

ИНЦИДЕНЦА СТРЕС-УЛКУСА КОД БОЛЕСНИКА СА СЕПСОМ

Јанићијевић Худомал С.¹, Рашић Ј.¹, Микић Д.², Пиперски В.³

¹Институт за фармакологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²Клиника за инфективне и тропске болести ВМА Београд

³Медицинска академија US Medical School, Београд

INCIDENCE OF STRESS-ULCER IN SEPTIC PATIENTS

Јанићијевић Худомал С.¹, Рашић Ј.¹, Микић Д.², Пиперски В.³

¹Institute of pharmacology, Medical faculty, Pristina, Kosovska Mitrovica

²Military Medical Academy, Clinic for Tropic and Infective Diseases, Belgrade

³Medical academy US Medical School, Belgrade

SUMMARY

Serious metabolic diseases and infections, such as sepsis, may lead to the occurrence of stress ulcers. Unfortunately, in our hospitals, the stress ulcer is often diagnosed as a separate disease, not as the manifestation of the existing stress status of the patient. Therefore, the goal of this pilot study was to establish the incidence of stress ulcers in sepsis patients treated at the Infective Disease Clinic. Patients treated at the Military Medical Academy Infective Disease Clinic during 4 month period, who experienced acute bleeding, verified gastroscopically, were subjected to retrospective analysis. Five out of 344 hospitalized patients had serious hemorrhages. Out of a total of 21 patients diagnosed with bacterial sepsis, acute gastric bleeding was verified gastroscopically in three, or 14.28 percent. To obtain more data, prospective long-term study, which would include greater number of septic patients, should be conducted.

Keywords: Stress-ulcer, Sepsis.

САЖЕТАК

Тешке метаболичке болести и инфекције попут сепсе могу довести до појаве стрес улкуса. Он се најчешће у нашој средини често везује за болесника као посебна болест, а не као манифестација постојећег стресног статуса. Зато је циљ нашег истраживања био да се малом пилот студијом утврди инциденца стрес улкуса код болесника са сепсом, лечених на Инфективној клиници. Ретроспективно су праћени болесници који су лечени на Инфективној клиници ВМА, а код којих је дошло до појаве акутних крварећих лезија које су верификоване гастроскопски. У периоду од 4 месеца, од укупно 344 хоспитализованих болесника, код 5-оро су се појавила озбиљна крварења. Од укупно 21-ог болесника са дијагнозом бактеријске сепсе, код 3 болесника гастроскопски су верификована акутна желудачна крварења, што износи 14.28%. Да би се добили валиднији подаци, неопходно је да се дуготрајном проспективном студијом испита већи број болесника са сепсом.

Кључне речи: Стрес-улкус, Сепса.

УВОД

Стрес улкус представља акутну лезију (петехије, ерозије или улцерације) мукозе желуца или акутни хеморагични гастритис, настао као последица деловања различитих стресора (1-4). Клиничко искуство показало је да су најчешћи узроци стрес улкуса: поли-траума, обимни хируршки захвати, краниocereбралне повреде, опекотине, повреде кичмене мождине, сепса, хеморагични шок, инсуфицијенција јетре, бубрега или срца, акутни панкреатитис, илеус, акутни инфаркт миокарда, хипотензија, психолошки стресови и лекови који инхибишу синтезу простагландина НСАИЛ, као и високе дозе гликокортикоида (5-9).

Клиничка истраживања појаве стрес улкуса обично су везана за Јединице Интензивне неге (ЈИН-е), због критичног статуса болесника. У прва 24^а по прије-

му болесника у Интензивну негу, чак 75-100% тешких болесника има оштећење желудачне мукозе које је повезано са стресом. Међутим, с обзиром да се ради о врло малим површним ерозијама, код свега 6-20% болесника са ендоскопски утврђеним лезијама, јављају се клинички значајна крварења, а код мање од 5% хемодинамски значајна крварења, која су најчешће последица пратеће коагулопатије (10,11). Код 35-100% ових болесника евидентирано је присуство трагова крви у желудачном соку (12,13). Окултно крварење не мора бити предзнак интензивне хеморагије (14-17). Интензивна крварења су чешћа из дискретних него дифузних лезија. Око 6-25% болесника са ендоскопски доказаним лезијама има значајна клиничка крварења са степеном смртности од 25-70%. Код болесника с опсежним опекоти-

нама, ендоскопски су доказане лезије у желуцу у чак 90-100% случајева.

ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

Циљ нашег истраживања био је да у овој пилот студији утврдимо да ли и колико често код болесника са тешким инфекцијама долази до појаве стрес улкуса.

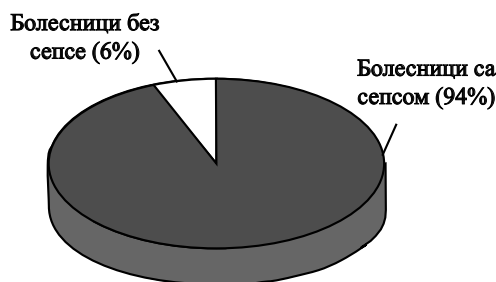
МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Истраживање је спроведено ретроспективно у периоду од 29.08.2006. до 29.12.2006. године на Инфективној клиници ВМА, а у болеснике са стрес-улкусом увршћени су само пацијенти са претходно негативном улкусном анамнезом, код којих је у току хоспиталног лечења тешких инфекција (сепсе) дошло до појаве акутног бола у епигастријуму и код којих су крвареће лезије верификоване гастроскопски.

РЕЗУЛТАТИ КЛИНИЧКИХ ИСПИТИВАЊА

У току 4 месеца, од 29.08. до 29.12.2006. године ретроспективно су праћени болесници на Инфективној клиници ВМА код којих је у току лечења дошло до појаве акутних крварећих лезија које су верификоване гастроскопски.

У периоду од 4 месеца, од укупно 344 лечених болесника, код 5 болесника, од којих 4 женског и 1 мушког пола, старости од 58 до 85 (70.4) година, гастроскопски су верификоване лезије по типу акутних крварећих ерозија. Акутне гастричне ерозије су описане код 3 болесника као „више ситних” крварећих ерозија, код једног је забележена 1 крварећа ерозија величине од 0.3mm и код једног је регистрована 1 крварећа ерозија величине 0.5mm. Укупно 21 болесник имао је сепсу (графикон 1).

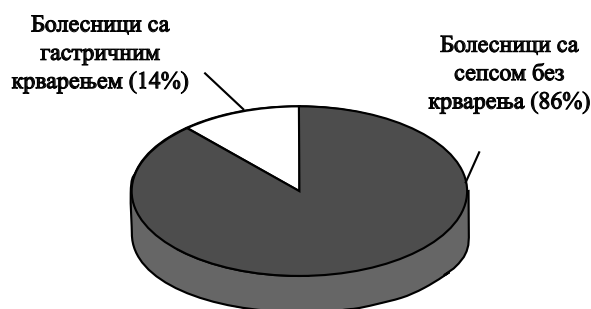


Графикон 1. - Заступљеност септичних болесника у укупном броју лечених.

Акутна крварења описана као „више ситних” крварећих ерозија, појавила су се код једне болеснице која је имала тешко вирусно обољење јетре (HVC), код једног болесника који је имао лезију јетре и тешку бронхопнеумонију (септично стање) и код једне болеснице која је имала сепсу, али и саркоидозу откривену за време лечења инфекције (апсцес на врату). Ерозија од 0.3mm регистрована је код болеснице која је имала сепсу, а

највећа од 0,5mm код болеснице која је лечена од акутног вирусног Б хепатитиса.

Дакле, од укупно 21-ог болесника са дијагнозом бактеријске сепсе код 3 болесника гастроскопски су верификована акутна желудачна крварења, што износи 14.28%. Значи, крвареће акутне ерозије регистроване су гастроскопски код болесника с тешким инфективним обољењима (сепсе и вирусне инфекције јетре) старијег животног доба (графикон 2).



Графикон 2. - Приказ болесника лечених од сепсе који су имали стрес улкус.

Сви болесници који су укључени у ово истраживање били су на адекватној антибиотској терапији, а након дијагностикованог крварења у желуцу примали су и антисекреторне лекове (H_2 блокаторе или инхибиторе протонске пумпе ПРР). Поред ове терапије болесници су добили и адекватну симптоматску терапију и плазма експандере с циљем да се спречи хемоатрактантно дејство инфламаторних цитокина. Сви болесници успешно су излечени.

ДИСКУСИЈА

Резултати нашег истраживања придружују се и подацима из литературе, где сепса заузима прво место у групи болесника са високим ризиком за стрес улкус. Заправо, према степену ризика за акутне желудачне лезије (стрес улкус), болесници су подељени у 2 групе:

1. Група са веома високим ризиком: продужена вештачка вентилација и коагулопатије. Ризик расте са бројем дана на вештачкој респирацији и дужином боравка у ЛИИ-е.

2. Група са високим ризиком: сепса, ренална инсуфицијенција, хепатична инсуфицијенција, хипотензија, неуролошка траума, опекотине тешког степена, инфаркт миокарда, неурохируршке интервенције, мултипло оштећење органа, илеус, високе дозе кортикостероида.

Истраживања патофизиолошких механизма одговорних за развој стрес улкуса трају већ годинама. На основу дугогодишњих експерименталних истраживања, данас се са сигурношћу може тврдити да стрес улкус настаје као последица поремећаја офанзивних и одбрамбених фактора слузнице желуца, односно услед исхемије желудачне слузокоже, редукације цитопротективних механизма, успорене перисталтике желуца и појачане секреције желудачне киселине (18,19).

Велики број аутора указује на значај адекватне микроциркулације у слузници желуца, јер је она одговорна за уредно снабдевање неопходним хранљивим материјама и уклањање штетних (20). Поред адекватне микроциркулације, за нормално функционисање гастричне мукозне баријере, битна је и очуваност физичког интегритета епителног зида, али и локалних одбрамбених механизма, који подразумевају наслагe слузи, мукозне бикарбонате и простагландине (21). О улози желудачне киселине у развоју стрес улкуса мишљења су подељена. Док већина аутора истиче да се стрес улкус не развија при рН већем од 7 (22), постоје и они који истичу да је чак лучење HCl у току самог стреса смањено, те да је успорена перисталтика и нарушена микроциркулација битнија од секреције HCl. Наравно, HCl својим деловањем погоршава већ насталу лезију, па је у третману болесника неопходно применити антисекреторне лекове (23).

Најновији литерарни подаци указују на врло важну улогу инфламаторних процеса и оксидативног стреса у развоју стрес улкуса, а због постојеће исхемије слузнице желуца. По мишљењу већине аутора узрок постојеће исхемије је есте ослобађање ендотелина, снажног вазоконстрикторног пептида који продукују ћелије васкуларног ендотела. То потврђују и нека клиничка испитивања, јер је код болесника са опекотинама високог степена и ендоскопски потврђеним стрес улкусима, забележен повишен ниво ендотелина у плазми (24).

Поремећај равнотеже офанзивних и одбрамбених фактора слузнице желуца, такође, има за последицу развој акутног запаљења, тј. инфламацију. Инфламација подстиче развој оксидативног стреса, па и он може лежати у основи ових промена. Активација неутрофило-ослобађајуће протеазе и слободних радикала за време инфламације сигурно да доприноси локалној исхемији и општењу слузнице.

Важну улогу у настанку постојеће инфламације имају проинфламаторни цитокини, у првом реду interleukin-1 beta (IL-1β), leukotrien C4 (LTC4) и tumor necrosis factor alpha (TNFα) (25). Већи број клиничких студија указује такође на значај цитокина, односно на повишене концентрације TNF. Поремећај на нивоу крвних судова и ткива у септичком шоку углавном је последица деловања медијатора, међу којима су најзначајнији цитокини. Везивање липополисахарида (LPS) за CD14 рецепторе на моноцитима покреће читаву каскаду догађаја у цитоплазми, што за време сепсе доводи до продукције про- и анти-инфламаторних цитокина. TNFα и IL-8 су најзначајнији проинфламаторни цитокини. Неке студије указују на високу корелацију између TNFα у серуму болесника и тежине сепсе и морталитета. TNFα у различитим врстама животиња доводи до многих промена сличних сепси. Различите студије данас међутим још увек дају опречне резултате и ставове. Када се у плазму здравих добровољаца убризга LPS забележене су неколико пута веће концентрације TNFα у односу на концентрацију код болесника са сепсом. IL-8 је хемоатрактант и активатор неутрофила који учествују у проласку неутрофила кроз ендотел. Неке студије наводе да су плазматски нивои IL-8 у односу на TNFα боље повезани са тежином и исходом сепсе у првих 7 дана него

TNFα (25). Било би корисно истражити везу између проинфламаторних цитокина и стрес улкуса.

У светлу даљих истраживања повезаности сепсе и стрес улкуса била би занимљива и супстанција P (SP). Супстанција P је пептид који се састоји из 11 аминокиселина и припада фамилији тахикинина. Показано је да потенцијално вазодилаторно дејство SP, у одређеном делу васкуларног корита и под одређеним условима, зависи од релаксантног фактора који се ослобађа из ендотела - NO, те је NO секундарни медијатор вазодилаторне активности SP. SP се налази у дигестивном и респираторном тракту, у кожи, Реуег-овим плочама, лимфним нодулима и слезини.

Дакле, стрес улкус у светлу септичких инфекција било би оправдано истраживати и на молекуларном нивоу, јер су вероватно различити патолошко-физиолошки механизми који у томе учествују.

Иако се клиничка ефикасност лекова против стрес-улкуса већ више деценија испитује циљано код болесника са опсежним опекотинама и пацијената изложених великим операцијама, ефикасне терапије још нема. Међутим, последњих неколико година, захваљујући добром праћењу болесника у ЛИН-е, поправљању хемодинамских фактора, доброј оксигенацији, лечењу сепсе и превентиви, број крварећих улкуса је значајно мањи а преживљавање веће.

ЗАКЉУЧАК

Наше истраживање придружује се и подацима из литературе, где сепса заузима прво место у групи болесника са високим ризиком за стрес улкус. Инциденца стрес-улкуса код септичних болесника износи у светској литератури око 20%. С обзиром да је наша студија била ретроспективна, претпостављамо да би проспективна студија показала и већу учесталост.

Очигледно је да је значајно праћење ових болесника као потенцијалних кандидата код којих би лако могло доћи до појаве акутних желудачних лезија, што намеће и спровођење профилаксе, а и правилно лечење основне болести.

Сви болесници који су укључени у ово истраживање били су на адекватној антибиотској терапији, а након открића крварења у желуцу примали су и антисекреторне лекове (H₂ блокаторе или IPP). Поред ове терапије добијали су и адекватну симптоматску терапију и плазма експандере с циљем да се спречи хемоатрактантно дејство инфламаторних цитокина.

Правилно лечење основне болести адекватном антибиотском терапијом, поправљање хемодинамског статуса пацијента и примена симптоматске терапије, (нарочито примена хемоатрактаната), сигурно су значајно допринели излечењу ових пацијената. Требало би благовремено размислити и о превентиви антисекреторним лековима код тешких септичних болесника. Проспективна дуготрајнија студија са циљаним тражењем промена на желудачној слузници болесника лечених од тешких инфекција или метаболичких болести, као и праћење утицаја различитих лекова на развој стрес улкуса у току лечења "тешких" болесника, сигурно би пружили свеобухватније податке.

LITERATURA

1. Almy TP. The gastrointestinal tract in man under stress. In MH Sleisenger and Fordtran (eds.). *Gastrointestinal diseases*. Saunders, Philadelphia, 3-19, 1978.
2. Moody FG. Acute stress erosions and ulceration. In MH Sleisenger and Fordtran (eds.). *Gastrointestinal diseases*. Saunders, Philadelphia, 1978.
3. Robert A, Szabo S. Stress ulcers. In Seyle H ed. *Selye's guide to stress research*. Van Nostrand Reinhold Company Inc, New York, 2:22-46, 1983.
4. Szabo S, Glavin S. Hans Selye and the concept of biologic stress. Ulcer pathogenesis as a historical paradigm. *Ann NY Acad Sci.* 14-16, 1990.
5. Jančićević-Hudomal S. Mehanizmi nastanka i prevencija različitih formi stres ulkusa kod eksperimentalnih životinja. Doktorska disertacija, Priština, 1996.
6. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al, for the Canadian Critical Care Trials Group. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med.* 330:377-381, 1994.
7. Crill CM, Hak EB. Upper gastrointestinal tract bleeding in critically ill pediatric patients. *Pharmacotherapy.* 19:162-180, 1999.
8. Beejay U, Wolfe MM. Acute gastrointestinal bleeding in the intensive care unit. The gastroenterologist's perspective. *Gastroenterol Clin North Am.* 29:309-336, 2000.
9. MacLaren R, Jarvis CL, Fish DN. Use of enteral nutrition for stress ulcer prophylaxis. *Ann Pharmacother.* 35:1614-1623, 2001.
10. Zinner MJ, Zuidema GD, Smith PL, Mignosa M. The prevention of upper gastrointestinal tract bleeding in high risk patients in an intensive care unit. *Surg Gynecol Obstet.* 153: 214-220, 1987.
11. Spirt MJ. Stress-related mucosal disease (SRMD). In: *Acute Care of the Abdomen*. 1st ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1998. Spirt MJ. Stress-related mucosal disease: Risk factors and prophylactic therapy. *Clinical Therapeutics.* 26:197-213, 2004.
12. Morris DL, Markham SJ, Beechey A, et al. Ranitidine - bolus or infusion prophylaxis for stress ulcer. *Crit Care Med.* 16: 229-232, 1988.
13. Miller SA, Selzman CH, Shames BD et al. Chlamydia pneumoniae activates nuclear factor kappa B and activator protein 1 in human vascular smooth muscle and induces cellular proliferation. *J Surg Res.* 90(1): 76-81, 2000.
14. Czaya AJ, McAlhany JC, Pruitt BA. Acute gastroduodenal disease after thermal injury: an endoscopic evaluation of incidence and natural history. *N Engl J Med.* 291:925-929, 1974.
15. Brown JF, Hanson PJ, Whittle BJ. Nitric oxide donors increase mucus gel thickness in rat stomach. *European Journal of Pharmacology.* 223: 103-104, 1992.
16. Teodorović J, Jereb B. *Gastroenterologija*. Excelsior, Beograd, 1997.
17. Fennerty MB. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med.* 30:351-355, 2002.
18. Kwiecien S, Brzozowski T, Konturek SJ. Effects of reactive oxygen species action on gastric mucosa in various models of mucosal injury. *Journal of Physiology and Pharmacology.* 53(1):39-50, 2002.
19. Fennerty MB. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med.* 30:351-355, 2002.
20. Itoh M, Guth PH. Role of oxygen-derived free radicals in hemorrhagic shock-induced gastric lesions in the rat. *Gastroenterology.* 88: 1162-1167, 1985.
21. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Drozdowicz D, Kwiecien S, Pajdo R, et al. Role of gastric acid secretion in progression of acute gastric erosions induced by ischemia-reperfusion into gastric ulcers. *European Journal of Pharmacology.* 398:147-158, 2000.
22. Arcavi I, Shihmanter R. Nasogastric administration of omeprazole for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: effects on gastric pH. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 75:11, 2004.
23. Battal i sar., 1997). Battal NM, Hata Y, Ito O, Matsuda H, Yoshida Y, Kawazoe T, Nagao M. Reduction of burn-induced gastric mucosal injury by an endothelin receptor antagonist in rats. *Burns.* 23:295-299, 1997.
24. Konturek PC, Brzozowski T, Duda A, Kwiecien S, Lober S, Dembinski A, Hahn EG, Konturek SJ. Epidermal growth factor and prostaglandin E(2) accelerate mucosal recovery from stress-induced gastric lesions via inhibition of apoptosis. *J Physiol Paris.* 95(1-6): 361-367, 2001.
25. Mikić D. Proinflamatorni citokini u sepsi i septičkom šoku. *Zadužbina Andrejević, Beograd*, 2003