



М.Л. Горенштейн, Г.А. Шифрин, Л.П. Баштан, К.А. Бойко, О.И. Мангуренко, С.В. Горбачев

## ЭРОЗИВНЫЙ СИНДРОМ, ВЫЗВАННЫЙ СТРЕССОМ: ПАТОГЕНЕЗ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключові слова:** эрозивный синдром, стресс, патогенез, лікування.

**Ключевые слова:** эрозивный синдром, стресс, патогенез, лечение.

**Key words:** erosive syndrome, stress, pathogenesis, treatment.

У клінічній лекції висвітлено питання патогенезу та інтенсивної терапії ерозивного синдрому, викликаного стресом.

В клинической лекции рассмотрены вопросы патогенеза и интенсивной терапии эрозивного синдрома, вызванного стрессом.

The lecture depicts problems of pathogenesis and critical care of stress induced erosive syndrome.

Термин «стресс-язвы» предложил в 1936 г. Ганс Селье. Острые эрозивно-язвенные поражения слизистой ЖКТ являются актуальной проблемой, особенно в отделениях интенсивной терапии, где они появляются у 40–75% больных уже в первые часы пребывания. В современной литературе эти повреждения получили название «эрозивный синдром, вызванный стрессом» (ЭСВС) [6]. Основная причина – ишемия ЖКТ, которая снижает устойчивость слизистой оболочки к действию кислоты, вызывает дистрофические процессы, в результате чего быстро появляются эрозии. Уже через несколько часов после стресса в теле и дне желудка появляются множественные точечные субэпителиальные кровотокающие дефекты слизистой. В течение 4–5 дней происходит распространение эрозий и субэпителиальных петехий на все отделы желудка, дистальную часть пищевода и дуоденум. Эрозии могут сливаться, образуя дефекты до 1–3 см без чётких границ. При углублении эрозий могут образовываться острые язвы, достигающие мышечного слоя. Основные неблагоприятные последствия – транслокация кишечной флоры, которая может стать причиной сепсиса и «двигателем» ПОН, а также кровотечение, которое чаще бывает скрытым и обнаруживается либо при специальном исследовании желудочного содержимого на скрытую кровь, либо когда уже появляется значительная анемия. Обычно анемию объясняют другими причинами, как правило, интоксикацией. Острые эрозии и язвы вначале протекают бессимптомно и выявляются, чаще всего, при возникновении значительного кровотечения (рвота, мелена). Основным методом диагностики острых эрозий и язв является эндоскопическое исследование, которое позволяет установить диагноз, уточнить распространённость и глубину поражения слизистой, определить прогноз рецидива кровотечения, осуществить эндоскопические методы гемостаза. Кровотечения из стресс-язв имеют место у 20% больных, находящихся в ОИТ, но значительные кровотечения встречаются у 5% пациентов [3]. Тогда их, как правило, и диагностируют, но летальность в этих случаях достигает 64–80%.

### Основные защитные факторы слизистой ЖКТ:

1. Хороший органнй кровоток обеспечивает вымывание избытка  $H^+$ , поддерживает буферную ёмкость тканей, обе-

спечивает процессы регенерации и слизиобразования.

2. Слизисто-бикарбонатный барьер. Слой слизи, покрывающей эпителий желудка, на 2% состоит из гликопротеинового матрикса и на 98% – из воды и растворённых в ней солей (в основном,  $NaCl$ ). Секреция слизи зависит от перфузии слизистой оболочки, наличия достаточного количества свободной воды и соли, влияния эндокринных и паракринных факторов. Бикарбонаты продуцируются на базолатеральной мембране париетальных клеток и поддерживают нейтральный уровень pH в зоне, непосредственно примыкающей к эпителию. Сохранение нейтрального pH на поверхности эпителия желудка возможно только при наличии достаточного слоя «сочной», насыщенной водой, слизи. Благодаря биполярным свойствам молекул воды хорошо гидратированная слизь выталкивает положительно заряженные ионы водорода в просвет желудка, а отрицательно заряженный бикарбонат – задерживает на поверхности слизистой.

3. Простагландины стимулируют секрецию слизи и бикарбоната, повышают кровоток в слизистой оболочке желудка, активируют трофические процессы и регенерацию слизистого эпителия, увеличивают в нём образование поверхностно-активных фосфолипидов, ограничивают секрецию соляной кислоты.

**Основными повреждающими факторами**, вызывающими эрозивно-язвенные процессы, являются ишемия ЖКТ и нарушение защитного барьера слизистой [1,6]. Уменьшение перфузии приводит к ацидозу стенок желудка и кишечника, активации перекисного окисления и повышению концентрации свободных радикалов, снижению секреции слизи, повышению обратной диффузии  $H^+$ . Снижение защитных возможностей слизистого барьера происходит при уремии, дуоденальном рефлюксе, под действием ряда медикаментов, в результате системных аллергических реакций, при обезвоживании (остром или хроническом).

**В группу риска** развития ЭСВС входят больные, у которых имеется:

- сердечная недостаточность;
- дыхательная недостаточность (ХОЗЛ, бронхиальная астма, пневмония);
- применение кортикостероидов, противоопухолевых, НПВС;



- нарушен естественный прием пищи и воды;
- гепатит, холецистит, ЖКБ;
- панкреатит;
- почечная недостаточность;
- системные заболевания соединительной ткани, другие аутоиммунные и аллергические заболевания.

**Особенно высокий риск кровотечения** из стресс-язв имеет место при следующих состояниях:

1. Шок (ишемия);
2. Сердечно-лёгочная недостаточность (ишемия);
3. Состояния, требующие длительной ИВЛ (гипоксия, ишемия);
4. ХОЗЛ (гипоксия, гиперацидность);
5. Применение кортикостероидов, противоопухолевых, НПВС;
6. Пребывание в ОИТ более 3–5 дней.

Перечисленные факторы риска и состояния являются показаниями для профилактики эрозий и кровотечений.

#### **Профилактика и лечение**

1. Устранение нарушений кровообращения и дыхания, ликвидация гипоксии.

2. Повышение спланхнитического кровотока (допамин, симпатолитики, ганглиолитики; ингибиторы АПФ – ?); лучшее средство – энтеральный приём пищи, воды.

3. Восстановление защитных свойств слизистой барьера: энтеральная регидратация – предпочтительный способ при адекватном опорожнении желудка – подсоленная вода (1,5г соли на 1л воды), глюкозо-солевые смеси.

4. Обволакивающие: сукралфат (по 1г 4–6 раз в сутки; применение на фоне антисекреторных средств мало эффективно, т.к. полимеризуется в кислой среде).

5. Торможение синтеза соляной кислоты и пепсина для поддержания рН желудочного содержимого выше 4,0: антациды (инактивируют кислоту в желудке, но не тормозят её образование, менее эффективны по сравнению с др. средствами); ингибиторы протонной помпы (ИПП) подавляют только выделение HCl; блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов (наиболее эффективный препарат этой группы – фамотидин) тормозят синтез HCl и пепсина. Первые 3 суток [2,4] омепразол назначают в/в по 40мг 2 раза в сутки, фамотидин в дозе 80–160мг в сутки в/в. Наиболее мощным средством, снижающим выделение HCl, в настоящее время считается новый представитель ИПП эзомепразол [7]. Однако, даже его применение в дозе 40мг не гарантирует 100% эффект: при выполнении непрерывной рН-метрии выявлено, что через 12 часов интрагастральное рН > 4 было у 88% больных, а через сутки – у 68,4%. Эти данные обосновывают увеличение дозы ИПП и проведение стартовой терапии внутривенно болюсом с последующей непрерывной инфузией.

Сравнивая основные антисекреторные препараты – H<sub>2</sub>-блокаторы и ИПП – следует, прежде всего, отметить их негативные свойства и недостатки. Основным недостатком H<sub>2</sub>-блокаторов может быть тахифилаксия (т.н. феномен «усталости рецепторов») [4], в результате чего через 48ч антисекреторная активность начинает снижаться. Однако, данные на этот счёт

противоречивы, имеются сведения о повышении эффективности H<sub>2</sub>-блокаторов при длительном применении [5]. Побочные эффекты H<sub>2</sub>-блокаторов и ИПП (головная боль, тошнота, головокружение) схожи и встречаются нечасто. Но вопрос системного действия ИПП остаётся не изученным. Системное торможение работы протонной помпы будет нарушать выведение H<sup>+</sup> из клеток, что может привести к усилению внутриклеточного ацидоза и ацидотической альтерации клеток. Особенно высок риск таких осложнений у больных с гипоксией и выраженной гиподинамией кровообращения, когда в клетках недостаточно кислорода для «инактивации» избытка H<sup>+</sup>. В то же время доказано, что длительная терапия омепразолом через 2 недели угнетает внутренние факторы защиты слизистой оболочки, необратимо блокируя синтез ППЕ-2 и гликопептидов. Кроме того, ИПП не уменьшают образование пепсина, в то время как H<sub>2</sub>-блокаторы подавляют синтез как HCl, так и пепсина.

ИПП не вызывают тахифилаксию и их антисекреторная активность остаётся высокой, поэтому они стабильно удерживают оптимальный уровень рН в желудке примерно у 70% больных в процессе лечения. Безопасность же их применения у критических пациентов до выведения из шока и устранения гипоксии не изучена.

Кроме того, фамотидину присущи некоторые свойства, отсутствующие у ИПП: он повышает кровоток в спланхнитической зоне (ЖКТ, панкреас); оказывает цитопротекторное действие на желудочный эпителий, повышает синтез ППЕ-2, слизиобразование и защитные свойства слизистой; обладает иммуномодулирующим эффектом, что особенно важно у тяжёлых больных.

#### **ВЫВОДЫ**

ЭСВС, или стрессорные эрозивные повреждения ЖКТ – частое осложнение (особенно у больных с лёгочно-сердечной недостаточностью и при приёме ряда медикаментов), которое более чем в половине случаев не диагностируется.

Результаты лечения тяжёлых эрозивных поражений ЖКТ, особенно кровотечений, остаются не удовлетворительными. Профилактика этого осложнения является обязательной и состоит, в основном, из простых приемов и мероприятий.

Фармакотерапия должна включать, прежде всего, применение антисекреторных препаратов – фамотидина и ИПП, – каждый из которых обладает своими преимуществами и недостатками, которые нужно учитывать, решая тактические вопросы лечения.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Батмангхелидж Ф. Ваше тело просит воды / Ферейдон Батмангхелидж; пер. с англ. – Мн.: Попурри, 2006. – 208 с.
2. Гостищев В.К. Острые гастроуденальные кровотечения: от стратегических концепций к лечебной тактике / В. Гостищев, М. Евсеев. – М., 2005. – 352 с.
3. Интенсивная терапия : [пер. с англ., перераб. и доп. / {под ред. акад. РАМН А.И. Мартынова}. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 640 с.
4. Котаев А.Ю. Острые эрозии и язвы верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, осложнённые кровотечением / А.Ю. Котаев // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 4. – С. 9 – 12.
5. Мелашенко С.Г. Добовий моніторинг інтрагастрального рН як метод контролю ефективності лікування виразкової



- хвороби дванадцятипалої кишки антагоністами  $H_2$ -рецепторів / С.Г. Мелащенко // Практична медицина. – 1997. – № 5-6. – С. 40 – 44.
6. Парсонз П.Э. Секреты неотложной помощи / П.Э. Парсонз, Д.П. Винер-Крониш; пер. с англ. – М.: «МЕДпресс-информ», 2006. – 640 с.
7. Intravenous esomeprazole (40 mg and 20 mg) inhibits gastric acid secretion as effectively as oral esomeprazole: results of two randomized clinical studies / Wilder-Smith C., Bondarov P., Lindgren M. [et al.] // Eur. Journal of Gastroenterol. And Hepatol. – 2005. – №17. – С. 191–197.

#### Сведения об авторах:

Горенштейн М.Л., д. мед. н., профессор, зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ЗГМУ.

Шифрин Г.А., д. мед. н., профессор каф. анестезиологии и реаниматологии ЗГМУ.

Баштан Л.П., к. мед. н., доцент каф. анестезиологии и реаниматологии ЗГМУ.

Бойко К.А., к. мед. н., ассистент каф. анестезиологии и реаниматологии ЗГМУ.

Мангуренко О.И., к. мед. н., ассистент каф. анестезиологии и реаниматологии ЗГМУ.

Горбачев С.В., ассистент каф. анестезиологии и реаниматологии ЗГМУ.

#### Адрес для переписки:

Горенштейн Михаил Львович, 69095, г.Запорожье, ул.Горького, 71, кв. 50.

Тел.: (061)-764-10-70; e-mail: zsmu.anest@gmail.com.

УДК 615.462:678.7

Т.С. Гоцуля, А.В. Самко

### ПОЛИМЕРНІ МАТЕРІАЛИ У ФАРМАЦІЇ

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** полімери, класифікація, застосування.

**Ключевые слова:** полимеры, классификация, применение.

**Key words:** polymers, classification, application.

Полімерні матеріали посідають особливе місце у фармацевтичній промисловості, а саме для створення нових лікарських засобів у якості допоміжних речовин, як таропакувальний матеріал, виготовлення виробів медичного призначення. Окрему групу складають неорганічні полімери (пластична сірка, силікати та ін.), які використовуються в медичній та фармацевтичній практиці.

Полимерные материалы занимают особое место в фармацевтической промышленности, а именно для создания новых лекарственных средств, в качестве вспомогательных веществ, как тароупаковочный материал, изготовления изделий медицинского назначения. Отдельную группу составляют неорганические полимеры (пластическая сера, силикаты и др.), которые используются в медицинской и фармацевтической практике.

Polymers occupy a special place in pharmaceutical industry, more exactly: for creation of new drugs as adjuvant substance and packing material; for producing of medical products. Inorganic polymers compose an individual group (plastic sulfur, silicates and other), which are used in medical and pharmaceutical practice.

**МЕТА РОБОТИ:** сформувати системні поняття про сучасний стан, перспективи практичного застосування та безпечність використання полімерних матеріалів у фармації.

Полімер – високомолекулярна сполука, речовина з великою молекулярною масою (від кількох тисяч до декількох мільйонів). Якщо зв'язок між макромолекулами створений за допомогою слабких сил Ван-дер-вальса, вони називаються термопласти, якщо за допомогою хімічних зв'язків – реактопласти. До лінійних полімерів відносять, наприклад, целюлозу, до розгалужених – амілопектин, є полімери, що мають складну просторову тривимірну структуру. Часто у його будові можна виділити мономер – структурний фрагмент, що часто повторюється, включаючи декілька атомів.

Використання полімерних матеріалів у різних галузях виробництва зумовлено низкою специфічних та фізико-хімічних властивостей для кожної галузі окремо, у тому числі і для фармацевтичної [2,8,9]. Комплекс характеристик, яким повинні відповідати всі вихідні полімери при вмілому їх використанні, забезпечують ефективні експлуатаційні властивості виробів та рентабельність їх виробництва.

До основних переваг полімерів відносять:

- високу технологічність, завдяки якій з виробничого циклу можна вилучити трудомісткі та коштовні операції механічної обробки виробів;
- мінімальну енергомісткість, зумовлену тим, що температура переробки цих матеріалів складає, як правило, 150 — 250°C, що значно нижче, ніж у металів та кераміки;
- можливість отримання за один цикл формування відразу