

# Стресс-индуцированные заболевания эзофагогастродуоденальной зоны: подходы к профилактике и терапии



*В связи с осложнившейся военно-политической обстановкой в Украине проблема физического и психического здоровья военнослужащих и мирного населения, находящегося в зоне вооруженных конфликтов, является одной из актуальных для отечественной медицины, а вопросы профилактики заболеваний и реабилитации этих групп населения представляют научный и практический интерес не только для военных, но и гражданских специалистов. О месте патологии органов пищеварения в структуре заболеваемости военнослужащих-участников антитеррористической операции (АТО), подходах к их профилактике и лечению мы беседуем с начальником кафедры военной терапии Украинской военно-медицинской академии, доктором медицинских наук, профессором, полковником медицинской службы **Галиной Васильевной Осёдло**.*

*Каков удельный вес заболеваний пищеварительной системы у военнослужащих в общей структуре заболеваемости?*

Болезни органов пищеварения в мирный период занимают третье место в структуре заболеваемости военнослужащих, второе — в структуре показателей госпитализации и причин увольнения в запас. Ведущее место среди них принадлежит кислотозависимым заболеваниям (КЗЗ) с преобладанием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональной диспепсии, хронического гастрита и пептической язвы двенадцатиперстной кишки (ДПК), которые требуют значительных затрат на лечение, приводят к снижению качества жизни, формированию осложнений и ограничению трудо- и боеспособности при неадекватной терапии.

При современной боевой травме возрастает вероятность обострения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а отсутствие своевременной диагностики и лечения может иметь неблагоприятные последствия. Наиболее часто встречаются обострение ГЭРБ, хронического гастрита, пептической язвы желудка и ДПК. К ним нередко присоединяются гепатопатия, реактивный или токсический гепатит, панкреатит, холецистит, реже — энтероколит, псевдомембранозный колит. Ожидать дебюта заболеваний следует начиная с третьих-четвертых суток травматической болезни. Вероятность обострений тем выше, чем тяжелее повреждение и состояние раненого.

Опыт боевых действий свидетельствует о частых поражениях эзофагогастродуоденальной

зоны (ЭГДЗ) у военнослужащих. Эрозивные изменения в желудке и ДПК обнаруживают у 30—40 % военных, принимавших участие в боевых операциях. Частота эрозивной формы ГЭРБ возрастает с 16 до 32 %, а у 60—80 % раненых имеют место эрозивно-язвенные поражения, нередко — с геморрагическим компонентом.

*Проводился ли в Украине эпидемиологический анализ гастроэнтерологической патологии у участников АТО? Располагаете ли вы статистическими данными о распространенности заболеваний органов пищеварения среди данного контингента лиц?*

Для эффективного медицинского обеспечения военнослужащих, находящихся на передовой линии обороны, эпидемиологический анализ заболеваемости имеет важное значение. Анализ отчетов по медицинской службе Национального военно-медицинского клинического центра «ГВКГ», Клинического центра Украинской военно-медицинской академии, военно-медицинских клинических центров Центрального, Северного, Южного и Западного регионов за период с марта 2014 по апрель 2015 г. выявил высокую частоту заболеваний органов пищеварения у участников АТО. Так, в общей структуре по классам болезней (МКБ 10-го пересмотра) гастроэнтерологическая патология занимала четвертое место (14,2 %).

В структуре гастроэнтерологической патологии у участников АТО установлено доминирование КЗЗ (у 80,7 % больных). В большинстве военно-медицинских учреждений и в целом по Во-

оруженным Силам Украины пик заболеваемости КЗЗ пришелся на осенне-зимний период — с ноября по февраль, после чего наблюдалось постепенное ее снижение. Это объясняется тенденцией к обострению гастроэнтерологической патологии в осенний период, напряженностью боевой обстановки в зимний период с развитием дистресс-синдрома и нарушением баланса факторов «агрессии» и «защиты» со стороны слизистой оболочки (СО), особенностями питания бойцов на передовой и другими факторами. Известно, что стресс способствует нарушениям моторики и микроциркуляции, снижению слизистой и иммунной защиты, часто — повышению секреции хлоридной кислоты, что в сочетании с генетическими, конституциональными, иммунными и местными факторами на фоне *Helicobacter pylori*-инфекции приводит к развитию и обострению заболеваний ЭГДЗ.

*Есть ли особенности клинического течения эрозивно-язвенных поражений эзофагогастродуоденальной зоны у участников АТО?*

Стрессовые язвы у военнослужащих, побывавших в зоне военных конфликтов, характеризовались более длительным периодом рубцевания. Часто заболевание протекало в субклинической форме без характерных жалоб («немые язвы»), в ряде случаев сопровождалось развитием осложнений в виде острых желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) и перфораций. Характерным было возникновение эрозивно-язвенных поражений на фоне трофологической недостаточности. У большинства военнослужащих отмечено торпидное течение заболеваний. На фоне проведения стандартной терапии наблюдалась медленная регрессия симптоматики.

Отмечено повышение уровня гемоглобина сыворотки крови и эритроцитов. Эритроцитоз носил вторичный характер и был обусловлен воздействием стрессовых факторов, гипоксией и снижением массы тела.

Эрозивно-язвенные поражения ЭГДЗ часто ассоциировались с психоформными расстройствами в виде страха, тревоги, раздражительности, явной и скрытой депрессии.

*Каковы основные факторы риска, провоцирующие развитие стрессовых эрозий и язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта, и патогенетические механизмы их развития?*

Этиология стресс-повреждений ЭГДЗ — мультифакторная, но основными факторами являются агрессивное воздействие кислоты и ишемия

стенки органов вследствие гипоперфузии. Основное заболевание или ранение и факторы риска (операции, ожоги, травмы, дыхательная недостаточность, требующая искусственной вентиляции легких (ИВЛ), коагулопатии) провоцируют развитие стресс-индуцированных повреждений.

На фоне критического витального состояния происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с повышенной выработкой катехоламинов (вызывают вазоконстрикцию и способствуют ишемии), кортикостероидных гормонов и гистамина (способствуют ослаблению защитных свойств слизистой барьера желудка). В условиях посттравматического шока, при обширных ожогах, оперативных вмешательствах и других тяжелых нарушениях жизнедеятельности организма развиваются гиповолемия и гипотензия, вследствие чего ухудшается микроциркуляция и возникает ишемия СО. Снижение кровообращения СО желудка приводит к уменьшению вымывания избытка ионов водорода, локальному ацидозу, увеличению количества свободных радикалов, снижению буферной емкости, секреции слизи и бикарбонатов, а также к нарушению реституции эпителиальных клеток. Даже когда поток крови восстанавливается после длительной гипоперфузии повышенный уровень синтетазы оксида азота способствует гиперемии, гибели клеток и увеличению воспалительной реакции.

Важное значение для развития острых эрозивно-язвенных поражений имеет усиление продукции хлоридной кислоты и пепсина вследствие активации парасимпатического звена автономной нервной системы, а также нарушения гастродуоденальной моторики.

По мнению многих исследователей, агрессивное действие хлоридной кислоты и пепсина является ведущим фактором в развитии острых изъязвлений СО желудка. В ранний послеоперационный период продукция HCl повышена даже в тех случаях, когда накануне операции была выявлена ахлоргидрия. В первые сутки после оперативных вмешательств на органах брюшной полости в 87 % наблюдений в теле желудка регистрируют выраженную гиперацидность ( $\text{pH} \leq 1$ ).

Соли желчных кислот, поступающие в желудок при дуодено-гастральном рефлюксе, даже в малых концентрациях нарушают секрецию бикарбоната, снижают вязкость и эластичность слизистого геля, градиент pH и могут вызвать нарушение целостности клеток поверхностного эпителия в антральном отделе желудка. Лизолецитин отличается высокой степенью токсичности для клеточных мембран эпителиоцитов.

При эндоскопічному дослідженні у половини больних со стресс-індуцированными пошкодженнями СО виявляють признакі состоявшегося или продолжающегося кровотечення, которое в большинстве наблюдений останавливается самостоятельно, а устранение неблагоприятных факторов приводит к заживлению поражений СО. ЖКК отягощають течение основного захворювання и увеличивают летальность, поэтому их профілактика и лечение является важной задачей клинициста.

*Каковы факторы риска развития стрессовых эрозивно-язвенных кровотечений и основные принципы их профилактики?*

Доказанными основными независимыми факторами риска (уровень А) клинически значимых кровотечений являются острая дыхательная недостаточность, требующая ИВЛ в течение более 48 ч, и коагулопатия (ДВС-синдром).

Меньшей прогностической ценностью относительно развития стрессовых язвенных кровотечений (уровень В) обладают травмы головного мозга и ожоги с площадью более 35 %; частичная гепатэктомия (уровень С); множественные травмы, печеночная недостаточность, травма спинного мозга, трансплантация печени или почек (уровень D).

Наличие более чем двух факторов (сепсис, пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) более 1 недели, высокие дозы кортикостероидов (> 250 мг гидрокортизона), скрытое или видимое кровотечение в течение 6 дней и более) также могут служить предикторами развития кровотечений (уровень D).

Уже через несколько часов после стресса в теле и дне желудка появляются множественные плоские точечные субэпителиальные кровоточащие дефекты СО диаметром 1–2 мм с незначительной перифокальной воспалительной реакцией. В дальнейшем (обычно на 4–5-е сутки) происходит распространение повреждений на все отделы желудка, дистальный отдел пищевода и ДПК. Эрозии могут сливаться, образуя значительные дефекты СО диаметром 1–3 см и более без четких границ.

Повреждения слизистой оболочки, связанные со стрессом, как правило, находятся в местах секреции кислоты в желудке (в области дна и тела). Вокруг острой язвы нет периульцерозного воспалительного вала, встречающегося при хронических язвах.

Основные принципы профилактики кровотечений из острых эрозий и язв заключаются в поддержании оптимального желудочного рН,

благодаря чему происходит снижение протеолитической активности вследствие ингибирования превращения пепсиногена в пепсин (при  $\text{pH} > 4$ ) и агрегация тромбоцитов (при  $\text{pH} > 6$ ). Важное значение имеет нормализация кровоснабжения и оксигенации СО. В случае выявления инфекции *H. pylori* у больных со стрессовыми язвами или эрозиями гастродуоденальной зоны необходимо назначение антихеликобактерной терапии. В метаанализе (2004) установлено, что успешная эрадикация *H. pylori* снижает риск рецидива кровотечения в течение года по сравнению с применением только ингибиторов протонной помпы (ИПП).

Энтеральное питание оказывает благотворное влияние на состояние реанимационных больных. Оно может обеспечить защиту от послеоперационного сепсиса, поддерживая стабильность СО и предотвращая ишемию стенок кишечника, улучшает кровообращение в ЖКТ, однако результаты исследований, оценивающих влияние питания на возникновение стрессовых язв и ЖКК, противоречивы.

*Какие препараты используют для профилактики и лечения стрессовых повреждений желудочно-кишечного тракта?*

Основой профилактики и лечения стрессовых повреждений ЭГДЗ является кислотосупрессивная терапия. Она является полезной у пациентов из групп высокого риска, особенно у тех, которые находятся на ИВЛ, и при коагулопатии. Следует помнить о том, что кислотосупрессивная терапия может вызвать неблагоприятные исходы, такие как нозокомиальная пневмония и инфекции *Clostridium difficile*, в связи с чем клиницисты должны взвешивать риски и выгоды у пациентов с низким риском, таких, которые не требуют механической вентиляции или получают энтеральное питание.

Во многочисленных рандомизированных клинических исследованиях доказано преимущество  $\text{H}_2$ -блокаторов гистаминовых рецепторов над антацидами и сукральфатом. Наиболее эффективным является болюсное и пролонгированное внутривенное введение препаратов. Однако на фоне их приема отмечен ряд побочных реакций (дезориентация, делирий, галлюцинозы), нарушение ритма, коагулопатии, развивается феномен «усталости рецепторов». Увеличение дозы повышает риск развития побочных эффектов.

Ингибиторы протонной помпы подавляют секрецию хлоридной кислоты гораздо эффективнее блокаторов  $\text{H}_2$ -рецепторов. Согласно ре-

зультатам метааналіза (2013), в якому оцінювали ефективність і безпеку ІППП і блокаторів  $H_2$ -рецепторів (14 досліджень з участю 1720 пацієнтів), встановлено, що ІППП є більш ефективними, ніж  $H_2$ -гістаміноблокатори для зниження клінічно значимого ЖКК, помітного ЖКК. Не встановлено відміння між ІППП і блокаторами  $H_2$ -рецепторів стосовно ризику внутрішньобільничної пневмонії, смертності або подовження перебування в ОРИТ. Ні в одному дослідженні не повідомлялося про інфекцію *C. difficile*.

Важке для клінічної практики відміння ІППП від блокаторів  $H_2$ -рецепторів полягає в тому, що ІППП більш активно угнітають кислотопродукцію, не викликають толерантності і ефективні в період більш тривалого часу.

*На фармацевтичному ринку України представлено багато ІППП. Який оптимальний препарат даної групи для профілактики і лікування стресових пошкоджень шлунково-кишкового тракту?*

З урахування необхідності призначення більшим, що лікуються в ОРИТ, великої кількості лікарських препаратів, слід оцінювати ризик міжлекарствених взаємодій. В цій зв'язі препаратом вибору є пантопризол, профіль взаємодій якого найбільш добре вивчений і описаний. Перевагами пантопризола («Нольпаза») для лікування стрес-індукованих ерозивно-язвенних уражень ЕГДЗ є: безпека за рахунок високої рН-селективності препарату, мінімізація міжлекарственої взаємодії за рахунок низької афінності до системи CYP2C19, тривала тривалість антисекреторного ефекту за рахунок додаткового зв'язування з цистеїном 822 протонної помпи. «Нольпаза» має доведену біоеквівалентність оригінальному пантопризолу, декілька фармакологічних форм: ін'єкційну (40 мг) і дві таблетовані (по 40 і 20 мг), що забезпечує гнучкість призначення препарату на різних етапах лікування КЗЗ і високий комплаєнс. Ефективність і безпека «Нольпази» була вивчена і підтверджена в міжнародному мультицентровому проспективному відкритому дослідженні ІV фази PAN-STAR (2013). Препарат характеризується оптимальним співвідношенням показників «ціна/ефективність».

*Яка роль стресового фактора в розвитку кислотозалежних захворювань і достатньо лікувальний вплив при лікуванні таких*

*пацієнтів? Яким психотропним препаратом слід надавати перевагу при бойовій психічній травмі?*

За нашими даними, у 30–70% хворих з КЗЗ, яким проводили лікування в клініці гастроентерології, передшестувало психоемоційне напруження (у 30% хворих з ГАРБ і 70% хворих з пептичною вишковою шлунка). У 30% хворих з посттравматичним стресовим розладом (ПТСР), яким лікували в клініці психіатрії, мали місце КЗЗ (у 7% – ГАРБ, у 12% – пептична вишка шлунка і ДПК, у 81% – обострення гастриту і дуоденіта).

Острів ерозивно-язвенні ураження виникали в перші 3–5 днів на фоні політравми, опікової хвороби, черепно-мозгової травми, дихальної недостатності. Обострення хронічно протікаючих КЗЗ спостерігали в перші 3 тижні – 3 місяці на фоні психоемоційного напруження.

Згідно системно-динамічної концепції виникнення психосоматичних захворювань акад. П. І. Сидорова (2006) в результаті впливу специфічного для особистості стресора, в залежності від психологічних, фізіологічних і генетичних особливостей, можуть формуватися функціональні або органічні розлади.

Во время критичного інциденту і одразу після нього в період перших двох тижнів військовослужбовців випробовує бойовою травматичною стресом, який є передпатологічним, дестабілізуючим станом, обмежуючим функціональний резерв організму, збільшуючим ризик дезінтеграції психічної діяльності і стійких соматовегетативних дисфункцій. В період перших 4 тижнів після бойової психічної травми може розвинути гострий стресовий розлад, а після місяця – ПТСР, який при відсутності адекватного лікування трансформується в посттравматичний розлад особистості, що зберігається до кінця життя пацієнта. Тому вплив на психоемоційну сферу пацієнта є важливою складовою патогенетичної терапії ПТСР і КЗЗ, асоційованих з вираженими психічними розладами, і повинен здійснюватися при участі психіатра/психотерапевта. Для лікувальних цілей ПТСР у наших пацієнтів частіше за все використовують сульпірид в дозі 50–100 мг/сут і селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну: флуоксетин (початкова доза – 20 мг/сут) і сертралін (початкова доза – 25–50 мг/сут). Результати контрольованих досліджень сви-

детельствуют о достаточной эффективности антидепрессантов в лечении ПТСР (амитриптилин, брoфaромин, имипрамин, фенелзин).

В отношении длительности терапии ПТСР имеются четкие рекомендации. В случае острого ПТСР (продолжительность расстройства менее 3 мес) лечение должно длиться 6–12 мес, в случае хронического ПТСР (продолжительность более 3 мес) – в течение 12–24 мес. Если положительные результаты при терапии острой стрессовой реакции достигают 90%, то при ПТСР эффективность составляет лишь 40–60%, что дало повод некоторым авторам говорить о его относительной устойчивости к психофармакотерапии.

При лечении пациентов с КЗЗ, ассоциированными с психоформными расстройствами в виде тревожности и депрессии, кислотосупрессивная и антихеликобактерная терапия в ряде случаев может оказаться недостаточно эффективной. В такой ситуации может быть рекомендован сульпирид, обладающий умеренным нейрoлептическим, антидепрессивным, стимулирующим и антиэметическим эффектом.

*Используются ли немедикаментозные методы лечения посттравматического стрессового расстройства и какова их эффективность?*

Помимо фармакотерапии, высокой степенью доказательности (уровень А) обладают методы психотерапии ПТСР, в частности когнитивная психотерапия (с учетом когнитивной триады депрессии Бэка), техника раскрывающих интервенций (по Е. Фoa), метод десенсибилизации и переработки травмы движением глаз (по Френсис Шапиро). Особое внимание уделяется методам семейной и групповой психотерапии.

У нас имеется опыт позитивного применения при ПТСР психотерапевтических методов десенсибилизации и переработки травмы движением глаз (по Шапиро) и связанного дыхания – «Вайвешн» (от *лат.* vivation, vivo – жить, vividus – полный жизни) – метода Джима Ленарда.

*Какие, на ваш взгляд, наиболее важные аспекты курации пациентов со стресс-индуцированными заболеваниями эзофагогастродуоденальной зоны?*

У пациентов с высоким риском главной задачей является предотвращение развития стресс-обусловленных поражений СО. С этой целью применяют несколько подходов: устранение нестабильности гемодинамики, обеспечение адекватного кровообращения и профилактика ишемии, максимальное фармакологическое подавление секреции хлоридной кислоты, что позволит предотвратить формирование стрессовых язв и развитие кровотечений.

Ингибиторы протонной помпы подавляют секрецию хлоридной кислоты гораздо эффективнее H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов. В отличие от H<sub>2</sub>-блокаторов ИПП не вызывают толерантности и эффективны в течение более длительного времени. Использование пантопразола («Нольпаза») может иметь определенные преимущества у этих пациентов в связи с минимальным риском межмедикаментозных взаимодействий.

Лечение ПТСР должно быть комплексным, длительным, индивидуализированным, с обязательным участием психиатра/психотерапевта и тщательным подбором психотерапевтических методик и медикаментозных схем лечения, основанных на доказательствах. □

Підготовлено редакцією журналу «Сучасна гастроентерологія»