



В. В. Бойко,  
В. М. Лихман,  
О. М. Шевченко,  
А. О. Меркулов,  
С. В. Ткач,  
В. П. Клименко,  
І. А. Кулик,  
І. І. Арсеній

*Харківський національний  
медичний університет*

*ДУ «Інститут загальної  
та невідкладної хірургії  
ім. В. Т. Зайцева НАМН  
України», м. Харків*

© Колектив авторів

## СТРЕСОВІ ВИРАЗКИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ТРАВНОГО КАНАЛУ ЯК УСКЛАДНЕННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ

**Резюме.** Проаналізовано дані літератури що, до механізмів ураження слизової оболонки гастроудоденальної зони в післяопераційному періоді. Сформульована концепція та виділені основні правила згідно з якими походить формування ерозій і виразок. Запропоновано основні показання для профілактики гастроудоденальних кровотеч з урахуванням характеру та тяжкості захворювання пацієнта, тривалості апаратного заміщення вітальних функцій, наявності супутніх захворювань.

**Ключові слова:** *гастроудоденальна зона, стресова виразка, гастроінтестинальна кровотеча.*

### Вступ

Гострі (стресові) виразки — це поверхневі ураження слизової оболонки органів травної трубки. На відміну від інших виразок, є симптоматичними ураженнями і виникають як ускладнення важких захворювань, травм, опіків, оперативних втручань, психоемоційної та фізичної перевтоми, а також у результаті прийому алкоголю, лікарських засобів і деяких інших токсичних речовин [3, 5].

Слід зазначити, що з плином часу стрес у якості етіологічного фактора для даної категорії хворих став збірним поняттям, що включає шок будь-якого генезу, операційну травму, синдром системної запальної та протизапальної відповіді, психічний стрес [4, 8]. В якості додаткових пошкоджуючих факторів, що сприяють виразкоутворенню та кровоточивості в гастроудоденальній зоні, розглядаються застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (в якості анальгетиків, дезагрегантів, для зменшення ексудації в серозні порожнини в післяопераційному періоді), прямих та непрямих антикоагулянтів, глюкокортикоїдів, а також наявності у хворого змін шлунково-кишкового тракту що обумовлені системною гіпоксією на тлі соматичних захворювань, і колонізацією слизової оболонки *H. pylori* [1, 7, 9].

Існуюча класифікація включає чотири групи цих станів у залежності від патогенезу: психоемоційно-стресові, первинно-трофічні (у тому числі ішемічні), дистресс-виразки (у тому числі післяопераційні) та хімічні. При цьому виявляється, що у хворих, які перенесли операцію, виразки з верхнього відділу ШКТ можна віднести до перших трьох пунктів класифікації одночасно.

Частота розвитку стрес залежного пошкодження з формуванням ерозій і виразок при критичних станах становить 75–100 % [7, 8].

При цьому у більшості хворих воно є безсимптомним і часто не діагностованим, що обумовлено проведенням анальгезією, седациєю, несвідомим станом. Наявність гострих ерозій і виразок виявляється найчастіше при розвитку ускладнень — кровотеч, перфорацій і асоційованих з ними змін гемодинаміки, які розвиваються в 0,4–6,6 % випадків у різних групах хірургічних хворих [10, 12]. При цьому летальність від них становить від 25 до 40–80 % [2, 11].

Актуальність досліджуваного питання полягає також у тому, що частота гастроінтестинальних кровотеч і перфорацій після операцій продовжує зростати, що пов'язують зі збільшенням віку і ступеня тяжкості основного захворювання у осіб, яким виконується оперативне втручання, а також з розширенням спектру патології, яка ще зовсім недавно вважалася неоперабельною.

### Матеріали та методи досліджень

Проаналізовано результати, які отримані при аналізі 486 випадків у хворих, оперованих у відділеннях ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України» за період з 2012 до 2014 рік. Частота шлунково-кишкових кровотеч і перфоративних виразок у післяопераційному періоді складала 4,2 %, летальність від них — 25,2 %. Наведені дані ілюструють, що розвинута гастроудоденальна кровотеча суттєво погіршує прогноз для життя. При цьому летальність обумовлена не тільки власне крововтратою і її наслідками, але і збільшенням ризику тромбозів, ймовірності тромбоемболії легеневої артерії у всіх категорій хірургічних хворих через необхідність скасування антикоагулянтів. Очевидно, що найбільш доцільним є не лікування розвинутих ускладнень, а проведення патогене-



тично обґрунтованих профілактичних заходів за умови, що вони повинні проводитися у тих хворих, у яких найбільш імовірно виникають гастродуоденальні кровотечі, тобто в групах ризику.

Перша умова, якій має відповідати концепція профілактики, — вплив на патогенез гастродуоденальної деструкції слизової оболонки при стресі. Відомо, що стрес активує в організмі комплекс регуляторних систем: гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову, симпатичну нервову систему і стимулює виділення катехоламінів та кортикостероїдів. ГАМК-ергічна, дофамінергічна, серотонінергічна, опіоїдергічна та інші системи, навпаки, обмежують вплив стресу і носять назву стреслімітуючих. Центральна нервова система бере участь у формуванні стресового пошкодження через паравентрикулярне ядро гіпоталамуса, стимуляція якого впливає на кількість виробленого слизу, об'єм шлункового соку, його кислотність, зменшує кровотік у слизовій оболонці шлунка. Цей механізм присутній практично у всіх пацієнтів, оскільки при критичних станах виникає гіпоксія не тільки ШКТ, але і центральної нервової системи. Далі в патологічній процес залучається безліч гормональних і нервових механізмів, у результаті чого підвищується вироблення адренкортикотропіна, кортикостероїдів і катехоламінів. Кортикостероїди мають катаболічну, а також ульцерогенну дію відносно верхнього відділу ШКТ, стимулюючи біосинтез гістаміну, секрецію пепсину і соляної кислоти. В умовах підвищеної проникності судин при стресі, накопичення кортизолу в тканинах збільшується, що потенціює його ефекти. Катехоламіни при стресі надають судиннозвужуючу дію та викликають ішемію гастродуоденальної зони. Крім того, вони здатні опосередковано збільшувати шлункову кислотну секрецію, стимулюючи вироблення гастрину, хоча існування рецепторів до катехоламінів на парієтальних клітинах шлунка передбачає можливість їх прямого впливу на вироблення соляної кислоти. Дофамін, система ендогенних опіатів і оксид азоту, навпаки, надають захисну дію, обмежуючи викид катехоламінів. Разом з тим слід зазначити, що у хірургічних пацієнтів системи захисту гастродуоденальної зони виявляються заблокованими через необхідність введення наркотичних анальгетиків з метою премедикації, а також у післяопераційному періоді, які не мають протективних властивостей відносно шлунка і дванадцятипалої кишки, однак через центральні механізми пригнічують синтез власних опіатів і дофаміну.

Серед інших механізмів впливу стресу на гастродуоденальну зону через зміну регіонарно-

го кровотоку визнана також роль ендогенного ендотеліну і ренінаангіотензинової системи.

Ще один механізм пошкодження верхнього відділу ШКТ полягає в тому, що при хірургічному втручанні внаслідок ушкодження тканин під час операції активуються клітини запалення, такі як макрофаги, нейтрофіли, ендотеліальні клітини, фібробласти, що індукують прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлини  $\alpha$ , інтерлейкіни -1, -6, -8). Важливою складовою патогенезу формування стресових виразок також є гіпоксія та гіперперфузія, що зумовлена як впливом катехоламінів, так і проведенням штучної вентиляції легень, наявністю супутніх захворювань з ознаками системної гіпоксії та атеросклеротичними змінами судин гастродуоденальної зони.

Таким чином, після хірургічного втручання формується комплекс патологічних реакцій, мішенню для яких є слизова оболонка верхнього відділу ШКТ, яка пошкоджується, як вже було сказано вище, більш ніж у половини пацієнтів. У кінцевому рахунку основними складовими стресового пошкодження шлунка та дванадцятипалої кишки виступають порушення мікроциркуляції, перекисне окислення ліпідів, пригнічення антиоксидантної системи та активність протеолітичних ферментів. При цьому кислотно-пептична активність шлункового соку також вважається чинником формування стресового пошкодження гастродуоденальної зони.

З урахуванням вищевикладених даних можна сформулювати концепцію, згідно з якою формування ерозій і виразок гастродуоденальної зони підпорядковується трьома основним правилам:

1) слизова оболонка шлунка за відсутності впливу гіпоксії стійка до низьких значень рН (менше 4,0). Її пошкодження (за винятком симптоматичних виразок при різних захворюваннях) може викликати виключно зовнішня агресія: *H. pylori*, прийом НПЗП, хімічний опік;

2) ішемізована слизова оболонка гастродуоденальної зони «перетравлюється» шлунковим соком при значеннях внутрішньошлункового рН 4,0 і менше. При цьому яких-небудь додаткових умов для цього процесу не потрібно;

3) у разі наявності виразки, що ускладнена кровотечею, для кислотного «перетравлення» тромбу досить рН нижче 6,0.

Ці правила є основним патогенетичним обґрунтуванням для застосування медикаментозної кислотної супресії з метою профілактики виникнення та рецидиву кровотечі. Отже, основним засобом профілактики повинен бути антисекреторний препарат, що вводиться парентерально. Вибір цього препарату по-



винен визначитися його ефективністю щодо частоти стресзалежних гастродуоденальних кровотеч і летальністю від них, доза та кратність введення — здатністю підтримувати цільовий рівень внутрішньошлункової рН протягом доби. Останнє реалізується шляхом застосування добової внутрішньошлункової рН-метрії у відділенні інтенсивної терапії як методу контролю ефективності препарату.

У хворих, які перебувають у критичних станах (тобто в умовах, коли потрібно тимчасове заміщення життєво важливих функцій), ішемія гастродуоденальної зони присутня завжди в тій чи іншій мірі. Це пояснює, чому частота розвитку стресзалежного ушкодження з формуванням ерозій і виразок при критичних станах набагато більше, ніж частота гастродуоденальних кровотеч, і становить 75–100 % [11]. Таким чином, субстрат, який є потенційним джерелом кровотечі, є практично у всіх хворих цієї групи. Тому, мабуть, доцільно проводити профілактику всім хворим, у яких з ймовірністю 75–100 % є потенційне джерело кровотечі з виразки або ерозії гастродуоденальної зони. Разом з тим слід зазначити, що кровотечі в післяопераційному періоді розвиваються не тільки в осіб, які перебувають у критичних станах. В цьому випадку питання про доцільність профілактики має вирішуватися більш диференційовано.

Іншим значущим чинником ризику, як уже було зазначено, є виразковий анамнез: у хворих, у яких при фіброгастродуоденоскопії до операції були виявлені ерозії та виразки (навіть у разі їх успішної епітелізації, підтвердженої при контрольному ендоскопічному дослідженні), ризик кровотеч був вище в 3,25 разу. Прийом НПЗП має, як виявилось, менше значення. Разом з тим кровотечі частіше відзначалися у пацієнтів, які до операції (за 10 діб і менше) приймали антикоагулянти прямої або непрямой дії.

З урахуванням власних даних, а також даних літератури, що стосуються інших категорій пацієнтів, були виділені наступні чинники ризику у групи хворих, яким показана профілактика шлунково-кишкових кровотеч:

1) штучна вентиляція легень протягом 24 год і більше;

2) онкологічні операції;

3) будь-яке хірургічне втручання під загальною анестезією, за наявності у пацієнта одного з наступних станів:

- супутнє соматичне захворювання з функціональною недостатністю 2-го ступеня і більше;
- цукровий діабет;
- патологія системи згортання крові;
- виразкова хвороба незалежно від фази (загострення чи ремісія), а також ерозії гастродуоденальної зони;

• наявність в анамнезі довготривалого прийому НПЗП;

4) політравма;

5) шок будь-якого генезу.

З метою запобігання утворення виразок та ерозій у післяопераційному періоді у хірургічних хворих у різний час застосовувалися антациди, сукральфа, H<sub>2</sub>-блокатори та інгібітори протонної помпи. При цьому препарати перших трьох груп не забезпечували стабільного цілодобового контролю внутрішньошлункового рН на рівні 4,0 і більше.

Застосування інгібіторів протонної помпи, як відомо, забезпечує більш передбачуваний і стійкий контроль рН шлунка в порівнянні з препаратами інших груп. Причому останнім часом відзначається тенденція щодо призначення інгібіторів протонної помпи до операції у пацієнтів груп ризику, пролонгованого застосування їх в післяопераційному періоді, а також переведення хворих на прийом препаратів усередину після відключення штучної вентиляції легень (ШВЛ). Відзначено, що кровотечі в післяопераційному періоді у хворих виникають у строки з 1-х до 30-х діб після операції, тобто протягом всього періоду перебування в стаціонарі, а можливо, і пізніше [7]. При цьому застосування H<sub>2</sub>-гістаміноблокаторів коротким курсом парентерально протягом 3–4 діб з раптовою відміною призводить до різкого збільшення частоти шлунково-кишкових кровотеч і летальності від них на 6–7-му добу після операції. Що стосується інгібіторів протонної помпи, що вводяться також парентерально коротким курсом, то тут простежується інша тенденція: частота кровотеч знижується, але терміни їх виникнення зміщуються до 18–21 доби у післяопераційного періоду. [6, 8]. Це пояснюється пролонгованою ефективністю препаратів даної групи. Описана ситуація визначає доцільність пролонгованого захисту слизової оболонки шлунка терміном не менше 3 тижнів, коли слизова гастродуоденальної зони відчуває вплив гіпоксії, обумовлене наслідками тимчасового заміщення життєво важливих функцій, стресу і впливом власне серцево-судинного захворювання.

З урахуванням представлених аргументів найбільш доцільним слід визнати наступну схему для профілактики шлунково-кишкових кровотеч у пацієнтів груп ризику в хірургії, ефективність якої була підтверджена в наших дослідженнях.

За добу до операції призначали омепразол всередину 20 мг 2 рази з інтервалом 12 год. З дня операції (у разі травм, наявності шоку — з моменту надходження в стаціонар) вводили омепразол внутрішньовенно в дозі 40 мг на добу у вигляді інфузії протягом 30 хв. При



відновленні свідомості, відключенні ШВЛ через 3 доби пацієнт переводиться на пролонговану профілактику омепразолом всередину: 40 мг/добу (1 капсула 2 рази добу) 2 тижня, потім 20 мг/добу (1 капсула 1 раз на добу) 1 тиждень.

### Результати досліджень та їх обговорення

Використання запропонованої схеми, з урахуванням викладених вище показань дозволило отримати наступні результати: у 67 пацієнтів групи, в якій використовувалося двоетапне пролонговане призначення інгібіторів протонної помпи, не було зафіксовано жодного випадку гастродуоденальних кровотеч і перфорацій.

Ще одне питання, яке слід обговорити особливо, — це профілактика рецидиву кровотечі, яка проводиться при зупиненій кровотечі після ендоскопічного гемостазу, а також за наявності фіксованого тромбу або видимої судини. Раніше вже було зазначено, що для кислотного «перетравлення» тромбу досить рН менше 6,0 [12]. У зв'язку з цим на підставі цілодобового внутрішньошлункового контролю рН у даній категорії хворих розроблено дозові режими інфузії інгібіторів протонної помпи: омепразол 80 мг, розведений у 200 мл фізіологічного розчину, що вводиться внутрішньовенно протягом 1 год з подальшим краплинним введенням 8 мг/год протягом 5–24 год. В якості альтернативи також пропонується схема, згідно з якою омепразол призначається внутрішньовенно по 40 мг 2 рази на добу: вміст флакона розводять у 100 мл фізіологічного розчину, що вводиться у вигляді інфузії протягом 30 хв з інтервалом 12 год. В разі шлунково-кишкової кровотечі ці заходи є доповненням до основних методів лікування — ендоскопічного гемостазу або хірургічного втручання. Кислотосупресивна терапія у цій групі пацієнтів дозволяє значно знизити частоту рецидивів кровотеч, обсяг гемотрансфузій та скоротити терміни госпіталізації. Згідно з даними цього дослідження, серед хворих з гастродуоденальними кровотечами (22 особи) або перфорацією (1 людина) (у яких не застосовувалися методи профілактики або використовувалися Н<sub>2</sub>-блокатори, холінолітичні засоби або інгібітори протонної помпи коротким курсом) внутрішньовен-

не введення інгібіторів протонної помпи в дозі 80 мг/добу дозволило отримати наступні результати: у 15 хворих при ендоскопічному дослідженні, яке проводилося протягом 1 години від моменту появи клінічних ознак кровотечі та початку консервативних заходів, кровотеча зупинилася самостійно, у 7 осіб додатково проводився ендоскопічний гемостаз (електрокоагуляція, аплікації феракрила), в 1 випадку був рецидив кровотечі. Лапаротомія була виконана у двох хворих — з приводу перфоративної виразки в одному випадку, з приводу рецидиву кровотечі — в іншому, обидва випадки закінчилися фатально, хворі загинули від прогресуючої серцевої недостатності під час операції. Також серед хворих з гастродуоденальними кровотечами було ще чотири летальних випадки, причиною яких став ранній тромбоз, що розвинувся через вимушене скасування антикоагулянтної терапії. У подальшому на тлі проведення профілактичних заходів гастродуоденальні кровотечі не реєструвалися.

Обґрунтованість призначення інгібіторів протонної помпи з метою профілактики стрес залежного ураження гастродуоденальної зони у хірургічних пацієнтів підтверджується і даними фармакоекономічного аналізу. Дослідження показали, що пролонговане застосування інгібіторів протонної помпи дозволяє істотно знизити коефіцієнт витратної ефективності насамперед за рахунок скорочення витрат на лікування ускладнень. Згідно з власними даними, застосування пролонгованої двоетапної профілактики дозволяє підвищити витратну ефективність в 6–30 разів порівняно з іншими методами профілактики або її відсутністю.

### Висновки

Таким чином, незважаючи на велику кількість найрізноманітніших проблем, які потребують уваги в періопераційному періоді, ризик розвитку ерозій і виразок гастродуоденальної зони, з огляду на високу летальність від кровотеч при цьому стані, не може бути проігнорований. Оптимальною стратегією профілактики є пролонговане призначення інгібіторів протонної помпи хворим категорій ризику та контроль, що проводяться із застосуванням добової внутрішньошлункової рН-метрії.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А. Острые гастро-дуоденальные кровотечения в сердечно-сосудистой хирургии / Л. А. Бокерия, М. Б. Ярустовский, Е. А. Шипова. — М., 2004. 185 с.
2. Внутривенное введение пантопразола (Австрийское многоцентровое исследование) / Н. Wurzer, R. Hofbauer, H. Worm, M. Frass [et al.] Consilium Medicum // Хирургия. — 2008. — № 2. — С. 60–63.
3. Исаков В. А. Терапия кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонного насоса в вопросах и ответах / В. А. Исаков // Consilium medicum. — 2006. — № 7, — С. 2–5.



4. Кубышкин В. А. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде / В. А. Кубышкин, К. В. Шишин // J. Cons. med. — 2002. — Vol. 2, — P. 33–39.
5. Пиманов С. И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь : Руководство для врачей / С. И. Пиманов. — М. : Медицинская книга, 2000. — 378 с.
6. Острые язвы и эрозии пищеварительного тракта : Учеб. пособие / А. П. Михайлов, А. М. Данилов, А. Н. Напалков, В. Л. Шульгин. — СПб. : изд-во СПб ун-та, 2004. — 96 с.
7. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях : метод. рекоменд. / Б. Р. Гельфанд, А. Н. Мартынов, В. А. Гурьянов [та ін.]. — М. : РАСХИ. — 2004. — 18 с.
8. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. / M. J. Levy, C. B. Seelig, N. J. Robinson, J. E. Ranney // Dig. Dis. Sci. — 1997. — Vol. 42(6). — P. 1255–1259.
9. Lasky M. R. A prospective study of omeprazole suspension to prevent clinically significant gastrointestinal bleeding from stress ulcers in mechanically ventilated trauma patients / M. R. Lasky, M. H. Metzler, J. O. Phillips // J. Trauma. — 1998. — Vol. 44(3). — P. 527–533.
10. NSAID-related upper gastrointestinal bleeding: are risk factors considered during prophylaxis? / D. Dincer, A. Duman, H. Dikici, [et al.] // Division of Gastroenterology, Medical Faculty, Akdeniz University, Antalya, Turkey.
11. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Canadian Crit. Care Trials Groups / D. J. Cook, H. D. Fuller, G. H. Guyatt [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330. — P. 397–381.
12. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial / I. Kantorova, P. Svoboda, P. Scheer, [et al.] // Hepatogastroenterology. — 2004. — Vol. 51, № 57. — P. 757–761.

#### СТРЕССОВЫЕ ЯЗВЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО КАНАЛА КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

*В. В. Бойко, В. Н. Лыхман,  
А. Н. Шевченко,  
А. А. Меркулов, С. В. Ткач,  
В. П. Клименко, И. А. Кулик,  
И. И. Арсений*

#### STRESS ULCERS OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE ALIMENTARY CANAL AS A COMPLICATION OF POSTOPERATIVE

*V. V. Boyko, V. M. Lyhman, A.  
N. Shevchenko, A. A. Merkulov,  
S. V. Tkach, V. P. Klimenko, I.  
A. Kulik, I. I. Arseniy*

**Резюме.** Проанализированы данные литературы касающиеся механизмов поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны в послеоперационном периоде. Сформулирована концепция и выделены основные правила согласно которым происходит формирование эрозий и язв. Предложены основные показания для профилактики гастродуоденальных кровотечений с учетом характера и тяжести заболевания пациента, продолжительности аппаратного замещения витальных функций, наличия сопутствующих заболеваний.

**Ключевые слова:** *гастродуоденальная зона, стрессовая язва, гастроинтестинальные кровотечения.*

**Summary.** Analyzed data from the literature concerning the mechanisms of mucosal lesions of gastroduodenal zone in the postoperative period. Formulated the concept and the basic rules according to which there is a formation of erosions and ulcers. Proposed main indications for prevention of gastroduodenal bleeding, taking into account the nature and severity of the patient, the duration of the hardware replacement of vital functions, the presence of comorbidities.

**Key words:** *gastroduodenal zone, stress ulcer, gastrointestinal bleeding.*