

Терапия и профилактика эрозий ассоциируемых со

Стресс – клинический общий адаптационный синдром, определяющий патологическое состояние, возникающее под воздействием чрезвычайных или патологических раздражителей, приводящее к напряжению неспецифических адаптационных механизмов организма человека.

Термин «стресс» еще в 1936 году ввел в медицинскую практику Г. Селье, который определял стресс как состояние организма, возникающее при предъявлении к нему «неудобных» требований.

В настоящее время обычно выделяются 3 стадии развития клинического синдрома «стресс»: 1) стадия тревоги, при которой происходит мобилизация исходных сил организма; 2) стадия резистентности; 3) стадия истощения, которая отмечается при воздействии интенсивного раздражителя или длительном воздействии легкого раздражителя, а также при функциональной слабости адаптационных механизмов организма, при которых наступает болезнь «адаптации» (Г. Селье, 1936).

Развитие синдрома «стресс» обычно ассоциируется с механизмами гомеостаза, в норме обеспечивающего относительное постоянство внутренней среды организма человека. Механизм реализации синдрома «стресс-реакций» запускается в гипоталамусе при активации системы «гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников» и возбуждении нервной системы.

Наряду с общим адаптационным синдромом «стресс» Г. Селье выделил и местный адаптационный стресс-синдром – локальную неспецифическую реакцию организма человека, при которой действие раздражителя в основном определяет повреждение ткани. Оба варианта синдрома «стресс» взаимно дополняют друг друга.

Развитие синдрома «стресс» может приводить к различным нарушениям в организме человека, в частности, к поражению слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Основное значение в поражении слизистой оболочки этих органов принадлежит повышению секреции соляной кислоты париетальными клетками слизистой оболочки желудка. Частота возникающих при этом язв и эрозий слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки прямо коррелирует с выраженностью и длительностью воздействия кислоты желудочного сока на слизистую оболочку и нарушением равновесия между факторами агрессии и защиты. Усиление секреции соляной кислоты, выделяемой париетальными клетками слизистой оболочки желудка, связано со стимуляцией передней и задней долей гипоталамуса и повышением тонуса блуждающего нерва. Роль этого нерва подтверждается известными фактами: введение раствора атропина или проведение ваготомии увеличивает кровоснабжение слизистой оболочки желудка и уменьшает вероятность образования эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, хотя в принципе процесс образования язв и эрозий более сложен. При синдроме «стресс» усиливается выделение биологически активных веществ (гистамина, серотонина, гепарина), выделяющихся из гранул тучных клеток, нарушается состояние иммунной системы. Происходящую при этом иммунодепрессию чаще связывают с увеличением концентрации глюкокортикоидов в сыворотке крови, перераспределением лимфоцитов, разобщением клеток в иммунном ответе и активацией Т-лимфоцитов.

Рефлюкс желчных кислот является фактором, оказывающим вредное действие на барьерные функции слизистой оболочки желудка и пищевода. По результатам электронного изучения состояния слизистой оболочки желудка установлено следующее: после первой фазы функциональных изменений кровеносных сосудов стенок желудка у крыс с нарушением кровообращения в слизистой оболочке наступает вторая фаза, в которой в условиях гипоксии развиваются трофические повреждения ткани с одновременным повышенным выделением желудочного сока под действием

реактивной стимуляции парасимпатической нервной системы; в третьей фазе желудочный сок разрушает поврежденную слизистую оболочку, способствуя развитию эрозии или образованию язвы.

Эрозия желудка и двенадцатиперстной кишки – поверхностный дефект слизистой оболочки, не достигающий мышечного слоя и заживающий без образования рубца. В принципе эрозия – гетерогенное повреждение слизистой оболочки желудка в результате его однотипной реакции на различные (общие и местные) патологические воздействия.

Этиопатогенез

Эрозии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки особенно часто возникают непосредственно во время или после стрессовых ситуаций, в частности, таких как травмы, ожоги, заболевания центральной нервной системы. Среди экзогенных факторов формирования эрозий следует назвать психоэмоциональный стресс, который является и фактором развития деструктивно-воспалительных процессов в слизистой оболочке желудка. Психоэмоциональный стресс вызывает угнетение митохондриальной активности эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и их физиологической регенерации, что создает условия для нарушения целостности эпителиального покрова и связанного с ним слизистого геля и тем самым способствует образованию эрозий. Расстройство вегетативной нервной системы имеет большое патогенетическое значение в формировании хронического гастрита и эрозивно-язвенных поражений.

Механизм развития поверхностных изъязвлений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при стрессах пока еще достоверно не изучен. Кислота желудка играет основную роль в развитии желудочно-кишечных кровотечений. Предполагаются две главных причины развития желудочно-кишечных кровотечений: 1) ишемия слизистой оболочки; 2) усиление диффузии водородных ионов. Однако результаты изучения состояния слизистой оболочки желудка свидетельствуют о том, что этот барьер при обширных ожогах и травмах нередко остается интактным. Основное значение в развитии «стрессовых» эрозий принадлежит различным патологическим воздействиям, приводящим к повышению проницаемости слизистой оболочки. При нарушении состояния слизистой оболочки желудка усиливается обратная диффузия водородных ионов, что способствует высвобождению гистамина и пепсина, возникновению отека слизистой оболочки, повышению проницаемости капилляров слизистой оболочки. Результат этих повреждений – эрозии или язвы. Переходу процесса в хронический способствуют секреция соляной кислоты и пепсина, желчные кислоты, усиление аутоиммунных процессов.

При развитии разных стрессовых ситуаций с возникновением экстремальных состояний и/или непосредственно после них «стресс-синдром» может привести к развитию эрозий и, соответственно, к появлению эрозивно-геморрагического гастрита, нередко с последующим развитием серьезного кровотечения.

Клиническая картина

Больные с эрозиями желудка чаще всего предъявляют жалобы на чувство давления, переполнения и/или жгучие боли в эпигастриальной области, возникающие после приема пищи, отрыжку, тошноту. Из-за незначительных поверхностных поражений слизистой оболочки острые эрозии и язвы обычно не распознаются при рентгенологическом исследовании. Лишь

на основании учета результатов клинических проявлений и анамнеза заболевания в отдельных случаях высказывается подозрение на возможное их наличие при обследовании больных с тяжелой травмой, ожогами, находящихся в шоковом состоянии или при инфекционных заболеваниях. Появление эрозивных «стрессовых» кровотечений при обследовании больных обычно диагностируется при отсутствии выявления других диагностируемых источников кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Диагностика эрозий

Наличие эрозий в желудке может не проявляться какими-либо клиническими симптомами, однако некоторых больных может периодически беспокоить тупая боль в эпигастрии, дегтеобразный стул (в подобных случаях рентгенологически источник кровотечения часто определить не удается даже при наличии множественных неполных эрозий, локализующихся по всему желудку).

Эрозии относятся к самым частым причинам желудочно-кишечных кровотечений, проявляющихся типичной клинической картиной, достаточно хорошо представленной в литературе.

Выявление эрозий чаще всего происходит во время проведения эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Эндоскопия – основной метод обнаружения эрозий. Гистологическое изучение материалов множественных прицельных гастробиопсий – метод дооперационного прижизненного подтверждения наличия или исключения эрозий и язв, а также установление или исключение злокачественного поражения слизистой оболочки желудка (под видом неполных эрозий могут иметь место саркома, цирроз желудка или амилоидоз).

По результатам визуального исследования через эндоскоп различают 3 типа эрозий: петехиальные эрозии, нередко локализующиеся на фоне геморрагически-эрозивного гастрита, «неполные» эрозии (геморрагическое пятно типа Sun-flag), Gastritis variloli formis, хронические эрозии. Петехиальные эрозии характеризуются кровавыми точками на слизистой оболочке, имеющими размеры булавочной головки. Они могут быстро появляться и также быстро исчезать. По результатам гистологического исследования, наряду с набуханием кровеносных сосудов отмечаются дефекты в области шейки желудочных желез. «Неполные» (плоские) эрозии имеют кровавой или гематиновый налет, позднее – беловато-сероватый фиброзный налет. Как и петехиальные эрозии, «неполные» эрозии обычно не удается выявить при рентгенологическом исследовании. При «полных» эрозиях наблюдается отчетливая зона набухания, в результате чего появляется картина обширного псевдополипа с углублением на вершине. В стадии обострения углубление «полной» эрозии покрыто гематином, позднее – беловатым фибриноидным налетом, который затем эпителизируется. По данным гистологического исследования зона набухания обусловлена очаговой псевдогиперплазией. При рентгенологическом исследовании в подобных случаях могут возникать трудности при проведении дифференциальной диагностики между «полной» эрозией, карциномой и полипозом желудка. Гистологическое изучение фрагментов прицельных биопсий слизистой оболочки необходимо также и для проведения дифференциальной диагностики с болезнью Крона. Сочетание «полных» и «неполных» эрозий возможно в 2-12% случаев.

Острые эрозии чаще возникают в области дна и тела желудка; для них характерны умеренная инфильтрация лимфоцитами, наложения фибрина, в области краев – уплощение эпителиальных клеток и гиперхромия их ядер, наличие в ядрах большого количества ДНК.

Желудка и двенадцатиперстной кишки, стрессовыми ситуациями

Хронические эрозии чаще локализуются в антральном отделе желудка. При гистологическом исследовании выявляются грануляционная ткань, расширение ее сосудов, в области дна желудка – дистрофические изменения и атрофия пилорических желез в области дна и краев язв-эрозий, а также очаговая гиперплазия поверхностного эпителия в области ее краев.

Кроме того, в зоне острых и хронических эрозий отмечается выраженная клеточная реакция собственной пластинки слизистой оболочки, преимущественно лимфоплазматического характера.

Дифференциальная диагностика

Кроме «стрессовых» эрозий и язв, возможны и другие факторы, в различной степени способствующие развитию эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки. В частности, к возникновению эрозий слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки может привести ретровирусная и хламидийная инфекция, лямблиозное поражение слизистой оболочки, прием нестероидных, кортикостероидных и других лекарственных препаратов. Определенное значение в развитии эрозий имеют наследственность, снижение уровня селена и повышение уровня свинца, нарушение иммунного статуса, снижение числа Т-лимфоцитов, β-лимфоцитов и дисбаланс фракций иммуноглобулинов, снижение местного иммунитета, нарушение режима и рациона питания, табакокурение, прием алкоголя. Возникновение эрозий возможно при язвенной болезни, опухолях толстой кишки, хронических заболеваниях печени, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, органов дыхания и заболеваниях крови (вторичные эрозии), при раке и лимфоме желудка, болезни Крона и других заболеваниях, что необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики. Появление язв и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки вследствие медикаментозного лечения больных, в частности, связанное с употреблением салицилатов, особенно ацетилсалициловой кислоты, способствует увеличению частоты возникновения язв желудка и двенадцатиперстной кишки и нередко является причиной развития острых эрозий (в том числе геморрагических) с последующим развитием кровотечений. Поэтому изучению анамнеза заболевания больных следует уделять значительное внимание.

Принято считать, что стрессовые (острые) язвенные образования (собственно язвы и эрозии) отличаются от хронических. К ним обычно относят остро развившиеся язвы и эрозии у больных, находящихся в стрессовом состоянии, при ожогах, сепсисе и тяжелых травмах. Чаще всего стрессовые изъязвления (эрозии и язвы) бывают множественными и появляются, как правило, в активно секреторирующих кислоту отделах желудка, но они могут развиваться и в антральном отделе желудка, и в двенадцатиперстной кишке.

Дно «стрессовых» эрозий обычно ярко-красного или бледно-красного цвета, нередко покрыто фибриновым отделяемым серого цвета, в центре которого по данным гистологического исследования выявляются нейтрофильные лейкоциты. По данным визуального осмотра через эндоскоп нередко трудно дифференцировать эрозии от так называемых «плоских» язв.

По материалам гистологических исследований фрагментов биопсий, полученных из тела желудка, обычно не удается выявить существенных отличий в состоянии участков слизистой оболочки, расположенных вокруг различных эрозий в зависимости от типа эрозии («полной» или «неполной»). Однако в антральном отделе независимо от вида эрозии обычно выявляется более тяжелая форма гастрита. Аналогичная картина по выраженности гастрита в антральном отделе и в теле желудка отмечается и у больных без эрозий.

При развитии тромбгеморрагического синдрома у больных с эрозиями слизистой оболочки желудка наиболее значительные изменения заключаются в следующем: появляется периваскулярный отек, возникают плазмгеморрагии, наступают морфофункциональные изменения сосудов, стаз крови и формирование в них микротромбов, появляется запустевание микроциркуляторной сети. Сдвиг в гемостазе проявляется в виде повышения коагуляционного и снижения тромболитического потенциала, внутрисосудистого свертывания.

Контролок (общие сведения)

Контролок (пантопрозол) – один из препаратов, оказывающих эффективное действие в терапии и профилактике стрессовых эрозий; быстро всасывается и элиминируется, главным образом, с помощью цитохрома P458 (CYP) 2C19. Контролок обладает меньшим сродством к печеночным изоформам CYP по сравнению с омепразолом и не взаимодействует с препаратами, метаболизируемыми большинством изоформ CYP. Контролок метаболизируется до неактивных метаболитов, прежде всего, с помощью изоформы 2C19 данного семейства микросомальных ферментов CYP2C19, обладающих генотипическим полиморфизмом. Поэтому у некоторых лиц, так называемых метаболитов, фенотипическая экспрессия его активности значительно снижена (у 3% белого и африканского населения, у 17-25% азиатов) по сравнению с теми лицами, у которых отмечается нормальная активность этого фермента (нормальные метаболиты). Несмотря на более медленный метаболизм Контролока в данной субпопуляции, коррекции дозировки не требуется. Контролок не нарушает фармакокинетику основных препаратов, метаболизируемых изоформами CYP, которые, в свою очередь, не оказывают влияния на фармакокинетические свойства этого препарата. Кроме того, изоформы CYP, активируемые потреблением этанола, распространенного этиологического фактора заболеваний печени, не участвуют в метаболизме Контролока.

Контролок снижает выделение соляной кислоты посредством необратимого ингибирования протонной помпы слизистой оболочки желудка. Этот механизм обеспечивает относительное преимущество перед антацидными препаратами и антагонистами гистаминовых H₂-рецепторов, включая более длительную продолжительность действия, что позволяет принимать Контролок всего один раз в сут; при необходимости дозу препарата можно увеличить.

Контролок обеспечивает надежный и предсказуемый результат любой комбинированной терапии кислотозависимых заболеваний.

Кровотечение и лечение больных.

Динамика эндоскопических исследований

В отдельных случаях единичные или множественные эрозии могут сохраняться в том же месте длительное время в течение максимально одного года. В 2% случаев через 2-3 мес примерно в этом же месте эрозии могут сохраняться и через 2-6 мес в этом же месте появится язва.

Особо тяжелые формы болезни (распространение эрозий по всему желудку) и сильное кровотечение отмечаются при эрозиях, возникающих во время эпидемии гриппа, когда больные с целью устранения высокой температуры систематически принимают НПВП.

Эрозии и острые язвы определяются примерно у 90% больных с обширными травмами и ожогами. Клинически они почти всегда проявляются безболезненными желудочно-кишечными кровотечениями, при этом ограничиваются небольшим, но постоянным, относительно длительным выделением крови. Эрозии чаще всего появляются спустя 24 ч после травмы.

Незначительная кровопотеря выявляется обычно в первые 24-48 час. Массивные кровотечения появляются через 2-3 дня и более после возникновения травмы.

Диагноз чаще всего устанавливается во время проведения эндоскопического исследования в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Из-за слишком незначительных поверхностных поражений слизистой оболочки острые эрозии обычно не распознаются при рентгенологическом исследовании, лишь в отдельных случаях они могут предполагаться рентгенологами на основании учета клинических проявлений и анамнеза заболевания. Наличие эрозивных кровотечений при обследовании больных целесообразно при отсутствии других диагностируемых источников кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при обследовании больных с тяжелой травмой, ожогом, находящихся в шоковом состоянии или в случаях инфекционных заболеваний.

Применение препарата Контролок в терапии эрозивно-язвенных желудочных и дуоденальных кровотечений

Способность препарата Контролок быстро и эффективно ингибировать кислотообразование в желудке, создавать условия для заживления острых и хронических язв, а также острых эрозий, включая «стрессовые» эрозии и язвы, вполне оправдывает целесообразность его использования в комплексной терапии эрозий и язв, осложненных кровотечением. Этому способствует быстрота наступления его действия – через 15 мин после внутривенного введения. Подавление секреции соляной кислоты Контролоком на 80% происходит уже через 60 мин после внутривенного введения 80 мг этого препарата. Вполне оправданно применение Контролока в виде монотерапии доброкачественных эрозий и язв, в том числе ассоциируемых со стрессовыми факторами.

Основные достоинства препарата Контролок в лечении больных с желудочно-кишечными кровотечениями:

- в 4 раза уменьшает необходимость в хирургическом вмешательстве;
- в 3 раза снижает риск повторного желудочно-кишечного кровотечения;
- в 2 раза уменьшает длительность госпитализации;
- оказывает минимальное действие на систему цитохрома p450, что обеспечивает самый низкий потенциал лекарственного взаимодействия в классе ингибиторов протонной помпы;
- обеспечивает надежный и предсказуемый результат в любой комбинированной терапии кислотозависимых заболеваний, а также эффективную профилактику повторных желудочно-кишечных кровотечений.

Формы выпуска препарата

Контролок выпускается во флаконах, содержащих 40 мг пантопрозола. Перед употреблением порошок препарата разводится в 10 мл физиологического раствора, затем вводится внутривенно струйно или внутривенно капельно (в 100 мл физиологического раствора или 5-10% раствора глюкозы). Контролок в таблетках назначается больным в терапии кислотозависимых заболеваний по 20-160 мг в сут в 1 или 2 приема (в зависимости от клинической ситуации).

Профилактическое лечение больных из групп высокого риска целесообразно для предупреждения развития острых эрозий и язв и возникновения кровотечений; цель профилактического лечения Контролоком – ингибирование образования соляной кислоты в париетальных клетках слизистой оболочки желудка и предотвращение кровотечений, а также выздоровление больных. В зависимости от клинической ситуации Контролок в таблетках может назначаться по 20-160 мг в сут в 1 или 2 приема.