



Современные подходы к профилактике острых эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта на фоне хирургического эндотоксикоза

М.В. Костюченко

Адрес для переписки: Марина Владимировна Костюченко, boxmarina@yandex.ru

В статье рассматриваются вопросы патогенеза и профилактики остро эрозивно-язвенного повреждения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при острой хирургической патологии. Препараты висмута (в частности, Новобисмол) характеризуются позитивным воздействием на слизистую оболочку ЖКТ.

Выраженное цитопротективное действие, функционирование в условиях кислой среды желудка, способность повышать устойчивость слизистой оболочки к различным агрессивным факторам подтверждают целесообразность применения этих препаратов для защиты слизистой оболочки ЖКТ.

Ключевые слова: эрозивно-язвенные повреждения, эндотоксикоз, острая хирургическая патология, препараты висмута, Новобисмол

Патогенез остро эрозивно-язвенного повреждения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при острой хирургической патологии существенно отличается от такового при хронических гастродуоденальных эрозиях и язвах [1]. Эндотоксикоз – один из основных симптомов острой хирургической патологии, провоцирующих лавинообразное прогрессирование комплекса функциональных расстройств органов и систем. На фоне возрастающего эндотоксикоза наряду с нарушениями функций печени

и почек особую значимость приобретают и повреждения ЖКТ, ограничивающие эндотоксиновую агрессию. Микроциркуляторные расстройства обуславливают нарушения трофики стенки ЖКТ с развитием ишемизированных участков (вплоть до некроза), провоцируя возникновение эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки [2, 3, 4].

Острые язвы в раннем послеоперационном периоде развиваются у 2,5–24% больных. У пациентов с полиорганной недостаточностью 2–3-й степени (показатель по

шкале оценки тяжести состояния больных при острых и хронических заболеваниях APACHE II (acute physiological and chronic health estimation) > 15, показатель по шкале оценки степени органических нарушений MODS (multiple organ dysfunction score) > 8 баллов) они обнаруживаются более чем в 50% случаев, а у оперированных больных с высоким риском эрозивно-язвенных повреждений манифестируют в 64% случаев. При этом у 6–19% пациентов манифестация сопровождается желудочно-кишечным кровотечением, у 6–14% – перфорацией. Это не только сказывается на течении послеоперационного периода, восстановлении пациента, но и сопровождается возрастающими (до 80–95%) показателями летальности [5, 6, 7].

Показано, что в 80% случаев острые изменения слизистой оболочки, произошедшие в течение 3–5 суток после операции, в первые часы представляют собой чередование очагов бледности и гиперемии. Через 24 часа появляются петехии и поверхностные эрозии диаметром до 1–2 мм. Через 48 часов размеры повреждений становятся значительными (вплоть до глубоких



язв с кровотечением и перфорированием) [3]. Наиболее подвержены микроциркуляторным расстройствам проксимальные отделы ЖКТ вследствие большого содержания в них сосудистых бета-адренорецепторов. Это выражается в частоте выявления и тяжести эрозивно-язвенных поражений: в 72–79% случаев страдает желудок, в 21–54% – двенадцатиперстная кишка, в 20% – пищевод. При этом у 38–48% больных отмечается одновременное поражение пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки [2, 3, 6]. Особой тяжестью отличаются острые эрозивно-язвенные поражения на фоне прогрессирующего эндотоксикоза при срыве печеночно-почечных компенсаторных возможностей с развитием полиорганных расстройств. Наблюдаются дистрофические изменения, истончение слизистой оболочки с угнетением секреции соляной кислоты и ферментов, микробная гиперколонизация (анаэробная флора, колонизация верхних отделов кишечной флорой), бактериальная транслокация и практически полное истощение регенераторного потенциала [3, 8, 9].

Степень тяжести эрозивно-язвенных проявлений зависит также от состояния организма, особенностей течения хирургической патологии, предыдущих заболеваний и состояний, выраженности органных функциональных и метаболических расстройств на фоне хирургического эндотоксикоза и операционной травмы. К факторам риска стресс-поражения желудка относятся [10]:

- ✓ искусственная вентиляция легких 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.

Развитие концепции, связанной с терапией, предупреждающей осложнения (pre-emptive treatment of complications), является современным направлением в неотложной хирургии. Концепция предполагает определение групп риска и поиск своевременных адекватных мер профилактики, учитывающих патофизиологические механизмы развития стрессовых повреждений ЖКТ.

Обязательная профилактика проводится у экстренно оперированных пациентов по поводу острой хирургической патологии, больных, находящихся на искусственной вентиляции легких, при развитии или высоком риске органной дисфункции (острая дыхательная недостаточность, печеночно-почечная дисфункция, недостаточность кишечника), гипотензии, коагулопатии, ДВС-синдроме (диссеминированное внутрисосудистое свертывание) [11, 12]. С учетом патогенетических аспектов формирования острых эрозивно-язвенных повреждений новая концепция профилактических мероприятий включает не только непосредственное локальное воздействие на слизистую оболочку ЖКТ, но и прерывание основного пускового механизма патологической цепи – хирургического эндотоксикоза. Основные направления профилактики острых эрозивно-язвенных повреждений ЖКТ:

- ✓ ликвидация эндотоксикоза;
- ✓ устранение микроциркуляторных расстройств;
- ✓ поддержание функции органов, лимитирующих эндотоксикоз (печень, почки);
- ✓ обязательная гастропротекция, протекция слизистых оболочек ЖКТ и стимуляция репаративных процессов, введение антиоксидантов и стабилизаторов мембран для защиты ишемизированной слизистой оболочки;

- ✓ нормализация моторно-эвакуаторной деятельности ЖКТ. В качестве защиты слизистых оболочек традиционно применяют лекарственные препараты, относящиеся к разным группам (таблица).

Позитивным воздействием на слизистую оболочку ЖКТ характеризуются препараты висмута (Новобисмол). Они обладают выраженным цитопротективным действием, способны функционировать в условиях кислой среды желудка, повышают устойчивость слизистой оболочки ЖКТ к воздействию различных агрессивных факторов. В кислой среде желудочного содержимого (при pH < 4) в виде пленки осаждаются (образуя хелатные соединения с белковым субстратом) нерастворимые оксихлорид и цитрат висмута, защищая эрозированную поверхность слизистой оболочки от воздействия соляной кислоты, пепсина и желчных кислот. Висмута трикалия дицитрат стимулирует синтез простагландинов, увеличивая таким образом выработку слизи и секрецию бикарбонатов, приводит к накоплению эпидермального фактора роста в зоне язвенного дефекта, усиливает кровоток в слизистой оболочке, повышает пролиферативную активность эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка за счет увеличения концентрации ионов кальция и активность MAP-киназы, участвует в реконструкции экстрацеллюлярного матрикса и полноценном ангиогенезе, а также подавляет продукцию провоспалительных цитокинов [14, 15, 16]. Повышенный уровень простагландинов и увеличенное соотношение пепсиногена I к пепсиногену II у больных свидетельствовали об улучшении процессов регенерации в слизистой оболочке ЖКТ [17, 18]. Сказанное подтверждает целесообразность применения препаратов висмута для протекции слизистой оболочки ЖКТ.

Таким образом, комплексный дифференцированный подход к профилактике эрозивно-

гастроэнтерология



Таблица. Основные препараты для защиты слизистой оболочки ЖКТ

Препараты	Механизм защиты слизистой оболочки ЖКТ	Особенности применения
Антациды	Нейтрализация соляной кислоты	Сопровождается активной выработкой углекислоты, что вследствие растяжения желудка и повышения в нем давления увеличивает опасность регургитации и аспирации желудочного содержимого, а также может приводить к вторичному увеличению выделения HCl, развитию системного алкалоза
Синтетические аналоги простагландинов	Оказывают антисекреторное действие. Подавляют базальную и стимулированную выработку соляной кислоты. Стимулируют выработку гликопротеинов желудочной слизи. Увеличивают секрецию бикарбонатов	Усиливается перистальтика кишечника, повышается тонус гладкой мускулатуры
Препараты алюминия	Способствуют пленкообразованию. Повышают содержание простагландинов в слизистой желудка. Увеличивают выработку желудочной слизи и бикарбонатов. Улучшают кровоток в слизистой и ускоряют регенерацию эпителиальных клеток. Адсорбируют пепсин и снижают чувствительность париетальных клеток	В кислой среде желудка (при pH < 4) распадается на алюминий и сульфат сахарозы. Первый денатурирует белки слизи, а второй соединяется с ними, фиксируется на некротических массах язвенного поражения, образует защитную пленку, которая служит барьером для пепсина, соляной кислоты и забрасываемой желчи. Адсорбируют желчные кислоты, продукты жизнедеятельности микрофлоры ЖКТ, уменьшают местный воспалительный процесс. Ослабляют всасывание фосфатов в кишечнике. Снижают всасывание многих препаратов в ЖКТ (тетрациклины, фторхинолоны, H ₂ -блокаторы, дигоксин, теофиллины пролонгированного действия), поэтому интервалы между приемами должны быть не менее 2 часов
Препараты висмута	Способствуют пленкообразованию. Усиливают образование слизи, стимулируют секрецию бикарбонатов и синтез простагландинов в стенке желудка. Стимулируют кровоток в слизистой оболочке. Усиливают пролиферацию клеток и регенерацию слизистой оболочки. Способствуют накоплению эпидермального фактора роста в зоне дефекта. Обладают антихеликобактерной активностью	В кислой среде образуют пленку (осаждаются нерастворимые оксихлорид и цитрат висмута, образуются хелатные соединения с белковым субстратом), предохраняющую язвенную поверхность от воздействия кислоты, пепсина и желчи. Коагулируют белки и вызывают гибель <i>Helicobacter pylori</i> . Снижают активность пепсина и пепсиногена. Уменьшают всасывание тетрациклина
H ₂ -блокаторы	Подавляют секрецию соляной кислоты	Отмечаются: <ul style="list-style-type: none"> ✓ нестабильность антисекреторного эффекта, проявляющаяся снижением интрагастрального pH < 3,5–4 как при болюсном, так и при непрерывном режиме введения препаратов из-за эффекта «усталости» H₂-рецепторов; ✓ вазоконстрикция артерий подслизистого и мышечного слоев с уменьшением объемной скорости кровотока и усугубление ишемии желудочной или дуоденальной стенки за счет блокирования H₂-рецепторов [13]. Применение H ₂ -блокаторов в больших дозах негативно сказывается на дезинтоксикационной функции печени – угнетается система цитохрома P450 [13]. Тормозят дегрануляцию тучных клеток, снижают содержание гистамина в зоне язвы
Блокаторы протонной помпы	Снижают уровень базальной и стимулированной (независимо от вида раздражителя) секреции соляной кислоты в желудке	Являются кислотонестойчивыми соединениями, инактивируются при контакте с соляной кислотой, что требует в послеоперационном периоде применения внутривенных форм [13]

Язвы нет, гастрит прошёл –
мне помог Новобисмол!



НОВОБИСМОЛ®

Первый отечественный препарат висмута трикалия дицитрата
Субстанция производства «5Н Плюс Любек» Гмбх, Германия

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Хронический гастрит и гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе ассоциированная с *Helicobacter pylori*.
Функциональная диспепсия, не связанная с органическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА

Повышает эффективность схем эрадикации *Helicobacter Pylori*:

- действует как на вегетативные, так и на кокковые формы *Helicobacter Pylori*;
- у *Helicobacter Pylori* отсутствует первичная и приобретенная резистентность к Новобисмолу.

Защищает слизистую оболочку желудка от повреждений:

- обладает противовоспалительным и вяжущим действием;
- стимулирует регенерацию эпителия.

В кислой среде желудка осаждаются нерастворимые хелатные соединения с белковым субстратом в виде защитной пленки на поверхности язв и эрозий.



Helicobacter pylori — спирально- или S-образная бактерия, которая инфицирует различные области желудка и двенадцатиперстной кишки. Многие случаи язв желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритов, диспепсии, а также некоторые неопределенные случаи язвы желудка и двенадцатиперстной кишки и инфекции *Helicobacter pylori*. Однако у большинства (до 90%) инфицированных носителей *Helicobacter pylori* не обнаруживаются никакие симптомы заболеваний.

из публикаций Британского
Общества Гастроэнтерологов
<http://www.bsg.org.uk/>



**ФАРМ
ПРОЕКТ**
СОВРЕМЕННОЕ ФАРМАКОПРОИЗВОДСТВО



язвенных повреждений ЖКТ, заключающийся не только в непосредственном воздействии на слизистую оболочку желудка,

но и в прерывании механизмов образования стресс-язв (ранняя комплексная детоксикация, гепато- и нефропротекция, коррекция

макро- и микроциркуляторных расстройств, антиоксидантная терапия), представляется наиболее оптимальным. ●

Литература

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998. 496 с.
2. Гельфанд Б.Р., Мартынов А.Н., Гурьянов В.А. и др. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях // Consilium Medicum. Хирургия. 2007. Т. 5. № 2; <http://www.consilium-medicum.com/infeinsurgery/article/8183/>
3. Кубышкин В.А., Шишин К.В. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде // Consilium Medicum. Хирургия. 2004. Т. 6. № 4; <http://www.consilium-medicum.com/article/14408>.
4. Yoshida K., Matsumoto M., Sugita T. et al. Gastrointestinal complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2005. Vol. 11. № 1. P. 25–28.
5. Курыгин А.А., Скрыбин О.Н. Острые послеоперационные гастродуоденальные язвы. СПб.: Сфинкс, 1996. 370 с.
6. Силуянов С.В., Смирнова Г.О., Лучинкин И.Г. Кровотечения из острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки в клинической практике // РМЖ. 2009. Т. 17. № 5. С. 347–353.
7. Запорожченко Б.С., Горбунов А.А., Муравьев П.Т. Современные подходы к ведению раннего послеоперационного периода у больных в аспекте профилактики стрессового эрозивно-язвенного повреждения желудочно-кишечного тракта // Медицина неотложных состояний. 2012. № 4 (43); <http://www.mif-ua.com/archive/article/30830>.
8. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. В 2-х т. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. 752 с.
9. Stollman N., Metz D.C. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients // J. Crit. Care. 2005. Vol. 20. № 1. P. 35–45.
10. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Мамонтова О.А. и др. Профилактика и лечение стресс-повреждений ВО ЖКТ у больных в критических состояниях. Методические рекомендации. М., 2010. 34 с.
11. Raynard B., Nitenberg G. Is prevention of upper digestive system hemorrhage in intensive care necessary? // Schweiz. Med. Wochenschr. 1999. Vol. 129. № 43. P. 1605–1612.
12. Geus W.P., Lamers C.B. Intravenous gastric acid inhibition for stress ulcers and bleeding peptic ulcers // Ned. Tijdschr. Geneesk. 1999. Vol. 143. № 50. P. 2514–2518.
13. Евсеев М.А. Профилактика стрессового эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны у пациентов в критических состояниях // Медицина неотложных состояний. 2010. № 6 (31); <http://www.mif-ua.com/archive/article/15135>.
14. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2006. Т. 16. № 5. С. 75–80.
15. Шентулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Современные возможности применения препаратов висмута в гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2010. Т. 20. № 3. С. 63–67.
16. Gilster J., Bacon K., Marlink K. et al. Bismuth subsalicylate increases intracellular Ca²⁺, MAP-kinase activity, and cell proliferation in normal human gastric mucous epithelial cells // Dig. Dis. Sci. 2004. Vol. 49. № 3. P. 370–378.
17. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Стасева И.В. Сравнительная оценка различных схем терапии гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами // Терапевтический архив. 2004. № 2. С. 27–30.
18. Лапина Т.Л., Коньков М.Ю., Ивашкин В.Т. и др. Отдаленные результаты эрадикационной терапии при атрофическом гастрите // Врач. 2009. № 3. С. 47–50.

Current methods for the prevention of gastrointestinal erosions and ulcers in patients with endotoxemia due to acute surgical diseases

M.V. Kostyuchenko

Medical Institute for Postgraduate Medical Education of the Federal State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Moscow National University of Food Production'

Contact person: Marina Vladimirovna Kostyuchenko, boxmarina@yandex.ru

The author discusses pathogenesis and prevention of acute gastrointestinal erosions and ulcers in patients with acute surgical disorders. Bismuth salt preparations (e.g. Novobismol) are characterized by marked cytoprotective effects, stable activity in acid gastric medium; they improve mucosa resistance to aggressive factors and should be recommended for the protection of gastrointestinal mucosa.

Key words: erosions and ulcers, endotoxemia, acute surgical disorders, bismuth salt preparations, Novobismol