



## К вопросу о профилактике желудочно-кишечных кровотечений у обожженных, получающих терапию омепразолом

© **Е.В. Зиновьев<sup>1</sup>, Д.О. Вагнер<sup>1,2\*</sup>, Е.К. Букаткина<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

\* Д.О. Вагнер, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, 77wagner77@mail.ru

Поступила в редакцию 23 ноября 2021 г. Исправлена 31 января 2022 г. Принята к печати 1 февраля 2022 г.

### Резюме

**Актуальность:** Частота развития желудочно-кишечных кровотечений у пострадавших с обширными ожогами может достигать 10%.

**Цель исследования:** Изучение факторов риска желудочно-кишечных кровотечений и эффективности профилактической антисекреторной терапии у тяжелообожженных, получающих ингибиторы протонной помпы.

**Материал и методы:** В исследование вошли 270 пострадавших с ожогами более 10% поверхности тела, у которых были изучены 13 потенциальных факторов риска желудочно-кишечных кровотечений. Все пациенты получали терапию омепразолом в режиме 40 мг № 1 внутривенно или 20 мг № 2 перорально. Полученные данные обрабатывались в программах Microsoft Office Excel 2007 и IBM SPSS 20.0.

**Результаты:** Значимыми факторами риска желудочно-кишечных кровотечений оказались гипотония, требующая назначения вазопрессорной терапии (дофамин  $\geq 0,5$  мкг/кг/мин или норадреналин  $\geq 0,5$  мкг/кг/мин) в течение 2-х и более суток ( $\chi^2 = 5,126$ ;  $p = 0,024$ ), и глубокие ожоги более 50% поверхности тела ( $\chi^2 = 7,031$ ;  $p = 0,008$ ). Частота развития желудочно-кишечных кровотечений составила 4%. Выявленные случаи оказались гемодинамически незначимыми, во всех наблюдениях их источником были острые язвы. Рецидивов кровотечения не наблюдалось, выполнения повторных эндоскопических исследований или хирургического гемостаза также не потребовалось. Развившиеся кровотечения не оказали существенного влияния на вероятность наступления летального исхода.

**Заключение:** Применение ингибиторов протонной помпы позволяет минимизировать частоту и интенсивность желудочно-кишечных кровотечений, а также избежать жизнеугрожающих осложнений при их развитии. Усиленный режим профилактики показан пострадавшим с глубокими ожогами более 50% поверхности тела, у которых ожоговая болезнь сопровождается развитием стойкой гипотонии, требующей проведения вазопрессорной поддержки.

**Ключевые слова:** ожоги, ожоговая болезнь, желудочно-кишечные кровотечения, факторы риска

**Цитировать:** Зиновьев Е.В., Вагнер Д.О., Букаткина Е.К. К вопросу о профилактике желудочно-кишечных кровотечений у обожженных, получающих терапию Омепразолом. *Инновационная медицина Кубани.* 2022;(2):46–50. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-46-50>

## On the prevention of gastrointestinal bleeding in burned patients treated with omeprazole

© **Evgeny V. Zinoviev<sup>1</sup>, Denis O. Vagner<sup>1,2\*</sup>, Ekaterina K. Bukatkina<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> North-Western state medical university named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

\* Denis O. Vagner, Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, 3, Budapeshtskaya str., Saint-Petersburg, 192242, 77wagner77@mail.ru

Received: November 23, 2021. Received in revised form: January 31, 2022. Accepted: February 1, 2022.

### Abstract

**Background:** The incidence of gastrointestinal bleeding in patients with severe burns can reach up to 10%.

**Objective:** Evaluation of the risk factors for gastrointestinal bleeding and of the effectiveness of stress ulcer prophylaxis in patients with severe burns receiving proton pump inhibitors.

**Material and methods:** The study included the results of treatment of 270 patients with burns more than 10% of total body surface area (TBSA), in whom 13 potential risk factors for gastrointestinal bleeding were studied. All patients received omeprazole therapy with 40 mg № 1 intravenous or 20 mg № 2 orally. The data obtained were processed in Microsoft Office Excel 2007 and IBM SPSS 20.0.



**Results:** Significant risk factors for gastrointestinal bleeding were hypotension requiring treatment with vasopressors (dopamine  $\geq 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  or norepinephrine  $\geq 0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) for 2 or more days ( $\chi^2 = 5.126$ ;  $p = 0.024$ ) and full thickness burns with more than 50% of total body surface area ( $\chi^2 = 7.031$ ;  $p = 0.008$ ). The incidence of gastrointestinal bleeding was 4%. These bleedings were hemodynamically insignificant; in all cases, acute ulcers were the cause for them. There were no recurrences of bleeding and no repeated endoscopy or surgical treatment was required. The developed bleeding did not have a significant effect on mortality.

**Conclusion:** Using proton pump inhibitors minimizes the frequency and intensity of gastrointestinal bleeding and also prevents life-threatening complications during their development. More complex prevention of stress ulceration is necessary for patients with full thickness burns more than 50% of TBSA which develop hypotension requiring long-term vasopressor therapy.

**Keywords:** burns, burn disease, gastrointestinal bleeding, risk factors

**Cite this article as:** Zinoviev E.V., Vagner D.O., Bukatkina E.K. On the prevention of gastrointestinal bleeding in burned patients treated with Omeprazole. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(2):46–50. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-46-50>

## Введение

На сегодняшний день искусственную вентиляцию легких и коагулопатию принято считать независимыми предикторами желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у пациентов в критических состояниях [1–3]. В 2013 г. коллективом авторов Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе опубликовано исследование, посвященное анализу ЖКК у пострадавших с обширными ожогами кожи [4]. В соответствии с полученными результатами частота развития ЖКК у тяжелообожженных составила 12%. В ходе дальнейших исследований были изучены 15 потенциальных предикторов ЖКК, информационно значимыми из которых оказались только два: терапия глюкокортикостероидами ( $p = 0,007$ ) и гипотония, требующая вазопрессорной поддержки ( $p = 0,001$ ) [5]. Однако не всем включенным в исследование пациентам проводилась идентичная антисекреторная терапия. Так, 41% пострадавших получали блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов (ранитидин, фамотидин), 28% – ингибиторы протонной помпы (омепразол, рабепразол, пантопразол, эзомепразол), у остальных 31% пациентов профилактическая антисекреторная терапия не проводилась. По данным многих аналитических исследований, частота использования ингибиторов протонной помпы для профилактики стресс-индуцированных кровотечений непрерывно растет во всем мире, что требует проведения новых исследований на более однородных группах пациентов [6–8].

## Цель исследования

Изучение факторов риска желудочно-кишечных кровотечений и эффективности профилактической антисекреторной терапии у пострадавших с обширными ожогами, получающих ингибиторы протонной помпы.

## Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении ожоговой реанимации Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в период с января 2019 по декабрь 2020 г.

Критериями включения в исследование стали:

- 1) термические ожоги более 10% поверхности тела;
- 2) профилактическая антисекреторная терапия омепразолом в режиме 40 мг № 1 внутривенно или 20 мг № 2 перорально.

Критериями исключения из исследования послужила длительность лечения в реанимационном отделении менее 3-х суток.

У всех пострадавших в качестве факторов риска ЖКК были рассмотрены такие параметры, как пол, возраст, площадь поражения кожного покрова, длительность догоспитального периода и продолжительность лечения в реанимационном отделении. Помимо этого, изучены ulcerогенные эффекты сопутствующих ожогам патологий: ингаляционной травмы II–III степени, отравления угарным газом (концентрация карбоксигемоглобина в крови более 20%) и алкогольного опьянения (концентрация этанола в крови или моче более 0,5‰). Кроме того, было проанализировано влияние вазопрессорной терапии (дофамин  $\geq 10 \text{ мкг}/\text{кг}/\text{мин}$  или норадреналин  $\geq 0,5 \text{ мкг}/\text{кг}/\text{мин}$ ), терапии глюкокортикоидами (преднизолон  $\geq 60 \text{ мг}/\text{сутки}$  или гидрокортизон  $\geq 8 \text{ мг}/\text{сутки}$ ), коагулопатии (тромбоцитопения  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  и МНО  $> 2,0$ ), а также дыхательной недостаточности, потребовавшей проведения ИВЛ длительностью более 48 ч.

**Статистическая обработка данных** проводилась в программах Microsoft Office Excel 2007 и IBM SPSS 20.0 методами описательной и непараметрической статистики. Для описания количественных данных использовали медиану с верхним и нижним квартилем ( $Me$ ,  $Q_1$ ;  $Q_3$ ), для анализа номинальных данных – критерий согласия Пирсона ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса на непрерывность, для анализа количественных – критерий Манна-Уитни ( $U$ ) [9].

## Результаты исследования

Приведенным критериям исследования соответствовали 270 пострадавших (186 мужчин и 84 женщины). Возраст пациентов приходился на диапазон от 20 до 91 года, медиана возраста составила 55 лет ( $Q_1$ ;  $Q_3$ –42; 67 лет). Общая площадь повреждения кожного покрова колебалась от 10 до 96% поверхности тела ( $Me$  – 35%,  $Q_1$ ;  $Q_3$ –32; 55%), площадь глубоких ожогов – от 0 до 78% ( $Me$  – 13%,  $Q_1$ ;  $Q_3$ –7; 25%).

В 78% (211/270) наблюдений поражающим фактором являлось пламя, у 22% (59/270) пациентов причиной ожога были горячие жидкости. Среди 211 пострадавших от воздействия пламени ингаляционная травма II или III степени диагностирована в 88 (42%) случаях, отравление угарным газом – у 59 (28%) человек. 65 из 270 (24%) обожженных на момент поступления в стационар находились в состоянии алкогольного опьянения. За время лечения в отделении реанимации у 54% (146/270) пациентов развилась дыхательная недостаточность, потребовавшая проведения продленной респираторной поддержки. Показания к назначению высоких доз кортикостероидов и вазопрессоров выявлены у 8 (22/270) и 10% (27/270) пострадавших соответственно. Летальность среди вошедших в исследование обожженных составила 34% (92/270), средняя продолжительность лечения выживших пациентов – 52 сут., скончавшихся – 17 сут.

За время исследования гастродуоденальные кровотечения диагностированы у 12 из 270 (4%) пострадавших. Все выявленные случаи оказались гемодинамически незначимыми, то есть не сопровождались одномоментным снижением гемоглобина более чем на 20 г/л и артериального давления более чем на 20 мм рт. ст. В 8 из 12 случаев дебют кровотечений пришелся на 1–5-е сутки от момента травмы, то есть на период ожогового шока или сразу после выхода из него. У остальных 4-х пострадавших кровотечения развились в периоде септикотоксемии. Во всех случаях источником кровотечения были единичные или множественные острые язвы (у 7 пациентов локализованные в желудке, у 5 – в двенадцатиперстной кишке). Ни одного кровотечения из хронических язв за время проведения исследования выявлено не было. Источники кровотечения по классификации J. A. Forrest (1974) распределились следующим образом: IA – 1, ПА – 3, ПС – 5, III – 3 случая. С целью достижения или усиления спонтанного гемостаза использовали коагуляцию, инъекции раствором адреналина, орошение аминокaproновой кислотой или перекисью водорода в различных комбинациях. Рецидивы кровотечения выявлены не были, выполнения повторных эндоскопических исследований или хирургического гемостаза не потребовалось. Летальность среди обожженных с перенесенными кровотечениями составила 42% (5 из 12 пострадавших).

По результатам анализа номинальных факторов риска не обнаружено существенного влияния половой принадлежности ( $p = 0,882$ ), отсрочки противошоковой терапии ( $p = 0,110$ ), алкогольного опьянения ( $p = 0,426$ ), отравления угарным газом ( $p = 0,640$ ) и ингаляционной травмы ( $p = 0,994$ ) на вероятность развития ЖКК у тяжелообожженных. При использовании критерия согласия Пирсона высокий уровень

прогностической значимости получен в отношении искусственной вентиляции легких ( $\chi^2 = 3,827$ ;  $p = 0,050$ ), коагулопатии ( $\chi^2 = 3,951$ ;  $p = 0,041$ ), гормонотерапии ( $\chi^2 = 4,327$ ;  $p = 0,036$ ) и вазопрессорной поддержки ( $\chi^2 = 7,597$ ;  $p = 0,006$ ). Однако применение поправки Йейтса снизило уровень значимости для ИВЛ, коагулопатии и терапии кортикостероидами ниже порогового значения в  $p = 0,05$ . В то же время использование данной поправки подтвердило, что стойкая гипотония, требующая назначения вазопрессорной терапии, является значимым предиктором ЖКК у тяжелообожженных ( $\chi^2 = 5,126$ ;  $p = 0,024$ ).

По результатам анализа количественных данных не было обнаружено влияния возраста пострадавших ( $p = 0,976$ ), длительности лечения ( $p = 0,889$ ) и общей площади ожогов ( $p = 0,266$ ) на частоту развития ЖКК. При этом выявлена связь тенденции увеличения вероятности развития ЖКК с возрастанием площади глубоких ожогов (U-критерий Манна-Уитни = 990,0;  $p = 0,035$ ). В дальнейшем для уточнения площади глубокого ожога, при которой кратно возрастает вероятность развития ЖКК, был повторно применен критерий Пирсона с поправкой Йейтса. Полученные данные позволяют предположить, что существенное увеличение риска ЖКК можно ожидать у пострадавших с глубокими ожогами более 50% поверхности тела ( $\chi^2 = 7,031$ ;  $p = 0,008$ ).

### Обсуждение

Полученная частота выявления ЖКК (4%) сопоставима с результатами большинства ранее опубликованных исследований [3, 10, 11]. Все развившиеся кровотечения не носили жизнеугрожающий характер, не потребовали назначения трансфузионной терапии и не оказали существенного влияния на исход ожоговой болезни. Соответственно, рутинную терапию ингибиторами протонной помпы можно признать достаточно эффективной для профилактики ЖКК у тяжелообожженных.

В ходе исследования нами не обнаружено существенного влияния дыхательной недостаточности и коагулопатии на частоту развития ЖКК. Исходя из полученных результатов, значимым предиктором кровотечений у тяжелообожженных оказалась стойкая гипотония, требующая назначения вазопрессорной поддержки. Помимо этого, нам удалось подтвердить выявленную другими исследователями корреляцию между тяжестью ожоговой травмы и вероятностью развития ЖКК [10–13].

Проведенный анализ факторов риска позволяет выделить малочисленную группу (менее 5%) пациентов, которым стандартной терапии ингибиторами протонной помпы может оказаться недостаточно. К такой категории можно отнести крайне тяжелых пострадавших с глубокими повреждениями более 50% поверхности

тела, у которых ожоговая болезнь сопровождается развитием стойкой гипотонии. Такие пациенты потенциально могут нуждаться в более мощной антисекреторной поддержке. Наиболее перспективными для применения у них представляются две следующие схемы: непрерывная инфузия омепразола в течение всего времени проведения вазопрессорной поддержки из расчета 4 мг/час либо комбинированная антисекреторная терапия в виде сочетания утренней и вечерней дозы ингибиторов протонной помпы с ночной дозой блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов [8, 14].

### Заключение

Антисекреторная терапия ингибиторами протонной помпы позволяет достаточно эффективно проводить профилактику ЖКК у большей части пострадавших с обширными ожогами. Усиленный режим профилактики показан пострадавшим с глубокими повреждениями более 50% поверхности тела, у которых ожоговая болезнь сопровождается развитием стойкой гипотонии, требующей проведения вазопрессорной поддержки.

### Литература/References

1. Sijacki AD, Popovic N, Karamorkovic A, et al. Risk factors for bleeding from stress ulcer in severely injured and critically ill persons. *Acta Chir Iugosl.* 2007;54(1):77–81. PMID: 17633866. <https://doi.org/10.2298/acii0701077s>
2. Avendaño-Reyes JM, Jaramillo-Ramirez H. Prophylaxis for stress ulcer bleeding in the intensive care unit. *Rev Gastroenterol Mex.* 2014;79(1):50–55. PMID: 24629722. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.05.004>
3. Kim YJ, Koh DH, Park SW, et al. Upper gastrointestinal bleeding in severely burned patients: a case-control study to assess risk factors, causes and outcome. *Hepatogastroenterology.* 2014;61(136):2256–2259. PMID: 25699363.
4. Вагнер Д.О., Шлык И.В., Вербицкий В.Г. Факторы риска гастроуденальных кровотечений у пострадавших с тяжелой термической травмой. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2013;172(1):55–59. PMID: 23805229.
5. Вагнер Д.О., Шлык И.В., Вербицкий В.Г. Факторы риска гастроуденальных кровотечений у пострадавших с тяжелой термической травмой. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2013;172(1):55–59. (In Russ.). PMID: 23805229.
6. Вагнер Д.О., Крылов К.М., Вербицкий В.Г., и др. Профилактика желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с обширными термическими ожогами. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2018;3:42–48. PMID: 29560958. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018342-48>
7. Вагнер Д.О., Крылов К.М., Вербицкий В.Г., et al. Prevention of gastrointestinal bleeding in patients with advanced burns. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2018;3:42–48. (In Russ.). PMID: 29560958. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018342-48>
8. Barletta JF, Bruno JJ, Buckley MS, et al. Stress ulcer prophylaxis. *Crit Care Med.* 2016;44(7):1395–1405. PMID: 27163192. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001872>
9. Santos YAPD, Younes-Ibrahim MS, Crozatti LL, et al. Adherence to a stress ulcer prophylaxis protocol by critically ill patients: a prospective cohort study. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2020;32(1):37–42. PMID: 32401969. PMID: PMC7206951. <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20200007>
10. Buendgens L, Koch A, Tacke F. Preventions of stress-related ulcer bleeding at the intensive care unit: Risk and benefits of stress ulcer prophylaxis. *World J Crit Care Med.* 2016;5(1):57–64. PMID: 26855894. PMID: PMC473356. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v5.i1.57>
11. Леонов В.П. Требования и рекомендации по описанию и использованию статистического анализа в исследованиях. *Инновационная медицина Кубани.* 2019;13(1):72–76.
12. Leonov VP. Requirements and recommendations for description and usage of statistical analysis in studies. *Innovative medicine of Kuban.* 2019;13(1):72–76. (In Russ.).
13. Choi YH, Lee JH, Shin JJ, et al. A revised risk analysis of stress ulcers in burn patients receiving ulcer prophylaxis. *Clin Exp Emerg Med.* 2015;2(4):250–255. PMID: 27752605. PMID: PMC5052912. <https://doi.org/10.15441/ceem.15.076>
14. Алексеев А.А., Бобровников А.Э. Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта при ожоговой травме. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020;12:38–45. PMID: 33301252. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202012138>
15. Алексеев АА, Бобровников АЕ. Erosive and ulcerative lesions of gastrointestinal tract in patients with burns. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2020;12:38–45. (In Russ.). PMID: 33301252. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202012138>
16. Шарипов М.А., Абдуллоев Д.А., Набиев М.Х. Диагностика и профилактика острых гастродуоденальных кровотечений у обожженных. *Здравоохранение Таджикистана.* 2017;335(4):58–63.
17. Sharipov MA, Abdulloev DA, Nabiyeov MH. Gastroduodenal bleeding in patients with severe thermal burns. *Health Care of Tajikistan.* 2017;335(4):58–63. (In Russ.).
18. Хакимов Э.А. Оценка эффективности профилактики и лечения синдрома полиорганной недостаточности у тяжелообожженных. *Инновационная медицина Кубани.* 2019;13(1):28–35.
19. Khakimov EA. Analysis of prevention and treatment for multi-organ failure syndrome in hard burnt patients. *Innovative medicine of Kuban.* 2019;13(1):28–35. (In Russ.).
20. Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on Omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology.* 1998;115(6):1335–1339. PMID: 9834259. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70010-1](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70010-1)

### Сведения об авторах

**Зиновьев Евгений Владимирович**, д. м. н., профессор, руководитель отдела термических поражений, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (Санкт-Петербург, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-2493-5498>

**Вагнер Денис Олегович**, к. м. н., врач-хирург отдела термических поражений, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе; ассистент кафедры общей хирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7241-4008>

**Букаткина Екатерина Константиновна**, студентка 5-го курса лечебного факультета, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-4767-8180>

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Author credentials

**Evgeny V. Zinoviev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Thermal Injuries Unit, Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine (Saint-Petersburg, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-2493-5498>

**Denis O. Vagner**, Cand. Sci. (Med.), Surgeon of the Thermal Injuries Unit, Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine; Assistant of the General Surgery

Department, North-Western state medical university named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7241-4008>

**Ekaterina K. Bukatkina**, 5th year student of Medical Faculty of North-Western state medical university named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-4767-8180>

**Conflict of interest:** *none declared.*