2,48$
Циметидин	По 200 мг в/в 4 раза в сутки	$3,33 \pm 1,68$

ную любым раздражителем секрецию соляной кислоты, снижает общий объем желудочной секреции и угнетает выделение пепсина. Кроме того, у омепразола обнаружена гастропротекторная активность, механизм которой пока неясен. Продукцию внутреннего фактора Кастла препарат не изменяет, не влияет на скорость эвакуации содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку. Омепразол хорошо переносится, из побочных эффектов возможны диарея, тошнота, слабость, головная боль, однако они выражены незначительно и наблюдаются крайне редко — при использовании у десятков миллионов больных эти побочные эффекты отмечены лишь в 2,5% случаев.

Внутривенное (в/в) применение омепразола позволяет проводить профилактику стресс-повреждений желудка у больных в критических состояниях, у которых пероральная терапия невозможна. Омепразол, вводимый в/в в дозе 40 мг каждые 6 ч (вводится в течение 20–30 мин) или в виде постоянной инфузии со скоростью 8 мг/ч, более эффективен, чем H_2 -блокатор ранитидин (по 50 мг в/в 3 раза в сутки), так как устойчиво поддерживает pH в желудке ≥ 6 . Применение омепразола позволяет поддерживать pH в желудке более 6 и при более низких дозировках — 40 мг 2 раза в сутки (таблица).

Для растворения омепразола используют только физиологический раствор (приготовленный раствор должен быть использован в течение 12 ч) или 5% раствор глюкозы (приготовленный раствор должен быть использован в течение 6 ч).

В соответствии с данными литературы, подтверждаемыми нашим опытом, для профилактики стресс-повреждений желудка у больных в критических состояниях достаточно дозы омепразола 40 мг × 2 раза в сутки в течение всего периода риска, но не менее 3 дней. Для профилактики аспирационного повреждения легких при вводной анестезии целесообразно однократное применение 40 мг омепразола.

Повышение внутрижелудочного pH способствует усилению колонизации бактерий в ротоглотке, что может быть фактором риска развития нозокомиальной пневмонии. Однако это предположение не подтверждается во многих исследованиях: риск развития нозокомиальной пневмонии при применении антисекреторных препаратов не возрастает. Важно, чтобы при этом не было увеличения риска аспирации. Профилактика стресс-язв омепразолом значительно снижает риск желудочно-кишечных кровотечений и не увеличивает риск развития пневмонии (уровень доказательности А).

Протокол профилактики стресс-повреждения верхнего отдела ЖКТ у больных в критических состояниях

Решение вопроса о выборе средств и продолжительности профилактики синдрома острого повреждения верхнего отдела ЖКТ базируется на комплексном анализе клинической ситуации.

Оценка факторов риска и их значимости. У больных, находящихся в ОИТ, особое значение для развития острого повреждения верхнего отдела ЖКТ имеют следующие этиопатогенетические факторы: ОДН, коагулопатия, артериальная гипотензия любого генеза, сепсис (особенно тяжелый). Наличие этих нарушений является категорическим показанием для немедленного начала профилактики стресс-повреждений ЖКТ.

Возраст больного. Учитывая возрастные изменения сердечно-сосудистой системы, возраст старше 65 лет может служить про-

тивопоказанием для применения H_2 -блокаторов, которые обладают отрицательным инотропным и хронотропным действием.

Наличие сопутствующих заболеваний и органических расстройств, влияющих на фармакодинамику и фармакокинетику применяемых лекарственных средств. Энцефалопатия любого генеза служит относительным противопоказанием для применения H_2 -блокаторов, поскольку эти препараты могут влиять на ментальный статус. Сопутствующая печеночная или почечная недостаточность как дополнительный фактор развития стресс-повреждений ЖКТ является показанием к назначению их профилактики.

Учитывая изложенное, следует признать, что оптимальным фармакологическим средством для профилактики стресс-повреждений ЖКТ являются **ингибиторы протонной помпы**. Продолжительность профилактического применения этих препаратов зависит от длительности действия фактора риска. Дозировка ИПП зависит от “повреждающей значимости” фактора риска. В частности, при дыхательной недостаточности, коагулопатии, тяжелом сепсисе доза омепразола должна составлять 40 мг 2 раза в сутки внутривенно. При наличии факторов риска меньшей значимости (отношение рисков <2, см. выше) доза омепразола может быть уменьшена до 40 мг 1 раз в сутки.

Для профилактики стресс-язв чаще используют болюсное внутривенное введение омепразола (40 мг в течение 10 мин), а для лечения кровотечения или профилактики его рецидива — непрерывное внутривенное введение омепразола: 80 мг в течение 15 мин, затем 8 мг/ч в течение 72 ч, затем 20 мг per os до эндоскопического заживления.

Протокол лечения кровотечений из верхнего отдела ЖКТ

1. Защита дыхательных путей; мониторинг дыхания;

обеспечение проходимости дыхательных путей (при необходимости — интубация трахеи).

2. Поддержание гемодинамики: адекватный венозный доступ; инфузионная терапия; гемотрансфузия (при уровне гемоглобина ниже 70 г/л);

препараты плазмы, тромбоциты (по показаниям).

3. Ингибиторы протонной помпы внутривенно (H_2 -блокаторы неэффективны!).

4. Назогастральная интубация и лаваж желудка.

5. Клинико-лабораторный мониторинг.

6. Эндоскопическое обследование и лечение.

Протокол лечения больных с развившимся кровотечением должен включать применение ИПП, так как H_2 -блокаторы при кровотечении неэффективны. Наш клинический опыт свидетельствует об эффективности и целесообразности использования этого протокола в лечебной практике.

Заключение

Стресс-повреждения верхнего отдела ЖКТ играют важную роль в патогенезе и оказывают существенное влияние на исходы у больных с критическими состояниями. Клиническая настороженность и выявление факторов риска синдрома острого повреждения желудка позволяет своевременно начать профилактические мероприятия в отношении этих, нередко фатальных расстройств. Профилактика должна носить комплексный характер, направленный на поддержание и оптимизацию всех факторов, обеспечивающих структурную и функциональную целостность ЖКТ. Среди этих профилактических мероприятий особое значение имеет применение эффективных антисекреторных препаратов. В настоящее время такими лекарственными средствами являются ингибиторы протонной помпы, и прежде всего, учитывая особен-

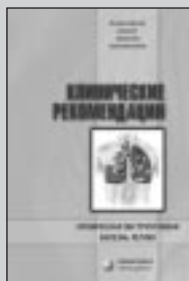
ности фармакотерапии критических состояний, омепразол для парентерального введения.

Рекомендуемая литература

- Василенко В.Х., Гребнев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь: современные представления о патогенезе, диагностике, лечении. М., 1987. 288 с.
- Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. М., 2001. 304 с.
- Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: Пер. с англ. Т. 2. СПб., 1998. 670 с.
- Литвицкий П.Ф. Патопизиология. М., 2002.
- Cash B.D. Evidence-based medicine as it applies to acid suppression in the hospitalized patient // Crit. Care Med. 2002. V. 30. № 6. P. 373–378.
- Conrad S.A. Acute upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Causes and treatment modalities // Crit. Care Med. 2002. V. 30. № 6. P. 365–368.
- Cook D.J., Fuller H.D., Guyatt G.H. et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Canadian Crit. Care Trials Group // N. Engl. J. Med. 1994. V. 330. P. 397–381.
- Cook D.J., 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 Crit. Care Trials Group // N. Engl. J. Med. 1998. V. 338. P. 791–797.
- Cook D.J., Reeve B.K., Guyatt G.H. et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses // JAMA. 1996. V. 275. P. 308–314.
- Cook D.J., Witt L.G., Cook R.J. et al. Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: A meta-analysis // Amer. J. Med. 1991. V. 91. P. 519–527.
- Fennerty M.B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: Rationale for therapeutic benefits of acid suppression // Crit. Care Med. 2002. V. 30. № 6. P. 351–355.
- Geus W.P. Are there indications for intravenous acid-inhibition in the prevention and treatment of upper GI bleeding? // Scand. J. Gastroenterol. 2000. Suppl. 232. P. 10–20.

- Heyland D., Griffith L., Cook D.J. et al. The clinical and economic consequences of clinically important gastrointestinal bleeding in the critically ill // Crit. Care Med. 1995. V. 23. P. 108.
- Lanas A., Artal A., Bias J. et al. Effect of parenteral omeprazole and ranitidine on gastric pH and the outcome of bleeding peptic ulcer // J. Clin. Gastroenterol. 1995. V. 21. № 2. P. 103–106.
- Levy M.J., Seelig C.B., Robinson N.J. et al. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis // Dig. Dis. Sci. 1997. V. 42. № 6. P. 1255–1259.
- Merki H.S., Wilder-Smith C.H. Do continuous infusions of omeprazole and ranitidine retain their effect with prolonged dosing? // Gastroenterology. 1994. V. 106. № 1. P. 60–64.
- Raynard B., Nitenberg G. Is prevention of upper digestive system hemorrhage in intensive care necessary? // Schweiz. Med. Wochenschr. 1999. V. 129. № 43. P. 1605–1612.
- Schuster D.P., Rowley H., Feinstein S. et al. Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit // Amer. J. Med. 1984. V. 76. № 4. P. 623–630.
- Simoens M., Gevers A.M., Rutgeerte P. Endoscopic therapy for upper gastrointestinal hemorrhage: A state of the art // Hepatogastroenterology. 1999. V. 46. P. 737–745.
- Tryba M. Sucralfate versus antacids or H₂-antagonists for stress ulcer prophylaxis: A meta-analysis on efficacy and pneumonia rate // Crit. Care Med. 1991. V. 19. P. 942–949.

Книги издательства “Атмосфера”



Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. 168 с.

В предлагаемой новой книге подробно освещены вопросы определения, классификации, диагностики, патогенеза, функциональной и дифференциальной диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Рассмотрены проблемы медикаментозного лечения ХОБЛ при стабильном течении болезни и при обострениях, а также кислородотерапия, респираторная поддержка и хирургическое лечение ХОБЛ.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики.

Патологическая анатомия легких: Атлас (авторы А.Л. Черняев, М.В. Самсонова) / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. 112 с.



В первом отечественном атласе по цитологии и патологической анатомии основных заболеваний легких проиллюстрированы основные морфологические изменения в трахее, бронхах и ткани легких при разных видах патологии респираторной системы человека, приведены данные о патогенезе этих болезней, клинко-морфологические классификации отдельных групп заболеваний, критерии дифференциальной диагностики и методики цитологического исследования в пульмонологии. Основу атласа составляет материал, собранный авторами в течение нескольких лет работы на базе НИИ пульмонологии МЗ РФ.

Для патологоанатомов, цитологов, терапевтов, пульмонологов, торакальных хирургов, фтизиатров, студентов медицинских вузов.

Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (095) 973-14-16.