

К ВОПРОСУ О ПРИЧИНАХ РАЗВИТИЯ И ОСОБЕННОСТЯХ ЛЕЧЕНИЯ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Л.Ф. Тверитнева

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, Москва, Российская Федерация

REVISITING CAUSES AND FEATURES OF TREATMENT FOR EROSIVE AND ULCERATIVE GASTRODUODENAL BLEEDING IN PATIENTS WITH ACUTE CARDIAC DISEASES (REVIEW OF LITERATURE)

L.F. Tveritneva

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Эрозивно-язвенные гастродуоденальные кровотечения, часто наблюдаемые у пациентов с кардиологической патологией, сопровождаются высоким уровнем летальности и значительно осложняют течение основного заболевания. Изучение причин возникновения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у этих больных может послужить основой для выработки методов профилактики развития гастродуоденальных кровотечений. Комплексное лечение пациентов с эрозивно-язвенными кровотечениями, осложнившимися течением кардиологических заболеваний, следует проводить с учетом знания особенностей взаимодействия антисекреторных препаратов и препаратов с антиагрегационной активностью.

Ключевые слова:

эрозивно-язвенные гастродуоденальные кровотечения, кардиологическая и кардиохирургическая патология, лечение, профилактика.

BACKGROUND

Erosive and ulcerative gastroduodenal bleedings observed in patients with cardiac disease, are associated with a high rate of mortality and significantly complicate the course of the underlying disease. Studying the etiology of erosive and ulcerative lesions of the upper gastrointestinal tract mucosa in these patients may serve as a basis for the development of preventive measures for gastroduodenal hemorrhage. The multiple treatment of patients with erosive and ulcerative gastroduodenal bleeding complicating a cardiac disease should be carried out with the interaction of antisecretory drugs and antiplatelet drugs.

Keywords:

erosive and ulcerative gastroduodenal bleeding, cardiac diseases, treatment, prevention.

АСК — ацетилсалициловая кислота
ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация
ДПК — двенадцатиперстная кишка
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИК — искусственное кровообращение
ИМ — инфаркт миокарда
ИПП — ингибиторы протонной помпы
ПОЛ — перекисное окисление липидов

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Эрозивно-язвенные гастродуоденальные кровотечения у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на сердце и аорте, а также после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) считаются одним из самых грозных осложнений, существенно влияющих на показатели летальности. В литературе представлены различные данные о частоте возникновения кровотечений у этих категорий больных. Согласно этим данным, у пациентов с острым ИМ гастродуоденаль-

ные кровотечения наблюдаются в 1,8–3,3% случаев [1, 2], после операций на сердце и аорте — в 0,1–3% [3–6]. Диагностические исследования, проведенные у кардиохирургических больных, выявили эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (без признаков кровотечения) в 25,3–48,7% случаев [3, 7, 8]. Летальность у пациентов с кардиохирургической патологией, осложненной гастродуоденальным кровотечением, несмотря на дости-

жения последних лет, остается на высоком уровне и варьирует от 9,6 до 80%, достигая наивысших цифр у больных пожилого и старческого возраста [7, 9–11].

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе проблема гастродуоденальных кровотечений у больных в критических состояниях освещена достаточно широко. Источником кровотечения, как правило, служат эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ, которые в литературе обозначены как *SRES — stress-related erosive syndrome* [12].

Патогенез острых эрозивно-язвенных поражений представляется полифакторным, однако большинство авторов отмечают, что в основе последнего лежит нарушение баланса между факторами агрессии и факторами защиты, наиболее важными из которых являются кислото-пептическая продукция и состояние кровотока слизистой оболочки желудка [13]. То что редукция желудочного кровотока — наиболее важный механизм в развитии гастродуоденальных язв, было подтверждено в многочисленных экспериментальных работах [14]. Отмечено, что снижение кровотока в слизистой оболочке желудка способствует развитию местного ацидоза, приводящего к формированию *SRES* посредством нескольких механизмов: в результате возрастания уровня свободных радикалов, снижения мощности кислотных буферов, уменьшения секреции слизи и бикарбонатов и дефекта регенерации клеток эпителия [12, 15]. Конечным итогом этих процессов становится возрастание обратной диффузии ионов H^+ и разрушение эпителиального барьера. *R.G. Fiddian-Green et al.* [16] проводят прямую корреляцию между уровнем интрамурального pH и развитием массивного эрозивно-язвенного желудочно-кишечного кровотечения.

Что касается эрозивно-язвенных поражений у больных с кардиохирургической патологией, то, по мнению ряда авторов, ведущую роль в их патогенезе играют гипоперфузия, гипоксия и нарушения микроциркуляции в системе органов пищеварения [5, 11, 17–19]. Эффект гипоперфузии у пациентов после операций на сердце и аорте бывает, как правило, обусловлен развитием синдрома низкого сердечного выброса и гиповолемии [6]. Кроме того, использование гипотермии и искусственного кровообращения (ИК) с пульсирующим и неппульсирующим кровотоком, а также вспомогательного кровообращения с применением внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК), по мнению ряда авторов, является причиной снижения перфузии слизистой оболочки желудка [20, 21]. Использование в лечении больных с острой сердечной недостаточностью адреналина, допамина, добутамина также относится к факторам, потенцирующим снижение перфузии желудка путем развития стойкой вазоконстрикции и снижения тканевой оксигенации [20].

Анализируя причины и механизмы возникновения эрозивно-язвенных гастродуоденальных поражений у кардиохирургических больных, Л.А. Бокерия и соавт. [4] изучали соотношение факторов хирургической агрессии при операции на сердце и показателя внутрислизистого pH желудка (pHi). Авторы пришли к выводу, что имеется различной степени выраженности отрицательная взаимосвязь между pHi и такими факторами, как длительность ИК, время пережатия аорты, применение ВАБК, градиент температур в пищеводе и

прямой кишке в условиях гипотермического ИК, применение симпатомиметиков и уровень сывороточного лактата в крови.

Кроме того, возникающая под воздействием всех этих факторов ишемия слизистой желудка приводит к высвобождению вазоактивных аминов, вызывающих стойкий сосудистый спазм, еще более усугубляющий гипоксию тканей [22]. Как считают некоторые авторы, развивающаяся ишемия и гипоксия стенки желудка ведут к сдвигу в соотношении аэробных и анаэробных процессов обмена в сторону последних, активизации системы перекисного окисления липидов (ПОЛ), истощению резерва тканевых антиоксидантов и увеличению содержания в тканях желудка продуктов перекисидации с развитием тканевого ацидоза. Все это становится патогенетическим звеном эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ [23]. Механизм патологического воздействия продуктов ПОЛ на клетки слизистого слоя желудка заключается в повреждении биологических мембран путем нарушения белково-липидных и липид-липидных связей и подавления активности мембраносвязывающих ферментов, что изменяет избирательную проницаемость слизистой для ионов. Кроме того, кислородные радикалы являются агентами, непосредственно повреждающими слизистую оболочку желудка [24].

По мнению некоторых авторов [14], роль пепсина и соляной кислоты не является очевидной при формировании стрессовых язв, т.к. редукция кровотока скорее приводит к значительному снижению желудочной секреции. При этом важная роль в пусковом механизме образования острых изъязвлений отводится энергетическому дефициту в условиях ишемии слизистой оболочки. По определению А.Н. Курыгина и соавт., в основе острого ulcerогенеза лежит некротический деструктивный процесс с воспалительной лимфолейкоцитарной инфильтрацией на фоне нарушений микроциркуляции [7].

Как показали исследования, ишемия тканей в условиях редукции кровотока значительно снижает скорость очищения слизистой оболочки от обратной диффузии ионов водорода, и в этих условиях нарушается равновесие между концентрацией ионов водорода в просвете желудка и кровотоком слизистой оболочки желудка. Локальная гипоксия ее отдельных участков ведет к интерстициальному отеку, ацидозу, который возникает в результате повышения проницаемости капилляров, наблюдаемого при повреждении защитного барьера слизистой оболочки [25].

Обобщая мнения авторов по вопросу патогенеза эрозивно-язвенных поражений у больных кардиохирургического профиля, А.А. Щеголев и соавт. [20] рекомендуют считать факторами риска их возникновения следующие признаки:

- наличие сердечной недостаточности, требующее инфузии адреналина, добутамина, допамина;
- применение длительного (более 120 мин) ИК;
- использование вспомогательного кровообращения — ВАБК;
- наличие у больного артериальной гипоксемии, острой дыхательной недостаточности;
- развитие послеоперационного кровотечения в объеме, превышающем 10% объема циркулирующей крови;

- длительное применение искусственной вентиляции легких (более 2 сут);
- развитие у больного в послеоперационном периоде синдрома полиорганной недостаточности, сепсиса;
- развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Помимо указанных факторов, хорошо известен риск возникновения эрозивно-язвенных гастродуоденальных кровотечений у пациентов с кардиологической патологией в связи с необходимостью постоянного приема антиагрегантов или их комбинации с антикоагулянтами (включая нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин и варфарин). Последние используют после операций на клапанном аппарате сердца и обладают на 50% более высоким риском возникновения гастродуоденального кровотечения, чем при приеме одних только антиагрегантов [26–28]. Исследования на большом количестве клинических наблюдений пациентов с острым коронарным синдромом показали, что лечение их с использованием комбинации варфарина и ацетилсалициловой кислоты (АСК) повышает угрозу массивных кровотечений из ЖКТ в 2 раза по сравнению с монотерапией одной только АСК [29]. В настоящее время изучен ulcerогенный механизм действия последней. По мнению ученых, он обусловлен ингибированием АСК и другими нестероидными противовоспалительными препаратами циклооксигеназы — фермента, участвующего в образовании простагландинов из арахидоновой кислоты, гастропротекторный эффект которых достаточно изучен [30]. Помимо этого, ряд авторов указывают на ulcerогенный эффект глюкокортикостероидов, широко применяемых в комплексе послеоперационного лечения пациентов, перенесших операцию на сердце [5]. В основе этого эффекта, по мнению Е.С. Рыссы и Э.Э. Звартау [31], лежит нарушение микроциркуляции и подавление регенераторных процессов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Патогенетическая роль инфекции *H. pylori* в формировании эрозивно-язвенных поражений у пациентов с кардиологической патологией достоверно не подтверждена. Есть исследования, указывающие на значительно меньший уровень инфицированности слизистой желудка — 62,7% у больных с эрозивно-язвенными поражениями верхнего отдела ЖКТ по сравнению с инфицированностью *H. pylori* пациентов с язвенной болезнью [8].

Анализ причин возникновения эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка и ДПК у кардиологических больных позволяет определить методы их профилактики и направленного лечения. Чтобы избежать развития гастродуоденального кровотечения в послеоперационном периоде, по единодушному мнению различных авторов [4], больным с предстоящей операцией на сердце в обязательном порядке необходимо выполнение эзофагогастродуоденоскопии для исключения эрозивно-язвенных поражений. В послеоперационном периоде таким больным следует проводить массивную антисекреторную терапию, при этом основными препаратами этой направленности должны быть ингибиторы протонной помпы (ИПП). Как показали исследования, наибольшей эффективностью

как в лечении, так и в профилактике эрозивных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК обладают их инъекционные формы. Кроме того, по мнению авторов, в комплекс методов профилактики и лечения должны входить препараты с антиоксидантным и антигипоксическим эффектом, а также гастропротекторы различного уровня, среди которых синтетические простагландины (мезопростол), сукральфат [4, 5, 12]. Значительным протективным эффектом для пациентов в послеоперационном периоде обладает раннее энтеральное питание сбалансированными смесями [12].

В последние годы появились публикации, указывающие на негативные моменты использования ИПП у кардиологических и кардиохирургических больных. Как известно, у пациентов после проведения транслюминальной коронарной ангиопластики с имплантацией стента, содержащего лекарственное покрытие, наиболее частым препаратом с антиагрегантным эффектом, рекомендуемым для длительного лечения, является клопидогрель в сочетании с АСК [30]. Однако, как было отмечено на 32-м научном собрании Общества сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательств (*Society for Cardiovascular Angiography and Interventions — SCAI*), одновременное использование клопидогреля и различных ИПП значительно повышает риск развития ИМ, инсульта, необходимость повторного коронарного вмешательства в связи с уменьшением эффекта клопидогреля. Как отмечают некоторые авторы, негативный эффект комбинации ИПП и клопидогреля обусловлен тем, что некоторые ИПП могут ингибировать фермент цитохром P-450 2C19, изменяя при этом фармакокинетику клопидогреля [32]. Есть сообщения, указывающие на побочные эффекты ИПП при взаимодействии с варфарином, при этом некоторые ИПП (омепразол, эзомепразол) способны уменьшать его клиренс, тем самым приводя к нежелательному повышению антикоагулянтного эффекта варфарина [30]. Проведенные исследования с применением различных ИПП установили, что наименьшей способностью вызывать побочные эффекты при комбинации с антикоагулянтными и антиагрегантными препаратами обладает пантопразол, который как препарат выбора может быть использован для антисекреторной терапии у пациентов с кардиологической патологией и после операций на сердце и коронарных сосудах [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, следует отметить, что причины возникновения и патогенез эрозивно-язвенных поражений слизистой верхних отделов ЖКТ у больных с неотложной кардиологической патологией представлены множественными факторами. Применение комплекса препаратов, направленных на лечение основной кардиологической патологии и обладающих при этом ulcerогенным эффектом, представляет значительную угрозу развития у этих больных гастродуоденального кровотечения. Все это требует от клиницистов обоснования комплексного лечения с учетом необходимости профилактики развития эрозивно-язвенных гастродуоденальных кровотечений при условии правильного подбора препаратов с антисекреторной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

- Лисовский В.А., Фрумкин Б.З. Патогенез желудочно-кишечных кровотечений у больных с заболеваниями сердца // Кардиология. – 1966. – № 4. – С. 12–15.
- Мазченко Н.С. О желудочно-кишечных кровотечениях при инфаркте миокарда // Клиническая медицина. – 1978. – № 10. – С. 116–118.
- Ареф Абдулваса Н.А. Профилактика и лечение острых эрозивно-язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 158 с.
- Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б., Шипова Е.А. Острые гастроудоденальные кровотечения в сердечно-сосудистой хирургии. – М.: Изд-во НИССХ им. А.Н. Бакулева, 2004. – 186 с.
- Восканян Э.Х., Купцов Н.Х., Шарков П.Н. Опыт лечения гастроудоденальных кровотечений у больных после операций на сердце и магистральных сосудах // Актуальные проблемы неотложной хирургии: (острый холецистит, травма сосудов, сочетанная травма): сб. науч. тр. выездного пленума Проблемной комиссии «Неотложная хирургия» и Российской науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию науч. общ-ва хирургов на Кавказских Минеральных Водах, г. Пятигорск, 19–20 окт. 2005 г. – М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского; Ставропольск: ГМА, 2005. – С. 214–215.
- Савичевский М.С., Бадяев Ф.И. Острые язвы желудочно-кишечного тракта после операций на сердце // Хирургия. – 1983. – № 12. – С. 92–93.
- Курыгин А.А., Скрыбин О.Н. Острые послеоперационные гастроудоденальные язвы. – СПб.: Питер, 1996. – 362 с.
- Султанаева З.В. Комплексное лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки у кардиохирургических больных: дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2007. – 135 с.
- Духин В.А., Игнатов В.Ю., Рыбалов А.В. и др. Желудочно-кишечные кровотечения после операций на открытом сердце // Тез. докл. IV Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов, г. Москва, 8–11 дек. 1998 г. – М., 1998. – С. 229.
- Нурманова М.Ж. Диагностическая и лечебная эндоскопия при гастроудоденальных кровотечениях после операций на сердце и аорте: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 126 с.
- Halm M.A. Acute gastrointestinal complication after cardiac surgery // Am. J. Crit. Care. – 1996. – Vol. 5, N. 2. – P. 109–118.
- Beejay U., Wolfe M. Acute gastrointestinal bleeding in the intensive care unit // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2000. – Vol. 29, N. 2. – P. 309–336.
- Cheung L.Y., Ashley S.W. Gastric blood flow and mucosal defence mechanisms // Clin. Invest. Med. – 1987. – Vol. 10, N. 3. – P. 201–208.
- Silen W., Merhav A., Simson J.N. The pathophysiology of stress ulcer disease // World J. Surg. – 1981. – Vol. 5, N. 2. – P. 165–174.
- Szabo S. Mechanisms of gastric mucosal injury and protection // J. Clin. Gastroenterol. – 1991. – Vol. 13, Suppl. 2. – S21–S34.
- Fiddian-Green R.G. Gastric intramucosal pH, tissue oxygenation and acid-base balance // Br. J. Anaesth. – 1995. – Vol. 74, N. 5. – P. 591–606.
- Малов Ю.С., Дударенко С.В., Оникиенко С.Б. Язвенная болезнь. – СПб.: Наука, 1994. – 206 с.
- Чернов В.Н., Серебрянников Н.Н., Филиппович А.П. К вопросу патогенеза острых изъязвлений гастродуоденальной зоны // Тезисы докладов 5-й итог. конф. студентов, молодых ученых и специалистов РГМУ. – Ростов-на-Дону, 1999. – С. 186.
- Шевченко Ю.Л., Цыганков В.А., Матвеев С.А. Острые гастродуоденальные кровотечения и их лечение у больных после оперативных вмешательств в условиях экстракорпорального кровообращения // Актуальные вопросы лечения желудочно-кишечных кровотечений и перитонита: сб. науч. трудов. – СПб., 1995. – С. 173–174.
- Лосек (Омепразол) в экстренной хирургической гастроэнтерологии: пособие для врачей. – М.: РГМУ, 2005. – С. 19–20.
- Gaer J.A., Shaw A.D., Wild R.I., et al. Effect of cardiopulmonary bypass on gastrointestinal perfusion and function // Ann. Thorac. Surg. – 1994. – Vol. 57, N. 2. – P. 371–375.
- Хохля В.П., Саенко В.Ф., Доценко А.П., и др. Клиника и лечение острых язв пищеварительного тракта. – Киев: Здоров'я, 1989. – 168 с.
- Дегтярева И.И., Харченко Н.В. Язвенная болезнь (современные аспекты диагностики и лечения). – Киев: Здоров'я, 1995. – 333 с.
- Stein J.H., Esplugues J., Brendan J.R. Direct cytotoxic effect of oxygen radicals on the gastric mucosa // Surgery. – 1989. – Vol. 106, N. 2. – P. 318–323.
- Курыгин А.А., Стойко Ю.М., Багненко С.Ф. Неотложная хирургическая гастроэнтерология. Руководство для врачей. – СПб.: Питер, 2001. – 480 с.
- Hernandez-Diaz S., Garcia Rodriguez L.A. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications // BMC Med. – 2006. – Vol. 4. – P. 22.
- Lanas A., Serrano P., Bajador E., et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and nonsteroidal antiinflammatory drugs // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – Vol. 15, N. 2. – P. 173–178.
- Taha A.S., Angerson W.J., Knill-Jones R.P., Blatchford O. Upper gastrointestinal haemorrhage associated with low-dose aspirin and antithrombotic drugs – a 6-year analysis and comparison with non-steroidal anti-inflammatory drugs // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 22, N. 4. – P. 285–289.
- Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G.G., Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27, N. 5. – P. 519–526.
- Каминный А.И. Терапия антиагрегантами и нестероидными противовоспалительными препаратами. Соотношение риска и пользы // Лечащий врач. – 2009. – № 7. – С. 1–7.
- Рысс Е.С., Звартау Э.Э. Фармакотерапия язвенной болезни. – СПб. – М.: Невский диалект; Издательство БИНОМ, 1998. – 253 с.
- Gillard M., Arnaud B., Cornily J.C., et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51, N. 3. – P. 256–260.

REFERENCES

- Lisovskiy V.A., Frumkin B.Z. Patogeneza zheludochno-kishechnykh krvotacheniy u bol'nykh s zabolevaniyami serdtsa [The pathogenesis of gastrointestinal bleeding in patients with heart disease]. *Kardiologiya*. 1966; 4: 12–15. (In Russian).
- Mazchenko N.S. O zheludochno-kishechnykh krvotacheniyakh pri infarkte miokarda [About gastrointestinal bleeding in myocardial infarction]. *Klinicheskaya meditsina*. 1978; 10: 116–118. (In Russian).
- Aref Abdulvasa N.A. Profilaktika i lechenie ostrykh erozivno-yazvennykh porazheniy zheludka i 12-perstnoy kishki: dis. ... kand. med. nauk [Prevention and treatment of acute erosive-ulcerative lesions of the stomach and duodenum. Cand. med. sci. diss.] Moscow, 2005. 158 p. (In Russian).
- Bokeriya L.A., Yarusovskiy M.B., Shipova E.A. Ostrye gastroduodenal'nye krvotacheniya v serdechno-sosudistoy khirurgii [Acute gastroduodenal bleeding in cardiovascular surgery]. Moscow: NTSSKh im. A.N. Bakuleva Publ., 2004. 186 p. (In Russian).
- Voskanyan E.Kh., Kuptsov N.Kh., Sharkov P.N. Opyt lecheniya gastroduodenal'nykh krvotacheniy u bol'nykh posle operatsiy na serdtse i magistral'nykh sosudakh [Experience in the treatment of gastroduodenal bleeding in patients after operations on the heart and great vessels]. *Aktual'nye problemy neotlozhnoy khirurgii: (ostroye kholistsist, travma sosudov, sochetannaya travma): sb. nauch. tr. vyezdnoy plenuma Problemnoy komissii «Neotlozhnaya khirurgiya» i Rossiyskoy nauch.-prakt. konf., posvyashch. 60-letiyu nauch. obshch-va khirurgov na Kavkazskikh Mineral'nykh Vodakh, Pyatigorsk, 19–20 okt. 2005 g.* [Actual problems of emergency surgery: (acute cholecystitis, trauma vessels, combined trauma): Proceedings of the exit plenum Problem Commission "Emergency surgery" and the Russian scientific-practical. conf., is dedicated. 60th anniversary of the scientific Society of Surgeons in the Caucasian Mineral Waters. Pyatigorsk, 19–20 October, 2005]. Moscow: NII SP im. N.V. Sklifosovskogo Publ.; Stavropol'sk: GMA Publ., 2005. 214–215. (In Russian).
- Savichevskiy M.S., Badaev F.I. Ostrye yavzvy zheludochno-kishechnogo trakta posle operatsiy na serdtse [Acute ulcers of the gastrointestinal tract after cardiac surgery]. *Khirurgiya*. 1983; 12: 92–93. (In Russian).
- Kurygin A.A., Skryabin O.N. Ostrye posleoperatsionnye gastroduodenal'nye yavzvy [Acute postoperative gastroduodenal ulcers]. Saint-Peterburg: Piter Publ., 1996. 362 p. (In Russian).
- Sultanaeva Z.V. Kompleksnoe lechenie erozivno-yazvennykh porazheniy zheludka i 12-perstnoy kishki u kardiokhirurgicheskikh bol'nykh: dis. ... kand. med. nauk. [Comprehensive treatment of erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum in cardiac surgical patients. Cand. med. sci. diss.] Ufa, 2007. 135 p. (In Russian).
- Dukhin V.A., Ignatov V.Yu., Rybalov A.V., et al. Zheludochno-kishechnye krvotacheniya posle operatsiy na otkrytom serdtse [Gastrointestinal bleeding after open heart surgery]. *Tezisy dokladov IV Vserossiyskogo s"ezda serdechno-sosudistyykh khirurgov, g. Moskva, 8–11 dek. 1998 g.* [Proc. rep. IV All-Russia. Congress of Cardiovascular Surgeons, Moscow, 8–11 December, 1998]. Moscow, 1998. 229. (In Russian).
- Nurmanova M.Zh. Diagnosticheskaya i lechebnaya endoskopiya pri gastroduodenal'nykh krvotacheniyakh posle operatsiy na serdtse i aorte: dis. ... kand. med. nauk [Diagnostic and therapeutic endoscopy with gastroduodenal bleeding after cardiac surgery and aorta. Cand. med. sci. diss.] Moscow, 2004. 126 p. (In Russian).
- Halm M.A. Acute gastrointestinal complication after cardiac surgery. *Am J Crit Care*. 1996; 5 (2): 109–118.
- Beejay U., Wolfe M. Acute gastrointestinal bleeding in the intensive care unit. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000; 29 (2): 309–336.
- Cheung L.Y., Ashley S.W. Gastric blood flow and mucosal defence mechanisms. *Clin Invest Med*. 1987; 10 (3): 201–208.
- Silen W., Merhav A., Simson J.N. The pathophysiology of stress ulcer disease. *World J Surg*. 1981; 5 (2): 165–174.

15. Szabo S. Mechanisms of gastric mucosal injury and protection. *J Clin Gastroenterol.* 1991; 13 Suppl 2: S21–S34.
16. Fiddian-Green R.G. Gastric intramucosal pH, tissue oxygenation and acid-base balance. *Br J Anaesth.* 1995;74 (5): 591–606.
17. Malov Yu.S., Dudarenko S.V., Onikienko S.B. *Yazvennaya bolezni'* [Peptic ulcer disease]. Saint-Petersburg: Nauka Publ., 1994. 206 p. (In Russian).
18. Chernov V.N., Serebryannikov N.N., Filippovich A.P. K voprosu patogeneza ostrykh iz'yazvleniy gastroduodenal'noy zony [On the question of the pathogenesis of acute gastroduodenal ulcers]. *Tezisy dokladov 5-y itog. konf. studentov, molodykh uchenykh i spetsialistov RGMU* [Abstracts of the 5th result. conf. students, young scientists and specialists RSMU]. Rostov-na-Donu, 1999.186. (In Russian).
19. Shevchenko Yu.L., Tsygankov V.A., Matveev S.A. Ostrye gastroduodenal'nye krvotечения i ikh lechenie u bol'nykh posle operativnykh vmeshatel'stv v usloviyakh ekstrakorporeal'nogo krovoobrashcheniya [Acute gastroduodenal bleeding and their treatment in patients after surgery under extracorporeal circulation]. *Aktual'nye voprosy lecheniya zheludочно-kishchnykh krvotечений i peritonita: sb. nauch. trudov* [Actual problems of treatment of gastrointestinal bleeding and peritonitis: collection of scientific papers]. Saint-Petersburg, 1995. 173–174. (In Russian).
20. Losek (Omeprazol) v ekstremnoy khirurgicheskoy gastroenterologii: posobie dlya vrachei [Losek (omeprazole) in the emergency surgical gastroenterology]. Moscow: RGMU Publ., 2005. 19–20. (In Russian).
21. Gaer J.A., Shaw A.D., Wild R.I., et al. Effect of cardiopulmonary bypass on gastrointestinal perfusion and function. *Ann Thorac Surg.* 1994; 57 (2): 371–375.
22. Khokholya V.P., Saenko V.F., Dotsenko A.P., et al. *Klinika i lechenie ostrykh yazv pishchevaritel'nogo trakta* [Clinic and treatment of acute ulcers of the digestive tract]. Kiev: Zdorov'ya Publ., 1989. 168 p. (In Russian).
23. Degtyareva I.I., Kharchenko N.V. *Yazvennaya bolezni' (sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniya)* [Peptic ulcer disease (current aspects diagnosis and treatment)]. Kiev: Zdorov'ya Publ., 1995. 333 p. (In Russian).
24. Stein J.H., Esplugues J., Brendan J.R. Direct cytotoxic effect of oxygen radicals on the gastric mucosa. *Surgery.* 1989; 106 (2): 318–323.
25. Kurygin A.A., Stoyko Yu.M., Bagnenko S.F. *Neotlozhnaya khirurgicheskaya gastroenterologiya.* [Emergency surgical gastroenterology]. Saint-Peterburg: Piter Publ., 2001. 480 p. (In Russian).
26. Hernandez-Diaz S., Garcia Rodriguez L.A. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Med.* 2006; 4: 22.
27. Lanas A., Serrano P., Bajador E., et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Eur J Gasrtroenterol Hepatol.* 2003; 15 (2): 173–178.
28. Taha A.S., Angerson W.J., Knill-Jones R.P., Blatchford O. Upper gastrointestinal haemorrhage associated with low-dose aspirin and anti-thrombotic drugs – a 6-year analysis and comparison with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22 (4): 285–289.
29. Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G.G., Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J.* 2006; 27 (5): 519–526.
30. Kaminnyy A.I. Terapiya antiagregantami i nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami. Sootnoshenie riska i pol'zy [Antiplatelet therapy and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Risk-benefit ratio]. *Lechashchiy vrach.* 2009; 7: 1–7. (In Russian).
31. Ryss E.S., Zvartau E.E. *Farmakoterapiya yazvennoy bolezni* [Pharmacotherapy of peptic ulcer]. Saint-Petersburg: Nevskiy dialekt Publ.; Moscow: BINOM Publ., 1998. 253 p. (In Russian).
32. Gilard M., Arnaud B., Cornily J.C. et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51 (3): 256–260.

Поступила 10.10.2014

Контактная информация:

Тверитнева Любовь Федоровна

д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной хирургической гастроэнтерологии

НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы

e-mail: tverlubov@yandex.ru