

**Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор ГБОУ ВПО РостГМУ МЗ РФ

по научной работе

Профессор Н.И. Волкова

« » _____ 2016 г.

ОТЧЕТ ОБ ОПЫТЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

**«СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И
БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА АМБЕН
(АМИНОМЕТИЛБЕНЗОЙНАЯ КИСЛОТА) В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА»**

г. Ростов-на-Дону

2016 год

Сравнительное многоцентровое проспективно-ретроспективное рандомизированное клиническое исследование: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА АМБЕН (АМИНОМЕТИЛБЕНЗОЙНАЯ КИСЛОТА) В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА.

Руководитель исследования: Заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент Хоронько Юрий Владиленович

Спонсор исследования: компания «ПРОФИТ ФАРМ».

Клинические базы для проведения исследования:

- хирургическое отделение, отделение реанимации и интенсивной терапии №1 клиники ГБОУ ВПО Ростовского ГМУ МЗ РФ;
- хирургическое отделение № 1, № 2, торакососудистое и реанимационное отделения МУЗ БСМП № 2 г. Ростова-на-Дону;
- хирургическое отделение и реанимационное отделение МУЗ БСМП № 1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону;
- хирургическое отделение и реанимационное отделение МУЗ Городская больница № 20 г. Ростова-на-Дону;
- хирургическое отделение и реанимационное отделение МУЗ Городская больница № 6 г. Ростова-на-Дону;
- хирургическое отделение и реанимационное отделение МУЗ БСМП (Городская больница № 5) г. Таганрога;
- хирургическое отделение и реанимационное отделение МУЗ БСМП им. В.И. Ленина г. Шахты;
- хирургическое отделение и реанимационное отделение МУЗ БСМП г. Волгодонска;

- хирургическое отделение и реанимационное отделение МУЗ БСМП г. Новочеркаска.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта представляют одну из актуальных проблем современной хирургии [Багненко С.Ф. и соавт., 2009; Ермолов А.С. и соавт., 2012; Laursen S.B. et al., 2012;]. Жизнеугрожающий характер язвенных гастродуоденальных геморрагий [Гостищев В.К. и соавт., 2007; Щеголев А.А. и соавт., 2013] и пищеводно-желудочных кровотечений, обусловленных портальной гипертензией внутрипеченочного (цирроз печени) и подпеченочного (тромбоз воротной вены или его последствия) [Ерамишанцев А.К., 2004, 2007; Киценко Е.А. и соавт., 2014; de Franchis et al., 2010] типов, подтверждается удручающими показателями летальности [Котив Б.Н. и соавт., 2008; Loffroy R., 2013].

Определенные успехи в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, достигнутые за истекшие двадцать лет и в значительной степени объясняющиеся эффектом применения ингибиторов протонной помпы [Восканян С.Э. и соавт., 2010; Jensen D. et al., 2006; Lau J.Y. et al., 2007; Leontiadis G.I. et al., 2007], не привели к сокращению количества гастродуоденальных кровотечений [Тимербулатов М.В. и соавт., 2011; Laine L., Jensen D.M., 2012]. Напротив, статистика последних лет свидетельствует о возрастании числа больных с острыми эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленными неконтролируемым употреблением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), а также дезагрегантов (препаратов ацетилсалициловой кислоты), антикоагулянтов, антидепрессантов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина) [Barkun A.N. et al., 2010], а также увеличением количества пациентов с так называемыми «стресс-язвами» при ожоговой болезни, нейротравме, шоке различной

этиологии, сепсисе, злокачественных опухолях [Гельфанд Б.Р. и соавт., 2003; Бокерия Л.А. и соавт., 2004; Окунев А.Ю. и соавт., 2012; Levenstein S., 2000; Ramakrishnan K., Salinas R.C., 2007]. В увеличение количества пациентов с язвенными гастродуоденальными геморрагиями вносит также свой вклад факт удлинения продолжительности жизни, возрастание доли людей пожилого и старческого возраста и связанное с этим преобладание пациентов, отягощенных коморбидностью. Так, в странах Европы частота гастродуоденальных кровотечений колеблется в пределах от 50 до 170, а в США – 170-180 случаев на 100 тысяч населения [Gluud L.L. et al., 2008; Wilkins T. et al., 2012]. Летальность при данных осложнениях сохраняется на довольно высоком уровне, составляя 5-10%, достигая 15-28% у пожилых и отягощенных сопутствующими заболеваниями. Вероятность неблагоприятного прогноза значительно возрастает у лиц в возрасте старше 65 лет и пациентов, имеющих тяжелую сопутствующую патологию. Отрицательными предикторами в первую очередь считаются сердечно-сосудистые заболевания и нарушения системы гемостаза. Мало того, что данные факторы ухудшают переносимость острой кровопотери, у лиц пожилого и старческого возраста в значительной степени снижены компенсаторные возможности. В то время, как за последнее десятилетие летальность при гастродуоденальных кровотечениях составила 2,9-7,8% и явно тяготеет к снижению, послеоперационная летальность существенно выше - от 8 до 18% и обладает тенденцией к увеличению [Багненко С.Ф., Вербицкий В. Г., 2011; Barkun A.N. et al., 2010; Kanwal F. et al., 2010]. Иными словами, как верно замечают авторы, у определенной части больных с гастродуоденальными геморрагиями консервативные мероприятия являются успешными. Хирургическим методам лечения подлежат пациенты с рецидивами кровотечений, то есть те, у которых консервативная терапия неэффективна. Как правило, это больные с тяжелой степенью кровопотери и выраженными сопутствующими заболеваниями, у которых риск вмешательства существенно превышает риск рецидива состоявшейся

геморрагии. Анализируя эти факты, С.Ф. Багненко и В.Г. Вербицкий (2011) заключают, что, во-первых, хирургическое пособие в моноварианте не позволяет сколько-нибудь существенно улучшить результаты лечения гастродуоденальных кровотечений, и, во-вторых, медикаментозная терапия этих геморрагий не может расцениваться в качестве абсолютной альтернативы хирургическим мероприятиям: она должна начинаться тотчас при поступлении пациента в отделение и должна быть комплексной, включающей коррекцию расстройств гомеостаза, сопровождающих кровопотерю, в совокупности с применением эндоскопических лечебно-диагностических процедур и мер противорецидивной терапии, которая базируется на использовании гемостатических средств и агентов, ингибирующих гастропанкреатическую секрецию. Данный тезис является патогенетическим базисом для назначения препаратов – ингибиторов фибринолиза. Известно, что у больных с гастродуоденальными кровотечениями отмечаются существенные нарушения процесса тромбообразования и активация фибринолиза, причем это происходит на фоне повышения рН желудочного сока за счет соляной кислоты [Щеголев А. А. и соавт., 2013; Gluud L. L. et al., 2008]. В условиях повышения кислотности желудочного содержимого происходит ингибирование агрегации тромбоцитов и форсирование их дезагрегации [Gutiérrez A. et al., 2001; Junquera F. et al., 2005; Gluud L.L. et al., 2008]. Установлено также, что кровопотерю, вызванную гастродуоденальными язвенными кровотечениями, сопровождают постгеморрагические нарушения, характеризующиеся не только явлениями гипокоагуляции, но также существенной активацией фибринолитических процессов [Вербицкий В.Г. и соавт., 2004; Lefebvre P., Cohen I., 1992; Adamsen S. et al., 2007].

Кровотечения из пищеводно-желудочных вариксов, обусловленных портальной гипертензией, составляют долю 15-25% от общего количества геморрагий из верхних отделов ЖКТ [Назыров Ф.Г., 2002; Жигалова С.Б. и соавт., 2011; Garcia-Tsao G., 2010]. Патогенетическая подоплёка варикозных

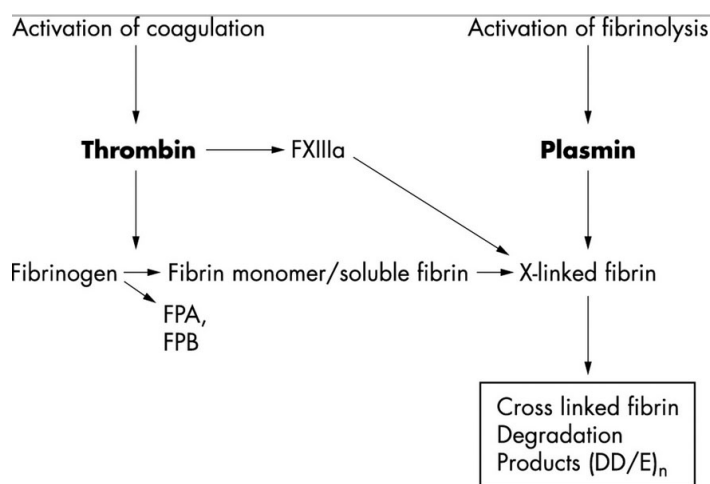
пищеводно-желудочных кровотечений, развивающихся у пациентов с циррозом печени или посттромботическим поражением воротной вены, зиждется на значительном повышении давления в портальной системе (Шиповский В.Н. и соавт., 2010; Nyberg L.M. et al., 2012; D'Amico G., 2004). Фактором, значительно ухудшающим состояние больных и прогноз заболевания при геморрагиях портального генеза, является наличие у большинства из них (около 90%) цирроза печени – тяжелого фонового заболевания, течение которого усугубляется даже в случаях успешных мероприятий по обеспечению гемостаза [de Franchis R. et al., 2010]. О драматизме кровотечений подобного рода говорит тот факт, что ежегодно в России регистрируется более 25 тысяч пищеводных геморрагий у больных циррозом печени с летальностью, достигающей 30-50%, а вероятность развития рецидивного кровотечения в течение года приближается к 90% [Шерцингер А.Г. и соавт., 2013; Kravetz D., 2007; Garcia-Tsao G., 2010].

Уместно акцентировать внимание на том, что при портальной гипертензии цирротического или подпеченочного типов у большинства больных компенсаторная спленомегалия зачастую сопровождается синдромом гиперспленизма, одним из проявлений которого является тромбоцитопения. У пациентов с циррозом, при котором страдает белковосинтетическая функция печени, выражающаяся, в частности, гипо- и диспротеинемией с гипоальбуминемией, а также гипофибриногенемией, это приводит к выраженным расстройствам системы гемостаза [Ивашкин В.Т., 2009; Минов А.Ф. и соавт., 2010; De Franchis R. et al., 2010]. Данные факторы могут в значительной мере усугубить жизнеугрожающий характер варикозного кровотечения, что доказывают высокие показатели летальности.

Лечебные мероприятия, общепринятые при данных состояниях и нашедшие отражение в Национальных рекомендациях по лечению язвенных гастродуоденальных кровотечений и Национальных клинических рекомендациях по лечению пищеводно-желудочных кровотечений портального генеза, подразумевают в комплексе мер применение

ингибиторов фибринолиза в качестве фармакологических средств эффективного гемостаза.

Действительно, одним из основных положений современного представления о взаимоотношениях процессов тромбообразования и фибринолиза является признание сложного баланса между прокоагуляционным, тромбоцитарным, фибринолитическим звеньями при обязательном участии ингибиторов свертывания крови и фибринолиза [Пизова Н.В., 2013; Lefebvre P., 1992]. Фибрин является основным компонентом тромба [Wakai A. et al., 2003], его формирование происходит при активации системы коагуляции. В свою очередь, при этом происходит активация системы фибринолиза, результатом чего становится образование плазмина и последующий лизис фибрина, что очень наглядно вышеназванные авторы представили в виде схемы:



Механизмы активации системы фибринолиза

(из статьи Wakai A., Gleeson A., Winter D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine // Emerg Med J. 2003 Jul;20(4):319-325)

Неоспоримым является необходимость применения ингибиторов фибринолиза в комплексе гемостатических мероприятий при кровотечениях из верхних отделов ЖКТ (язвенного или портального генеза). Однако при одной оговорке: фармакологическое блокирование фибринолиза может

представлять опасность при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдроме) или при системном повышении гемостатического потенциала в совокупности с гиповолемией, так как может способствовать возрастанию риска нарушений микроциркуляции, артериальных и венозных тромбозов, тромбоэмболических осложнений [Секачева М.И. и соавт., 2008; Junquera F. et al., 2005; Primignani M. et al., 2008].

Вышеперечисленные факты свидетельствуют о том, что в лечении кровотечений из верхних отделов ЖКТ остается нерешенным ряд существенных вопросов, а варианты их решения требуют уточнения и проведения дополнительных исследований.

Нередко рецидив геморрагии бывает обусловлен пренебрежением к корректному исполнению регламентированного алгоритма гемостатических мероприятий, включающего меры эндоскопического гемостаза, восполнение плазмо- и кровопотери, применение ингибиторов фибринолиза и ингибиторов протонной помпы. Обеспечение надежности местного гемостаза относится к ключевым мероприятиям профилактики рецидивов кровотечения из верхних отделов ЖКТ. Нарушение формирования тромба или потеря его стабильности с последующим лизисом может быть результатом активации процессов фибринолиза.

Нуждаются в дальнейшей разработке актуальные вопросы, касающиеся уточнения показаний к своевременному назначению ингибиторов фибринолиза в фазе дебюта кровотечения, а также оптимизации дозирования, кратности и длительности использования. Углубленного исследования требуют вопросы, касающиеся установления преимуществ использования препаратов аминотетилбензойной кислоты (АМБЕН) по сравнению с препаратами эпсилон-аминокапроновой и транексамовой кислот. Необходимо решение вопросов, касающихся своевременного назначения препаратов аминотетилбензойной кислоты (АМБЕН) в комплексе

гемостатических мероприятий у больных с острыми гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии и пищеводно-желудочными геморрагиями портального генеза при циррозах печени и посттромботических состояниях в системе воротной вены.

При этом считаем целесообразным подтвердить нашу приверженность строгому следованию базовым принципам осуществления лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ. К ним относятся: экстренная госпитализация в отделение интенсивной терапии (оптимально – с возможностью инструментального и аппаратного мониторинга жизненно-важных функций), катетеризация центральной вены (вен), проведение интенсивных инфузионных фармакотерапевтических мероприятий. Обязательным мероприятием считаем проведение своевременной фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) силами высокопрофессиональных специалистов, не только констатирующих характер кровотечения по J.Forrest, но и владеющих техникой осуществления гемостаза при острых гастродуоденальных геморрагиях, а также техникой эндоскопического лигирования (ЭЛ) кровоточащих вариксов при пищеводно-желудочных кровотечениях портального генеза.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ:

Улучшить результаты лечения больных, страдающих острыми гастродуоденальными кровотечениями язвенного генеза и пищеводно-желудочными геморрагиями, обусловленными портальной гипертензией, путем включения в комплекс лечебных мероприятий препарата аминотетилбензойной кислоты (АМБЕН).

ДАННАЯ ЦЕЛЬ ПРЕДПОЛАГАЕТ РЕШЕНИЕ СЛЕДУЮЩИХ ЗАДАЧ:

1. Установить роль и значение препаратов ингибиторов фибринолиза на примере аминотетилбензойной кислоты (АМБЕН).
2. Обосновать место препарата АМБЕН в комплексе гемостатических мероприятий.
3. Стандартизировать дозировки, кратность введения и длительность применения аминотетилбензойной кислоты (АМБЕН) у больных с геморрагиями из верхних отделов ЖКТ.
4. Разработать алгоритм применения препарата АМБЕН в группах больных с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ различного генеза, а именно:
 - а) при острых гастродуоденальных язвах;
 - б) при варикозных пищеводно-желудочных кровотечениях портального генеза.
5. Сравнить эффективность и нежелательные явления при использовании различных представителей ингибиторов фибринолиза: препарата аминотетилбензойной кислоты (АМБЕН) с препаратами транексамовой и аминокaproновой кислот.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ:

Острое или состоявшееся в недавнем анамнезе гастродуоденальное кровотечение язвенного генеза.

Острое или состоявшееся в недавнем анамнезе пищеводно-желудочное кровотечение портального генеза (при портальной гипертензии внутрипеченочного или подпеченочного типа).

Уровень гемоглобина менее 110 г/л.

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Пищеводно-желудочно-дуоденальные геморрагии, вызванные злокачественными поражениями органов.

Геморрагический шок 3-4 степени.

Гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома.

Возраст моложе 18 лет.

Пациенты информированы о возможности включения в исследование, о чем дают согласие в письменном виде. Пациент может заявить об отказе участия в настоящем исследовании в любое время. При исключении из исследования пациенты получают терапию в соответствии с установленными клиническими рекомендациями и согласно общепринятой медицинской практике.

КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ И ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МЕТОДЫ:

Характеристика исследования: Сравнительное многоцентровое проспективно-ретроспективное рандомизированное клиническое исследование.

Рандомизация проводилась методом конвертов. Каждому участнику исследования будет присвоен трехзначный номер 1 цифра - группа, 2 цифры – порядковый номер (1-01, 1-02, 2-01 и т.п.).

Ретроспективному анализу подвергнуты истории болезни пациентов, сгруппированных в 3 клинические группы по 60 человек:

1 клиническая группа включает в себя 60 больных, которые в комплексе лечебных мероприятий по поводу острых кровотечений из верхних отделов ЖКТ получали препарат транексамовой кислоты.

Режим назначения препарата транексамовой кислоты был следующим.

В течение первых суток пациенты получали Транексам в дозе 10 мг/кг веса (но не более 4000 мг) внутривенно капельно (1 капля в секунду) на 200 мл физиологического раствора натрия хлорида в составе проводимой инфузионной терапии с интервалом 6-8 часов; в течение 2-3 суток больным вводили Транексам в дозе 10 мг/кг веса (но не более 4000 мг) внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора трижды в сутки.

2 клиническая группа (проспективно-ретроспективное исследование) включает в себя 60 больных, у которых в состав комплексных мероприятий входил препарат аминотетилбензойной кислоты (АМБЕН).

Режимы назначения препарата аминотетилбензойной кислоты (АМБЕН) базировались на рекомендациях компании-производителя и были адаптированы к конкретной клинической ситуации.

В первые сутки препарат назначали в дозе 100 мг (10 мл раствора 10 мг/мл) каждые 4 часа. Максимальная разовая доза препарата составила 100 мг. Общая (суточная) доза и длительность лечения зависят от течения заболевания (но не более 600 мг в сутки). У больных с интенсивным продолжающимся кровотечением тотчас при установлении диагноза внутривенно струйно вводили 100 мг препарата (10 мл 1 % раствора), затем продолжали введение путем инфузии (из расчета 100 мг в час) на изотоническом растворе хлорида натрия в течение 5-6 часов (500-600 мг).

3 клиническая группа включала 60 пациентов, у которых в состав комплексных мероприятий были включены препараты аминокaproновой кислоты.

Режим назначения аминокaproновой кислоты был следующим.

В первые сутки, тотчас при установлении диагноза, пациенты получали до 100 мл 5 % раствора со скоростью 50-60 капель в минуту на протяжении 20-30 минут. При необходимости (продолжающаяся геморрагия) каждый час еще по 1,0 грамму препарата (20 мл) в час в течение 6-8 часов или до признаков прекращения кровотечения. При продолжающемся кровотечении или его рецидиве введение препарата больным назначали каждые 4 часа. Максимальная суточная доза в ряде случаев составила разрешенные 30,0 г.

Группы сопоставимы по основным клинико-диагностическим параметрам и включают в себя больных с острыми гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии, пациентов с пищеводно-желудочными кровотечениями портального генеза, а также кровотечениями при синдроме

Мэллори-Вэйса в пропорциях, соответствующих таковым в нозологической структуре популяции.

Исследованы быстрота достижения и эффективность гемостаза; частота развития рецидивных (до 5 суток) и повторных (свыше 5 суток) эпизодов геморрагии; необходимость в хирургическом пособии при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии; 30-дневная летальность.

Описание препарата АМБЕН

Регистрационный номер: P N000456/01

Торговое название: Амбен

Группировочное наименование: Аминометилбензойная кислота

Химическое название: пара-аминометилбензойная кислота.

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

Описание: бесцветная прозрачная жидкость.

Состав на 1 мл:

Активное вещество:

Амбен (в пересчете на безводное вещество) 10 мг.

Вспомогательные вещества:

натрия хлорид 9 мг,

вода для инъекций до 1 мл.

Фармакологическая группа: гемостатическое средство.

Код АТХ В02АА03

Фармакологические свойства

АМБЕН относится к ингибиторам фибринолиза, синтетическим аналогам лизина. По своему действию аналогичен эpsilon-аминокапроновой кислоте, однако значительно эффективнее ее. Специфическое кровоостанавливающее действие АМБЕНА при кровотечениях, обусловленных повышением фибринолиза, связано с блокадой активаторов плазминогена и частичным угнетением влияния плазмина. АМБЕН ингибирует фибринолиз, конкурентно насыщая лизин-связывающие рецепторы, благодаря которым плазминоген (плазмин) связывается с фибриногеном (фибрином). Препарат ингибирует также биогенные полипептиды-кинины.

АМБЕН усиливает детоксицирующую функцию печени, угнетает антителогенез.

При внутреннем введении максимальная концентрация препарата в крови определяется сразу после введения и сохраняется до 3-х часов. Выводится АМБЕН из организма почками: 60 %-80 % в неизменном виде. При нарушении выделительной функции почек концентрация АМБЕНА в крови значительно возрастает.

Показания к применению

- состояния, при которых развивается системный гиперфибринолиз (передозировка активаторов плазминогена: стрептокиназы, урокиназы и т.д.);
- при снижении способности к формированию гемостатического тромба (при нарушении прокоагулянтного, тромбоцитарного или сосудистого компонентов гемостаза);

- при локализованных геморрагиях вследствие усиления местной фибринолитической активности (после тонзиллэктомии, операциях на простате, мочевом пузыре, меноррагиях).

- при хирургических операциях и разных патологических процессах с повышением фибринолитической активности крови; операциях на головном мозге (в т.ч., при субарахноидальных кровоизлияниях), операциях на легких, сердце, сосудах, щитовидной и поджелудочной железах; после стоматологических вмешательств, при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, длительной задержке в полости матки мертвого плода, маточном кровотечении; при острых панкреатитах; болезнях печени; носовых, желудочно-кишечных кровотечениях.

- предупреждение развития вторичной гипофибриногенемии при массивных переливаниях консервированной крови.

Противопоказания

Склонность к тромбозам и тромбоэмболическим заболеваниям, гиперчувствительность, гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома, кровоизлияние в стекловидное тело, тяжелые формы ишемической болезни сердца и ишемии мозга, при заболеваниях почек с нарушением их функции.

С осторожностью применять при нарушениях мозгового кровообращения!

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В доклинических исследованиях аминотилбензойная кислота не оказывала тератогенного действия на животных. Применение препарата Амбен в первом триместре беременности противопоказано. Применение препарата на поздних сроках беременности и в периоде грудного вскармливания возможно только в случае крайней необходимости и с особой осторожностью.

Способ применения и дозы

Вводят внутримышечно или внутривенно струйно в дозах 50-100 мг (5-10 мл раствора 10 мг/мл).

При необходимости введение можно повторять многократно с промежутками не менее 4-х часов. При остром фибринолизе дополнительно вводят фибриноген, контролируя фибринолитическую активность крови и содержание в ней фибриногена. Максимальная разовая доза препарата 100 мг (10 мл раствора 10 мг/мл). Общая (суточная) доза и длительность лечения зависят от течения заболевания.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: рвота, диарея.

Со стороны ССС: повышение или снижение АД, тахикардия.

Местные реакции: тромбофлебит в месте инъекции.

Аллергические реакции.

Прочие: почечная колика, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей.

В некоторых случаях наблюдаются головокружение, ортостатическая гипотензия, судороги. При этом следует уменьшить дозу или отменить препарат.

Передозировка

Передозировка препаратом встречается крайне редко и характеризуется повышенной свертываемостью крови. В случае передозировки необходимо внутривенное введение гепарина в дозе 5000 МЕ и/или отмена препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение больших доз Амбена и других гемостатических средств (например, этамзилата) может приводить к образованию тромбов, с одной стороны, за счет усиления формирования фибрина под действием гемостатиков, и с другой стороны, за счет медленного растворения образующихся тромбов ввиду антиплазминового действия Амбена.

Особые указания

Назначение препарата требует проверки фибринолитической активности крови и уровня фибриногена. При внутривенном введении необходим контроль коагулограммы, особенно при ишемической болезни сердца, после инфаркта миокарда, при заболеваниях печени.

Введение АМБЕНА можно сочетать с введением гидролизатов, особенно раствора глюкозы, противошоковых растворов. При остром фибринолизе дополнительно вводят фибриноген (средняя доза последнего - 2 - 4 г, максимальная - 8 г).

Влияние лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Данные о неблагоприятном влиянии препарата на способность к управлению транспортными средствами и механизмами отсутствуют.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг/мл в ампулах по 5 мл.

По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

МОНИТОРИНГ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ, РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ОБЩИЙ И БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗЫ КРОВИ, РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА), ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ – ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Клинические данные

В процессе выполнения исследования на догоспитальном этапе, этапах госпитализации и проведения лечебных мероприятий проводился мониторинг клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований.

На догоспитальном этапе проводили диагностику кровотечения путем выяснения жалоб пациента, характерных для кровотечения, кровопотери и постгеморрагической анемии; устанавливали этиологические факторы, которые могли привести к возникновению геморрагии (наличие указаний на страдание язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки,

циррозом печени; на употребление нестероидных противовоспалительных средств, антикоагулянтов, гормональных средств, алкоголя; на наличие хронической почечной недостаточности). Исследовали частоту пульса, артериального давления, показатели диуреза, уровень сознания – исходно и через каждые 30 минут; важным диагностическим инструментом была оценка состояния по рекомендованной шкале Rockall [Rockall T.A. et al., 1996]:

Показатели	Баллы			
	0	1	2	3
Возраст, годы	<60	60-79	>80	-
Шок	Нет	Пульс >100 уд/мин	Систолическое АД <100 мм рт. ст.	-
Сопутствующие заболевания	Нет		Ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, другие тяжелые заболевания	Почечная или печеночная недостаточность, метастазирующий рак
Диагноз	Синдром Маллори- Вейсса или отсутствие поражений; отсутствие признаков недавнего острого кровотечения	Все другие заболевания	Злокачественная опухоль верхнего отдела желудочно-кишечного тракта	
Признаки недавнего кровотечения по данным эзофагогастродуоденоскопии	В основании язвы нет геморрагических высыпаний или темных пятен		В верхних отделах желудочно-кишечного тракта определяются следы крови, пристеночный сгусток, видимый или кровоточащий сосуд	

а также в соответствии со шкалой, предложенной И.И. Затевахиным и соавт. (2005):

Показатель	Критерий	Баллы
Клиническая характеристика интенсивности кровотечения	Высокая интенсивность кровотечения или коллапс в анамнезе	1
Эндоскопическая характеристика гемостаза	Любое кровотечение, остановленное эндоскопически, или наличие тромбированных сосудов в язве, или язва, прикрытая сгустком крови (тромбом)	1
Эндоскопическая характеристика язвы	Диаметр более 1,3 см для язвы желудка или более 0,8 см для язвы ДПК	1
1. Рецидив кровотечения прогнозируется при наличии 2 или 3 баллов. 2. Сроки действия прогноза — первые 10 сут. с момента поступления больного в стационар.		

На этапах госпитализации и проведения лечебных мероприятий констатировали факт наличия кровотечения и эффективность лечебных мероприятий при помощи физикальных данных обследования, а также с использованием вышеупомянутой шкалы Rockall. Фиброэзофагогастродуоденоскопию считаем обязательным диагностическим мероприятием. В случаях острых гастродуоденальных геморрагий проводили оценку по классификации Forrest [Forrest J.A.H. et al., 1974]:

Тип F I – активное кровотечение:

I a – пульсирующей струей;

I b – потоком.

Тип F II – признаки недавнего кровотечения:

II a – видимый (некровоточащий) сосуд;

II b – фиксированный тромб-сгусток;

II c – плоское черное пятно (черное дно язвы).

Тип F III – язва с чистым (белым) дном.

Высокой диагностической ценностью обладает классификация тяжести гастродуоденального кровотечения по А.И. Горбашко (1982), которая также применялась нами:

Степень 1 - легкая кровопотеря. Общее состояние пациента удовлетворительное, имеют место общие признаки анемизации, такие как слабость, головокружение, сердцебиение, отмечаются побледнение и сухость слизистых оболочек полости рта. Запустевают подкожные вены. При быстрой потере крови может быть обморок. ЧСС не превышает 100 ударов в 1 мин, АД в пределах нормы, центральное венозное давление (ЦВД) - 5-15 см вод. ст. Диурез не снижен. Содержание гемоглобина не менее 100 г/л, а дефицит ОЦК при этом обычно не превышает 20% по отношению к должному.

Степень 2 - средняя кровопотеря. Общее состояние больного средней тяжести, тахикардия до 110 ударов в 1 мин, систолическое АД не ниже 90 мм. рт. ст., ЦВД меньше 5 см вод. ст. Темп мочевыделения снижается до 50% нормы (при норме 1-1,2 мл/мин). Содержание гемоглобина не менее 80 г/л, дефицит ОЦК - 20-30%.

Степень 3 - тяжелая кровопотеря. Общее состояние больного тяжелое, сознание спутанное. При продолжающемся кровотечении могут быть полная потеря сознания и кома. Тахикардия более 110 ударов в 1 мин, систолическое АД ниже 90 мм рт. ст. Содержание гемоглобина менее 80 г/л. ЦВД становится отрицательным, резко уменьшается темп мочеотделения, развивается метаболический ацидоз. На ЭКГ появляются признаки ишемии миокарда. Дефицит ОЦК превышает 30%.

Пациентам проводили клинико-лабораторные тесты, включавшие исследование общего анализа крови, ключевых биохимических показателей, а также исследование показателей системы гемостаза в первые сутки через каждые 12 часов, а в последующие дни ежедневно. Обязательным диагностическим тестом считаем ЭКГ-мониторинг.

В общем анализе крови наибольшей диагностической ценностью обладают следующие параметры:

уровень гемоглобина (г/л);

гематокритное число (гематокрит) (%);

лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$) и лейкоцитарная формула (%%);

тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$).

Биохимические показатели исследовали у всех пациентов, но особую диагностическую ценность они приобретали у больных с пищеводно-желудочными кровотечениями цирротического генеза:

уровень билирубина (общего, прямой и непрямой фракций в мкмоль/л),

активность ферментов аланинаминотрансферазы (АлТ), аспартатаминотрансферазы (АсТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), определяемая в Ед/л;

содержание общего белка (г/л) и фракций альбумина и глобулинов (г/л и проценты);

уровень мочевины (ммоль/л) и креатинина (мкмоль/л).

Обязательным было исследование свертывающей системы:

активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ, сек),

протромбинового времени (сек),

международного нормализованного отношения (МНО),

фибриногена (г/л),

D-димеров (нг FEU/мл),

растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК, нг/мл).

У части больных исследовались также показатели водно-электролитного баланса – натрия, калия (ммоль/л).

Следует акцентировать внимание на том, что в подгруппах больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями, с одной стороны, и пищеводно-желудочными гемorragиями портального генеза у пациентов с циррозом, с другой стороны, имеется существенная разница в

рекомендуемом комплексе лечебных мероприятий, риске возникновения осложнений, в первую очередь рецидивов, а также прогнозе для жизни. Таких ключевых различий несколько. Во-первых, язвенные кровотечения, как правило, имеют артериальный характер, в то время, как пищеводно-желудочные – венозный. Однако данный факт отнюдь не свидетельствует о меньшей угрозе для жизни во втором случае. Напротив, портальная гипертензия, являющаяся главным звеном патогенеза таких кровотечений, в большинстве случаев не позволяет компенсаторным способностям организма привести этот вид геморрагии к самопроизвольному излечению. Во-вторых, кровопотеря при варикозных кровотечениях ведет к значительному снижению портальной перфузии, что является фактором, усугубляющим печеночную недостаточность, а также причиной возникновения гепаторенального синдрома.

В группе пациентов с пищеводно-желудочными кровотечениями портального генеза, обусловленными циррозом печени, во всех случаях устанавливали степень хронической печеночной недостаточности в соответствии с общепринятой классификацией Чайлд-Пью [Farnsworth N., 2004].

Классификация печеночной недостаточности по Чайлд-Пью

Количество баллов	1	2	3	Нормальные значения
Асцит	нет	небольшой	большой	Нет
Степень ПЭ	нет	1 - 2	3 - 4	Нет
Общий билирубин, мкмоль/л	<34	34-51	>51	8,5-20,5
Альбумин, г/л	>35	28-35	<28	40-60
Протромбиновый индекс, %	>70	50-70	<50	90-105

По сумме набранных баллов определяется класс печеночной недостаточности:

класс А = 5 - 6 (компенсированная);

класс В = 7 - 9 (субкомпенсированная);

класс С = 10-15 (декомпенсированная).

ФЭГДС, являющаяся методом, позволяющим получить важную информацию не только о состоянии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, но и об источнике и интенсивности пищеводно-желудочного кровотечения, степени ВРВ ПЖ, выраженности рефлюкс-эзофагита [Андреев Г.Н., 1994; Ивашкин В.Т., 2009]. Выполнение исследования в экстренном порядке часто бывает затруднено из-за наличия продолжающегося профузного кровотечения. В этом случае ФЭГДС выполнялась после остановки кровотечения зондом-обтуратором и его удаления. Плановая ФЭГДС выполнялась в утренние часы, натощак эндоскопом фирмы «Olympus» с использованием видеосистемы Ehexa II в комплектации CLV 180. В протоколе исследования, помимо других изменений, обязательно указывалось не только наличие и локализация, но и степень ВРВ ПЖ. Нами использовалась классификация варикозного расширения вен пищевода и желудка, предложенная А.Г. Шерцингером (2003). Расширение вен до 3 мм соответствует 1-й степени, 3-5 мм – 2-й степени, 5 мм и более – третьей. Как указывают авторы, она позволяет практически безошибочно предсказывать риск развития кровотечения у подавляющего большинства больных ПГ.

Эндоскопическую оценку величины вариксов обязательно дополняли прогнозированием риска пищеводно-желудочной геморрагии. К маркерам возможной геморрагии (риска варикозного кровотечения) относили в первую очередь величину вариксов: большие имели размеры 10 мм, средние – 5 мм и маленькие – менее 5 мм. Имела значение выраженность печеночной недостаточности по критериям Чайлд-Пью: при классе С риск геморрагии выше, чем при классах В и тем более А. Важным диагностическим признаком было выявление «красных пятен» - интенсивного красного или

бордового окрашивания взбухающей истонченной слизистой оболочки пищевода или темно-красных пятен на синюшной поверхности варикса.

Для более точной оценки кровопотери и возможного влияния применяемых средств гемостаза наиболее информативными показателями следует считать количество тромбоцитов в общем анализе крови, уровень гемоглобина, гематокрита, количество фибриногена, и особенно динамику изменения количества D-димеров и РФМК.

В контексте лечения данной категории больных большое значение имеет прогностическая оценка дальнейшего течения заболевания. Рациональное планирование лечения с учетом факторов риска выживаемости позволяет выбирать оптимальную программу терапии, в том числе ингибиторами фибринолиза. Стратификация пациентов в группы риска (низкого, умеренного, высокого) позволит планировать и проводить дифференцированную антифибринолитическую терапию, что повысит ее эффективность и позволит снизить летальность в группе больных с синдромом портальной гипертензии цирротического генеза, осложненной пищеводно-желудочными геморрагиями.

Рамки существующих систем прогнозирования Child-Turcotte-Pugh и MELD весьма ограничены и не способны точно учесть все особенности течения заболевания у группы пациентов с портальной гипертензией цирротического генеза, осложненной кровотечением из ВРВ пищевода. Именно это обстоятельство и послужило поводом для подробного анализа факторов, не учтенных общепринятыми шкалами прогнозирования.

В процессе исследования у больных с портальной гипертензией цирротического генеза были установлены клиничко-лабораторные показатели, позволяющие в упорядоченной совокупности оценить степень риска летального исхода. Так, длительность терапии диуретиками (в месяцах) является наиболее объективным отражением выраженности и резистентности асцита. Количество эпизодов пищеводно-желудочных геморрагий в анамнезе характеризует адаптационные возможности организма пациента к данному

осложнению, причем наличие нескольких эпизодов кровотечений является более оптимистичным прогностическим признаком. Уровень билирубина (мкмоль/л) отражает экскреторную и метаболическую составляющие функции печени. Уровень калия плазмы (ммоль/л) является весьма информативным показателем функции почек, будучи предиктором гепаторенального синдрома. Количество гемоглобина (г/л) иллюстрирует компенсаторные возможности системы гемостаза в целом, и печени, как её составного элемента, в частности. Уровень креатинина (мкмоль/л) является важным показателем развития и прогрессирования гепаторенального синдрома. Все эти признаки в комплексе дают представление о компенсаторных возможностях систем организма, функциональное состояние которых в наибольшей степени определяет исход лечения.

Разработанный нами способ прогнозирования (Патент РФ № 2492479) включает в себя учет и оценку следующих показателей: длительность терапии диуретиками (в месяцах), эпизоды кровотечений в анамнезе (количество), уровни билирубина (мкмоль/л), калия плазмы (ммоль/л), гемоглобина (г/л) и креатинина (мкмоль/л), в зависимости от степени выраженности данных показателей оценивают полученные данные в баллах от 0 до 4 согласно представленной ниже таблице, и определяют риск летального исхода по суммарному количеству полученных баллов.

Присвоение баллов по диапазонам признаков лабораторных и анамнестических данных

Анамнестические и лабораторные данные	Значения/(баллы)		
	Длительность терапии диуретиками (месяцы)	Не применялись (0)	Менее 6 (1)
Эпизоды кровотечений в анамнезе	Не было (0)	2 и более (1)	1 (2)
Билирубин (мкмоль/л)	Менее 55 (1)		55 и более (3)
Калий плазмы (ммоль/л)	Менее 5,0 (0)	5,0-7,0 (2)	Более 7 (3)

Гемоглобин (г/л)	Более 100 (1)	70-100 (2)	Менее 70 (3)
Креатинин (мкмоль/л)	Менее 110 (1)	110-160 (3)	Более 160 (4)

Группа риска В (низкий риск) - менее 8 баллов

Группа риска С (средний риск) – 8-11 баллов

Группа риска D (высокий риск) – 12-17 баллов

При попадании пациентов в группу риска В – вероятность успешного исхода лечения высока, в группу риска С – вероятность успеха лечения средняя, в группу риска D – вероятность успешного исхода лечения низкая.

В ходе исследования проводили регистрацию исходных данных и результатов исследования в индивидуальную карту пациента (протокол), куда заносили все данные, получаемые в ходе настоящего исследования:

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА

Параметры	Описание
ФИО	
№ ИБ	
Возраст	
Дата поступления	
Дата операции	
Дата выписки	
Пол	
Клинический диагноз основной	
Осложнения	
Сопутствующие заболевания	
Эндоскопическая оценка гастродуоденального кровотечения	

по Forrest				
Оценка состояния пациента по шкале Rockall (баллы)				
Прогноз риска рецидива кровотечения по схеме И.И. Затевахина и соавт. (2005)				
Тяжесть кровопотери по А.И. Горбашко (1982)				
Наличие гепатита нет = 0; гепатит В +1; гепатит С +1; гепатит В и С +2				
Хроническая печеночная недостаточность по критериям Чайлд-Пью				
Шкала MELD (баллы)				
Авторская шкала прогнозирования (баллы)				
Кровотечение в анамнезе: да-1; нет - 2;				
Давность кровотечения полгода - 1, год- 2, больше - 3				
Рецидивы кровотечений (1 - да; 2 - нет)				
Степень варикозного расширения вен пищевода				
Программа госпитализации				
Примененное эндоскопическое пособие и его дата				
Выполненная операция и её дата				
ИСХОД (1- выписан; 2 - умер)				
Дополнительные сведения				
Параметры	Исходные данные	1 сутки	3 суток	7 суток
Гемоглобин (Hb) г/л				
Эритроциты x 10 ¹² /л				
Гематокрит %				
Лейкоциты x 10 ⁹ /л				
Тромбоциты x 10 ⁹ /л				

АЛТ Ед/л				
АСТ Ед/л				
ЩФ Ед/л				
ГГТП Ед/л				
Билирубин общий мкмоль/л				
Билирубин прямой мкмоль/л				
Билирубин непрямой мкмоль/л				
Общий белок г/л				
Альбумин г/л				
Креатинин мкмоль/л				
МНО				
АЧТВ сек				
Фибриноген г/л				
Д-димер нг FEU/мл				
РФМК нг/мл				
K ⁺ ммоль/л				
Na ⁺ ммоль/л				

Полученные в ходе настоящего исследования цифровые данные были подвергнуты статистической обработке и корреляционному анализу с использованием пакета лицензированных прикладных программ STATISTICA for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США). Оценка количественных параметров проводилась с использованием методов вариационной статистики с вычислением средних величин, ошибки репрезентативности, критерия Стьюдента *t*. Данные представлялись в виде: $M \pm s$, где *M* - среднее, *s* - стандартное (среднеквадратическое) отклонение. Указывался объем анализируемой подгруппы (*n*). Качественные данные обобщались путем подсчета количества наблюдений каждой категории, вычисления доли наблюдений конкретной категории в исследуемой выборке и выражались в

процентах (n (%)). Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 5%. Выживаемость в группах оценивалась путем построения кривой Каплан-Майера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как уже было отмечено во вводном разделе настоящего Протокола, клинические исследования проведены в трёх группах пациентов, получавших в комплексе рекомендованных лечебных мероприятий, предпринимаемых по поводу геморрагий из верхних отделов ЖКТ, соответственно препараты транексамовой, аминокaproновой и аминoметилбензойной кислоты. Руководствуясь целью и задачами настоящего исследования, его результаты сгруппированы попарно.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ И АМИНОМЕТИЛБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ (АМБЕН) ПРИ ЛЕЧЕНИИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ

Исследовано течение заболевания в двух группах больных, сопоставимых по основным клинико-диагностическим показателям. Первую группу составили 60 больных, из которых у 46 пациентов было установлено наличие острого гастродуоденального кровотечения язвенного генеза и еще у 14 – пищеводно-желудочной геморрагии, вызванной портальной гипертензией цирротической этиологии. Во второй группе было 43 больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями и 17 – с варикозными пищеводно-желудочными геморрагиями. Обе группы характеризовались преобладанием мужчин – 37 (61,%) в первой и 39 (65,0%) во второй. Средний

возраст был, соответственно, $51,1 \pm 0,47$ (от 19 до 75 лет) и $49,8 \pm 0,43$ (от 22 до 82 лет), $p > 0,05$. Обращаем внимание на тот факт, что доля пациентов с пищеводно-желудочными кровотечениями портального генеза несколько превышают статистически известные пропорции. Данный факт объясняется тем, что, начиная с 1997 г. и по настоящее время, хирургическая клиника ГБОУ ВПО Ростовского ГМУ Минздрава России специализируется на лечении пациентов с портальной гипертензией и принимает больных не только из Ростова-на-Дону и Ростовской области, но и субъектов Южного и Северо-Кавказского Федеральных округов. В контексте задач, решаемых настоящим исследованием, данный факт имеет значение, касающееся того, что пациенты, отягощенные фоновой патологией – циррозом печени, в большинстве своём имеют расстройства системы гемостаза, вызванные печеночной патологией.

При коагулопатии цирротического генеза применение ингибиторов фибринолиза приобретает еще большее значение. Анализ результатов лечения позволяет более акцентированно увидеть достоинства и недостатки исследуемых препаратов. В подгруппах пищеводно-желудочные кровотечения цирротического генеза обеих групп исследования распределение пациентов по степени выраженности хронической печеночной недостаточности (ХПен) также было сопоставимым: больных с классом ХПен А по Child-Pugh не было вообще; класс В имел место у 10 и 11, соответственно группам, декомпенсированная ХПен (класс С) – у 4 и 6, соответственно. Средний балл Child-Pugh в 1 группе оказался равным $8,6 \pm 0,76$, во второй – $9,5 \pm 0,81$. Более точным прогностическим инструментом среди специалистов считается шкала MELD, при использовании которой определяющими лабораторными критериями при подсчете баллов являются уровни билирубина и креатинина, а также этиологический фактор, учитывающий усугубляющее значение цирроза вирусного генеза. На момент

поступления среднее значение MELD у больных 1 группы составило 13,4 +/- 1,02, во 2 группе – 14,9 +/- 1,26, $p > 0,05$.

Среди пациентов, отнесенных к подгруппам гастродуоденальных геморрагий язвенной этиологии у 29 из 1 группы (63,0%) и 26 из 2-й (60,5%) источником кровотечения явилась язва желудка, у 17 из 1-й (37,0%) и 16 из 2-й (37,2%) – язва двенадцатиперстной кишки, и еще у одного больного из 2-й группы (2,3%) отмечена сочетанная локализация язвы. Тяжесть кровопотери, оцененная по А.И. Горбашко, у большинства больных обеих групп расценена как средняя (30 в 1 группе, что составило 65,2% и 30 во 2-й – 69,8%). У остальных была тяжелая кровопотеря. Заметим, что больные с легкой степенью кровопотери были исключены из исследования (см. Критерии включения и исключения). По критерию угрозы рецидива геморрагии в обеих группах преобладали пациенты с высокой степенью угрозы: 33 (71,7%) в 1 группе и 32 (74,4%) во 2-й. У всех пациентов эндоскопическая картина соответствовала картине продолжающегося или состоявшегося кровотечения со стигмами, или Ia-IIIb по Forrest, диаметр эрозированного сосуда не превышал в размерах 2 мм.

Все пациенты с геморрагиями язвенного генеза получали максимально стандартизированную (в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по лечению острых гастродуоденальных кровотечений) терапию, включавшую:

- восстановление объема циркулирующей крови внутривенной инфузией свежезамороженной плазмы, коллоидных и кристаллоидных растворов;
- переливанием эритроцитарной массы по показаниям;
- оксигенотерапию по показаниям;
- введение ингибиторов протонной помпы в дозировке 80-160 мг;
- введение селективных вазоконстрикторов из групп синтетических аналогов вазопрессина (терлипрессин) или соматостатина (октреотид).

Эндоскопический гемостаз, предпринятый в экстренном порядке, оказался эффективным во всех случаях – у 8 больных первой и 7 пациентов

второй групп. В качестве методики эндогемостаза использовалась комбинация инъекционного введения 0,001% раствора адреналина в количестве от 3 до 15 мл, затем применялась аргон-плазменная коагуляция в импульсном режиме «sprey».

Методика прогнозирования рецидива язвенного кровотечения осуществлялась по абсолютным и относительным критериям. Абсолютные – большая каллёзная язва, при локализации в желудке более 3 см, при локализации в двенадцатиперстной кишке – более 2 см, гемоглобин при поступлении менее 50 г/л. Относительные – оценивались по балльным критериям, разработанным И.И. Затевахиным и соавт (2005) и приведенным на стр.16 настоящего Протокола. Рецидив геморрагии считается прогнозируемым, если сумма интегральных показателей составляет цифру 2 или 3 балла.

Эндоскопический контроль проводили как после эндогемостаза, так и для контроля эффективности остановки кровотечения комплексом медикаментозных мероприятий, осуществляя его через 12 и 24 часа. Показанием к хирургическому лечению являлись:

- отсутствие эффекта от эндоскопического гемостаза;
- рецидив кровотечения.

Лечебные мероприятия, выполненные пациентам с варикозными пищеводно-желудочными кровотечениями портального генеза, также проводились согласно методикам, отраженным в Национальных клинических рекомендациях по лечению кровотечений из ВРВ пищевода и желудка [Шерцингер А.Г. и соавт., 2013]. Всем больным (14-ти из первой и 17-ти из второй групп) при поступлении устанавливали зонд Блэкмора-Сенгстакена. Практически во всех случаях не было необходимости в выполнении фиброэзофагогастроскопии для уточнения возможного источника геморрагии: характерный *habitus* пациента, как правило, не оставлял сомнений при установлении диагноза пищеводно-желудочной геморрагии

цирротического генеза. Кроме того, у одной трети больных были указания на уже имевшие место эпизоды пищевого кровотечения в анамнезе. Зонд устанавливали по общепринятым правилам, не упуская из вида правило не держать его в раздутом состоянии более 12-18 часов во избежание формирования пролежней. Одновременно с установкой баллонного зонда всем пациентам начинали проведение следующих лечебных мероприятий:

- внутривенное болюсное введение селективных вазоконстрикторов в виде 1000-2000 мкг терлипрессина и далее через каждые 4-6 часов 1000 мкг в течение 3-4 суток; либо октреотида внутривенно на инфузомате в дозировке до 1200 мкг в сутки на протяжении 4-6 суток;
- восполнение плазмо- и кровопотери внутривенной инфузией свежезамороженной плазмы, коллоидных и кристаллоидных растворов;
- переливание эритроцитарной массы по показаниям (уровень гемоглобина ниже 80 Г/л и гематокрита менее 24%);
- введение ингибиторов протонной помпы внутривенно от 80 до 160 мг/сутки.

В ряде случаев пациентам по экстренным показаниям было осуществлено эндоскопическое лигирование кровоточащих пищеводных вариксов (трое в 1 группе и двое во 2-й). Считается общепризнанным, что ЭЛ является весьма эффективным мероприятием осуществления гемостаза при пищевой геморрагии [Жигалова С.Б. и соавт., 2011; Kravetz D., 2007]. Мы разделяем мнение, что данная процедура должна выполняться лишь опытным врачом-эндоскопистом. Следующим, уже отсроченным звеном лечебного алгоритма, является портосистемное шунтирующее пособие, позволяющее устранить главный фактор патогенеза варикозных пищеводно-желудочных кровотечений, а именно – портальную гипертензию. Предпочтение отдаем миниинвазивной эндоваскулярной методике - операции трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного

шунтирования (ТИПС/ТИПС). Для наглядности приведенные выше данные сгруппированы в таблицу:

Клинические параметры больных 1 группы (Транексам) и 2 группы (АМБЕН) клинических исследований

	1 группа (Транексам) n = 60		2 группа (АМБЕН) n = 60	
	Язвенная	Портальная	Язвенная	Портальная
Этиология				
Количество больных	46	14	43	17
Возраст	51,1 ± 0,47		49,8 ± 0,43	
Пол (м / ж)	37 / 23		39 / 21	
Child-Pugh классы В / С	-	10 / 4	-	11 / 6
Child-Pugh, баллы	-	8,6 ± 0,76	-	9,5 ± 0,81
MELD, баллы	-	13,4±1,02	-	14,9±1,26
Модифицированная методика, баллы	-	9,46 ± 0,82	-	9,79±0,77
Локализация язвы: желудок/двенадцатипе рстная кишка/сочетанная	29/17/0	-	26/16/1	-
Пропорции локализации в процентах	63,0/37,0/0	-	60,5/37,2/2,3	-
Тяжесть кровопотери по Горбашко А.И. средняя/тяжелая	30 (65,2%) / 16 (34,8%)	-	30 (69,8%)/ 13 (30,2%)	-
Угроза рецидива высокая/низкая	33 (71,7%) / 13 (28,3%)	-	32 (74,4%)/ 11 (25,6%)	-
Эндоскопический гемостаз у:	21	-	18	-
Эндолигирование у:	-	2	-	3

В комплексе лечебных мероприятий с целью обеспечения эффективного гемостаза больные получали ингибиторы фибринолиза: пациенты 1-й группы - препарат транексамовой кислоты (Транексам), больные 2-й группы – препарат аминотилбензойной кислоты (АМБЕН). Других ингибиторов фибринолиза пациентам 1-й и 2-й групп клинических исследований не назначали.

С учетом сопоставимости этих групп по основным клинико-диагностическим показателям, а также исходя из условия выполнения лечебных мероприятий по унифицированным схемам, стало возможным отнести различия в полученных данных к результатам применения данных препаратов.

Режимы дозирования транексамовой кислоты (1 группа клинических наблюдений) соответствовали рекомендациям производителя: в течение первых суток из расчета 10 мг/кг веса (но не более 4000 мг) внутривенно капельно (1 капля в секунду) на 200 мл физиологического раствора натрия хлорида в составе проводимой инфузионной терапии с интервалом 6-8 часов; далее в течение 2-3 суток Транексам вводили в дозе 10 мг/кг веса (но не более 4000 мг) внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора трижды в сутки.

Режимы дозирования АМБЕН (2 группа клинических наблюдений) соответствовали инструкции по применению препарата и составляли в первые сутки 100 мг (10 мл раствора 10 мг/мл) каждые 4 часа. Максимальная разовая доза препарата составила 100 мг. Общая (суточная) доза и длительность лечения зависят от течения заболевания. (но не более 600 мг в сутки). Проанализированы клинические, лабораторные данные и результаты инструментальных исследований, отражающие эффективность проводимых лечебных мероприятий и динамику течения заболевания. Учитывая существенную клиническую и патогенетическую разницу подгрупп больных с острыми гастродуоденальными кровотечениями язвенного характера и варикозными пищеводно-желудочными кровотечениями портального генеза,

целесообразно проводить сравнительный анализ попарно, в соответствии с нозологическими признаками.

Общепризнанным критерием эффективности применения препаратов – ингибиторов фибринолиза, - при гастродуоденальных язвенных кровотечениях является динамика эндоскопической картины (наличие или отсутствие признаков продолжающейся геморрагии) в течение 24 часов с момента поступления больного. В наших случаях у большинства пациентов имела место положительная динамика эндоскопической картины. Это находило выражение в следующих признаках. Во-первых, у них было установлено отсутствие крови в просвете желудка и двенадцатиперстной кишки. Во-вторых, было отмечено изменение выявленных при ФЭГДС признаков геморрагии с F I a/b и F II a/b до F II c и F III. Эндоскопический гемостаз был выполнен у 21 больного (45,7%).

Пациентам этой группы проводилась трансфузионная терапия, принципы проведения которой являются стандартными. Критериями, которые позволяют считать адекватным восстановление ОЦК при помощи трансфузионной терапии при кровопотере, обусловленной гастродуоденальным кровотечением, служит уровень систолического АД не ниже 80 мм рт. ст., уровень ЦВД не более 12 см вод. ст., динамику диуреза не менее 40 мл/час и насыщение гемоглобина капиллярной крови кислородом не ниже 95%. Для коррекции постгеморрагической анемии пациентам этой группы требовалось в среднем $3,4 \pm 0,8$ дозы эритроцитарной массы и $1,1 \pm 0,3$ л свежезамороженной плазмы, а также $5,6 \pm 0,4$ доз криопреципитата. Количество рецидивных кровотечений составило 7 (15,2%). Операция была предпринята у 5 из них. Побочных эффектов от применения препарата отмечено не было. У одного больного на фоне проведения мощной гемостатической терапии произошла тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, которая клинически реализовалась двухсторонней пневмонией. Летальность составила 10,9% (5 человек).

Динамика лабораторных показателей у пациентов 1 группы (получавших в качестве ингибитора фибринолиза транексам) приведена в нижеследующей таблице.

Общепризнанным критерием эффективности применения препаратов – ингибиторов фибринолиза, - при гастродуоденальных язвенных кровотечениях является динамика эндоскопической картины (наличие или отсутствие признаков продолжающейся геморрагии) в течение 24 часов с момента поступления больного. В наших случаях у большинства пациентов имела место положительная динамика эндоскопической картины. Это находило выражение в следующих признаках. Во-первых, у них было установлено отсутствие крови в просвете желудка и двенадцатиперстной кишки. Во-вторых, было отмечено изменение выявленных при ЭФГДС признаков геморрагии с F I a/b и F II a/b до F II c и F III. Эндоскопический гемостаз был выполнен у 21 больного (45,7%).

Пациентам этой группы проводилась трансфузионная терапия, принципы проведения которой являются стандартными. Критериями, которые позволяют считать адекватным восстановление ОЦК при помощи трансфузионной терапии при кровопотере, обусловленной ГД кровотечением, служит уровень систолического АД не ниже 80 мм рт.ст, уровень ЦВД не более 12 см вод.ст, динамику диуреза не менее 40 мл/час и насыщение гемоглобина капиллярной крови кислородом не ниже 95%. Для коррекции постгеморрагической анемии пациентам этой группы требовалось в среднем $3,4 \pm 0,8$ дозы эритроцитарной массы и $1,1 \pm 0,3$ л свежезамороженной плазмы, а также $5,6 \pm 0,4$ доз криопреципитата. Количество рецидивных кровотечений составило 7 (15,2%). Операция была предпринята у 5 из них. Побочных эффектов от применения препарата отмечено не было. У одного больного на фоне проведения мощной гемостатической терапии произошла тромбоземболия мелких

ветвей легочной артерии, которая клинически реализовалась двухсторонней пневмонией. Летальность составила 10,9% (5 человек).

Динамика лабораторных показателей у пациентов I группы (получавших в качестве ингибитора фибринолиза транексам) приведена в нижеследующей таблице.

Динамика лабораторных показателей у больных 1 группы (Транексам), подгруппа язвенных гастродуоденальных кровотечений (n = 446)

Параметры	Исходные показатели	1 сутки спустя	3 суток спустя	7 суток спустя
Гемоглобин (Hb) г/л	83,5±8,0	78,8±8,2	81,6±6,8	84,2±7,7
Эритроциты x 10 ¹² /л	2,9±0,3	2,7±0,4	2,8±0,4	2,8±0,3
Гематокрит %	33,4±4,1	30,9±3,8	31,6±3,5	31,9±4,0
Лейкоциты x 10 ⁹ /л	5,8±0,4	5,1±0,5	8,8±0,6	9,2±0,8
Тромбоциты x 10 ⁹ /л	194,5±21,6	227,8±26,2	311,4±19,6	338,3±31,4
АЛТ Ед/л	35,7±3,3	46,2±4,5	48,8±4,9	52,8±4,8
АСТ Ед/л	31,9±2,9	40,6±3,7	36,8±2,9	38,3±3,0
ЩФ Ед/л	140,5±16,8	183,3±17,9	160,3±15,4	226,3±30,9
ГГТП Ед/л	33,2±4,5	31,7±5,0	41,9±4,4	48,8±5,0
Билирубин общий мкмоль/л	17,4±2,0	18,6±1,6	18,9±1,7	19,2±2,0
Билирубин прямой мкмоль/л	3,9±0,3	2,9±0,3	2,0±0,2	2,0±0,3
Билирубин не прямой мкмоль/л	14,3±1,6	16,1±2,0	16,7±1,9	18,1±3,0
Общий белок г/л	69,2±5,9	68,2±6,0	67,3±7,0	65,5±6,3
Альбумин г/л	41,4±4,0	42,7±4,4	39,8±4,1	40,5±3,4
Креатинин мкмоль/л	82,9±7,3	89,1±8,1	93,7±9,0	95,2±8,8
МНО	1,16±0,21	0,94±0,12	0,72±0,1	1,12±0,23
АЧТВ сек	28,3±2,0	42,1±3,9	35,8±4,1	31,2±3,1
Фибриноген г/л	3,08±0,42	3,94±0,41	4,06±0,40	3,96±0,38
Д-димер нг FEU/мл	320,6±28,0	589,7±39,0	742,4±65,0	706,5±72,1

РФМК мг/100 мл	3,11±0,21	3,64±0,32	4,11±0,38	4,07±0,41
K ⁺ ммоль/л	4,13±0,32	3,91±0,26	4,02±0,31	3,89±0,30
Na ⁺ ммоль/л	139,6±11,4	144,0±12,2	141,2±13,0	147,2±12,8

Анализ динамики лабораторных показателей свидетельствует о гемостатической эффективности транексамовой кислоты. При этом целесообразным считаем заметить, что на фоне проводимой гемостатической терапии имеются существенные сдвиги в показателях коагулограммы в направлении гиперкоагуляции, что может стать фактором риска тромбоэмболических осложнений. На 1, 3 и 7 сутки отмечаются превышающие норму значения показателей Д-димера и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), отражающие явления гиперфибринолиза, сопутствующие массивной кровопотере.

Таким образом, подводя итог данному разделу исследования, следует констатировать, что применение транексамовой кислоты в качестве антифибринолитического препарата, применяемого в комплексе лечебных мероприятий, даёт терапевтический эффект при кровоточащих гастродуоденальных язвах.

У пациентов 2 группы (применение в качестве ингибитора фибринолиза препарата АМБЕН), подгруппы язвенных гастродуоденальных кровотечений, - также проводился контроль эндоскопической картины, аналогичный таковому у больных 1 группы. У большинства из них также имела место положительная динамика эндоскопической картины. Это находило выражение в следующих признаках. Во-первых, у них имела место положительная динамика эндоскопической картины: было отмечено отсутствие крови в просвете желудка и двенадцатиперстной кишки, а также изменение выявленных при ФЭГДС признаков геморрагии с F I а/б и F II а/б до F II с и F III. Эндоскопический гемостаз был выполнен у 18 больных (41,9%).

Как и при лечении пациентов 1 группы, больным данной группы проводилась трансфузионная терапия с учетом критериев, которые позволяют считать адекватным восстановление ОЦК при кровопотере, обусловленной гастродуоденальным кровотечением (систолическое АД не ниже 80 мм рт. ст., уровень ЦВД не более 12 см вод. ст., динамика диуреза не менее 40 мл/час и насыщение гемоглобина капиллярной крови кислородом не ниже 95%). Для коррекции постгеморрагической анемии пациентам этой группы требовалось в среднем $3,5 \pm 0,6$ дозы эритроцитарной массы и $1,2 \pm 0,4$ л свежзамороженной плазмы, а также $5,3 \pm 0,6$ доз криопреципитата (что примерно соответствует аналогичным цифрам у больных 1 группы – $3,4 \pm 0,8$ дозы эритроцитарной массы и $1,1 \pm 0,3$ л свежзамороженной плазмы, а также $5,6 \pm 0,4$ доз криопреципитата). Количество рецидивных кровотечений составило 6 (10,0%), что несколько меньше, чем в 1 группе (7 больных, 11,7%). Операция понадобилась четверым из них (пять в первой). Побочных эффектов от применения препарата АМБЕН и тромبوэмболических осложнений отмечено не было. Летальность составила 9,3% (4 пациента), что ниже аналогичного показателя 1 группы (10,9% или 5 больных).

Динамика лабораторных показателей у пациентов 2 группы (получавших в качестве ингибитора фибринолиза АМБЕН) приведена в нижеследующей таблице.

Анализ динамики лабораторных показателей свидетельствует о гемостатической эффективности транексама. При этом целесообразным считаем заметить, что на фоне проводимой гемостатической терапии имеются существенные сдвиги в показателях коагулограммы в направлении гиперкоагуляции, что может стать фактором риска тромبوэмболических осложнений. При этом в 1, 3 и 7 сутки отмечаются превышающие норму значения показателей Д-димера и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), отражающих явления фибринолиза, сопутствующие массивной кровопотере.

Таким образом, подводя итог данному разделу исследования, следует констатировать, что применение транексамовой кислоты в качестве антифибринолитического препарата, применяемого в комплексе лечебных мероприятий, даёт терапевтический эффект при кровоточащих гастродуоденальных язвах.

У пациентов 2 группы (применение в качестве ингибитора фибринолиза АМБЕНа), подгруппы язвенных гастродуоденальных кровотечений, - также проводился контроль эндоскопической картины, аналогичный таковому у больных 1 группы. У большинства из них также имела место положительная динамика эндоскопической картины. Это находило выражение в следующих признаках. Во-первых, у них имела место положительная динамика эндоскопической картины: было отмечено отсутствие крови в просвете желудка и двенадцатиперстной кишки, а также изменение выявленных при ЭФГДС признаков геморрагии с F I a/b и F II a/b до F II c и F III. Эндоскопический гемостаз был выполнен у 21 больного (45,7%). было установлено отсутствие крови в просвете желудка и двенадцатиперстной кишки и отмечено изменение выявленных при ЭФГДС признаков геморрагии с F I a/b и F II a/b до F II c и F III. Эндоскопический гемостаз был выполнен у 18 больных (41,9%).

Как и при лечении пациентов 1 группы, больным данной группы проводилась трансфузионная терапия с учетом критериев, которые позволяют считать адекватным восстановление ОЦК при кровопотере, обусловленной ГД кровотечением (систолическое АД не ниже 80 мм рт.ст, уровень ЦВД не более 12 см вод.ст, динамика диуреза не менее 40 мл/час и насыщение гемоглобина капиллярной крови кислородом не ниже 95%). Для коррекции постгеморрагической анемии пациентам этой группы требовалось в среднем $3,5 \pm 0,6$ дозы эритроцитарной массы и $1,2 \pm 0,4$ л свежзамороженной плазмы, а также $5,3 \pm 0,6$ доз криопреципитата (что примерно соответствует аналогичным цифрам у больных 1 группы – $(3,4 \pm 0,8$ дозы эритроцитарной массы и $1,1 \pm 0,3$ л свежзамороженной плазмы, а также

5,6±0,4 доз криопреципитата). Количество рецидивных кровотечений составило 6 (13,9%), что несколько меньше, чем в 1 группе (7 больных, 15,2%). Операция понадобилась четверым из них (пять в первой). Побочных эффектов от применения препарата АМБЕН и тромбоэмболических осложнений отмечено не было. Летальность составила 9,3% (4 пациента), что несколько ниже аналогичного показателя 1 группы (10,9% или 5 больных).

Динамика лабораторных показателей у пациентов 2 группы (получавших в качестве ингибитора фибринолиза АМБЕН) приведена в нижеследующей таблице.

Динамика лабораторных показателей у больных 2 группы (АМБЕН), подгруппа язвенных гастродуоденальных кровотечений (n = 43)

Параметры	Исходные показатели	1 сутки спустя	3 суток спустя	7 суток спустя
Гемоглобин (Hb) г/л	81,9±7,4	82,9±9,0	83,8±7,0	84,3±7,4
Эритроциты x 10 ¹² /л	3,04±0,31	3,08±0,30	3,16±0,28	3,21±0,32
Гематокрит %	32,8±3,7	31,6±3,1	32,7±2,9	34,5±3,0
Лейкоциты x 10 ⁹ /л	6,1±0,5	6,8±0,6	7,6±0,6	7,9±0,7
Тромбоциты x 10 ⁹ /л	212,3±17,4	238,2±21,3	288,6±26,1	261,2±28,1
АЛТ Ед/л	31,4±3,5	38,9±4,0	49,2±4,1	46,9±4,0
АСТ Ед/л	34,2±2,9	36,9±2,9	41,2±3,9	36,8±2,9
ЩФ Ед/л	126,9±11,4	165,9±17,2	161,5±16,2	203,8±19,7
ГГТП Ед/л	37,3±2,9	34,7±3,0	32,8±3,9	40,3±4,2
Билирубин общий мкмоль/л	16,5±1,8	18,2±1,8	17,4±1,8	16,3±1,5
Билирубин прямой мкмоль/л	4,2±0,3	4,0±3,4	2,9±3,0	3,3±0,3
Билирубин непрямой мкмоль/л	13,3±1,5	15,4±1,4	14,9±1,3	14,4±1,2
Общий белок г/л	70,2±6,2	68,3±5,8	71,2±6,9	66,3±5,9
Альбумин г/л	42,0±3,6	41,5±4,0	36,9±3,4	42,1±4,0
Креатинин мкмоль/л	91,3±8,5	93,2±7,9	81,5±8,0	96,1±8,3
МНО	1,22±0,13	1,18±0,08	0,85±0,11	0,94±0,09

АЧТВ сек	31,2±2,47	37,9±3,02	36,8±2,97	32,0±3,03
Фибриноген Г/л	3,11±0,28	4,16±0,32	3,98±0,32	3,69±0,29
Д-димер нг FEU/мл	312,3±26,9	472,3±42,8	714,8±63,0	679,3±61,1
РФМК мг/100 мл	3,04±0,30	3,81±0,32	3,84±0,28	4,02±0,36
K ⁺ ммоль/л	3,98±0,29	3,67±0,33	4,11±0,22	4,21±0,28
Na ⁺ ммоль/л	135,6±12,0	139,5±10,5	141,3±11,9	138,2±12,0

Как видно из таблицы, динамика лабораторных показателей свидетельствует о выраженной гемостатической эффективности препарата АМБЕН. Так же, как и в группе больных, получавших транексам, в 1, 3 и 7 сутки отмечается некоторое превышение значений показателей Д-димера и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), что объясняется явлениями гиперфибринолиза, сопутствующими массивной кровопотере, и подтверждает необходимость обязательного включения в комплекс лечебных мероприятий у больных с острыми гастродуоденальными кровотечениями препаратов – ингибиторов фибринолиза (АМБЕН).

Таким образом, подводя итог данному разделу исследования, следует констатировать, что применение препарата АМБЕН в качестве антифибринолитического препарата, применяемого в комплексе лечебных мероприятий, даёт выраженный терапевтический эффект при кровоточащих гастродуоденальных язвах.

Лечение варикозных пищеводно-желудочных кровотечений, обусловленных портальной гипертензией, имеет существенное отличие от лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений, заключающееся в наличии у этих пациентов тяжелой фоновой патологии – цирроза печени, - и обусловленной этим печеночно-клеточной недостаточности со всеми вытекающими из этого факта последствиями, среди которых важное место отводится расстройствам системы гемостаза.

Большинство больных, включенных в исследование, имели субкомпенсированную стадию печеночной недостаточности (10 в 1 группе и 11 во 2-й). Также в обеих группах были пациенты с декомпенсированным циррозом (4 человека в 1 группе и 6 во 2-й). Средний показатель баллов, подсчитанных по критериям Child-Pugh, в 1 группе составил $8,6 \pm 0,76$, во 2-й - $9,5 \pm 0,81$ ($p > 0,05$). Риск течения заболевания в контексте предстоящего портосистемного шунтирующего вмешательства по шкале MELD для 1 группы - $13,4 \pm 1,02$, для 2-й - $14,9 \pm 1,26$. Показательным является также установленный риск течения заболевания при состоявшемся пищеводно-желудочном кровотечении, подсчитанный по предложенной нами методике (Патент Российской Федерации №2492479). У пациентов 1 группы он равен $9,46 \pm 0,82$, у больных 2 группы - $9,79 \pm 0,77$.

Всем пациентам был установлен зонд Блэкмора-Сенгстакена. Для коррекции постгеморрагической анемии пациентам этой группы требовалось в среднем $4,3 \pm 0,8$ дозы эритроцитарной массы и $1,5 \pm 0,3$ л свежезамороженной плазмы, а также $8,2 \pm 0,4$ доз криопреципитата. Процедура эндоскопического лигирования в связи с безуспешностью консервативного гемостаза была выполнена двум больным.

Летальность составила 35,7% (5 человек).

Транексам в качестве ингибитора фибринолиза применяли в максимальных дозировках, рекомендованных производителем.

Весьма информативной является динамика показателей общего и биохимического анализов крови на фоне комплекса лечебных мероприятий с включением в него ингибитора фибринолиза транексамовой кислоты.

Как видно из таблицы, динамика лабораторных показателей свидетельствует о выраженной гемостатической эффективности АМБЕНа. При этом отмечается, что на фоне проводимой гемостатической терапии АМБЕНом отмечаются сдвиги в показателях коагулограммы в направлении гиперкоагуляции. Это является фактором риска тромбоэмболических осложнений и требует тщательного наблюдения за такими пациентами.

Также, как и в группе больных, получавших транексам, в 1, 3 и 7 сутки отмечается некоторое превышение значений показателей Д-димера и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Это объясняется явлениями фибринолиза, сопутствующими массивной кровопотере, и подтверждает необходимость обязательного включения в комплекс лечебных мероприятий у больных с острыми гастродуоденальными кровотечениями препаратов – ингибиторов фибринолиза (АМБЕНа).

Таким образом, подводя итог данному разделу исследования, следует констатировать, что применение АМБЕНа в качестве антифибринолитического препарата, применяемого в комплексе лечебных мероприятий, даёт выраженный терапевтический эффект при кровоточащих гастродуоденальных язвах.

Лечение варикозных пищеводно-желудочных кровотечений, обусловленных портальной гипертензией, имеет существенное отличие от лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений, заключающееся в наличии у этих пациентов тяжелой фоновой патологии – цирроза печени, - и обусловленной этим печеночно-клеточной недостаточностью со всеми вытекающими из этого факта последствиями, среди которых важное место отводится расстройствам системы гемостаза.

Большинство больных, включенных в исследование, имели субкомпенсированную стадию печеночной недостаточности (10 в 1 группе и 11 во 2-й). Также в обеих группах были пациенты с декомпенсированным циррозом (4 человека в 1 группе и 6 во 2-й). Средний показатель баллов, подсчитанных по критериям Child-Pugh, в 1 группе составил $8,6 \pm 0,76$, во 2-й - $9,5 \pm 0,81$ ($p > 0,05$). Риск течения заболевания в контексте предстоящего портосистемного шунтирующего вмешательства по шкале MELD для 1 группы - $13,4 \pm 1,02$, для 2-й - $14,9 \pm 1,26$. Показательным является также установленный риск течения заболевания при состоявшемся пищеводно-желудочном кровотечении, подсчитанный по предложенной нами методике

(Патент Российской Федерации №2492479). У пациентов 1 группы он равен $9,46 \pm 0,82$, у больных 2 группы - $9,79 \pm 0,77$.

Всем пациентам был установлен зонд Блэкмора-Сенгстакена. Для коррекции постгеморрагической анемии пациентам этой группы требовалось в среднем $4,3 \pm 0,8$ дозы эритроцитарной массы и $1,5 \pm 0,3$ л свежезамороженной плазмы, а также $8,2 \pm 0,4$ доз криопреципитата. Процедура эндоскопического лигирования в связи с безуспешностью консервативного гемостаза была выполнена двум больным.

Летальность составила 35,7% (5 человек).

Транексам в качестве ингибитора фибринолиза применяли в максимальных дозировках, рекомендованных производителем.

**Динамика лабораторных показателей у больных 1 группы (Транексам),
подгруппа варикозных пищеводно-желудочных кровотечений
портального генеза (n = 14)**

Параметры	Исходные показатели	1 сутки спустя	3 суток спустя	7 суток спустя
Гемоглобин (Hb) г/л	$64,2 \pm 7,4$	$67,8 \pm 6,9$	$72,2 \pm 7,1$	$75,8 \pm 7,3$
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	$2,6 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,2$
Гематокрит %	$23,1 \pm 0,2$	$22,4 \pm 0,2$	$27,7 \pm 0,3$	$31,3 \pm 0,3$
Лейкоциты $\times 10^9/л$	$3,2 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,3$	$6,5 \pm 0,4$	$7,1 \pm 0,6$
Тромбоциты $\times 10^9/л$	$72,4 \pm 0,7$	$67,4 \pm 0,6$	$67,9 \pm 0,8$	$64,1 \pm 0,6$
АЛТ Ед/л	$96,8 \pm 13,6$	$128,0 \pm 15,6$	$134,8 \pm 13,7$	$129,9 \pm 14,1$
АСТ Ед/л	$71,4 \pm 9,6$	$69,3 \pm 8,2$	$73,2 \pm 9,2$	$67,9 \pm 8,1$
ЩФ Ед/л	$221,4 \pm 25,1$	$247,8 \pm 23,9$	$238,7 \pm 26,7$	$220,4 \pm 22,4$
ГГТП Ед/л	$99,3 \pm 10,6$	$110,5 \pm 12,8$	$98,6 \pm 13,7$	$114,3 \pm 11,2$
Билирубин общий мкмоль/л	$57,3 \pm 7,2$	$71,9 \pm 8,3$	$74,9 \pm 9,0$	$77,4 \pm 10,2$
Билирубин прямой мкмоль/л	$24,5 \pm 7,1$	$27,8 \pm 5,9$	$26,2 \pm 4,8$	$22,6 \pm 5,1$
Билирубин не прямой мкмоль/л	$37,2 \pm 4,7$	$48,4 \pm 6,1$	$57,2 \pm 5,8$	$60,0 \pm 6,7$

Общий белок г/л	58,8±5,9	54,9±6,1	55,2±5,3	56,1±6,2
Альбумин г/л	28,7±3,6	24,3±3,3	25,2±2,6	26,5±3,0
Креатинин мкмоль/л	103,8±11,4	126,7±12,8	134,8±15,2	129,7±11,9
МНО	1,48±0,23	1,56±0,21	1,59±0,12	1,49±0,17
АЧТВ сек	38,9±3,7	44,1±4,8	47,2±4,3	39,7±4,0
Фибриноген г/л	1,92±0,21	1,89±0,30	1,94±0,22	1,85±0,27
Д-димер нг FEU/мл	326,3±35,7	580,9±53,4	622,7±73,7	577,2±60,3
РФМК мг/100 мл	3,11±0,42	4,13±0,46	4,55±0,50	4,28±0,41
K ⁺ ммоль/л	4,19±0,67	4,29±0,42	4,68±0,51	4,52±0,53
Na ⁺ ммоль/л	138,1±13,8	134,3±15,3	131,3±12,9	137,8±12,8

При анализе таблицы, отражающей динамику основных показателей общего анализа крови, биохимического профиля и данных свертывающей системы, установлены некоторые закономерности, характерные для первой недели с момента состоявшегося варикозного пищеводно-желудочного кровотечения.

Как правило, подобные геморрагии отличаются значительным объемом кровопотери, выраженным снижением показателей красной крови, что требует переливания не только свежзамороженной плазмы, но и соответствующих объемов эритроцитарной массы и криопреципитата. У таких больных отмечается фоновая тромбоцитопения, чем объясняются расстройства клеточного компонента гемостаза.

Печеночная недостаточность, обусловленная циррозом печени, как правило, усугубляется при варикозной геморрагии, что обусловлено резким снижением портальной перфузии. Это может привести к развитию гепаторенального синдрома, который является жизнеугрожающим осложнением и зачастую приводит пациента к гибели. Отмечено нарастание активности аланинаминотрансферазы (АлТ), являющейся маркером цитолиза, а также повышение показателей щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), что свидетельствует о

прогрессировании внутрипеченочного холестаза и усугублении нарушений функции печени. Происходит снижение белковосинтетической функции органа, проявляющееся гипоальбуминемией и, что весьма существенно в контексте кровотечения, гипофибриногенемией. Ситуацию усугубляет выраженная коагулопатия, электролитный дисбаланс и нарастание содержания продуктов деградации фибрина (Д-димера и РФМК). Данная ситуация требует использования максимально высоких доз ингибитора фибринолиза транексамовой кислоты, эффективность которой в описанных выше условиях расстройств системы гемостаза снижена.

Всем пациентам 2 группы (АМБЕН) также был установлен зонд Блэкмора-Сенгстакена. Для коррекции постгеморрагической анемии потребовалось в среднем $4,4 \pm 0,6$ доз эритроцитарной массы и $1,6 \pm 0,4$ л свежезамороженной плазмы, а также $8,6 \pm 0,5$ доз криопреципитата, что сопоставимо с введением аналогичных препаратов у больных 1 группы. Процедура эндоскопического лигирования в связи с безуспешностью консервативного гемостаза была выполнена трём больным.

Летальность составила 23,5% (4 пациента), что существенно ниже аналогичного показателя 1 группы (5 больных, 35,7%).

В качестве ингибитора фибринолиза применяли АМБЕН, причем режим его дозирования подбирали индивидуально, в зависимости от риска течения заболевания, который подсчитывали по разработанной нами методике, описанной в разделе «Материал и методы».

Схемы введения и режим дозирования препарата АМБЕН в зависимости от группы риска

Группа риска	Разовая доза, мг	Кратность введения, раз/сут.	Суточная доза, мг/сут.
В	50 - 100	3	150 - 300
С	100	4	400
Д	100	5 - 6	500 – 600

Динамику показателей общего и биохимического анализов крови на фоне комплекса лечебных мероприятий с включением в него ингибитора фибринолиза препарата АМБЕН иллюстрирует приводимая ниже таблица.

Летальность составила 23,5% (4 пациента), что существенно ниже аналогичного показателя 1 группы (5 больных, 35,7%).

В качестве ингибитора фибринолиза применяли АМБЕН, причем режим его дозирования подбирали индивидуально, в зависимости от риска течения заболевания, который подсчитывали по разработанной нами методике, описанной в разделе «Материал и методы».

**Схемы введения и режим дозирования препарата АМБЕН
в зависимости от группы риска**

Группа риска	Разовая доза, мг	Кратность введения, раз/сут.	Суточная доза, мг/сут.
B	50	3-4	150 - 200
C	100	4	400
D	100	5 - 6	500 – 600

Динамика лабораторных показателей у больных 2 группы (АМБЕН), подгруппа варикозных пищеводно-желудочных кровотечений портального генеза (n = 17)

Параметры	Исходные показатели	1 сутки спустя	3 суток спустя	7 суток спустя
Гемоглобин (Hb) г/л	63,1±6,6	67,4±6,1	73,5±6,4	74,1±7,0
Эритроциты x 10 ¹² /л	2,5±0,3	2,3±0,2	2,4±0,2	2,6±0,2
Гематокрит %	23,0±0,2	23,0±0,2	26,3±0,3	30,0±0,4
Лейкоциты x 10 ⁹ /л	3,5±0,4	3,3±0,3	6,8±0,6	7,0±0,6
Тромбоциты x 10 ⁹ /л	69,9±0,8	69,0±0,6	64,7±0,7	66,0±0,7
АЛТ Ед/л	101,2±11,4	116,5±12,2	131,4±12,5	122,4±12,2
АСТ Ед/л	67,4±5,6	64,3±6,1	77,2±8,0	64,6±8,0
ЩФ Ед/л	243,1±23,7	257,3±20,9	231,6±24,3	221,0±20,7
ГГТП Ед/л	102,0±11,6	113,5±12,0	97,6±10,8	110,3±10,2

Билирубин общий мкмоль/л	54,3±6,5	73,4±8,0	72,9±7,0	75,1±9,0
Билирубин прямой мкмоль/л	20,5±4,4	23,5±5,1	28,2±4,2	20,2±3,1
Билирубин непрямой мкмоль/л	39,1±4,0	45,4±5,0	55,4±5,1	61,2±6,1
Общий белок Г/л	57,9±5,4	55,6±6,4	55,9±5,4	56,8±6,0
Альбумин Г/л	27,8±3,1	25,3±3,6	25,9±2,8	26,8±2,4
Креатинин мкмоль/л	103,7±10,4	119,2±11,3	131,8±13,0	124,3±11,0
МНО	1,46±0,17	1,53±0,16	1,52±0,16	1,55±0,17
АЧТВ сек	38,6±3,0	43,8±4,3	46,2±5,0	39,0±4,1
Фибриноген Г/л	1,95±0,19	1,88±0,25	1,98±0,23	1,85±0,25
Д-димер нг FEU/мл	343,3±35,0	562,9±45,4	611,3±67,2	577,2±60,3
РФМК мг/100 мл	3,18±0,32	4,23±0,51	4,62±0,56	4,28±0,44
K ⁺ ммоль/л	4,05±0,47	4,31±0,32	4,55±0,52	4,50±0,51
Na ⁺ ммоль/л	135,4±12,8	137,4±15,1	135,3±12,6	134,0±12,0

Динамику показателей общего и биохимического анализов крови на фоне комплекса лечебных мероприятий с включением в него ингибитора фибринолиза АМБЕНа иллюстрирует приводимая ниже таблица.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ
АМИНОМЕТИЛБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ (АМБЕН) И ЭПСИЛОН-
АМИНОКАПРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ**

В данном разделе проведено сравнительное исследование, основанное на сопоставлении результатов применения аминотетилбензойной кислоты (АМБЕН) и эпсилон-аминокапроновой кислоты (ЭАКК) при кровотечениях из верхних отделов ЖКТ. Сохраняя преимущество в вопросе распределения пациентов по клиническим группам, решено присвоить

наименование «2 группа исследования» группе пациентов, получавших препарат АМБЕН. Соответственно, больные, у которых в комплексе лечебных мероприятий применялась ЭАКК, были объединены в 3 группу клинических наблюдений.

В комплексе лечебных мероприятий с целью обеспечения эффективного гемостаза пациенты получали ингибиторы фибринолиза: больные 2-й группы - препарат аминотетилбензойной кислоты (АМБЕН), 3 группы – эpsilon-аминокапроновую кислоту. Других ингибиторов фибринолиза пациентам этих групп клинических исследований не назначали.

(2 группа клинических наблюдений) соответствовали инструкции по применению препарата. Режим назначения ЭАКК был следующий. В первые сутки, тотчас при установлении диагноза пациенты получали до 100 мл 5% раствора со скоростью 50-60 капель в минуту (на протяжении 20-30 минут). При необходимости (продолжающаяся геморрагия) каждый час еще по 1,0 грамму препарата (20 мл) в час в течение 6-8 часов или до признаков прекращения кровотечения. При продолжающемся кровотечении или его рецидиве введение препарата больным назначали каждые 4 часа. Максимальная суточная доза в ряде случаев составила разрешенные 30,0 г.

Основные клинико-диагностические показатели пациентов 2 и 3 групп исследования для наглядности объединены в нижеследующую таблицу:

Клинические параметры больных 2 группы (АМБЕН) и 3 группы (эpsilon-аминокапроновая кислота) клинических исследований

Параметры	2 группа (АМБЕН) n = 60		3 группа (ЭАКК) n = 60	
	Язвенная	Портальная	Язвенная	Портальная
Этиология	Язвенная	Портальная	Язвенная	Портальная
Количество больных	43	17	46	14
Возраст	49,8 ± 0,43		52,6 ± 0,55	
Пол (м / ж)	39 / 21		42 / 18	
Child-Pugh классы В / С	-	11 / 6	-	10 / 4

Child-Pugh, баллы	-	9,5 ± 0,81	-	9,0 ± 0,76
MELD, баллы	-	14,9±1,26	-	13,7±1,03
Модифицированная методика, баллы	-	9,79±0,77	-	9,14±0,68
Локализация язвы: желудок/двенадцати перстной кишки/сочетанная	26/16/1	-	27/18/1	-
Пропорции локализации в процентах	60,5/37,2/2,3	-	58,7/39,1/2,2	-
Тяжесть кровопотери по Горбашко А.И. средняя/тяжелая	30 (69,8%)/ 13 (30,2%)	-	35 (76,1%)/ 11 (23,9%)	-
Угроза рецидива высокая/низкая	32 (74,4%)/ 11 (25,6%)	-	30 (65,2%)/ 16/ (34,8%)	-
Эндогемостаз эффективен у:	18	-	18	-
Эндолигирование	-	3	-	2

Как видно, вторая и третья группы исследования сопоставимы по основным клинико-диагностическим показателям. Во 2 группу включены 43 пациента с язвенными гастродуоденальными кровотечениями и 17 - с варикозными пищеводно-желудочными геморрагиями, в 3 группу – соответственно, 46 и 14. В обеих группах по параметру пола преобладали мужчины - 39 (65,0%) во 2-й и 42 (70,0%) в 3-й. Средний возраст - 49,8 ± 0,43 лет во 2-й и 52,6 ± 0,55 лет - в 3-й.

Сопоставимость групп нашла воплощение и в характере геморрагии. Пропорция острых гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии к пищеводно-желудочным кровотечениям, обусловленным портальной гипертензией - 43/17 и 46/14, соответственно второй и третьей группам.

Во 2 группе больные с язвой, локализованной в желудке (26 человек, или 60,5%) количественно преобладали над пациентами с язвой 12-перстной кишки (16 или 37,2%). Аналогичная картина была и в 3-й группе: 27 (58,7%) кровоточащая язва желудка и 18 (39,1%) – 12-перстной кишки. Сочетанная

локализация язвенного процесса была равной в каждой группе (по одному больному, что соответствовало 2,3% и 2,2%). Тяжесть кровопотери по А.И. Горбашко во 2-й группе оценена у 30 пациентов (69,8%) как средняя и еще у 13 (30,2%) – как тяжелая. В 3-й группе, соответственно, у 35 (76,1%) – средняя, у 11 (23,9%) – тяжелая. Как видно, по данному параметру у пациентов 2-й группы состояние было несколько более тяжелым. У всех пациентов была отмечена эндоскопическая картина продолжающегося или состоявшегося кровотечения со стигмами, или Ia - IIb по Forrest, диаметр эрозированного сосуда не превышал в размерах 2 мм. Эндоскопические меры гемостаза были эффективными у равного количества пациентов – по 18 в каждой группе.

Сопоставление больных с варикозными пищеводно-желудочными кровотечениями, обусловленными портальной гипертензией, установило следующие факты. Прежде всего отмечено, что у включенных в исследование 17 пациентов из 2-й группы (АМБЕН) и 14 из 3-й группы (ЭАКК) повышение давления в системе воротной вены было вызвано циррозом печени. При этом выраженность хронической печеночной недостаточности расценена как субкомпенсированная (класс В по Child-Pugh) у 11 больных из второй и 10 из третьей, а декомпенсированная (класс С по Child-Pugh) – у шести из 2-й и четверых – из 3-й групп. Средний балл по Child-Pugh во 2-й группе составил $9,5 \pm 0,81$, а в 3-й - $9,0 \pm 0,76$. Еще более тонкий прогностический инструмент, которым является шкала MELD, позволил установить степень риска состояния больных, имевших жизнеугрожающее осложнение в виде варикозной геморрагии, $14,9 \pm 1,26$ баллов во второй группе и $13,7 \pm 1,03$ в третьей. Несмотря на статистическую недостоверность разницы данной пары показателей ($p > 0,05$), очевидным является более высокий показатель у пациентов 2-й группы, что свидетельствует об их более тяжелом состоянии и худшем прогнозе исхода заболевания. Аналогичный вывод позволяет сделать сопоставление пациентов анализируемых клинических групп по критерию прогноза течения

заболевания, подсчитанного по разработанной в нашей клинике методике (Патент РФ №2492479): $9,79 \pm 0,77$ и $9,14 \pm 0,68$, соответственно группам.

Пациенты с геморрагиями язвенного генеза из 2-й и 3-й групп клинических исследований получали стандартизированную (в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по лечению острых гастродуоденальных кровотечений) терапию, которая включала проведение следующих мероприятий:

- восстановление ОЦК внутривенной инфузией свежемороженой плазмы, коллоидных и кристаллоидных растворов;
- переливание эритроцитарной массы по показаниям;
- оксигенотерапия по показаниям;
- введение ингибиторов протонной помпы в дозировке 80-160 мг в сутки;
- введение селективных вазоконстрикторов из групп синтетических аналогов вазопрессина (терлипрессин) или соматостатина (октреотид).

Эндоскопический гемостаз, предпринятый в экстренном порядке, оказался эффективным во всех случаях – по 18 больных в каждой группе. В качестве методики эндогемостаза использовалась комбинация инъекционного введения 0,001% раствора адреналина в количестве от 3 до 15 мл, затем применялась аргон-плазменная коагуляция в импульсной режиме «sprey».

Методика прогнозирования рецидива язвенного кровотечения осуществлялась по абсолютным и относительным критериям. Абсолютные – большая каллёзная язва, при локализации в желудке более 3 см, при локализации в двенадцатиперстной кишке – более 2 см, гемоглобин при поступлении менее 50 г/л. Относительные – оценивались по балльным критериям, разработанным И.И. Затевахиным и соавт. (2005) и приведенным на стр. 16 настоящего Отчета. Рецидив геморрагии считается

прогнозируемым, если сумма интегральных показателей составляет цифру 2 или 3 балла.

Эндоскопический контроль проводили как после эндогемостаза, так и для контроля эффективности остановки кровотечения комплексом медикаментозных мероприятий, осуществляя его через 12 и 24 часа. Показанием к хирургическому лечению являлись:

- отсутствие эффекта от эндоскопического гемостаза;
- рецидив кровотечения.

Теперь более подробно проанализируем результаты применения препаратов АМБЕН и ЭАКК во второй и третьей группах исследования селективно, по подгруппам язвенных гастродуоденальных кровотечений и варикозных пищевода-желудочных портального генеза.

У большинства пациентов 2 группы (применение в качестве ингибитора фибринолиза препарата АМБЕН), подгруппы язвенных гастродуоденальных кровотечений, при проведении контроля эндоскопической картины была установлена положительная динамика: отсутствие крови в просвете желудка и двенадцатиперстной кишки и изменение выявленных при ФЭГДС признаков геморрагии с F I a/b и F II a/b до F II c и F III. Эндоскопический гемостаз был выполнен у 18 больных (41,9%).

Больным данной группы проводилась трансфузионная терапия, направленная на восстановление ОЦК при кровопотере, обусловленной гастродуоденальным кровотечением (систолическое АД не ниже 80 мм рт. ст., уровень ЦВД не более 12 см вод. ст., динамика диуреза не менее 40 мл/час и насыщение гемоглобина капиллярной крови кислородом не ниже 95%). Для коррекции постгеморрагической анемии пациентам этой группы требовалось в среднем $3,5 \pm 0,6$ дозы эритроцитарной массы и $1,2 \pm 0,4$ л свежезамороженной плазмы, а также $5,3 \pm 0,6$ доз криопреципитата. Количество рецидивных кровотечений составило 6 (13,9%). Операция

понадобилась четверым из них. Побочных эффектов от применения препарата АМБЕН и тромбоэмболических осложнений отмечено не было.

Летальность составила 9,3% (4 пациента).

Динамика лабораторных показателей у пациентов 2 группы (получавших в качестве ингибитора фибринолиза АМБЕН) приведена в нижеследующей таблице.

Динамика лабораторных показателей у больных 2 группы (АМБЕН), подгруппа язвенных гастродуоденальных кровотечений (n = 43)

Параметры	Исходные показатели	1 сутки спустя	3 суток спустя	7 суток спустя
Гемоглобин (Hb) г/л	81,9±7,4	82,9±9,0	83,8±7,0	84,3±7,4
Эритроциты x 10 ¹² /л	3,04±0,31	3,08±0,30	3,16±0,28	3,21±0,32
Гематокрит %	32,8±3,7	31,6±3,1	32,7±2,9	34,5±3,0
Лейкоциты x 10 ⁹ /л	6,1±0,5	6,8±0,6	7,6±0,6	7,9±0,7
Тромбоциты x 10 ⁹ /л	212,3±17,4	238,2±21,3	288,6±26,1	261,2±28,1
АЛТ Ед/л	31,4±3,5	38,9±4,0	49,2±4,1	46,9±4,0
АСТ Ед/л	34,2±2,9	36,9±2,9	41,2±3,9	36,8±2,9
ЩФ Ед/л	126,9±11,4	165,9±17,2	161,5±16,2	203,8±19,7
ГГТП Ед/л	37,3±2,9	34,7±3,0	32,8±3,9	40,3±4,2
Билирубин общий мкмоль/л	16,5±1,8	18,2±1,8	17,4±1,8	16,3±1,5
Билирубин прямой мкмоль/л	4,2±0,3	4,0±0,4	2,9±0,3	3,3±0,3
Билирубин непрямой мкмоль/л	13,3±1,5	15,4±1,4	14,9±1,3	14,4±1,2
Общий белок г/л	70,2±6,2	68,3±5,8	71,2±6,9	66,3±5,9
Альбумин г/л	42,0±3,6	41,5±4,0	36,9±3,4	42,1±4,0
Креатинин мкмоль/л	91,3±8,5	93,2±7,9	81,5±8,0	96,1±8,3
МНО	1,22±0,13	1,18±0,08	0,85±0,11	0,94±0,09
АЧТВ сек.	31,2±2,47	37,9±3,02	36,8±2,97	32,0±3,03
Фибриноген г/л	3,11±0,28	4,16±0,32	3,98±0,32	3,69±0,29

Д-димер нг FEU/мл	312,3±26,9	472,3±42,8	714,8±63,0	679,3±61,1
РФМК мг/100 мл	3,04±0,30	3,81±0,32	3,84±0,28	4,02±0,36
K ⁺ ммоль/л	3,98±0,29	3,67±0,33	4,11±0,22	4,21±0,28
Na ⁺ ммоль/л	135,6±12,0	139,5±10,5	141,3±11,9	138,2±12,0

Как видно из таблицы, динамика лабораторных показателей свидетельствует о выраженной гемостатической эффективности препарата АМБЕН. Также отмечено, что на фоне проводимой гемостатической терапии препаратом АМБЕН выявляется тенденция к умеренной гиперкоагуляции на 7 сутки терапии. Это является фактором риска тромбоэмболических осложнений и требует тщательного наблюдения за такими пациентами. Установлено некоторое превышение значений показателей Д-димера и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), что объясняется явлениями гиперфибринолиза, сопутствующими массивной кровопотерей. Это требует обязательного включения в комплекс лечебных мероприятий у больных с острыми гастродуоденальными кровотечениями препаратов – ингибиторов фибринолиза (АМБЕН).

У пациентов 3 группы (применение в качестве ингибитора фибринолиза ЭАКК), подгруппы язвенных гастродуоденальных кровотечений, также проводился контроль эндоскопической картины. Аналогично больным 2-й группы, у значительной части из них было установлено достижение гемостаза, проявившееся отсутствием крови в просвете желудка и двенадцатиперстной кишки и изменение выявленных при ФЭГДС признаков геморрагии с F I а/в и F II а/в до F II с и F III. Эндоскопический гемостаз был выполнен у 18 больных (39,1%).

Больным данной группы также проводилась трансфузионная терапия, направленная на восстановление ОЦК при кровопотере, обусловленной гастродуоденальным кровотечением (систолическое АД не ниже 80 мм рт. ст., уровень ЦВД не более 12 см вод. ст., динамика диуреза не менее 40 мл/час и насыщение гемоглобина капиллярной крови кислородом не ниже

95%). Для коррекции постгеморрагической анемии пациентам этой группы требовалось в среднем $3,9 \pm 0,5$ дозы эритроцитарной массы и $1,4 \pm 0,3$ л свежезамороженной плазмы, а также $7,1 \pm 0,8$ доз криопреципитата. Количество рецидивных кровотечений составило 8 (17,4%). Операция понадобилась шестерым из них. Тромбоэмболических осложнений отмечено не было.

Летальность составила 13,0% (6 больных).

Динамика лабораторных показателей у пациентов 3 группы (получавших в качестве ингибитора фибринолиза ЭАКК) приведена в нижеследующей таблице.

Динамика лабораторных показателей у больных 3 группы (ЭАКК), подгруппа язвенных гастродуоденальных кровотечений (n = 46)

Параметры	Исходные показатели	1 сутки спустя	3 суток спустя	7 суток спустя
Гемоглобин (Hb) г/л	$83,4 \pm 7,9$	$82,6 \pm 7,4$	$81,8 \pm 7,1$	$83,0 \pm 6,9$
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	$3,38 \pm 0,36$	$3,01 \pm 0,30$	$3,16 \pm 0,28$	$3,21 \pm 0,32$
Гематокрит %	$32,8 \pm 3,7$	$31,6 \pm 2,8$	$31,0 \pm 3,3$	$32,6 \pm 3,2$
Лейкоциты $\times 10^9/л$	$5,4 \pm 0,6$	$8,1 \pm 0,7$	$7,9 \pm 0,7$	$8,2 \pm 0,7$
Тромбоциты $\times 10^9/л$	$235,8 \pm 27,6$	$220,2 \pm 22,0$	$238,1 \pm 24,9$	$231,2 \pm 25,6$
АЛТ Ед/л	$30,1 \pm 3,2$	$42,6 \pm 4,5$	$44,2 \pm 4,0$	$41,9 \pm 4,6$
АСТ Ед/л	$38,3 \pm 3,1$	$36,0 \pm 2,5$	$33,2 \pm 3,0$	$33,9 \pm 2,7$
ЩФ Ед/л	$96,8 \pm 10,5$	$145,8 \pm 13,1$	$131,8 \pm 14,8$	$183,6 \pm 15,7$
ГГТП Ед/л	$42,3 \pm 2,9$	$41,8 \pm 4,0$	$45,4 \pm 3,5$	$43,3 \pm 4,0$
Билирубин общий мкмоль/л	$18,5 \pm 1,5$	$19,2 \pm 1,8$	$17,6 \pm 1,6$	$17,9 \pm 1,9$
Билирубин прямой мкмоль/л	$5,1 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,5$
Билирубин непрямой мкмоль/л	$14,7 \pm 1,3$	$13,9 \pm 1,4$	$13,3 \pm 1,3$	$12,9 \pm 1,3$
Общий белок г/л	$69,4 \pm 6,0$	$68,3 \pm 5,4$	$70,1 \pm 6,5$	$63,2 \pm 5,5$
Альбумин г/л	$40,6 \pm 3,8$	$40,5 \pm 4,4$	$38,4 \pm 3,5$	$40,2 \pm 4,0$

Креатинин мкмоль/л	85,3±8,0	88,6±7,5	81,5±7,4	86,1±8,8
МНО	1,25±0,12	1,19±0,10	1,02±0,10	0,84±0,09
АЧТВ сек.	31,2±2,47	27,0±3,11	23,6±2,04	23,8±3,00
Фибриноген г/л	3,13±0,31	4,48±0,42	4,68±0,61	4,29±0,37
Д-димер нг FEU/мл	227,3±31,2	489,3±48,4	684,9±60,9	693,3±67,8
РФМК мг/100 мл	3,14±0,33	3,99±0,39	3,94±0,40	4,12±0,42
K ⁺ ммоль/л	3,56±0,33	3,56±0,36	4,22±0,28	4,80±0,38
Na ⁺ ммоль/л	140,6±13,9	136,5±11,5	138,7±13,0	135,2±11,0

Таким образом, подводя итог данному разделу исследования, следует констатировать, что препарат АМБЕН, применяемый в комплексе гемостатических мероприятий, даёт более выраженный эффект по сравнению с эпсилон-аминокапроновой кислотой при кровоточащих гастродуоденальных язвах, а также отличается менее выраженными побочными эффектами. Для того, чтобы добиться приемлемого гемостатического эффекта, требуется большее количество действующего вещества (аминокапроновой кислоты), что реализуется более грубыми сдвигами в системе гемостаза, в особенности на 3 и 7 сутки (Д-димер, РФМК, фибриноген).

Летальность в подгруппе язвенных гастродуоденальных кровотечений у больных 2-й группы составила 9,3% (4 пациента), у пациентов 3-й группы – 13,0% (6 больных).

Пациентам с варикозными пищеводно-желудочными кровотечениями, обусловленными портальной гипертензией, лечение проводилось согласно Национальным клиническим рекомендациям по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка [Шерцингер А.Г. и соавт., 2013]. Всем больным (17-ти из второй групп и 14-ти из третьей) при поступлении устанавливали зонд Блэкмора-Сенгстакена. Зонд устанавливали по общепринятым правилам, соблюдая правило не держать его в раздутом

состоянии более 12-18 часов во избежание пролежней в нижней трети пищевода. Тотчас при размещении пациента в ПИТ начинали проведение комплекса лечебных мероприятий, включавшего:

- внутривенное болюсное введение селективных вазоконстрикторов в виде 1000-2000 мкг терлипессина и далее через каждые 4-6 часов по 1000 мкг в течение 3-4 суток; либо октреотида внутривенно на инфузомате в дозировке до 1200 мкг в сутки на протяжении 4-6 суток;
- восполнение плазмо- и кровопотери внутривенной инфузией свежезамороженной плазмы, коллоидных и кристаллоидных растворов;
- переливание эритроцитарной массы по показаниям (уровень гемоглобина ниже 80 Г/л и гематокрита менее 24%);
- введение ингибиторов протонной помпы внутривенно от 80 до 160 мг/сутки.

В ряде случаев по экстренным показаниям было осуществлено эндоскопическое лигирование (ЭЛ) кровоточащих пищеводных вариксов (двум больным во 2-й группе и стольким же - в третьей).

Всем пациентам 2 группы (АМБЕН) прежде всего устанавливали зонд Блэкмора-Сенгстакена. Для коррекции постгеморрагической анемии потребовалось в среднем $4,4 \pm 0,6$ доз эритроцитарной массы и $1,6 \pm 0,4$ л свежезамороженной плазмы, а также $8,6 \pm 0,5$ доз криопреципитата. Процедура эндоскопического лигирования в связи с безуспешностью консервативного гемостаза была выполнена трём больным.

Режим дозирования препарата АМБЕН подбирали индивидуально, в зависимости от риска течения заболевания, который подсчитывали по разработанной нами методике, описанной в разделе «Материал и методы».

**Схемы введения и режим дозирования препарата АМБЕН
в зависимости от группы риска**

Группа риска	Разовая доза, мг	Кратность введения,	Суточная доза, мг/сут.
--------------	------------------	---------------------	------------------------

		раз/сут.	
B	50-100	3	150 - 300
C	100	4	400
D	100	5 - 6	500 – 600

Динамику показателей общего и биохимического анализов крови на фоне комплекса лечебных мероприятий с включением в него ингибитора фибринолиза препарата АМБЕН иллюстрирует приводимая ниже таблица.

Динамика лабораторных показателей у больных 2 группы (АМБЕН), подгруппа варикозных пищеводно-желудочных кровотечений портального генеза (n = 17)

Параметры	Исходные показатели	1 сутки спустя	3 суток спустя	7 суток спустя
Гемоглобин (Hb) г/л	63,1±6,6	67,4±6,1	73,5±6,4	74,1±7,0
Эритроциты x 10 ¹² /л	2,5±0,3	2,3±0,2	2,4±0,2	2,6±0,2
Гематокрит %	23,0±0,2	23,0±0,2	26,3±0,3	30,0±0,4
Лейкоциты x 10 ⁹ /л	3,5±0,4	3,3±0,3	6,8±0,6	7,0±0,6
Тромбоциты x 10 ⁹ /л	69,9±0,8	69,0±0,6	64,7±0,7	66,0±0,7
АЛТ Ед/л	101,2±11,4	116,5±12,2	131,4±12,5	122,4±12,2
АСТ Ед/л	67,4±5,6	64,3±6,1	77,2±8,0	64,6±8,0
ЩФ Ед/л	243,1±23,7	257,3±20,9	231,6±24,3	221,0±20,7
ГГТП Ед/л	102,0±11,6	113,5±12,0	97,6±10,8	110,3±10,2
Билирубин общий мкмоль/л	54,3±6,5	73,4±8,0	72,9±7,0	75,1±9,0
Билирубин прямой мкмоль/л	20,5±4,4	23,5±5,1	28,2±4,2	20,2±3,1
Билирубин непрямой мкмоль/л	39,1±4,0	45,4±5,0	55,4±5,1	61,2±6,1
Общий белок г/л	57,9±5,4	55,6±6,4	55,9±5,4	56,8±6,0
Альбумин г/л	27,8±3,1	25,3±3,6	25,9±2,8	26,8±2,4
Креатинин мкмоль/л	103,7±10,4	119,2±11,3	131,8±13,0	124,3±11,0

МНО	1,46±0,17	1,53±0,16	1,52±0,16	1,55±0,17
АЧТВ сек	38,6±3,0	43,8±4,3	46,2±5,0	39,0±4,1
Фибриноген г/л	1,95±0,19	1,88±0,25	1,98±0,23	1,85±0,25
Д-димер нг FEU/мл	343,3±35,0	562,9±45,4	611,3±67,2	577,2±60,3
РФМК мг/100 мл	3,18±0,32	4,23±0,51	4,62±0,56	4,28±0,44
K ⁺ ммоль/л	4,05±0,47	4,31±0,32	4,55±0,52	4,50±0,51
Na ⁺ ммоль/л	135,4±12,8	137,4±15,1	135,3±12,6	134,0±12,0

Даже в случаях достижения успешного гемостаза, течение заболевания в период 1-7 суток у больных, перенесших варикозное пищеводно-желудочное кровотечение, отличается медленным восстановлением основных показателей общего и биохимического анализов крови. И это при условии проведения комплексной интенсивной терапии, включающей в том числе гепатопротекторы. Данный факт обусловлен тем, что массивная варикозная геморрагия усугубляет печеночную недостаточность, и без того имеющую место у больных циррозом печени. Отмечено медленное восстановление показателей красной крови, несмотря на восполнение кровопотери, ухудшение в динамике печеночных проб (АлТ, билирубин), а также маркеров холестаза (ЩФ, ГГТП). Следует отметить, что продукты биохимической деградации фибрина (Д-димер и РФМК) имеют тенденцию к нормализации лишь к 7-м суткам проведения терапии. Перечисленные факторы объясняют трудности в лечении больных с данным жизнеугрожающим состоянием, усугубление печеночной недостаточности и гепаторенального синдрома.

Тем не менее, АМБЕН является препаратом, который весьма эффективен благодаря выраженной антифибринолитической активности, проявляющейся наиболее адекватно при условии индивидуального подбора дозировки, базирующейся на таких факторах, как: интенсивность геморрагии, выраженность кровопотери, количественные значения факторов

риска геморрагии, подсчитанные по шкале MELD и разработанной авторами методике (приведена в разделе «Материал и методы»).

Летальность в этой группе больных составила 23,5% (4 пациента).

Всем пациентам 3 группы (получавших ЭАКК) тотчас при установлении диагноза варикозного пищевода-желудочного кровотечения также устанавливали зонд Блэкмора-Сенгстакена. Для коррекции постгеморрагической анемии больным этой группы требовалось в среднем $5,8 \pm 0,8$ доз эритроцитарной массы и $1,7 \pm 0,3$ л свежзамороженной плазмы, а также $9,1 \pm 0,8$ доз криопреципитата, что сопоставимо с введением аналогичных препаратов у больных 2 группы. Процедура эндоскопического лигирования в связи с безуспешностью консервативного гемостаза была выполнена двум больным.

Весьма показательной следует считать динамику параметров общего и биохимического анализов крови на фоне комплекса лечебных мероприятий с включением в него ингибитора фибринолиза ЭАКК, которую наглядно иллюстрирует приводимая ниже таблица.

Динамика лабораторных показателей у больных 3 группы (ЭАКК), подгруппа варикозных пищевода-желудочных кровотечений портального генеза (n = 14)

Параметры	Исходные показатели	1 сутки спустя	3 суток спустя	7 суток спустя
Гемоглобин (Hb) г/л	64,3±6,4	63,1±6,0	67,2±6,1	67,8±7,2
Эритроциты x 10 ¹² /л	2,7±0,3	2,3±0,3	2,3±0,3	2,6±0,3
Гематокрит %	23,7±0,2	22,3±0,3	23,9±0,3	25,0±0,4
Лейкоциты x 10 ⁹ /л	3,1±0,4	3,1±0,3	4,6±0,5	6,1±0,6
Тромбоциты x 10 ⁹ /л	73,4±0,8	68,0±0,6	69,7±0,8	75,0±0,7
АЛТ Ед/л	95,5±9,4	108,5±10,1	120,5±10,2	135,4±12,6
АСТ Ед/л	58,4±5,2	63,3±6,0	69,5±7,0	67,6±6,3

ЩФ Ед/л	173,9±18,7	187,8±17,9	251,6±34,0	241,5±20,9
ГГТП Ед/л	101,0±10,6	133,5±12,8	107,6±12,8	114,6±10,5
Билирубин общий мкмоль/л	49,9±6,0	68,4±6,6	81,9±8,3	79,6±8,2
Билирубин прямой мкмоль/л	18,8±2,4	25,5±3,2	25,2±3,1	23,4±3,0
Билирубин непрямой мкмоль/л	43,1±4,0	49,4±4,8	59,4±6,8	56,2±6,0
Общий белок г/л	57,5±5,2	52,6±4,4	53,9±5,2	56,0±6,0
Альбумин г/л	29,4±3,0	23,9±2,9	24,4±2,2	24,8±3,4
Креатинин мкмоль/л	100,3±9,4	127,8±12,3	139,6±12,0	134,3±13,1
МНО	1,41±0,14	1,63±0,11	1,57±0,10	1,45±0,17
АЧТВ сек.	35,6±3,3	38,8±3,3	44,2±4,3	45,1±4,2
Фибриноген г/л	1,98±0,19	1,81±0,22	1,86±0,18	1,82±0,21
Д-димер нг FEU/мл	337,3±35,8	642,8±58,4	651,3±61,2	617,2±54,3
РФМК мг/100 мл	3,23±0,28	4,51±0,50	4,89±0,46	4,38±0,34
K ⁺ ммоль/л	4,05±0,47	4,31±0,32	4,55±0,52	4,50±0,51
Na ⁺ ммоль/л	135,4±12,8	137,4±15,1	135,3±12,6	134,0±12,0

Следует заметить, что гемостатическая активность ЭАКК при варикозных пищеводно-желудочных кровотечениях существенно уступает препарату АМБЕН, что проявилось, в частности, в худшей динамике показателей красной крови, биохимического профиля и, в особенности, данных коагулограммы (фибриноген, МНО, АЧТВ) и динамике значений продуктов деградации фибрина, не имевших тенденции к нормализации даже к 7 суткам наблюдения. Антифибринолитическая активность ЭАКК уступает аналогичному параметру препарата АМБЕН. Жизнеугрожающая геморрагия требует использования высоких дозировок, которые могут стать причиной тромбоэмболических осложнений, которые развились на 5 и 6 сутки терапии у двух пациентов и стали причиной летальных исходов. Общая же летальность в 3-й группе составила 35,7% (5 больных).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на доказательной клинической базе (180 пациентов с острыми и состоявшимися в недавнем анамнезе кровотечениями из верхних отделов ЖКТ, разделенных на три группы исследований, сопоставимых по основным клиничко-диагностическим параметрам), доказана эффективность и безопасность включения в комплекс мероприятий по достижению устойчивого гемостаза препарата аминотетилбензойной кислоты (АМБЕН), уточнены оптимальные режимы назначения и дозирования в зависимости от характера геморрагии, ее выраженности, а также динамики показателей общего и биохимического анализов крови и показателей системы гемостаза.

Препарат аминотетилбензойной кислоты АМБЕН, эффективно ингибируя фибринолиз, является средством обеспечения гемостаза при использовании его в комплексе стандартизированных лечебных мероприятий, описанных в клинических рекомендациях по лечению острых эрозивно-язвенных гастродуоденальных кровотечений, а также варикозных гипертензией.

Следует заметить, что варикозные пищеводно-желудочные геморрагии, вызванные портальной гипертензией цирротического генеза, имеют существенное патогенетическое отличие и особенности клинического течения данного осложнения, обусловленные тяжелой фоновой патологией – циррозом печени. Такое кровотечение зачастую приводит к значительному ухудшению состояния даже в случаях успешного гемостаза и вовремя компенсированной кровопотери. При варикозной геморрагии циркуляторная дисфункция усугубляется (пусть даже кратковременно) и у пациента повышается склонность к развитию полиорганного поражения, а также снижается сосудистая реактивность на применение препаратов-вазопрессоров. Одним из ранних синдромов, развивающихся в ответ на

расстройства гемодинамики, становится гепаторенальный синдром – тяжелое функциональное расстройство почечной функции, развивающееся у больных с циррозом и асцитом, являющееся вторичным по отношению к вышеописанным гемодинамическим проблемам и заключающееся в экстремальной почечной вазоконстрикции.

Учитывая вышеизложенное, целесообразно подчеркнуть, что общепринятые системы оценки тяжести состояния пациента и прогнозирования исходов заболевания (Чайлд-Пью, MELD, APACHE II) отнюдь не теряют актуальности и сохраняют свое ключевое значение. Предлагаемая же прогностическая модель является клинически адаптированным уточняющим инструментом, позволяющим применительно к конкретному клиническому случаю использовать оптимальную дозировку и кратность введения препарата АМБЕН. В зависимости от группы риска летального исхода целесообразно использовать гибкие схемы антифибринолитической терапии препаратом АМБЕН, которые, в зависимости от категории группы риска, представлены в таблице:

Схемы введения и режим дозирования препарата АМБЕН
в зависимости от группы риска

Группа риска	Разовая доза, мг	Кратность введения, раз/сут.	Суточная доза, мг/сут.
В	50	3-4	150 - 200
С	100	4	400
Д	100	5 – 6	500 – 600

Сравнительный анализ эффективности и нежелательных явлений при использовании различных представителей ингибиторов фибринолиза - препарата аминотетилбензойной кислоты (АМБЕН) с препаратами транексамовой и аминокапроновой кислоты, - позволил установить следующее. АМБЕН является более эффективным в сравнении с препаратами

эпсилон-аминокапроновой кислоты. Он обеспечивает устойчивый гемостатический эффект в меньшей дозировке и в более ранние сроки. Это позволяет отдать предпочтение препарату АМБЕН в сравнении с эпсилон-аминокапроновой кислотой на всех этапах терапии острых язвенных гастродуоденальных кровотечений, а также пищеводно-желудочных кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, обусловленных портальной гипертензией, особенно, когда последняя вызвана циррозом печени, для которого характерны существенные патологические сдвиги в системе гемостаза и препараты из фармгруппы ингибиторов фибринолиза обладают ожидаемо высокой эффективностью.

При сравнении с результатами применения препарата транексамовой кислоты установлено, что АМБЕН в силу своих фармакокинетических особенностей начинает оказывать гемостатическое действие раньше, при этом большая активность действующего вещества (по клиническому эффекту разовая доза Амбен, которая составляет 50 мг, является эквивалентной разовой дозе транексамовой кислоты в 250 мг) позволяет снизить риск тромбоэмболических осложнений за счет уменьшения вводимой суммарной дозы. эффективности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багненко С.Ф., Вербицкий В.Г. Антифибринолитическая терапия в комплексном лечении массивных язвенных желудочно-кишечных кровотечений // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. - №4. – С.42-47.
2. Багненко С.Ф., Мусинов И.М., Курыгин А.А., Сненченко Г.И. Рецидивные язвенные желудочно-кишечные кровотечения. СПб.: Невский диалект; М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2009. – 256 с.
3. Бебуришвили А.Г., Мандриков В.В., Акинчиц А.Н. Методы эндоскопического гемостаза при язвенных гастродуоденальных

- кровотечениях // Тезисы докл. 9-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М., 2005. – С.33-35.
4. Белобородов В.А., Антонов В.Н., Павлов Л.Ю., Генич Е.В. Прогноз рецидива кровотечения и его профилактика при хронических гастродуоденальных язвах // Сибирский медицинский журнал. – 2010. - №8. – С.5-13.
 5. Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б., Шипова Е.А. острые гастродуоденальных кровотечения в сердечно-сосудистой хирургии. Б., 2004. – 186 с.
 6. Борисов, А.Е. Цирроз печени и портальная гипертензия / А.Е. Борисов, В.А. Кащенко. – СПб., 2009. – 112 с.
 7. Быков А.В., Орешкин А.Ю., Захарова Е.О., Николаев А.Ю. Программный эндоскопический гемостаз как метод окончательной остановки язвенных гастродуоденальных кровотечений // Вестник ВолГМУ. – 2014. – Том 50, выпуск 2. – С.136-139.
 8. Вербицкий В.Г., Багненко С.Ф., Курыгин А.А. Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение). – СПб.: Политехника, 2004. – 242 с.
 9. Восканян С.Э., Тимашков Д.А., Снигур П.В., Восканян Ю.В. Эффективность пантопразола в профилактике острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта и острого панкреатита после обширных внутрибрюшных операций // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т.18, №18. – С.1135-1140.
 10. Гельфанд Б.Р., Мартынов А.Н., Гурьянов В.А., Шипилова О.С. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях // Хирургия Consilium medicum. – 2003. – прил.2. – С.16-20.
 11. Горбашко А.И. Диагностика и лечение кровопотери. Л., Медицина. – 1982. – 224 с.

12. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Проблема выбора метода лечения при острых гастродуоденальных кровотечениях // Хирургия. – 2007. – №3. – С.7-10.
13. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Гастродуоденальных кровотечения язвенной этиологии. Патогенез, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 384 с.
14. Ерамишанцев А.К. Эволюция хирургического лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка / А.К. Ерамишанцев // 50 лекций по хирургии: под редакцией В.С. Савельева. – М.: «Триада-Х». – 2004. – С. 490–501.
15. Ерамишанцев А.К. Развитие проблемы хирургического лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – Т.12, №2. – С.8-15.
16. Ермолов А.С., Пинчук Т.П., Тетерин Ю.С. Выбор метода гемостаза при желудочно-кишечном кровотечении // Эндоскопическая хирургия. – 2012. - №3. – С.3-9.
17. Ермолов А.С., Сордин Д.Г., Волков Д.Г. Лечение гастродуоденальных кровотечений с применением адреналина // Материалы десятой Российской гастроэнтерологической недели. – М., 2004. – С.144-146.
18. Жигалова С.Б. Варикозное расширение вен желудка у больных портальной гипертензией: диагностика и лечение / С.Б. Жигалова, А.Б. Мелкумов, В.Г. Манукьян, А.Г. Шерцингер // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т.15, №3. – 84-94.
19. Затевахин И.И., Щеголев А.А., Титков Б.Е. Новые технологии в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений. – М.: Медицина, 2001. – 166 с.
20. Ивашкин, В.Т. Гастроэнтерология: Клинические рекомендации. 2–изд., испр. и доп. / В.Т. Ивашкин. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. – 208 с.
21. Кащенко В.А., Распереза Д.В., Щербаков П.Ю., Калинин Е.Ю., Сенько В.В. Кровотечения портального генеза: прошлое и настоящее (обзор

- литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Сер.11, Вып.1. – С.90-96.
22. Киценко Е.А., Анисимов А.Ю., Андреев А.И. Современное состояние проблемы кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т.7, вып.5. – С.89-98.
23. Клинические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка (проект) / Анисимов А.Ю., Верткин А.Л., Девятов А.В., Дзидзава И.И., Ивашкин В.Т., Киценко Е.А., Котив Б.Н., Маевская М.В., Назыров Ф.Г., Огурцов П.П., Павлов Ч.С., Прудков М.И., Хоронько Ю.В., Чжао А.В., Шерцингер А.Г. – М., 2013. 34 с.
24. Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Алентьев С.А. Портокавальное шунтирование в лечении больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т.13, Т4. – С.76-85.
25. Луцевич Э.В., Белов И.Н., Праздников Э.Н. Диагностика и лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений / Под ред. В.С.Савельева. – М., Медиа Медика, 2003. – С.258-261.
26. Минов А.Ф., Дзядзько А.М., Руммо О.О. Нарушения гемостаза при заболеваниях печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т.10, №.2. – С.82-86.
27. Назыров, Ф.Г. Хирургия осложнений портальной гипертензии у больных циррозом печени / Ф.Г. Назыров, Х.А. Акилов, А.В. Девятов. – М., 2002.– 123 с.
28. Окунев А.Ю., Эргашев О.Н., Виноградов Ю.М. Патогенетическое обоснование путей профилактики и лечения кровотечений из острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных (обзор литературы) // Фундаментальные исследования. – 2012. - №7-2. – С.449-456.

29. Панцырев Ю.М., Шаповальянц С.Г., Федоров Е.Д. Эндоскопический гемостаз с использованием аргоно-плазменной коагуляции при острых желудочно-кишечных кровотечениях язвенной этиологии // Тезисы докл. 9-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М., 2005. – С.250-252.
30. Пизова Н.В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы. М., ИМА_Пресс. – 2013 – 248 с.
31. Прудков М.И., Нишневич Е.В., Карамацких А.Ю., Деревянко Е.В. Эндоскопический гемостаз и мониторинг в комплексной терапии язвенных гастродуоденальных кровотечений // Эндоскопическая хирургия. – 2003. - №4. – С 120-122.
32. Тимербулатов М.В., Сагитов Р.Б., Тимербулатов Ш.В. Прогнозирование острых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Вестник эспериментальной и клинической хирургии. – 2011. - №2. – С.259-263.
33. Шерцингер А.Г., Чжао А.В., Ивашкин В.Т. и соавт. Лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т.18, №3. – С.110-130.
34. Щеголев А.А., Аль-Сабунчи О.М., Валетов С.А. Синтетические аналоги соматостатина в лечении кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода // Здоровье и образование в XXI веке. – 2008. – Т.10, №4. – С.690-691.
35. Щеголев А.А., Аль Сабунчи О.А., Валетов С.А., Павлычев А.В., Ключева Е.А. Возможности медикаментозного гемостаза при язвенных гастродуоденальных кровотечениях: состояние проблемы и реальные перспективы // РЖГГК. – 2013. – Т.23, №3. – С.24-27.
36. Шиповский В.Н., Хуан Ч., Монахов Д.В. Синдром портальной гипертензии: история, настоящее и будущее // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2010. – №2. – С. 4–13.

37. Adamsen S., Bendix J., Kallehave F. Clinical practice and evidence in endoscopic treatment of bleeding peptic gastroduodenal ulcer // *Scand J Gastroenterol.*- 2007. – Vol.42, N.3. – P.318-323.
38. 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. Vol.152. – P.101–113.
39. Barkun A., Sabbah S., Enns R., Armstrong D., Gregor J., Fedorak R., Rahme E., Toubouti Y., Martel M., Chiba N., Fallone C.A. RUGBE Investigators The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. // *Am J Gastroenterol.* – 2004. – Vol.99. – P.1238–1246.
40. British Society of Gastroenterology . UK Comparative Audit of Upper Gastrointestinal Bleeding and the use of Blood. 2007.
41. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy V, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology.* 2004;40:652–659.
42. Child C.G. Surgery and portal hypertension / C.G. Child, Y.G. Turcotte // *Liver and Portal Hypertension.* Philadelphia: W.B. Saunders. – 1964. – Vol.1. – P. 45–48.
43. D’Amico G., De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators // *Hepatology.* -2003. – Vol.38. – P.599–612.
44. D’Amico G. Esophageal varices: from appearance to rupture; natural history and prognostic indicators // *Portal hypertension in the 21st century.* Dordrecht: Kluwer. – 2004. – P. 147–154.
45. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in

- portal hypertension / R. de Franchis // *J Hepatol.* – 2010. – Vol. 53. – P. 762–768.
46. Forrest J.A.H., Finlarson N.D.S., Sherman D.Z.C. Endoscopy in Gastrointestinal Bleeding // *The Lancet.* – 1974. – Vol.11, N.17. – P.394-397.
47. Garcia–Tsao G. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis / G. Garcia–Tsao, J. Bosch // *N. Engl. J. Med.* 2010. – Vol. 362, № 9. – P. 823–832.
48. Gluud L.L., Klingenberg S.L., Langholz S.E. Systematic review: tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2008. – Vol.27, N.9. – P.752-758.
49. Gutiérrez A, Sánchez-Payá J, Marco P, Pérez-Mateo M. Prognostic value of fibrinolytic tests for hospital outcome in patients with acute upper gastrointestinal hemorrhage // *J Clin Gastroenterol.* 2001 Apr;32(4):315-318
50. Jairath V, Barkun A. Improving outcomes from acute upper gastrointestinal bleeding. *Gut.*2012;61:1246–1249.
51. Jensen D., Pace S., Soffer E. Continuous infusion of pantoprazole vs. ranitidine for prevention of ulcer rebleeding: a U.S. multicenter randomized double-blind study // *Am J Gastroenterol.* – 2006. – Vol.21. – P.1991-1999.
52. Junquera F, Saperas E, Anglés A, Abadía C, Monasterio J, Malagelada JR. Increased plasma fibrinolytic activity in bleeding gastrointestinal angiodysplasia // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Feb;17(2):199-205.
53. Kanwal F., Barkun A., Gralnek I.M. Measuring quality of care in patients with nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: development of an explicit quality indicator set // *Am J Gastroenterol.* – 2010. – Vol.105, N.8. – P.1710-1718.
54. Kravetz D. Prevention of recurrent esophageal variceal hemorrhage: review and current recommendations // *J Clin Gastroenterol.* – 2007. Vol. 41. – P. 5318–5322.

55. Laine L., Jensen D.M. Management of Patients with Ulcer Bleeding // *Am J Gastroenterol.* – 2012. Vol.107. – P.345-360.
56. Lau J.Y., Sung J.J., Lee K.K., Yung M.Y., Wong S.K., Wu J.C., Chan F.K., Nguen E.K., You J.H., Lee C.W., Chan A.C., Chung S.C. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers // *N Engl J Med.* 2000;343:310–316.
57. Laursen S.B., Jorgensen H.S., Schaffalitzky O.B. Management of bleeding gastroduodenal ulcers // *Dan Med J.* – 2012. – Vol.59, N.7. – P.1-12.
58. Lefebvre P., Cohen I. Effects of platelets and plasma on fibrinolysis // *Blood Coagul Fibrinol.* – 1992. – Vol.3, N.3. – P.237-241.
59. Leontiadis G.I., Sharma V.K., Howden C.W. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: Cochrane collaboration meta-analyses of randomized controller trials // *Mayo Clin Proc.* – 2007. – Vol.82. – P.286-296.
60. Levenstein S. The Very Model of a Modern Etiology: A Biopsychosocial View of Peptic Ulcer // *Psychosomatic Medicine.* – 2000. – Vol.62. – P.176-185.
61. Lima CF, Gomes LR, Santos LM. Substituent effects on the energetics and aromaticity of aminomethylbenzoic acids. *J Phys Chem A.* 2007 Oct 25;111(42):10598-603.
62. Loffroy R. Management of duodenal ulcer bleeding resistant to endoscopy: Surgery is dead // *World J Gastroenterol.* – 2013. – Vol.19, N.7. – P.1150-1152.
63. Luellmann H., Ziegler A., Mohr K., Bieger D. *Color Atlas of Pharmacology.* 2nd ed. Thieme-Stuttgart-New York. 2005, 163 p.
64. National Institute for Health and Clinical Excellence . Management of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding (Clinical Guideline 141) 2012.
65. Nyberg L.M., Li X., Chiang K. et al. The Natural History of Chronic Hepatitis C. An Updated Look at the Rate of Progression to Cirrhosis and the Incidence of Decompensation in a Large U.S. Health Maintenance

Organization. Digestive Disease Week 2015. Washington, DC, May 16-19. Abstract 809.

66. Primignani M, Dell'Era A, Bucciarelli P, Bottasso B, Bajetta MT, de Franchis R, Cattaneo M. High-D-dimer plasma levels predict poor outcome in esophageal variceal bleeding // *Dig Liver Dis*. 2008 Nov;40(11):874-881.
67. Ramakrishnan K., Salinas R.C. Peptic Ulcer Disease // *Am Fam Physician*. – 2007. – Vol.76, N.7. – P.1005-1012.
68. Rockall T.A., Logan R.F., Devlin H.V., Northfield T.C. Risk assessment following acute gastrointestinal hemorrhage // *Gut*. – 1996. – Vol.38, N.2. – P.316-321.
69. Sung JJ, Chan FK, Chen M, Ching JY, Ho KY, Kachintorn U, Kim N, Lau JY, Menon J, Rani AA, Reddy N, Sollano J, Sugano K, Tsoi KK, Wu CY, Yeomans N, Vakil N, Goh KL, Asia-Pacific Working Group Asia-pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut*.2011;60:1170–1177.
70. Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine // *Emerg Med J*. 2003 Jul; 20(4):319-325.
71. Wilkins T., Khan N., Nabh A., Schade R.R. Diagnosis and Management of Upper Gastrointestinal Bleeding // *Am Fam Physician*. – 2012. – Vol.85, N.5. – P.469-476.

Руководитель исследования –
заведующий кафедрой оперативной хирургии
и топографической анатомии ГБОУ ВПО
РостГМУ Минздрава России, доктор
медицинских наук, доцент

Ю.В. Хоронько

Заведующий хирургическим отделением

