

Т.А. Соломенцева, к.м.н., старший научный сотрудник отдела заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

## Стрессовые поражения ЖКТ у пациентов реанимационных отделений: профилактика и лечение

**Пациенты реанимационных отделений подвержены различным осложнениям, связанным с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). На первом месте стоят стрессовые язвенные и эрозивные повреждения слизистой оболочки желудка, реже – двенадцатиперстной кишки и других отделов ЖКТ, нередко сопровождающиеся острым желудочно-кишечным кровотечением (ОЖКК).**

Стрессовые гастродуоденальные повреждения представляют собой острые, как правило, поверхностные, множественные язвенные или эрозивные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающие при некоторых экстремальных состояниях.

Впервые стрессовые повреждения желудка были выявлены у детей, умерших от распространенных ожогов. В дальнейшем более подробно язвенные повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки при ожоговой болезни описал В. Curling в 1842 году. С тех пор симптоматические язвы, выявляемые при обширных ожогах, называют язвами Курлинга. Затем появились сообщения о развитии стрессовых язв после тиреоидэктомии, при сепсисе, кровоизлиянии в головной мозг, черепно-мозговых травмах, нейрохирургических операциях и других обширных вмешательствах. В литературе описаны случаи развития острых язв ЖКТ на фоне множественных ранений, травм, обморожений, тяжелой легочной, сердечно-сосудистой и почечной недостаточности, инфекционных заболеваний, шока и т.д.

На сегодняшний день существует большое количество заболеваний, при которых развиваются острые язвенные повреждения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки. Для пациентов реанимационных отделений особенно опасными являются осложнения стрессовых язв в виде ОЖКК. Развитие подобных осложнений оказывает воздействие на тяжесть состояния больных, ограничивает применение радикальных подходов к лечению, существенно повышает смертность пациентов [4].

Исследование, направленное на анализ распространенности стрессовых язв через систему поиска PubMed и охватывающее период с 1970 по 2013 год, показало, что частота клинически значимых кровотечений резко сократилась с 1980 года [2]. В то же время распространенность стресс-индуцированных повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки остается высокой.

**Частота возникновения стрессовых язв у пациентов реанимационных отделений колеблется от 20 до 75%. Такой широкий диапазон значений обусловлен нередко бессимптомным течением язвенно-эрозивных повреждений гастродуоденальной зоны, которые могут быть диагностированы только при вскрытии. С другой стороны, существуют трудности в интерпретации симптомов и в отношении четких нозологических границ диагноза. Попытки четко разграничить симптоматические, стрессовые язвы и язвенную болезнь не увенчались успехом, и этот вопрос до сих пор остается предметом дискуссий.**

Типичные симптоматические язвы, а тем более острые стрессовые язвы непосредственно связаны с патогенезом развития фонового заболевания. Они, как правило, утяжеляют течение основного заболевания и приводят к возникновению осложнений. Механизм повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в экстремальных условиях организма сложен и до конца не изучен.

Ярким примером стрессовых гастродуоденальных повреждений слизистой

оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки являются язвы и эрозии, развивающиеся у больных с инфарктом миокарда.

Патогенез стрессовых гастродуоденальных язв достаточно сложен и включает различные звенья.

Состояние стресса приводит к активации гипоталамо-гипофизарной системы и повышает выработку стрессорных гормонов, в частности адренокортикотропного гормона, с последующим увеличением продукции кортикостероидов. Кортикостероидные гормоны нарушают продукцию желудочной слизи, ухудшают ее качественный состав, снижают содержание сиаловых кислот [22]. Все это приводит к ослаблению защитных свойств слизистой оболочки желудка и способствует повреждающему действию кислоты.

Повышенная продукция кортикостероидов нарушает процессы регенерации клеток эпителия желудка, ухудшает процессы микроциркуляции, вызывая ишемию слизистой оболочки желудка. Дополнительными факторами, способствующими ухудшению кровообращения в гастродуоденальной зоне, являются такие тяжелые нарушения, как гиповолемический шок, обширные ожоги, уменьшение объема плазмы, что дополнительно обуславливает расстройство гемодинамики и вызывает еще большую ишемию слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Увеличение функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы приводит к повышению тонуса блуждающего нерва, что в свою очередь стимулирует выработку соляной кислоты и пепсина и увеличивает повреждение слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Возрастание кислотной продукции дополнительно способствует увеличению выработки гистамина и катехоламинов, стимулирующих выработку гастрина [13].

В результате повреждения слизистой оболочки желудка запускается каскад воспалительных реакций, нарушаются процессы перекисного окисления липидов и повышается окислительный стресс [36]. Воспаление слизистой оболочки желудка активирует процессы фагоцитоза. Происходит активация макрофагов, а также инфильтрация слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки нейтрофилами и макрофагами. Клетки воспаления участвуют в продукции провоспалительных цитокинов и вызывают острое повреждение эпителия с образованием язв и эрозий [26]. Наблюдается активация ядерного фактора (NF)-κB, который регулирует транскрипцию генов воспаления и приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов [8], таких как фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкин (IL)-1β и IL-6. Провоспалительные цитокины нарушают защитные механизмы и обуславливают повреждение слизистой оболочки желудка [23]. Также в результате воспаления увеличивается продукция тучных клеток, клеток Купфера [29].

Определенное значение в патогенезе стрессовых язв имеют нарушения гастродуоденальной моторики (парез желудка, усиление дуоденогастрального рефлюкса желчи). К развитию стрессовых язв, возможно, предрасполагают и нарушения белкового обмена. По данным А.М. Уголева (1986), в результате стресса тормозится активность пищеварительных ферментов,

что приводит к недостаточному поступлению в организм аминокислот и отрицательному азотистому балансу. По-видимому, этот механизм повреждения слизистой оболочки желудка при стрессовых язвах не поддерживается при полноценном и сбалансированном энтеральном питании.

**Наиболее важными факторами риска развития стрессовых язв и эрозий гастродуоденальной зоны у больных отделений интенсивной терапии являются нарушение дыхания и коагулопатии [2].**

Нельзя забывать о том, что пациентам реанимационных отделений назначаются лекарственные препараты с потенциально язворагенным действием, что также повышает риск развития стресс-индуцированных повреждений желудка.

У лиц со стрессовыми повреждениями гастродуоденальной зоны чаще наблюдаются язвы желудка (40-60%), реже – язвы, эрозии двенадцатиперстной кишки. Наиболее распространено повреждение тела желудка, менее – антрального отдела. Нередко язвенные повреждения не проявляются болевой симптоматикой, наиболее частым клиническим симптомом являются признаки гастродуоденального кровотечения. Внезапные массивные кровотечения могут быть не распознаны на фоне нарастания общих расстройств гемодинамики, обусловленных основным заболеванием. Своевременная диагностика язвенных поражений при инфаркте миокарда и других критических состояниях ограничена из-за тяжелого состояния больных. Стресс-индуцированные изъязвления слизистой оболочки желудка нередко отличаются большими и гигантскими размерами, что также способствует развитию кровотечений.

**С целью диагностики эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка по возможности следует проводить эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) [4, 9]. При невозможности проведения эндоскопии, а также с целью контроля желудочного содержимого на предмет кровотечения рекомендуется установка назогастрального зонда. В недавно составленном ретроспективном анализе оценен потенциал назогастрального контроля в дифференциальной диагностике между источниками кровотечения из нижних или верхних отделов ЖКТ [27]. В данном случае разрыв пищевода, варикозно расширенные вены пищевода и желудка не являются противопоказанием для назогастральной интубации [28].**

Для обеспечения адекватной эвакуации содержимого желудка до проведения ЭГДС также может быть использовано внутривенное введение эритромицина в средней дозе 250 мг (5 мг/кг массы тела) при отсутствии противопоказаний [5]. Большинство исследователей считают наиболее эффективным промывание желудка с помощью назогастрального зонда для очищения желудка перед проведением эндоскопии по сравнению со введением эритромицина. Однако в недавно проведенном исследовании не было обнаружено различий между введением эритромицина, промыванием желудка и комбинацией двух методик для обеспечения оптимальных



Т.А. Соломенцева

условий для эндоскопии. При этом отмечено, что назогастральная интубация плохо переносилась больными, часто вызывала болевые ощущения и другие проявления дискомфорта [28].

В какие сроки следует проводить ЭГДС? При подозрении на развитие ОЖКК верхняя эндоскопия должна быть выполнена в течение 24 ч с момента поступления пациента в отделение интенсивной терапии. По возможности можно проводить эндоскопическое исследование в более ранние сроки, если позволяет состояние больного. Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), проведенная пациенту с подозрением на ОЖКК в течение первых 24 ч после госпитализации, снижает необходимость повторной эндоскопии, переливания крови, срочного оперативного вмешательства, однако не влияет на общий уровень смертности [9]. Ранняя ЭГДС (в пределах от 6 до 12 ч) является предметом обсуждения. Метаанализ трех рандомизированных исследований [4] не показал преимуществ ранней эндоскопии с точки зрения влияния на уровень смертности, частоту развития повторного кровотечения и необходимости хирургического вмешательства по сравнению с эндоскопическим исследованием, проведенным в течение 24 ч.

У пациентов с высоким риском ОЖКК может оказаться полезным проведение эндоскопии в течение первых 6-12 ч. Результаты исследования, опубликованные в 2013 г., свидетельствуют о том, что среди больных с высоким риском кровотечения (более 12 баллов по шкале Глазго-Блэтчфорд) смертность была ниже в группе пациентов, которым была выполнена ЭГДС в течение первых 13 ч по сравнению с группой больных, которым было проведено эндоскопическое исследование по истечении указанного срока [20]. У пациентов с массивной кровопотерей и нестабильной гемодинамикой ФГДС должна быть выполнена как можно скорее [31]. В последние годы для диагностики стресс-индуцированных язв и ОЖКК применяется абдоминальная КТ-ангиография, которая показала хорошие результаты для топографической диагностики источников кровотечений верхнего или нижнего отделов ЖКТ [10].

Врачи отделений интенсивной терапии регулярно сталкиваются с необходимостью лечения пациентов со стрессовыми язвами и возможными их осложнениями, в том числе наиболее опасными – ОЖКК. Проблема ведения больных данной группы обусловлена их тяжелым соматическим состоянием, связанным с полиорганной недостаточностью. ОЖКК чаще развиваются у лиц пожилого возраста, имеющих несколько заболеваний, что также ограничивает проведение интенсивных мероприятий для лечения и затрудняет оказание

помощи данной группе пациентов. Кроме того, международные рекомендации, касающиеся профилактики и лечения желудочно-кишечных кровотечений [4], не учитывают особого подхода к этой категории больных. Важной проблемой курации пациентов реанимационных отделений является предупреждение ОЖКК из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, связанных со стрессовыми язвами [21].

**Основной задачей лечения стрессовых язв желудка и двенадцатиперстной кишки является стабилизация гемодинамики пациента и терапия основного заболевания. Хирургические способы лечения необходимо применять по строгим показаниям в связи с высокой летальностью, которая достигает 50%.**

В настоящее время наиболее мощными ингибиторами кислотной продукции желудка и препаратами выбора для лечения острых стрессовых язв являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). При угрозе кровотечения лечение ИПП следует начинать, не дожидаясь эндоскопической диагностики [6].

Недавно проведенный метаанализ показал, что ИПП в стандартных дозах (по сравнению с отсутствием лечения, применением плацебо или назначением антагонистов H<sub>2</sub>-рецепторов) эффективно купировали активное кровотечение, уменьшали необходимость проведения срочной эндоскопии и использования эндоскопического гемостаза [32]. В другом исследовании сравнивалась эффективность применения высоких доз ИПП и плацебо у больных с ОЖКК до проведения эндоскопической терапии. Полученные данные свидетельствуют о том, что использование ИПП достоверно снижало необходимость переливания крови, уменьшало риск рецидива кровотечения и сокращало сроки пребывания пациента в стационаре [16].

Частота рецидива кровотечения при естественном течении язвенной болезни и неактивном кровотечении (тип Пс или ПП по Форресту) составляет примерно 5% [12]. У больных с низким риском рецидива кровотечения (тип Пс и ПП) эндоскопический гемостаз нецелесообразен и не должен применяться для профилактики повторных кровотечений. У данной категории пациентов тактикой выбора является медикаментозная терапия с использованием мощных ингибиторов секреции – ИПП. Применение ИПП в стандартных дозах доказало свою эффективность при ОЖКК, обусловленных язвенной болезнью с неактивным типом кровотечения (тип Пс или ПП по Форресту). Накопленные на сегодняшний день результаты исследований не обнаружили никакой разницы в эффективности между пятью доступными в настоящее время ИПП (эзомепразолом, лансопризолом, омепразолом, пантопризолом, рабепразолом) [30].

Выявление активного кровотечения (тип Ia, Ib по Форресту) и/или обнаружение крупного тромбированного сосуда (тип Па по Форресту) во время проведения ФГДС является показанием для немедленного эндоскопического гемостаза, так как связано с высоким риском развития повторного кровотечения и высокой летальностью.

Метаанализ подтвердил, что эндоскопическая терапия уменьшает риск повторного кровотечения в группах больных высокого риска (тип Ia, Ib, Па по Форресту) по сравнению с внутривенным введением ИПП (отношение шансов 0,56; 95% доверительный интервал 0,34-0,92) [3]. При наличии фиксированного ступка (тип Пб по Форресту) эндоскопический гемостаз целесообразен, если ступок небольшого размера.

Риск рецидива кровотечения во многом зависит от состояния тромба. У пациентов с хорошо фиксированным тромбом риск повторного кровотечения находится

в диапазоне от 0 до 35% [14]. Недавно проведенный метаанализ не продемонстрировал преимуществ эндоскопической терапии над медикаментозным лечением у данной группы больных, однако частота различных осложнений была более высокой в группе пациентов, которым проводился эндоскопический гемостаз [15].

У больных с ОЖКК и высоким риском рецидива кровотечения (тип Ia, Ib, Па, Пб по Форресту) лечение ИПП следует продолжать в высоких дозах в течение 72 ч.

ИПП были предложены для предупреждения раннего повторного кровотечения у пациентов со стрессовыми язвами после спонтанной остановки кровотечения или эндоскопического гемостаза. В нескольких исследованиях доказана польза применения высоких доз ИПП, в частности внутривенного введения омепразола: 80 мг в течение 30 мин, затем 8 мг/ч в течение 72 ч. Применение ИПП в высоких дозах по сравнению с плацебо значительно снижает риск повторного кровотечения (отношение рисков 3,9; 95% ДИ 1,7-9). В данном исследовании не установлены достоверные различия в необходимости хирургического вмешательства или показателях летальности [17]. Метаанализ продемонстрировал, что монотерапия ИПП или их использование в качестве дополнения к эндоскопической терапии по сравнению с применением плацебо или антагонистов H<sub>2</sub>-рецепторов существенно снижает риск повторного кровотечения (ОШ 0,45; 95% ДИ 0,36-0,57) и необходимость оперативного вмешательства (ОР 0,56; 95% ДИ 0,45-0,7), но не влияет на общую смертность [18]. В недавно проведенном метаанализе 7 рандомизированных исследований с участием 1157 больных сравнивали эффективность высоких доз ИПП (80 мг омепразола или пантопризола, затем 8 мг/ч в течение 72 ч) с таковой стандартных доз. В результате не было обнаружено различий в частоте рецидивов кровотечения, хирургического вмешательства и смертности [35].

С целью контроля гемостаза может быть проведена повторная ЭГДС, как правило, через 16-24 ч после первоначальной эндоскопии. Повторное выполнение ЭГДС для контроля кровотечения нецелесообразно у всех пациентов с ОЖКК; повторное эндоскопическое исследование необходимо осуществлять по строгим показаниям. Большинство экспертов считают оправданными повторные эндоскопии у больных высокого риска, однако на сегодняшний день результаты исследований по этому вопросу недостаточно. Для уточнения показаний для проведения повторных эндоскопий необходимы дальнейшие широкомасштабные исследования [34].

Пациентам с язвенным кровотечением не следует назначать в качестве антисекреторного средства антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов. Результаты метаанализа большого количества исследований, проведенных за период с 1990 по 2000 год, показали, что антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов незначительно снижают уровень смертности и необходимость хирургического вмешательства у пациентов с язвенной болезнью желудка, осложненной ОЖКК [19].

В случае массивного желудочного кровотечения (тип Ia и Ib по Форресту) часто нет возможности провести эффективный эндоскопический гемостаз. Если назначение эндоскопической терапии невозможно, чрескожная транскатетерная артериальная эмболизация является альтернативой оперативному вмешательству, в частности у пациентов с высоким хирургическим риском. В недавно опубликованном анализе 35 исследований с участием 927 больных было показано, что клиническая эффективность эмболизации кровоточащего сосуда составила от 52 до 100% [25]. Повторные кровотечения наблюдались в диапазоне от 0 до 55% случаев в зависимости от исследования. Успешная эмболизация улучшила выживаемость в 13,3 раза. Ретроспективное сравнение между

хирургическим вмешательством и эмболизацией сосудов не продемонстрировало различий в клинической эффективности и смертности, несмотря на то что эмболизация сосудов подвергалась преимущественно пациентам пожилого возраста с высокой распространенностью сопутствующих заболеваний [25].

**Распространенность хеликобактерной инфекции в отделениях реанимации выше, чем в контрольной популяции. Предположительно инфекция H. pylori увеличивает риск ОЖКК из верхних отделов ЖКТ в отделениях реанимации и интенсивной терапии [24]. Биопсия и скрининг на наличие инфекции H. pylori могут быть выполнены во время проведения первой ЭГДС.**

В проспективном исследовании случай-контроль были выполнены желудочные биопсии для диагностики инфицирования H. pylori у 324 больных с желудочно-кишечным кровотечением и у 164 пациентов с несложившейся язвенной болезнью. При этом ни в одной группе не была повышена частота развития желудочно-кишечных кровотечений [33]. В случае выявления инфекции H. pylori у больных со стрессовыми язвами или эрозиями гастродуоденальной зоны необходимо назначение антихеликобактерной терапии. В проведенном метаанализе четко установлено, что успешная эрадикация бактерии H. pylori снижает риск рецидива кровотечения в течение года по сравнению с применением только ИПП [11].

При отсутствии ОЖКК больным со стрессовыми язвами ЖКТ не следует отменять прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) без консультации с кардиологом. Двойная антитромбоцитарная терапия, прием клопидогреля должны быть продолжены до консультации с кардиологом. Метаанализ показал, что прекращение или нерегулярный прием АСК ассоциируются с высоким риском неблагоприятных кардиальных событий [7]. Прекращение лечения антиагрегантами при ОЖКК не дает немедленного результата, так как антитромбоцитарный эффект сохраняется от 7 до 10 дней [1].

У пациентов, поступивших в блок интенсивной терапии, следует определить риск развития стресс-повреждений ЖКТ. Как можно раньше необходимо использовать энтеральное питание как меру эффективной профилактики стресс-индуцированного язвенного кровотечения.

#### Литература

1. Ageejouf O., Eizayaga F., Desplat V., Belon P., Dautrepeuich C. Prothrombotic and hemorrhagic effects of aspirin. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009; 15: 523-528.
2. Avendano-Reyes J.M., Jaramillo-Ramirez H. Prophylaxis for stress ulcer bleeding in the intensive care unit. *Rev Gastroenterol Mex.* 2014 Jan-Mar; 79(1): 50-5.
3. Barkun A., Wyse J., Romagnuolo J., Gralnek I., Bardou M. Should we be performing routine second-look endoscopy in acute peptic ulcer bleeding in 2009? A meta-analysis. *Gastroenterology.* 2009; 134: 23.
4. Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J., Sung J., Hunt R.H., Martel M., Sinclair P. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2010; 152: 101-113.
5. Barkun A.N., Bardou M., Martel M., Gralnek I.M., Sung J.J. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2010; 72: 1138-1145.
6. Barkun A.N., Bardou M., Pham C.Q., Martel M. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012 Apr; 107(4): 507-20.
7. Biondi-Zoccai G.G., Lotrionte M., Agostoni P., Abbate A., Fusaro M., Burzotta F., Testa L., Sheiban I., Sangiorgi G. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2667-2674.
8. Chu P.-Y., Hsu D.-Z., Hsu P.-Y., Liu M.-Y. Sesamol down-regulates the lipopolysaccharide-induced inflammatory response by inhibiting nuclear factor-kappa B activation. *Innate Immunity.* 2010; 16(5): 333-339.
9. Colle I., Wilmer A., Le Moine O., Debryne R., Delwade J., Dhondt E., Macken E., Penaloza A., Piessevaux H., Stephenne X. et al. Upper gastrointestinal tract bleeding management: Belgian guidelines for adults and children. *Acta Gastroenterol Belg.* 2011; 74: 45-66.
10. Ducht F., Soyer P., Boudiaf M., Martin-Grivaud S., Fargeaud Y., Malzy P., Dray X., Sirol M., Hamzi L., Pocard M., Rymer R. Multi-detector row CT of patients

with acute intestinal bleeding: a new perspective using multiplanar and MIP reformations from submillimeter isotropic voxels. *Abdom Imaging.* 2010; 35: 296-305.

11. Gisbert J.P., Khorrami S., Carballo F., Calvet X., Gene E., Dominguez-Munoz J.E. H. pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 2: CD004062.
12. Gralnek I.M., Barkun A.N., Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med.* 2008; 359: 928-937.
13. Hamaguchi M., Watanabe T., Higuchi K., Tomioka K., Fujiwara Y., Arakawa T. Mechanisms and roles of neutrophil infiltration in stress-induced gastric injury in rats. *Digestive Diseases and Sciences.* 2001; 46(12): 2708-2715.
14. Jensen D.M., Kovacs T.O., Jutabha R., Machicado G.A., Gralnek I.M., Savides T.J., Smith J., Jensen M.E., Alofautili G., Gornbein J. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Gastroenterology.* 2002; 123: 407-413.
15. Laine L., McQuaid K.R. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7: 33-47.
16. Lau J.Y., Leung W.K., Wu J.C., Chan F.K., Wong V.W., Chiu P.W., Lee V.W., Lee K.K., Cheung F.K., Siu P. et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1631-1640.
17. Lau J.Y., Sung J.J., Lee K.K., Yung M.Y., Wong S.K., Wu J.C., Chan F.K., Ng E.K., You J.H., Lee C.W. et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med.* 2000; 343: 310-316.
18. Leontiadis G.I., Sharma V.K., Howden C.W. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82: 286-296.
19. Levine J.E., Leontiadis G.I., Sharma V.K., Howden C.W. Meta-analysis: the efficacy of intravenous H2-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16: 1137-1142.
20. Lim L.G., Ho K.Y., Chan Y.H., Teoh P.L., Khor C.J., Lim L.L., Rajnakova A., Ong T.Z., Yeoh K.G. Urgent endoscopy is associated with lower mortality in high-risk but not low-risk nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy.* 2011; 43: 300-306.
21. Marik P.E., Vasu T., Hirani A., Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2010; 38: 2222-2228.
22. Martin G.R., Wallace J.L. Gastrointestinal inflammation: a central component of mucosal defense and repair. *Experimental Biology and Medicine.* 2006; 231(2): 130-137.
23. Martindale R.G. Contemporary strategies for the prevention of stress-related mucosal bleeding. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2005; 62(2): S11-S17.
24. Maury E., Tankovic J., Ebel A., Offenstadt G. An observational study of upper gastrointestinal bleeding in intensive care units: is Helicobacter pylori the culprit? *Crit Care Med.* 2005; 33: 1513-1518.
25. Mirsadraee S., Tirukonda P., Nicholson A., Everett S.M., McPherson S.J. Embolization for non-variceal upper gastrointestinal tract haemorrhage: a systematic review. *Clin Radiol.* 2011; 66: 500-509.
26. Nakagiri A., Murakami M. Roles of NADPH oxidase in occurrence of gastric damage and expression of cyclooxygenase-2 during ischemia/reperfusion in rat stomachs. *Journal of Pharmacological Sciences.* 2009; 111(4): 352-360.
27. Palamidessi N., Sinert R., Falzon L., Zehtabchi S. Nasogastric aspiration and lavage in emergency department patients with hematochezia or melena without hematemesis. *Acad Emerg Med.* 2010; 17: 126-132.
28. Pateron D., Vicaut E., Debuc E., Sahraoui K., Carbonell N., Bobbia X., Thabut D., Adnet F., Nahon P., Amathieu R. et al. Erythromycin infusion or gastric lavage for upper gastrointestinal bleeding: a multicenter randomized controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2011; 57: 582-589.
29. Periasamy S., Hsu D.-Z., Chen S.-Y., Yang S.-S., Chandrasekaran V.R.M., Liu M.-Y. Therapeutic sesamol attenuates monocrotaline-induced sinusoidal obstruction syndrome in rats by inhibiting matrix metalloproteinase-9. *Cell Biochemistry and Biophysics.* 2011; 61(2): 327-336.
30. Reevaluation 2009 des médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte, Haute Autorité de sante, Commission de Transparence.
31. Rockey D.C. Lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology.* 2006; 130: 165-171.
32. Sreedharan A., Martin J., Leontiadis G.I., Dorward S., Howden C.W., Forman D., Moayyedi P. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 7: CD005415.
33. Tang J.H., Liu N.J., Cheng H.T., Lee C.S., Chu Y.Y., Sung K.F., Lin C.H., Tsou Y.K., Lien J.M., Cheng C.L. Endoscopic diagnosis of Helicobacter pylori infection by rapid urease test in bleeding peptic ulcers: a prospective case-control study. *J Clin Gastroenterol.* 2009; 43: 133-139.
34. Tsoi K.K., Chan H.C., Chiu P.W., Pau C.Y., Lau J.Y., Sung J.J. Second-look endoscopy with thermal coagulation or injections for peptic ulcer bleeding: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25: 8-13.
35. Wang C.H., Ma M.H., Chou H.C., Yen Z.S., Yang C.W., Fang C.C., Chen S.C. High-dose vs non-high-dose proton pump inhibitors after endoscopic treatment in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 751-758.
36. Yasukawa K., Kasazaki K., Hyodo F., Utsumi H. Non-invasive analysis of reactive oxygen species generated in rats with water immersion restraint-induced gastric lesions using in vivo electron spin resonance spectroscopy. *Free Radical Research.* 2004; 38(2): 147-155.