

Ш.В. Тимербулатов, М.В. Тимербулатов, Р.Б. Сагитов, В.М. Тимербулатов, А.Р. Гафарова
**ЯЗВЕННЫЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ:
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

В статье представлен обзор иностранной литературы за последние 15 лет по проблеме острых язвенных гастроудоденальных кровотечений. Подробно изложены вопросы диагностики, рассмотрены методы исследования первой и второй линий, диагностическая значимость гастроудоденоскопии, компьютерной томографии, ангиографии висцеральных ветвей брюшной аорты. Эндоскопия, как правило, является методом диагностики первой линии, значимость КТ окончательно не определена. При сложных случаях у тяжелых пациентов по результатам междисциплинарного обсуждения в качестве метода диагностики может применяться ангиография. Проведен анализ существующих методов стратификации тяжести кровотечения, наличия и угрозы рецидива кровотечения. Представлены характеристика и показания к эндоскопическим, консервативным, хирургическим и эндоваскулярным методам гемостаза, последовательности их применения. Особое внимание уделено вопросам прогнозирования, выбора лечебной тактики и профилактики рецидива кровотечения.

Ключевые слова: кровотечения гастроудоденальные язвенной этиологии, диагностика, стратификация тяжести кровотечения, методы лечения, эндоскопия, ангиография, хирургическое лечение.

Sh.V. Timerbulatov, M.V. Timerbulatov, R.B. Sagitov, V.M. Timerbulatov, A.R. Gafarova
**GASTRODUODENAL ULCER BLEEDING:
CURRENT STATE OF PROBLEM**

The article presents a review of foreign literature over the past 15 years on the problem of acute ulcerative gastroduodenal bleeding. Diagnostic issues are described in detail, methods for studying the first and second lines, diagnostic significance of gastroduodenoscopy, computed tomography, angiography of visceral branches of the abdominal aorta are considered. Endoscopy, as a rule, is a method of diagnosing the first line, the significance of CT is not completely determined. In difficult cases, in severe patients, according to the results of an interdisciplinary discussion, angiography can be used as a diagnostic method. The analysis of existing methods of stratification of the severity of bleeding, the presence and threat of recurrence of bleeding has been performed. The characteristic, indications for endoscopic, conservative, surgical and endovascular methods of hemostasis, the sequence of their application are presented. Particular attention is paid to the issues of forecasting, the choice of therapeutic tactics and prevention of recurrence of bleeding.

Key words: gastroduodenal bleeding of ulcer etiology, diagnosis, stratification of the severity of bleeding, treatment methods, endoscopy, angiography, surgical treatment.

Язвенная болезнь по-прежнему является основной причиной неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а гиповолемический шок или его последствия – причиной смертности при острых кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [1,2]. В острой ситуации с подозрением на кровотечение при язвенной болезни у всех пациентов должны быть определены уровни гемоглобина, гематокрита, электролитов и проведена оценка свертываемости крови. Повышение международного нормализованного отношения (МНО) более 1,5 ассоциировано с повышенным риском летальности [3].

В литературе имеются ограниченные данные об использовании КТ-сканирования при оценке желудочно-кишечных кровотечений. Учитывая предположение, что гастроскопия является первым диагностическим шагом, у пациентов, у которых она отрицательна или неосуществима, КТ-сканирование может быть ценным инструментом для определения места и степени кровотечения. КТ-ангиография – это исследование первой линии для недифференцированного массивного желудочно-кишечного кровотечения (особенно

полезна для локализации острого кровотечения из тонкой и толстой кишок). Имеются данные, свидетельствующие о том, что КТ-сканирование должно быть следующим шагом в исследовании случаев активного кровотечения из ЖКТ [4,5].

Гастроскопия должна проводиться как можно раньше. Многие исследования, включая метаанализ рандомизированных контролируемых исследований [6], показали роль гастроскопии в снижении рецидива кровотечения, необходимости хирургического вмешательства и смертности. Ранняя эндоскопия, выполненная в течение 24 часов обеспечивает как эффективную терапию кровотечения, так и прогностическую информацию на основе эндоскопических стигматов [7,8].

Результаты гастроскопии могут быть классифицированы с использованием модифицированной классификации Форреста. При выявлении очагов поражения со стигматами высокого риска можно стратифицировать риск повторного кровотечения, необходимость вмешательства и смертность [8,9]. Кроме того, гастроскопия имеет важное значение для выявления пациентов с низким риском, которые могут быть рано выписаны [6,7]. Многочис-

ленные шкалы были протестированы для прогнозирования потребности в хирургии и гастроскопии. Шкалы Глазго-Блатчфорда (GBS), Роколла и AIMS65 были наиболее широко оценены и приняты. Стратификация риска позволяет выявлять факторы высокого риска для раннего вмешательства и сокращать продолжительность пребывания в стационаре пациентов с низким риском [10,11].

Кровотечение при язвенной болезни – это клиническая чрезвычайная ситуация, требующая быстрого хирургического/медицинского обследования для оценки стабильности клинической картины кровотечения [12]. Предлагается обратиться к последнему изданию европейского руководства по лечению крупных кровотечений и коагулопатий после травмы [13]. Параметры, которые должны быть оценены при направлении в ОПИТ, представлены в руководстве Американского колледжа хирургов Advanced Trauma Life Support (ATLS) (American College of Surgeons Committee on Trauma. ATLS © Student Manual 10th Edition; 2018) с оценкой кровопотери (подсчет частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, измерение артериального давления, пульсового давления, изменение диуреза, оценка по шкале комы Глазго и базовая оценка). Кроме того, очень важно иметь точные анамнестические данные [12], особенно в отношении:

лекарственных средств и заболеваний, которые могут повлиять на состояние свертывания крови (например, антиагреганты, антикоагулянты, печеночная недостаточность);

сердечных (например, ишемическая болезнь сердца) и легочных заболеваний, при которых пациенты более восприимчивы к неблагоприятным последствиям анемии;

неврологических заболеваний (например, слабоумие), которые предрасполагают к аспирации желудочного содержимого у пациента.

Существует несколько систем для оценки пациентов с кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Шкала Роколла [14] может быть использована для идентификации пациентов с риском неблагоприятных исходов. Шкала по Глазго-Блатчфорду [15] определяет пациентов, нуждающихся во вмешательствах, таких как переливание крови или эндоскопия.

Ранняя реанимация больных с желудочно-кишечными кровотечениями имеет первостепенное значение для снижения летальности; она должна проводиться одновременно с эндоскопическими и хирургическими вмешательствами [16]. Быстрая оценка ABC (дыхательные пути, дыхание, кровообращение)

должна быть проведена немедленно. Достоверными показателями для реанимации у больных с кровотечением можно считать те же, что используются у травматических больных с кровотечением (систолическое артериальное давление 90-100 мм рт. ст. до остановки кровотечения; нормализация лактатного и щелочного дефицита; гемоглобин 7-9 г/дл; коррекция / профилактика коагулопатии) [13]. Относительно уровня гемоглобина было проведено рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее эффективность и безопасность рестриктивной стратегии трансфузии (трансфузия с Hb > 7 г/дл) и либеральной стратегии трансфузии (трансфузия с Hb > 9 г/дл) при тяжелых острых желудочно-кишечных кровотечениях [17]. Ограничительная стратегия по сравнению с либеральной стратегией была связана с лучшими результатами.

Неоперативное лечение кровоточащей язвы включает принципы ABCDE [18]:

A – управление (контроль) дыхательными путями (Airway-Control);

B – дыхание – вентиляция и оксигенация (Breathing);

C – циркуляция – в/в жидкости и контроль кровотечения (Circulation);

D – лекарственные средства (фармакотерапия ингибиторами протонной помпы (ИПП), прокинетики и др.) (Drugs);

E – эндоскопия (диагностическая и лечебная) или эмболизация (Endoscopy).

Метаанализ, включавший 41 рандомизированное исследование, показал, что все эндоскопические методы лечения уменьшали рецидив кровотечения по сравнению с одной только фармакотерапией [19]. Эндоскопия показана для установления диагноза и назначения терапии при кровоточащей язве [20]. При острых кровоточащих язвах эндоскопия является частью реанимации.

WSES предлагает определение риска для пациентов с помощью шкалы Блатчфорда, классификации Форреста и клинической оценки.

Предлагается три уровня стратификации рисков:

– очень низкий риск – безопасный для амбулаторного ведения больных, низкий риск смерти;

– низкий риск – необходимость госпитализации и ранней эндоскопии;

– высокий риск – необходимость в реанимации, неотложной помощи и эндоскопии.

Стратификация рисков основана на многих моделях прогнозирования, и оценка

по шкале Блатчфорда и является одним из самых надежных инструментов. В международном многоцентровом проспективном исследовании, включавшем 3012 пациентов [21], показано, что оценка Блатчфорда 1 или менее (группа очень низкого риска) имела чувствительность 98,6%, специфичность 34,6%, положительное прогностическое значение 96,6% и отрицательное предиктивное значение 56,0% для невмешательства и выживаемости как в качестве комбинированной конечной точки. Пороговый балл Блатчфорда 7 и более (группа высокого риска) был лучшим при прогнозировании эндоскопического лечения с чувствительностью 80,4%, специфичностью 57,4%, положительной прогностической ценностью 31,3% и отрицательной прогностической ценностью 92,4%. Эндоскопия обеспечивает безопасную и раннюю диагностику у пациентов с низким риском и помогает проводить терапию у пациентов с высоким риском. Хотя сроки проведения эндоскопии определяются местными протоколами и ресурсами (чем раньше, тем лучше), WSES выступает за проведение эндоскопии при первой же доступной возможности независимо от риска, и единственным ограничением будут ресурсы и опыт. Эндоскопия «по часам» – это руководство к действию, и если эндоскопию можно было бы сделать раньше, то это должен сделать врач-клиницист. Эндоскопия является частью реанимационной стратегии, и переливание крови не должно заменять ранний гемостаз. Предпочтение отдается двойной методике эндоскопического гемостаза по сравнению с одномодалностью. В метаанализе [23], включающем 20 рандомизированных контролируемых исследований и 2472 пациента, сравнивали двойную терапию с монотерапией при эндоскопическом лечении кровоточащих язв высокого риска, пришли к выводу, что эта двойная эндоскопическая терапия превосходит только инъекции эпинефрина в улучшении исходов болезни у пациентов с кровоточащими язвами высокого риска. В Кокрейновском обзоре, включающем 19 рандомизированных исследований и 2033 пациента, показано, что дополнительное эндоскопическое лечение после инъекции адреналина уменьшает дальнейшее кровотечение и необходимость хирургического вмешательства у пациентов с язвенной болезнью с высоким риском кровотечения. Однако не было показано, что определенная форма двухмодального лечения равна или превосходит другую [23]. В метаанализе по выбору двойной терапии [24] установлено, что добавление ме-

ханического метода после инъекции адреналина значительно уменьшает вероятность повторного кровотечения (ОШ 0,19, 95% ДИ 0,07-0,52) и не требует хирургического вмешательства (ОШ 0,10, 95% ДИ 0,01 – 0,50). Адреналин при термокоагуляции снижает частоту повторного кровотечения (ОШ 0,30, 95% ДИ 0,10-0,91), но не отменяет хирургическое вмешательство (ОШ 0,47, 95% ДИ 0,16-1,20). Таким образом, механический способ наряду с инъекцией адреналина является адекватным. У пациентов с кровотечением Forrest 2b WSES выступает за неагрессивные попытки промывания сгустка, а не за механические методы. Азиатско-Тихоокеанская рабочая группа выступает за интенсивное целевое орошение в течение не менее 5 мин и двухмодальный гемостаз при Forrest 2b [25]. Рекомендуются осторожный подход к удалению адгезивных сгустков. При наличии опыта можно применять активный подход [26]. Более новые возможности, такие как клипсы (over the scope clips - OTSC Endoclot), эндоскопическая перевязка, криотерапия и эндоскопические сшивающие устройства, также доступны, хотя их роль еще не определена. В шести исследованиях показана роль клипс в качестве первой или второй линии лечения при рефрактерных кровотечениях [27-32]. Доплеровская зондовая оценка риска кровотечения более точна, чем эндоскопическая оценка риска повторного кровотечения. В проспективном когортном исследовании, включавшем 163 пациента, показано, что кровотечения Forrest 1a, Forrest 2a и Forrest 2b имеют более высокий доплеровский поток по сравнению с Forrest 1b; доплеровская оценка улучшила стратификацию риска [33]. Важно отметить, что прогнозирование риска повторного кровотечения превосходит классификационную систему Форреста, т.е. Forrest 1b имеет низкий риск повторного кровотечения по сравнению с Forrest 2a и Forrest 2b. Показано, что с помощью доплеровского зонда уменьшается повторное кровотечение и дальнейшее вмешательство не требуется. В одиночном слепом рандомизированном контролируемом исследовании 148 пациентов доказано, что доплеровский зондовый эндоскопический гемостаз значительно снижает 30-дневные показатели повторного кровотечения по сравнению со стандартным визуальным направленным гемостазом [34].

Роль подавления кислотности в лечении пептической язвы и ее осложнений хорошо известна [35], но дозировка и продолжительность введения ингибиторов протонной пом-

пы (ИПП) для лечения кровоточащей язвы до сих пор остаются предметами дискуссий. Многочисленные исследования показали, что высокодозные режимы ИПП [36] снижают рецидив кровотечения, необходимость в хирургическом вмешательстве и смертность после эндоскопического гемостаза. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании 767 пациентам с кровотечением при язвенной болезни, получавшим эндоскопический гемостаз из стигматов высокого риска, вводили высокие дозы внутривенных ИПП (80 мг эзомепразола болюсно плюс 8 мг/ч непрерывной инфузии в течение 72 ч), что значительно снижало рецидив кровотечения (5,9% против 10,3%, $P=0,03$) и необходимость эндоскопического лечения [37]. Аналогичные результаты были получены при метаанализе – высокодозное внутривенное введение ИПП после эндоскопической терапии значительно снижало рецидив кровотечения, потребность в операции и смертность по сравнению с терапией плацебо/но [38]. С другой стороны, в Кокрейновском обзоре [39], включающем 22 рандомизированных клинических исследования (РКИ), нет достаточных доказательств, подтверждающих превосходство, неполноценность или эквивалентность лечения ИПП в высоких дозах по сравнению с более низкими дозами при кровотечениях. Другой систематический обзор, проведенный Cochrane Collaboration [40], включал шесть РКИ с 2223 пациентами и показал, что лечение ИПП, начатое до эндоскопии при кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, может уменьшить долю пациентов со стигматами недавнего кровотечения при эндоскопии и значительно снизить потребность в эндоскопической терапии. Однако данное исследование не выявило доказательств того, что лечение ИПП влияет на клинически важные исходы, а именно на смертность, повторное кровотечение или необходимость хирургического вмешательства. В свете вышеизложенного введение высоких доз ИПП, начиная до эндоскопии и продолжая в течение первых 72 часов, представляется разумным и может быть рекомендовано. Однако применение ингибиторов протонной помпы не должно заменять срочную эндоскопию у пациентов с активным кровотечением.

Прокинетический препарат, назначаемый перед эндоскопией, помогает очистить содержимое желудка и улучшает обзор при эндоскопии. Опубликовано пять рандомизированных исследований: три с использованием эритромицина и два с метоклопрамидом

[41]. Прием до эндоскопии эритромицина был широко изучен и показал, что он улучшает визуализацию, а также уменьшает потребность во второй эндоскопии [42,43]. Однако такая практика не показала снижения потребности в хирургическом вмешательстве или снижения смертности [44].

После первоначального гемостаза риск повторного кровотечения должен быть сведен к минимуму вспомогательной терапией. У пациентов с кровотечением существует 33% риск повторного кровотечения через 1–2 года. Кроме того, существует 40–50% риск повторного кровотечения в течение последующих 10 лет после первоначального эпизода кровотечения [45]. ИПП рекомендуются в течение 6–8 недель после эндоскопического лечения кровотечений при язвенной болезни, чтобы обеспечить заживление слизистой оболочки [46]. После заживления слизистой оболочки вопрос о том, как долго следует продолжать ИПП, остается спорным. Рандомизированные проспективные исследования продемонстрировали преимущество длительной кислотоподавляющей терапии при двух условиях: у хронических потребителей НПВП и у больных, инфицированных *H. pylori* [47]. Тестирование на *H. pylori* рекомендуется всем пациентам с ЯБ. За этим должна последовать эрадикационная терапия для тех, у кого *H. pylori* положительна, с последующей оценкой результатов этой терапии и возобновлением лечения у тех, у кого не удастся достигнуть эффекта от эрадикации.

Экстренная эндоскопия – это первая линия лечения рецидива кровотечения [48]. Такая эндоскопия должна быть сделана при первой же возможности. У пациентов, гемодинамически стабильных, возможна ангиоэмболизация кровоточащего сосуда. Тем не менее это должно быть тщательно сбалансировано с учетом присущих рисков перемещения пациента, контрастной нефропатии, панкреатита или холецистита, а также рисков, связанных с материалом для эмболизации и с сосудистым доступом.

Ангиография может помочь как в диагностике, так и в лечении кровотечений, связанных с язвенной болезнью. Тем не менее эндоскопия остается первой линией исследования при недифференцированном кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [49].

Ангиография в диагностических целях является вторым этапом исследования, а ангиография перед эндоскопией не оправдывает себя, учитывая ее инвазивный характер. Ангиография полезна для подтверждения лока-

лизации кровотечения и позволяет проводить лечение путем эмболизации. При необходимости может быть проведена провокационная ангиография с применением антикоагулянтов. Междисциплинарное согласие должно сопровождать это исследование в каждом конкретном случае.

При гемодинамически стабильных кровотечениях у больных язвенной болезнью, когда эндоскопического гемостаза дважды не удается достигнуть или он невозможен, предлагается ангиография с ангиоэмболизацией при наличии технических навыков и оборудования.

Эндоскопия – это гемостаз первой линии для лечения кровотечений, связанных с язвенной болезнью. Целесообразно также проводить повторное эндоскопическое исследование с консервативной терапией в случаях рецидива кровотечения. Однако там, где это также не удается, традиционно показано хирургическое лечение, хотя эти операции связаны с летальностью, достигающей 40% [49,50]. Из-за такой высокой послеоперационной смертности были найдены другие стратегии. В течение последних двух десятилетий все чаще предлагается ангиоэмболизация.

Хирургические пациенты высокого риска являются идеальными кандидатами для ангиоэмболизации [49,51].

Для принятия такого решения необходим междисциплинарный консенсус (хирургия, гастроэнтерология, интенсивная терапия, анестезия). Хирургические пациенты с низким риском, вероятно, выиграют от операционной стратегии из-за низкой смертности.

Кроме того, согласно физиологии заживления раны, возможно, что ангиоэмболизация может осложнить последующее хирургическое вмешательство из-за уменьшения кровотока в операционном поле, но никаких конкретных данных, подтверждающих это утверждение, не существует.

Нет конкретных данных и об относительной безопасности ангиоэмболизации по сравнению с хирургическим вмешательством у гемодинамически не стабильных пациентов. Описаны успешные случаи ангиоэмболизации у пациентов с геморрагическим шоком. Недавняя ретроспективная серия наблюдений, описывающая суперселективную ангиоэмболизацию у 51 пациента с активным желудочно-кишечным кровотечением (причем у 57% из верхних отделов ЖКТ), продемонстрировала возможность такого подхода у пациентов с шоком (определяемым в данном исследовании как систолическое артериальное давление < 90 мм рт.ст.) [52].

Целесообразность проведения ангиоэмболизации у гемодинамически нестабильных пациентов зависит от целого ряда факторов, включая своевременную доступность и квалификацию службы ангиоэмболизации, качество первичной и текущей реанимации, качество перипроцедурной и постпроцедурной интенсивной терапии и другие условия. Кроме того, наличие гибридных вмешательств является обязательным для ангиографического подхода к нестабильным пациентам. Скоординированный междисциплинарный подход (хирургия, интервенционная радиология, гастроэнтерология, интенсивная терапия и анестезия), вероятно, принесет пользу этим тяжелым пациентам, хотя нет никаких конкретных данных, подтверждающих эту гипотезу.

При рецидивирующем кровотечении, определяемом как повторное кровотечение после 2-х эндоскопических терапевтических попыток, следует рассмотреть варианты ангиоэмболизации и хирургического вмешательства [53]. Однако исследований высокого уровня, сопоставляющих результаты ангиоэмболизации с хирургией, не существует. Имеются одно проспективное и несколько ретроспективных когортных исследований, сравнивающих результаты между пациентами, перенесшими ангиоэмболизацию, и пациентами, перенесшими операцию по повторному кровотечению после неудачного эндоскопического контроля. Эти исследования были обобщены в трех метаанализах [54-56]. Обобщены результаты 6 ретроспективных когортных исследований, в которых было установлено, что хирургическое вмешательство значительно снижает вероятность дальнейшего (постинтервенционного) кровотечения и ассоциируется с тенденцией к снижению потребности в дальнейшем вмешательстве. Однако хирургическое лечение также ассоциировалось с тенденцией к увеличению смертности. В 9 когортных исследованиях (8 ретроспективных и 1 проспективное), в которых был сделан простой вывод о том, что хирургическое вмешательство ассоциировано с существенно меньшим риском повторного кровотечения и лишь незначительной тенденцией к увеличению смертности. После этих первых двух метаанализов в исследовании случай – контроль, сравнивающим ангиоэмболизацию с хирургическим лечением [57], были выявлены тенденции к более высокой частоте повторного кровотечения после ангиоэмболизации и к более высокой смертности после операции. В группе пациентов с ангиоэмболизацией отмечалась значительно бо-

лее низкая частота постпроцедурных осложнений. Последний метаанализ [56] показал сходные результаты, но выявил небольшой сдвиг в сторону более низкой смертности в группе ангиоэмболизации.

Успех эмболизации желудочных и двенадцатиперстных артерий зависит от выраженности коллатерального кровообращения. Предпроцедурная эндоскопическая локализация точки кровотечения может помочь в проведении селективной и суперселективной ангиографии, а ангиография может быть дополнительно ориентирована путем размещения эндоскопического зажима на язве, если это было идентифицировано. Диагностическая ангиография обычно начинается с селективной целиакографии и катетеризации верхней брыжеечной артерии. Там, где экстравазации не наблюдается, обычно выполняют суперселективное исследование.

Профилактическая эмболизация может рассматриваться в двух ситуациях:

1. Эмпирически, во время отрицательной ангиограммы: несколько авторов предложили слепую эмболизацию при кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Следует отметить, что эти пациенты имели сходные исходы с пациентами, которым была проведена эмболизация после демонстрации точки кровотечения [53,58,59]. При этом методе используется эндоскопическая информация для направления области эмболизации [60,61]. Однако эти подходы основаны на ретроспективных когортных исследованиях. Данных высокого уровня недостаточно для того, чтобы сделать четкие выводы.

2. Как плановое вмешательство в сочетании с эндоскопическим контролем: добавление профилактической эмболизации в дополнение к эндоскопическому гемостазу. Эта ситуация была описана несколькими авторами, в том числе в последнее время подтверждена в двух рандомизированных контролируемых исследованиях [62,63]. Авторами продемонстрирована тенденция к улучшению исходов у пациентов, перенесших дополнительную профилактическую эмболизацию. Однако во не удалось подтвердить это наблюдение. Этот подход был также поддержан ретроспективной серией работ [64].

Известные РКИ, проведенные в 1999 году [48], сравнили повторные эндоскопические вмешательства с операцией по поводу повторного кровотечения после первичной эндоскопии. За 40-месячный период было обследовано 92 пациента с рецидивирующим кровотечением. Из них 48 пациентов были

рандомизированы для немедленного эндоскопического лечения и 44-м было выполнено хирургическое лечение. Из 48 пациентов, которым было назначено эндоскопическое лечение, 35 имели длительный контроль кровотечения, 13 из них подверглись операции (11 – из-за неудачного гемостаза и 2-из-за перфораций, вызванных термокоагуляцией). Пять пациентов в группе эндоскопии умерли в течение 30 дней, 8 пациентов – в группе хирургического лечения ($P=0,37$). У 7 пациентов в группе эндоскопии были осложнения, у 16 – в группе хирургического вмешательства ($P=0,03$). Длительность госпитализации, необходимость госпитализации в реанимацию, длительность пребывания в реанимации и количество переливаний крови были одинаковыми в обеих группах. В многофакторном анализе гипотензия при рандомизации ($P=0,01$) и размер язвы не менее 2 см ($P=0,03$) были независимыми факторами, предсказывающими безуспешность эндоскопического лечения. В соответствии с этими данными повторная эндоскопия показана стабильным пациентам с язвами менее 2см в диаметре, в то время как для пациентов с более крупной язвой и тяжелым кровотечением хирургическое вмешательство может быть в качестве терапии первой линии.

Отсутствуют данные о влиянии на клинический исход времени до операции по поводу кровотечения при язвенной болезни. Предлагается немедленное хирургическое вмешательство для нестабильных пациентов с кровоточащей язвой, рефрактерной к эндоскопии/ангиоэмболизации.

Рефрактерная кровоточащая язва определяется как язва, кровоточащая после повторной эндоскопии/ангиоэмболизации. Открытое хирургическое вмешательство рекомендуется в тех случаях, когда эндоскопическое лечение было безуспешным и когда имеются признаки продолжающегося кровотечения, плюс или минус гемодинамическая нестабильность. Выбор подходящей хирургической процедуры при кровотечении из язвы должен быть сделан на основании локализации и размеров язвы, а также особенностей кровоточащего сосуда. Хирургический подход включает в себя ушивание язвы или резекцию. При кровоточащих язвах желудка должна быть выполнена резекция или, по крайней мере, биопсия на предмет возможности возникновения новообразований. И, наоборот, большинство язв двенадцатиперстной кишки, требующих оперативного вмешательства при активных кровотечениях,

обычно являются большими по размеру и локализируются в задней стенке с кровоточением из желудочно-двенадцатиперстной артерии (ГДА). В недавнем проспективном когортном исследовании, проведенном в Дании [65], сравнивали исходы кровотечений при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка и выявили значительно более высокую 90-дневную смертность и частоту повторных операций при локализации язвы в двенадцатиперстной кишке, подтвердив сложность хирургического лечения этой язвы. Крайне важно выполнить трехконтурное ушивание кровотечения из ГДА с учетом коллатерального кровоснабжения поперечными панкреатическими артериями. Хирург может не знать до операции локализацию источника кровотечения. В этом случае интраоперационная эндоскопия может быть полезной [147]. Из анализа большой базы данных (ACS-NSQIP) установлено, что ваготомия / дренирование у пациентов с трудными язвами, Schroederetal связаны со значительно меньшей смертностью, чем простое ушивание язвы [66].

Кровотоочащая пептическая язва (у 75% пациентов, перенесших интенсивную терапию (ИТ) по поводу язвенной болезни [67]) имеет различную этиологию (ульцерогенные препараты – ацетилсалициловая кислота и НПВП, инфекция *H. pylori* и др.). Инфекция *H. pylori* имеет переменную распространенность в 20-50% случаев среди пациентов с кровотоочащей язвой в различных странах, но ее эрадикация связана со значительным снижением частоты рецидивов язвы и повторных кровотечений [68-70]. В систематическом обзоре выявлена частота рецидива кровотечения в 26% случаев среди пациентов, инфицированных *H. pylori*, которые не получали эрадикационной терапии [69].

Эмпирическая эрадикационная терапия сразу после начала кормления была предложена в качестве наиболее экономически эффективной стратегией [70], но ее реальная эффективность может варьировать в зависимости от распространенности бактерий в регионе. Таким образом, подтверждение результатов теста *H. pylori* и инициирование эрадикационной терапии у *H. pylori* - позитивных пациентов до выписки представляется более подходящей стратегией, чем применение эмпирической терапии у пациентов с ЯБ [71].

По этой причине все пациенты с ЯБ должны пройти тестирование на *H. Pylori*. Существуют различные тесты для подтверждения инфекции *H. pylori*. Дыхательный тест мочевины (ДТМ) и тест на антиген кала яв-

ляются приемлемыми неинвазивными тестами с чувствительностью 88-95% для ДТМ и 94% для теста на антиген кала соответственно. Специфичность составляет 95-100% для ДТМ и 92% для тестирования кала на антиген соответственно [70]. При кровотоочащей язве может быть доступно тестирование *H. pylori* при эндоскопической биопсии слизистой оболочки желудка [70].

Общемировая распространенность инфекции *H. pylori* составляет около 50%, причем самая высокая в развивающихся странах [72]. Стандартные методы лечения инфекции *H. pylori* были одобрены западными научными обществами и регулирующими органами, полагающимися на кларитромицин, метронидазол или амоксициллин в сочетании с ИПП [73].

Поскольку ответ на эрадикационную терапию в значительной степени связан с распространенностью первичной резистентности в популяции, выбор схемы лечения должен основываться на знании основной распространенности резистентных штаммов в сообществе [70-73].

Несколько международных руководств [70,71] и метаанализы [72,73] рекомендуют использовать стандартную тройную терапию (амоксициллин, кларитромицин и ИПП) в качестве терапии первой линии при наличии низкой резистентности к кларитромицину. Рекомендуемые дозы: стандартная доза ИПП два раза в день + кларитромицин 500 мг два раза в день + амоксициллин 1000 мг два раза в день + метронидазол 500мг два раза в день.

В отдельных случаях следует проводить последовательную терапию четырьмя препаратами – амоксициллином, кларитромицином, метронидазолом и ИПП, если удастся сохранить соблюдение запланированного режима и если обнаружена высокая резистентность к кларитромицину. Данная терапия включает применение одного ИПП и амоксициллина в течение первых 5 дней с последующим ИПП плюс кларитромицин и метронидазол в течение следующих 5 дней [74]. Рекомендуемые дозы следующие: стандартная доза ИПП два раза в день + амоксициллин 1000 мг два раза в день + кларитромицин 500 мг два раза в день + метронидазол 500 мг два раза в день.

Если какой-либо из этих режимов не удастся, применяется терапия второй линии – 10-дневная тройная терапия левофлорксацином-амоксициллином. Рекомендуемые дозы: стандартная доза ИПП два раза в день + левофлорксацин 500 мг один раз в день или 250 мг два раза в день + амоксициллин 1000 мг два раза в день.

Сведения об авторах статьи:

Тимербулатов Шамиль Вилевич – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timersh@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4832-6363.
Тимербулатов Махмуд Вилевич – д.м.н., профессор, член-корр. АН РБ, завкафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timerm@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6664-1308.
Сагитов Равиль Борисович – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: srb@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7459-388.
Тимербулатов Виль Мамилевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, завкафедрой хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timervil@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1696-3146.
Гафарова Айгуль Радиковна – аспирант кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: argafarova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2874-7213.

ЛИТЕРАТУРА

- Lanas A. Peptic ulcer disease/ A. Lanas, F. Chan // *Lancet*. – 2017. – V. 390. – P. 613-624.
- Al Dhahab H State-of-the-art management of acute bleeding peptic ulcer disease /H. Al Dhahab [et al.]// *Saudi J Gastroenterol*. – 2013. – V. 19. – P.195-204.
- Shingina A Systematic review: the presenting international normalised ratio (INR) as a predictor of outcome in patients with upper non-variceal gastrointestinal bleeding/ A. Shingina [et al.]// *Aliment Pharmacol Ther*. – 2011. – V.33. – P.1010-1018.
- Stunell H. The role of computerized tomography in the evaluation of gastrointestinal bleeding following negative or failed endoscopy: a review of current status/ H. Stunell [et al.]// *J Postgrad Med*. – 2008. – V.54. – P.126-134.
- Laing C J Acute gastrointestinal bleeding: emerging role of multidetector CT angiography and review of current imaging techniques/ C.J.Laing [et al.]// *Radiographics*. – 2007. – V. 27. – P.1055-1070.
- Cook DJ Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: A meta-analysis/ D.J. Cook [et al.] // *Gastroenterology*. -1992.-V. 102.-P.139-148.
- Marmo R Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: Is a second look necessary? A meta-analysis/R. Marmo [et al.] // *Gastrointest Endosc*. -2003.-V. 57.-P.62-67.
- Tsoi KK Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: is routine second-look necessary? / KK Tsoi, PW Chiu, JJ Sung // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*.- 2009.-№6.-P.717-722.
- Wong SH Management of GI emergencies: peptic ulcer acute bleeding/ SH Wong, JJ.Sung // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. - 2013.-V.27.-P.639-647.
- Stanley AJ Multicentre comparison of the Glasgow Blatchford and Rockall Scores in the prediction of clinical end-points after upper gastrointestinal haemorrhage/ AJ Stanley [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. -2011.-V.34.-P.470-475.
- Mokhtare M Comparison of Glasgow-Blatchford score and full Rockall score systems to predict clinical outcomes in patients with upper gastrointestinal bleeding /M. Mokhtare [et al.]// *Clin Exp Gastroenterol*. -2016.-№9.-P.337-343.
- Nelms DW The Acute Upper Gastrointestinal Bleed/ DW Nelms, CA Pelaez // *Surg Clin North Am*.- 2018.-V. 98.-P.1047-1057.
- Spahn DR The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition/ DR Spahn // *Crit Care*. -2019.-V.23.-P.98.
- Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996;38:316-21.
- Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for uppergastrointestinalhaemorrhage. *Lancet*. 2000;356:1318-21.
- Baradarian R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R, Skoczylas L, Wang K, Rivilis S, Remus K, Mayer I, Iswara K, Tenner S. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99:619-22.
- Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, Graupera I, Poca M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Guarner-Argente C, Santalo M, Muniz E, Guarner C. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013; 368:11-21.
- Martinez-Alcala A, Monkemuller K. Emerging Endoscopic Treatments for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018; 28: 307-20.
- Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, Rahme E, Bardou M. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:786-99.
- Sacks HS, Chalmers TC, Blum AL, Berrier J, Pagano D. Endoscopic hemostasis. An effective therapy for bleeding peptic ulcers. *JAMA*. 1990; 264:494-9.
- Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, Ngu JH, Schultz M, Abazi R, Zakko L, Thornton S, Wilkinson K, Khor CJ, Murray IA, Laursen SB. International Gastrointestinal Bleeding C. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ*. 2017; 356:i6432.
- Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolletta L. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:279-89 quiz 469.
- Vergara M, Bennett C, Calvet X, Gisbert JP. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD005584.
- Shi K, Shen Z, Zhu G, Meng F, Gu M, Ji F. Systematic review with network meta-analysis: dual therapy for high-risk bleeding peptic ulcers. *BMC Gastroenterol*. 2017;17:55.
- Sung JJ, Chiu PW, Chan FKL, Lau JY, Goh KL, Ho LH, Jung HY, Sollano JD, Gotoda T, Reddy N, Singh R, Sugano K, Wu KC, Wu CY, Bjorkman DJ, Jensen DM, Kuipers EJ, Lanas A. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. *Gut*. 2018;67:1757-68.
- Bleau BL, Gostout CJ, Sherman KE, Shaw MJ, Harford WV, Keate RF, Bracy WP, Fleischer DE. Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: A randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2002; 56:1-6.
- Manno M, Mangiafico S, Caruso A, Barbera C, Bertani H, Mirante VG, Pigo F, Amardeep K, Conigliaro R. First-line endoscopic treatment with OTSC in patients with high-risk non-variceal upper gastrointestinal bleeding: preliminary experience in 40 cases. *Surg Endosc*. 2016; 30:2026-9.
- Richter-Schrag HJ, Glatz T, Walker C, Fischer A, Thimme R. First-line endoscopic treatment with over-the-scope clips significantly improves the primary failure and rebleeding rates in high-risk gastrointestinal bleeding: A single-center experience with 100 cases. *World J Gastroenterol*. 2016; 22:9162-71.
- Wedi E, Fischer A, Hochberger J, Jung C, Orkut S, Richter-Schrag HJ. Multicenter evaluation of first-line endoscopic treatment with the OTSC in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding and comparison with the Rockall cohort: the FLETRock study. *Surg Endosc*. 2018; 32:307-14.

30. Manta R, Galloro G, Mangiavillano B, Conigliaro R, Pasquale L, Arezzo A, Masci E, Bassotti G, Frazzoni M. Over-the-scope clip (OTSC) represents an effective endoscopic treatment for acute GI bleeding after failure of conventional techniques. *Surg Endosc*. 2013; 27:3162–4.
31. Skinner M, Gutierrez J, Neumann H, Wilcox C, Burski C, Mönkemüller K. Over-the-scope clip placement is effective rescue therapy for severe acute upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy International Open*. 2014; 2:E37–40.
32. Chan SM, Chiu PW, Teoh AY, Lau JY. Use of the Over-The-Scope Clip for treatment of refractory upper gastrointestinal bleeding: a case series. *Endoscopy*. 2014;46:428–31.
33. Jensen DM, Ohning GV, Kovacs TO, Ghassemi KA, Jutabha R, Dulai GS, Machicado GA. Doppler endoscopic probe as a guide to risk stratification and definitive hemostasis of peptic ulcer bleeding. *GastrointestEndosc*. 2016; 83:129–36.
34. Jensen DM, Kovacs TO, Ohning GV, Ghassemi K, Machicado GA, Dulai GS, Sedarat A, Jutabha R, Gornbein J. Doppler Endoscopic Probe Monitoring of Blood Flow Improves Risk Stratification and Outcomes of Patients With Severe Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Gastroenterology*. 2017;152:1310–8 e1.
35. Selby N, Kubba A, Hawkey C. Acid suppression in peptic ulcer haemorrhage: a 'meta-analysis'. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2000;14:1119–26.
36. Lin HJ, Lo WC, Cheng YC, Perng CL. Role of intravenous omeprazole in patients with high-risk peptic ulcer bleeding after successful endoscopic epinephrine injection: a prospective randomized comparative trial. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:500–5.
37. Sung JY. Intravenous Esomeprazole for Prevention of Recurrent Peptic Ulcer Bleeding. *Ann Intern Med*. 2009;150:455.
38. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:33–47 quiz 1–2.
39. Neumann I, Letelier LM, Rada G, Claro JC, Martin J, Howden CW, Yuan Y, Leontiadis GI. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD007999.
40. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, Dorward S, Howden CW, Forman D, Moayyedi P. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005415.
41. Lau JYW, Barkun A, D-m F, Kuipers EJ, Yang Y-s, Chan FKL. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet*. 2013;381:2033–43.
42. Theivanayagam S, Lim RG, Cobell WJ, Gowda JT, Matteson ML, Choudhary A, Bechtold ML. Administration of erythromycin before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi J Gastroenterol*. 2013;19:205–10.
43. Szary NM, Gupta R, Choudhary A, Matteson ML, Arif M, Hammad HT, Bechtold ML. Erythromycin prior to endoscopy in acute upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:920–4.
44. Barkun AN, Bardou M, Martel M, Gralnek IM, Sung JJ. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *GastrointestEndosc*. 2010;72:1138–45.
45. Aljebreen AM, Fallone CA, Barkun AN, for the Ri. Nasogastric aspirate predicts high-risk endoscopic lesions in patients with acute upper-GI bleeding. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2004;59:172–8.
46. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med*. 2009;122:896–903.
47. Chan FKL, Sung JY, Sydney Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VKS, Lee YT, Chan CSY, Li EKM, Woo J. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet*. 1997;350:975–9.
48. Lau JY, Sung JJ, Lam YH, Chan AC, Ng EK, Lee DW, Chan FK, Suen RC, Chung SC. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med*. 1999;340:751–6.
49. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanasa A, Sanders DS, Kurien M, Rotondano G, Hucl T, Dinis-Ribeiro M, Marmo R, Racz I, Arezzo A, Hoffmann RT, Lesur G, de Franchis R, Aabakken L, Veitch A, Radaelli F, Salgueiro P, Cardoso R, Maia L, Zullo A, Cipolletta L, Hassan C. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47:a1–46.
50. Cheynel N, Peschaud F, Hagry O, Rat P, Ognois-Ausset P, Favre JP. Ulcèregastroduodénal hémorragique : résultats du traitement chirurgical | Communication présentée à l'Académie nationale de chirurgie au cours de la séance du 31 janvier 2001. *Annales de Chirurgie*. 2001;126:232–5.
51. Loffroy R, Favelier S, Pottecher P, Estivalet L, Genson PY, Gehin S, Cercueil JP, Krause D. Transcatheter arterial embolization for acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Indications, techniques and outcomes. *Diagn Interv Imaging*. 2015;96:731–44.
52. Mejjad AM, Cropano CM, Kalva S, Walker TG, Imam AM, Velmahos GC, de Moya MA, King DR. Outcomes following “rescue” superselective angiographic embolization for gastrointestinal hemorrhage in hemodynamically unstable patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75:398–403.
53. Loffroy R, Guiu B, D'Athis P, Mezzetta L, Gagnaire A, Jouve JL, Ortega-Deballon P, Cheynel N, Cercueil JP, Krause D. Arterial embolotherapy for endoscopically unmanageable acute gastroduodenal hemorrhage: predictors of early rebleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:515–23.
54. Kyaw M, Tse Y, Ang D, Ang TL, Lau J. Embolization versus surgery for peptic ulcer bleeding after failed endoscopic hemostasis: a meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2014;2:E6–E14.
55. Beggs AD, Dilworth MP, Powell SL, Atherton H, Griffiths EA. A systematic review of transarterial embolization versus emergency surgery in treatment of major nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7:93–104.
56. Tarasconi A, Baiocchi GL, Pattonieri V, Perrone G, Abongwa HK, Molfino S, Portolani N, Sartelli M, Di Saverio S, Heyer A, Ansaloni L, Coccolini F, Catena F. Transcatheter arterial embolization versus surgery for refractory non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *World J Emerg Surg*. 2019;14:3.
57. Nykänen T, Peltola E, Kylänpää L, Udd M. Bleeding gastric and duodenal ulcers: case-control study comparing angioembolization and surgery. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2017;52:523–30.
58. Aina R, Oliva VL, Therasse É, Perreault P, Bui BT, Dufresne M-P, Soulez G. Arterial Embolotherapy for Upper Gastrointestinal Hemorrhage: Outcome Assessment. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2001;12:195–200.
59. Padia SA, Geisinger MA, Newman JS, Pierce G, Obuchowski NA, Sands MJ. Effectiveness of coil embolization in angiographically detectable versus non-detectable sources of upper gastrointestinal hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20:461–6.
60. Walsh R. Role of angiography and embolization for massive gastroduodenal hemorrhage. *J Gastrointest Surg*. 1999;3:61–6.
61. Defreyne L, Vanlangenhove P, Decruyenaere J, Van Maele G, De Vos M, Troisi R, Pattyn P. Outcome of acute nonvariceal gastrointestinal haemorrhage after nontherapeutic arteriography compared with embolization. *Eur Radiol*. 2003;13:2604–14.
62. Laursen SB, Hansen JM, Andersen PE, Schaffalitzky de Muckadell OB. Supplementary arterial embolization an option in high-risk ulcer bleeding—a randomized study. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49:75–83.
63. Lau JYW, Pittayanon R, Wong KT, Pinjaroen N, Chiu PWY, Rerknimitr R, Holster IL, Kuipers EJ, Wu KC, Au KWL, Chan FKL, Sung JY. Prophylactic angiographic embolisation after endoscopic control of bleeding to high-risk peptic ulcers: a randomised controlled trial. *Gut*. 2018.
64. Mille M, Huber J, Wlasak R, Engelhardt T, Hillner Y, Kriechling H, Aschenbach R, Ende K, Scharf JG, Puls R, Stier A. Prophylactic Transcatheter Arterial Embolization After Successful Endoscopic Hemostasis in the Management of Bleeding Duodenal Ulcer. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49:738–45.
65. Lolle I, Möller MH, Rosenstock SJ. Association between ulcer site and outcome in complicated peptic ulcer disease: a Danish nationwide cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51:1165–71.

66. Schroder VT, Pappas TN, Vaslef SN, De La Fuente SG, Scarborough JE. Vagotomy/drainage is superior to local oversew in patients who require emergency surgery for bleeding peptic ulcers. *Ann Surg.* 2014;259:1111–8.
67. Yoon H, Lee DH, Jang ES, Kim J, Shin CM, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Kim N. Optimal initiation of *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol.* 2015;21:2497–503.
68. Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, Itoh T, Kato M, Kamada T, Takagi A, Chiba T, Nomura S, Mizokami Y, Murakami K, Sakamoto C, Hiraishi H, Ichinose M, Uemura N, Goto H, Joh T, Miwa H, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol.* 2016;51:177–94.
69. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz E. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *AlimentPharmacolTher.* 2004;19:617–29.
70. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ, European Helicobacter Study G. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61:646–64.
71. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, Stockbrugger R, Gullini S, Annibale B, Farinati F, Ierardi E, Maconi G, Rugge M, Calabrese C, Di Mario F, Luzzi F, Pretolani S, Savio A, Gasbarrini G, Caselli M. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. *DigLiverDis.* 2015;47:903–12.
72. Di Caro S, Fini L, Daoud Y, Grizzi F, Gasbarrini A, De Lorenzo A, Di Renzo L, McCartney S, Bloom S. Levofloxacin/amoxicillin-based schemes vs quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in second-line. *World J Gastroenterol.* 2012;18:5669–78.
73. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ.* 2013;347:f4587.
74. Das R, Sureshkumar S, Sreenath GS, Kate V. Sequential versus concomitant therapy for eradication of *Helicobacter Pylori* in patients with perforated duodenal ulcer: A randomized trial. *Saudi J Gastroenterol.* 2016;22:309–15.

REFERENCES

1. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 2017; 390:613–24.
2. Al Dhahab H, McNabb-Baltar J, Al-Taweel T, Barkun A. State-of-the-art management of acute bleeding peptic ulcer disease. *Saudi J Gastroenterol.* 2013; 19:195–204.
3. Shingina A, Barkun AN, Razzaghi A, Martel M, Bardou M, Gralnek I, Investigators R. Systematic review: the presenting international normalised ratio (INR) as a predictor of outcome in patients with upper nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Aliment PharmacolTher.* 2011;33:1010–8.
4. Stunell H, Buckley O, Lyburn ID, McGann G, Farrell M, Torreggiani WC. The role of computerized tomography in the evaluation of gastrointestinal bleeding following negative or failed endoscopy: a review of current status. *J Postgrad Med.* 2008;54:126–34.
5. Laing CJ, Tobias T, Rosenblum DI, Banker WL, Tseng L, Tamarkin SW. Acute gastrointestinal bleeding: emerging role of multidetector CT angiography and review of current imaging techniques. *Radiographics.* 2007;27:1055–70.
6. Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: A meta-analysis. *Gastroenterology.* 1992;102:139–48.
7. Marmo R, Rotondano G, Bianco MA, Piscopo R, Prisco A, Cipolletta L. Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: Is a second look necessary? A meta-analysis. *GastrointestEndosc.* 2003;57:62–7.
8. Tsoi KK, Chiu PW, Sung JJ. Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: is routine second-look necessary? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:717–22.
9. Wong SH, Sung JJ. Management of GI emergencies: peptic ulcer acute bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27:639–47.
10. Stanley AJ, Dalton HR, Blatchford O, Ashley D, Mowat C, Cahill A, Gaya DR, Thompson E, Warshaw U, Hare N, Groome M, Benson G, Murray W. Multicentre comparison of the Glasgow Blatchford and Rockall Scores in the prediction of clinical end-points after upper gastrointestinal haemorrhage. *Aliment PharmacolTher.* 2011;34:470–5.
11. Mokhtare M, Bozorgi V, Agah S, Nikkhah M, Faghihi A, Boghratian A, Shalbaf N, Khanlari A, Seifmanesh H. Comparison of Glasgow-Blatchford score and full Rockall score systems to predict clinical outcomes in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;9:337–43.
12. Nelms DW, Pelaez CA. The Acute Upper Gastrointestinal Bleed. *Surg Clin North Am.* 2018;98:1047–57.
13. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Maegele M, Nardi G, Riddez L, Samama CM, Vincent JL, Rossaint R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 2019;23:98.
14. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut.* 1996;38:316–21.
15. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet.* 2000;356:1318–21.
16. Baradaran R, Ramdhany S, Chapalamadugu R, Skoczylas L, Wang K, Rivilis S, Remus K, Mayer I, Iswara K, Tenner S. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:619–22.
17. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, Graupera I, Poca M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Guarner-Argente C, Santalo M, Muniz E, Guarner C. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368:11–21.
18. Martinez-Alcala A, Monkemuller K. Emerging Endoscopic Treatments for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2018;28: 307–20.
19. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, Rahme E, Bardou M. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc.* 2009;69:786–99.
20. Sacks HS, Chalmers TC, Blum AL, Berrier J, Pagano D. Endoscopic hemostasis. An effective therapy for bleeding peptic ulcers. *JAMA.* 1990;264:494–9.
21. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, Ngu JH, Schultz M, Abazi R, Zakko L, Thornton S, Wilkinson K, Khor CJ, Murray IA, Laursen SB. International Gastrointestinal Bleeding C. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ.* 2017;356:i6432.
22. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolletta L. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:279–89 quiz 469.
23. Vergara M, Bennett C, Calvet X, Gisbert JP. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD005584.
24. Shi K, Shen Z, Zhu G, Meng F, Gu M, Ji F. Systematic review with network meta-analysis: dual therapy for high-risk bleeding peptic ulcers. *BMC Gastroenterol.* 2017;17:55.
25. Sung JJ, Chiu PW, Chan FKL, Lau JY, Goh KL, Ho LH, Jung HY, Sollano JD, Gotoda T, Reddy N, Singh R, Sugano K, Wu KC, Wu CY, Bjorkman DJ, Jensen DM, Kuipers EJ, Lanas A. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. *Gut.* 2018;67:1757–68.

26. Bleau BL, Gostout CJ, Sherman KE, Shaw MJ, Harford WV, Keate RF, Bracy WP, Fleischer DE. Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: A randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2002;56:1–6.
27. Manno M, Mangiafico S, Caruso A, Barbera C, Bertani H, Mirante VG, Pigo F, Amardeep K, Conigliaro R. First-line endoscopic treatment with OTSC in patients with high-risk non-variceal upper gastrointestinal bleeding: preliminary experience in 40 cases. *Surg Endosc*. 2016;30:2026–9.
28. Richter-Schrag HJ, Glatz T, Walker C, Fischer A, Thimme R. First-line endoscopic treatment with over-the-scope clips significantly improves the primary failure and rebleeding rates in high-risk gastrointestinal bleeding: A single-center experience with 100 cases. *World J Gastroenterol*. 2016;22:9162–71.
29. Wedi E, Fischer A, Hochberger J, Jung C, Orkut S, Richter-Schrag HJ. Multicenter evaluation of first-line endoscopic treatment with the OTSC in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding and comparison with the Rockall cohort: the FLETRock study. *Surg Endosc*. 2018;32:307–14.
30. Manta R, Galloro G, Mangiavillano B, Conigliaro R, Pasquale L, Arezzo A, Masci E, Bassotti G, Frazzoni M. Over-the-scope clip (OTSC) represents an effective endoscopic treatment for acute GI bleeding after failure of conventional techniques. *Surg Endosc*. 2013;27:3162–4.
31. Skinner M, Gutierrez J, Neumann H, Wilcox C, Burski C, Mönkemüller K. Over-the-scope clip placement is effective rescue therapy for severe acute upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy International Open*. 2014;2:E37–40.
32. Chan SM, Chiu PW, Teoh AY, Lau JY. Use of the Over-The-Scope Clip for treatment of refractory upper gastrointestinal bleeding: a case series. *Endoscopy*. 2014;46:428–31.
33. Jensen DM, Ohning GV, Kovacs TO, Ghassemi KA, Jutabha R, Dulai GS, Machicado GA. Doppler endoscopic probe as a guide to risk stratification and definitive hemostasis of peptic ulcer bleeding. *GastrointestEndosc*. 2016;83:129–36.
34. Jensen DM, Kovacs TO, Ohning GV, Ghassemi K, Machicado GA, Dulai GS, Sedarat A, Jutabha R, Gornbein J. Doppler Endoscopic Probe Monitoring of Blood Flow Improves Risk Stratification and Outcomes of Patients With Severe Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Gastroenterology*. 2017;152:1310–8 e1.
35. Selby N, Kubba A, Hawkey C. Acid suppression in peptic ulcer haemorrhage: a 'meta-analysis'. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2000;14:1119–26.
36. Lin HJ, Lo WC, Cheng YC, Perng CL. Role of intravenous omeprazole in patients with high-risk peptic ulcer bleeding after successful endoscopic epinephrine injection: a prospective randomized comparative trial. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:500–5.
37. Sung JY. Intravenous Esomeprazole for Prevention of Recurrent Peptic Ulcer Bleeding. *Ann Intern Med*. 2009;150:455.
38. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:33–47 quiz 1-2.
39. Neumann I, Letelier LM, Rada G, Claro JC, Martin J, Howden CW, Yuan Y, Leontiadis GI. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD007999.
40. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, Dorward S, Howden CW, Forman D, Moayyedi P. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005415.
41. Lau JYW, Barkun A, D-m F, Kuipers EJ, Yang Y-s, Chan FKL. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet*. 2013;381:2033–43.
42. Theivanayagam S, Lim RG, Cobell WJ, Gowda JT, Matteson ML, Choudhary A, Bechtold ML. Administration of erythromycin before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi J Gastroenterol*. 2013;19:205–10.
43. Szary NM, Gupta R, Choudhary A, Matteson ML, Arif M, Hammad HT, Bechtold ML. Erythromycin prior to endoscopy in acute upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:920–4.
44. Barkun AN, Bardou M, Martel M, Gralnek IM, Sung JJ. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *GastrointestEndosc*. 2010;72:1138–45.
45. Aljebreen AM, Fallone CA, Barkun AN, for the Ri. Nasogastric aspirate predicts high-risk endoscopic lesions in patients with acute upper-GI bleeding. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2004;59:172–8.
46. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med*. 2009;122:896–903.
47. Chan FKL, Sung JY, Sydney Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VKS, Lee YT, Chan CSY, Li EKM, Woo J. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet*. 1997;350:975–9.
48. Lau JY, Sung JY, Lam YH, Chan AC, Ng EK, Lee DW, Chan FK, Suen RC, Chung SC. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med*. 1999;340:751–6.
49. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, Rotondano G, Hucl T, Dinis-Ribeiro M, Marmo R, Racz I, Arezzo A, Hoffmann RT, Lesur G, de Franchis R, Aabakken L, Veitch A, Radaelli F, Salgueiro P, Cardoso R, Maia L, Zullo A, Cipolletta L, Hassan C. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47:a1–46.
50. Cheynel N, Peschard F, Hagry O, Rat P, Ognis-Ausset P, Favre JP. Ulcères gastro-duodénaux hémorragiques : résultats du traitement chirurgical. Communication présentée à l'Académie nationale de chirurgie au cours de la séance du 31 janvier 2001. *Annales de Chirurgie*. 2001;126:232–5.
51. Loffroy R, Favelier S, Pottecher P, Estivalet L, Genson PY, Gehin S, Cercueil JP, Krause D. Transcatheter arterial embolization for acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Indications, techniques and outcomes. *Diagn Interv Imaging*. 2015;96:731–44.
52. Mejjad AM, Cropano CM, Kalva S, Walker TG, Imam AM, Velmahos GC, de Moya MA, King DR. Outcomes following "rescue" superselective angioembolization for gastrointestinal hemorrhage in hemodynamically unstable patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75:398–403.
53. Loffroy R, Guiu B, D'Athys P, Mezzetta L, Gagnaire A, Jouve JL, Ortega-Deballon P, Cheynel N, Cercueil JP, Krause D. Arterial embolotherapy for endoscopically unmanageable acute gastroduodenal hemorrhage: predictors of early rebleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:515–23.
54. Kyaw M, Tse Y, Ang D, Ang TL, Lau J. Embolization versus surgery for peptic ulcer bleeding after failed endoscopic hemostasis: a meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2014;2:E6–E14.
55. Beggs AD, Dilworth MP, Powell SL, Atherton H, Griffiths EA. A systematic review of transarterial embolization versus emergency surgery in treatment of major nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7:93–104.
56. Tarasconi A, Baiocchi GL, Pattonieri V, Perrone G, Abongwa HK, Molfino S, Portolani N, Sartelli M, Di Saverio S, Heyer A, Ansaloni L, Coccolini F, Catena F. Transcatheter arterial embolization versus surgery for refractory non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *World J Emerg Surg*. 2019;14:3.
57. Nykänen T, Peltola E, Kylänpää L, Udd M. Bleeding gastric and duodenal ulcers: case-control study comparing angioembolization and surgery. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2017;52:523–30.
58. Aina R, Oliva VL, Therasse É, Perreault P, Bui BT, Dufresne M-P, Soulez G. Arterial Embolotherapy for Upper Gastrointestinal Hemorrhage: Outcome Assessment. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2001;12:195–200.
59. Padia SA, Geisinger MA, Newman JS, Pierce G, Obuchowski NA, Sands MJ. Effectiveness of coil embolization in angiographically detectable versus non-detectable sources of upper gastrointestinal hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20:461–6.
60. Walsh R. Role of angiography and embolization for massive gastroduodenal hemorrhage. *J Gastrointest Surg*. 1999;3:61–6.

61. Defreyne L, Vanlangenhove P, Decruyenaere J, Van Maele G, De Vos M, Troisi R, Pattyn P. Outcome of acute nonvariceal gastrointestinal haemorrhage after nontherapeutic arteriography compared with embolization. *Eur Radiol.* 2003;13:2604–14.
62. Laursen SB, Hansen JM, Andersen PE, Schaffalitzky de Muckadell OB. Supplementary arterial embolization an option in high-risk ulcer bleeding—a randomized study. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49:75–83.
63. Lau JYW, Pittayanon R, Wong KT, Pinjaroen N, Chiu PWY, Rerknimitr R, Holster IL, Kuipers EJ, Wu KC, Au KWL, Chan FKL, Sung JY. Prophylactic angiographic embolisation after endoscopic control of bleeding to high-risk peptic ulcers: a randomised controlled trial. *Gut.* 2018.
64. Mille M, Huber J, Wasak R, Engelhardt T, Hillner Y, Kriechling H, Aschenbach R, Ende K, Scharf JG, Puls R, Stier A. Prophylactic Transcatheter Arterial Embolization After Successful Endoscopic Hemostasis in the Management of Bleeding Duodenal Ulcer. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:738–45.
65. Lølle I, Møller MH, Rosenstock SJ. Association between ulcer site and outcome in complicated peptic ulcer disease: a Danish nationwide cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51:1165–71.
66. Schroder VT, Pappas TN, Vaslef SN, De La Fuente SG, Scarborough JE. Vagotomy/drainage is superior to local oversew in patients who require emergency surgery for bleeding peptic ulcers. *Ann Surg.* 2014;259:1111–8.
67. Yoon H, Lee DH, Jang ES, Kim J, Shin CM, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Kim N. Optimal initiation of *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol.* 2015;21:2497–503.
68. Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, Itoh T, Kato M, Kamada T, Takagi A, Chiba T, Nomura S, Mizokami Y, Murakami K, Sakamoto C, Hiraishi H, Ichinose M, Uemura N, Goto H, Joh T, Miwa H, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol.* 2016;51:177–94.
69. Gisbert JP, Khorrani S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz E. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *AlimentPharmacolTher.* 2004;19:617–29.
70. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ, European *Helicobacter* Study G. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61:646–64.
71. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, Stockbrugger R, Gullini S, Annibale B, Farinati F, Ierardi E, Maconi G, Rugge M, Calabrese C, Di Mario F, Luzzo F, Pretolani S, Savio A, Gasbarrini G, Caselli M. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. *DigLiverDis.* 2015;47:903–12.
72. Di Caro S, Fini L, Daoud Y, Grizzi F, Gasbarrini A, De Lorenzo A, Di Renzo L, McCartney S, Bloom S. Levofloxacin/amoxicillin-based schemes vs quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in second-line. *World J Gastroenterol.* 2012;18:5669–78.
73. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ.* 2013;347:f4587.
74. Das R, Sureshkumar S, Sreenath GS, Kate V. Sequential versus concomitant therapy for eradication of *Helicobacter Pylori* in patients with perforated duodenal ulcer: A randomized trial. *Saudi J Gastroenterol.* 2016;22:309–15.