

# В помощь практическому врачу

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ СО СТРЕССОВЫМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЯЗВАМИ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

*В статье обсуждаются вопросы профилактики желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у больных, находящихся в критическом состоянии в отделениях интенсивной терапии. Рассматриваются основные факторы, способствующие возникновению ЖКК у таких пациентов. Ведущее место среди них занимают пребывание на искусственной вентиляции легких > 48 часов и нарушения свертываемости крови. Пациентам с высоким риском развития ЖКК необходимо профилактическое назначение ингибиторов протонного насоса, H<sub>2</sub>-блокаторов, сукральфата, что позволяет предупредить возникновение ЖКК и улучшить прогноз пациентов.*

**Ключевые слова:** стрессовые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки; желудочно-кишечные кровотечения; профилактика.

**Для цитирования:** Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Современные подходы к профилактике желудочно-кишечных кровотечений у пациентов со стрессовыми гастродуоденальными язвами. *Клиническая медицина*. 2023;101(9–10): 505–508. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-505-508>

**Для корреспонденции:** Шептулин Аркадий Александрович — e-mail: [arkalshep@gmail.com](mailto:arkalshep@gmail.com)

*Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A.*

### MODERN POSSIBILITIES OF PREVENTION OF GASTROINTESTINAL BLEEDING IN PATIENTS WITH GASTRIC AND DUODENAL STRESS ULCERS

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

*The article discusses the prevention of gastrointestinal bleeding in critically ill patients who are hospitalized in intensive care units (ICU). The main factors contributing to the occurrence of GIB in such patients are considered. The leading place among them is occupied by a stay on artificial ventilation of the lungs for > 48 hours and blood coagulopathy. Patients at high risk of developing GIB need prophylactic administration of proton pump inhibitors, H<sub>2</sub>-blockers, sucralfate, which allows to prevent the occurrence of GIB and improve the prognosis of patients.*

**Key words:** gastric and duodenal stress ulcers; gastrointestinal bleeding; prevention.

**For citation:** Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A. Modern possibilities of prevention of gastrointestinal bleeding in patients with gastric and duodenal stress ulcers. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(9–10):505–508. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-505-508>

**For correspondence:** Arkady A. Sheptulin — e-mail: [arkalshep@gmail.com](mailto:arkalshep@gmail.com)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 21.02.2023

Под стрессовыми язвами (stress ulcers) желудка и двенадцатиперстной кишки понимают язвы, развивающиеся у пациентов, находящихся в критическом состоянии (critically ill patients), которые госпитализируются обычно в отделения интенсивной терапии (ОИТ). Нередко стрессовые гастродуоденальные язвы (дефекты стенки желудка, проникающие по своей глубине в подслизистый слой) объединяют со *стрессовыми эрозиями*, представляющими собой поверхностные дефекты, располагающиеся в слизистой оболочке [1]. Стрессовые язвы часто бывают множественными и локализуются преимущественно в фундальном отделе желудка.

Частота стрессовых эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки в 70–80-е годы прошлого века достигала 80–90%, а стрессовых гастродуоденальных язв — 50%. В настоящее время она существенно снизилась и составляет соответственно 30–40 и 15% [2].

Возникновению стрессовых гастродуоденальных язв способствуют следующие факторы: искусственная вентиляция легких (ИВЛ), продолжающаяся более 48 ч; нарушения свертывающей системы крови (снижение уровня тромбоцитов < 50 000/мл, повышение МНО > 1,5, повышение протромбинового времени более чем в 2 раза), сепсис и септический шок, почечная, печеночная, а так-

же полиорганная недостаточность, распространенные ожоги (> 35% поверхности тела), обширные операции (в частности, трансплантации почек, нейрохирургические), особенно продолжающиеся свыше 4 ч; тяжелые и множественные травмы (прежде всего черепно-мозговые) [1–4].

*Патогенез* стрессовых язв желудка и двенадцатиперстной кишки, как и патогенез язвенной болезни, предполагает нарушение равновесия между факторами кислотно-пептической агрессии и элементами защиты слизистой оболочки гастродуоденальной области. Ослабление защитных свойств слизистой оболочки связывается с нарушением в ней микроциркуляции, обусловленным расстройствами системной гемодинамики, ведущими к ее ишемии. Следствием являются снижение синтеза простагландинов, уменьшение продукции слизи и бикарбонатов, увеличение обратной диффузии  $H^+$ -ионов, а также падение регенераторной активности эпителиальных клеток.

Усиление агрессивных свойств желудочного содержимого объясняется нарушениями гастроинтестинальной моторики (в частности, такими как парез желудка и дуоденогастральный рефлюкс желчи), образованием в постишемической стадии свободных радикалов, возможным повышением тонуса блуждающего нерва с последующей стимуляцией секреции соляной кислоты у пациентов с внутричерепными поражениями, а также перенесших нейрохирургические операции [4, 5].

Стрессовые эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки часто характеризуются бессимптомным течением. Их клиническое значение связано с возможностью развития желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) и (существенно реже) прободения язв.

Выделяют клинически манифестные (overt) ЖКК, проявляющиеся рвотой содержимым типа «кофейной гущи» (гематемезис), видимой примесью крови в содержимом, поступающем по назогастральному зонду, а также черным дегтеобразным стулом (мелена), и клинически значимые (clinically important) ЖКК, сопровождающиеся падением систолического или диастолического артериального давления более чем на 20 мм рт. ст., необходимостью инфузии более 2 доз эритроцитарной массы, а также проведения инвазивных вмешательств с целью его остановки [6]. По данным литературы, частота манифестных и клинически значимых ЖКК колеблется от 1,5 до 15% и во многом зависит от того, проводились ли профилактические мероприятия, направленные на предупреждение их возникновения или нет [1, 2].

Опасность, связанная с ЖКК у пациентов, находящихся в критическом состоянии, обуславливается более высокими показателями их смертности. Так, D.J. Cook и соавт. [7] наблюдали 1666 пациентов, находившихся в критическом состоянии на ИВЛ более 48 ч. Клинически значимые ЖКК развились у 59 больных (3,6%). В группе пациентов с ЖКК по сравнению с больными без кровотечений показатели смертности оказались выше более чем в 2 раза (соответственно 45,0 и 20,9%;  $p < 0,0001$ ), и, кроме того, была более высокой средняя продолжительность пребывания в ОИТ (соответственно 26 и 8 дней;  $p < 0,0001$ ).

Указанные обстоятельства обуславливают необходимость проведения профилактики ЖКК у пациентов со стрессовыми гастродуоденальными язвами, имеющими высокий риск возникновения кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Наиболее значимыми факторами в этом отношении служат пребывание на ИВЛ > 48 ч и наличие коагулопатии [2, 3]. Однако и иные состояния, о которых уже говорилось выше (распространенные ожоги, полиорганная недостаточность, черепно-мозговые травмы, перенесенные обширные оперативные вмешательства, сепсис, наличие в анамнезе ЖКК в течение последних 12 мес., применение высоких доз глюкокортикоидов и др.), служат показаниями к проведению профилактики ЖКК у больных, находящихся в критическом состоянии в ОИТ [4, 8].

Основными препаратами, применяющимися с целью профилактики ЖКК у пациентов со стрессовыми гастродуоденальными язвами, в настоящее время являются *ингибиторы протонного насоса (ИПН)* и *блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина ( $H_2$ -блокаторы)*. В последние годы проведен ряд сравнительных исследований эффективности данных препаратов (в том числе и друг с другом) в профилактике ЖКК. Поскольку назначение кислотосупрессивных препаратов пациентам, находящимся на ИВЛ > 4 дней и получающим свыше 7 дней антисекреторную терапию, повышающую показатели внутрижелудочного pH > 3,5, приводит к возрастанию риска развития нозокомиальной пневмонии [2], в проведенных исследованиях нередко параллельно оценивалась частота ее возникновения на фоне применения антисекреторных препаратов. Кроме того, ослабление бактерицидного действия соляной кислоты в результате их назначения потенциально способствует развитию инфекции *Clostridium difficile*, частота которой также изучалась в ряде работ.

Систематический обзор Кохрейновских данных, полученных в 24 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), включавших 2149 больных, находившихся в ОИТ, показал, что частота возникновения клинически значимых кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов, получавших  $H_2$ -блокаторы, была в 2 раза меньше, чем у пациентов, получавших плацебо или не проводивших профилактику ЖКК [9]. Пациентам, находящимся на энтеральном питании,  $H_2$ -блокаторы назначаются внутрь (фамотидин в дозе 20 мг 2 раза в сутки, ранитидин — по 150 мг 2 раза в сутки). Пациентам, получающим парентеральное питание, фамотидин в дозе 20 мг 2 раза в сутки вводится внутривенно [6].

Высокая эффективность в отношении профилактики ЖКК у пациентов, находящихся в критическом состоянии, была продемонстрирована и при применении ИПН. Так, европейское многоцентровое рандомизированное сравнительное двойное слепое исследование эффективности применения пантопразола в дозе 40 мг в сутки у пациентов, находившихся в ОИТ, показало, что частота возникновения клинически значимых ЖКК в течение 90 дней составила в основной группе, включавшей 1645 человек, 4,2%, в группе пациентов, получавших

плацебо (1653 человека), — 2,5%. Различий в частоте возникновения *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни и пневмонии в обеих группах отмечено не было [10]. Кохрейновский систематический обзор 3 РКИ, в которые вошли 237 пациентов, также подтвердил, что у больных, находившихся в ОИТ и получавших ИПН, клинически значимые ЖКК развивались в 1,6 раза реже, чем у пациентов, получавших плацебо или не проводивших профилактику ЖКК [9].

Были проведены исследования, в которых сравнивалась между собой эффективность применения ИПН и  $H_2$ -блокаторов с целью профилактики ЖКК у больных, находившихся в ОИТ. Так, P.J. Young и соавт. [11] в рандомизированном многоцентровом исследовании, включавшем пациентов, находившихся в 50 отделениях интенсивной терапии 5 стран (Австралия, Новая Зеландия, Канада, Великобритания, Ирландия), показали, что в группе пациентов, получавших ИПН (13 415 человек), частота возникновения клинически значимых ЖКК в течение 90 дней составила 1,3%, а в группе пациентов, получавших  $H_2$ -блокаторы (13 356 человек), — 1,8% ( $p = 0,009$ ). Показатели смертности и частота возникновения клостридиальной инфекции в обеих группах достоверно не различались (соответственно 18,3 и 17,5% и 0,30 и 0,41%).

S. Pongrasobchai и соавт. [12] провели метаанализ 3 работ, включавших 569 пациентов, которые находились в критическом состоянии, и установили, что применение ИПН сопровождалось меньшей частотой ЖКК по сравнению с использованием  $H_2$ -блокаторов (соответственно 3,5 и 8,0%). При этом частота развития нозокомиальной пневмонии в обеих группах не различалась (10,2 и 10,1%).

Систематический обзор и метаанализ 14 РКИ, в которые вошли 1720 больных, находившихся в критическом состоянии, показал, что ИПН достоверно эффективнее предотвращали развитие манифестных и клинически значимых кровотечений из верхних отделов ЖКТ, чем  $H_2$ -блокаторы. При этом в указанных группах не было отмечено различий в частоте возникновения нозокомиальной пневмонии, показателях смертности и длительности пребывания в ОИТ [13].

Метаанализ 17 исследований, включавших 1897 пациентов, позволил сделать заключение, что частота манифестных ЖКК при профилактическом применении ИПН была значительно ниже, чем при назначении  $H_2$ -блокаторов (соответственно 1,3 и 5,6%,  $p < 0,0001$ ). При этом частота развития пневмонии в обеих группах не различалась (соответственно 13,8 и 11,6%;  $p = 0,39$ ) [14].

Метаанализ 14 РКИ, в которые вошли 28 526 пациентов, находившихся в критическом состоянии, показал, что на фоне назначения ИПН частота манифестных и клинически значимых кровотечений была достоверно ниже, чем на фоне применения  $H_2$ -блокаторов. Различий между группами в отношении общих показателей смертности и частоты возникновения пневмонии не было [15]. Кохрейновский систематический обзор 18 РКИ, включавших 1636 пациентов, также подтвердил, что частота клинически значимых ЖКК при применении ИПН ока-

залась в 2,9 раза ниже, чем при профилактическом назначении  $H_2$ -блокаторов [9].

С целью профилактики ЖКК рабепразол назначается в суточной дозе 20 мг, лансопразол — 30 мг, эзомепразол и пантопразол — 40 мг. Доза пантопразола и эзомепразола при парентеральном введении составляет 40 мг.

Частота и значимость побочных эффектов ИПН в значительной мере преувеличивается. Сравнение частоты возникновения приписываемых им таких побочных эффектов, как развитие пневмонии, инфаркта миокарда, переломов, рака желудка и др., у большого числа пациентов, получавших в течение длительного времени ИПН или плацебо, не выявило существенных различий в обеих группах [8].

Еще одним препаратом, применяющимся для профилактики ЖКК у больных со стрессовыми язвами, служит сукральфат, представляющий собой водонерастворимое соединение алюминия гидроксида и сульфата сахаразы. Адсорбируя пепсин и связывая желчные кислоты, сукральфат ослабляет агрессивные факторы желудочного содержимого. Кроме того, препарат повышает защитные свойства слизистой оболочки за счет стимуляции выработки простагландинов, повышения секреции желудочной слизи и бикарбонатов, снижения проницаемости слизистой оболочки в результате повышения вязкости слизи, улучшения кровотока в слизистой оболочке и повышения пролиферативной активности ее эпителиальных клеток [2]. Систематический Кохрейновский обзор 7 РКИ, включавших 598 пациентов, показал, что частота ЖКК у больных, находившихся в ОИТ, на фоне приема сукральфата оказалась в 1,9 раза ниже, чем у пациентов, получавших плацебо или не проводивших профилактику ЖКК. Препарат назначают в дозе 0,5–1 г 4 раза в сутки или по 1–2 г 2 раза в сутки.

Важную роль играет также адекватное лечение основного заболевания, на фоне которого возникли стрессовые язвы, уменьшение периода артериальной гипотонии, являющейся основным патогенетическим фактором их развития, контроль функции дыхания и надлежащее обезболивание [2].

Таким образом, своевременное выявление факторов риска возникновения ЖКК у пациентов со стрессовыми эрозивно-язвенными поражениями, находящихся в ОИТ в критическом состоянии, и назначение им соответствующих препаратов (в первую очередь, ИПН) позволяют уменьшить частоту манифестных и клинически значимых ЖКК и улучшить прогноз таких больных.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Spechler S.J. Peptic ulcer disease and its complications. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease (Ed. Feldman M. et al.), 7<sup>th</sup> edition. 2002;1:747–781.
2. May A., Hahn E.G. Ulkus und Erosionen durch Streß. In: Klinische Gastroenterologie (Hrsgb. Hahn E.G., Riemann J.F.). 3. Auflage, Thieme. 2000:763–767.

3. Plummer M.P., Blaser A.R., Deane A.M. Stress ulceration: prevalence, pathology and association with adverse outcomes. *Crit. Care*. 2014;18(2):213. DOI: 10.1186/cc13780
4. Buendgens L., Koch A., Tacke F. Prevention of stress-related ulcer bleeding at the intensive care unit: Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis. *World. J. Crit. Care Med.* 2016;5(1):57–64. DOI: 10.5492/wjccm.v5.i1.57
5. Arnold C. Akute Ulkus (Stressulkus). In: Klinische Pathophysiologie (Hrsgb. Siegenthaler W., Blum H.E.). Thieme, 9. Auflage. 2006:811–812.
6. Saeed M., Bass S., Chaisson N.F. Which ICU patients need stress ulcer prophylaxis? *Cleve Clin. J. Med.* 2022;89(7):363–367. DOI: 10.3949/ccjm.89a.21085
7. Cook D.J., Griffith L.E., Walter S.D., Guyatt G.H., Meade M.O., Heyland D.K. et al. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit. Care*. 2001;5(6):368–375. DOI: 10.1186/cc1071
8. Kanno T., Moayyedi P. Who needs gastroprotection in 2020? *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 2020;18(4):557–573. DOI: 10.1007/s11938-020-00316-9
9. Toews I., George A.T., Peter J.V., Kirubakaran R., Fontes L.E.S., Ezekiel J.P.B., Meerpohl J.J. Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;6(6):CD008687. DOI: 10.1002/14651858.CD008687.pub2
10. Krag M., Marker S., Perner A., Wettersley J., Wise M.P., Schefold L.C. et al. Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(23):2199–2208. DOI: 10.1056/NEJMoa1714919
11. Young P.J., Bagshaw S.M., Forbes A.B., Nichol A.D., Wright P.J., Bailey M. et al. Effect of stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor blockers on in-hospital mortality among ICU patients receiving invasive mechanical ventilation: the PEPTIC randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323(7):616–626. DOI:10.1001/jama.2019.22190
12. Pongrasobchai S., Kridkratoke S., Nopmaneejumrussers C. Proton pump inhibitors for the prevention of stress-related mucosal disease in critically-ill patients: a meta-analysis. *J. Med. Assoc. Thai.* 2009;92(5):632–637.
13. Alhazzani W., Alenezu F., Jaeschke R.Z., Moayyedi P., Cook D.J. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.* 2013;41(3):693–705. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182758734
14. Alshamsi F., Belley-Cote E., Cook D., Almenawer S.A., Alqahtani Z., Perri D. et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care*. 2016;20:120. DOI: 10.1186/s13054-016-1305-6
15. Deliwala S.S., Hamid K., Goyal H., Ponnappalli A., Zayed Y., Baka A. et al. Proton pump inhibitors versus histamine-2-receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: A meta-analysis and trial sequential analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2022;56(3):204–217. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001562

Поступила 21.02.2023

**Информация об авторах/Information about the authors**

**Шептулин Аркадий Александрович** (Sheptulin Arkady A.) — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

**Кардашиева Светлана Станиславовна** (Kardasheva Svetlana S.) — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

**Курбатова Анастасия Александровна** (Kurbatova Anastasia A.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>