

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ТРОМБАСТЕНИЕЙ ГЛАНЦМАНА

О.К. Левченко, Е.М. Шулуток, В.М. Городецкий, О.В. Марголин, С.А. Васильев, И.А. Антонова

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Резюме. Приведен обзор литературных данных о тромбастении Гланцмана, изложены критерии диагностики, описаны два клинических случая успешного лечения тяжелых желудочно-кишечных кровотечений у больных тромбастенией Гланцмана.

Ключевые слова: *тромбастения Гланцмана; рефрактерность к тромбоцитам; рекомбинантный фактор VII активированный (rFVIIa); плазмаферез.*

INTENSIVE CARE FOR GASTROINTESTINAL HEMORRHAGES IN PATIENTS WITH GLANZMAN'S THROMBASTHENIA

O.K. Levchenko, E.M. Shulutko, V.M. Gorodetsky, O.V. Margolin, S.A. Vasilyev, I.A. Antonova

Hematology Research Center, Moscow, Russia

Summary. Published data on Glanzman's thrombasthenia are reviewed, diagnostic criteria are presented, and two clinical cases with severe gastrointestinal hemorrhages in patients with Glanzman's thrombasthenia are described.

Key words: *Glanzman's thrombasthenia; platelet resistance; activated recombinant factor VII (rFVIIa); plasma-pheresis.*

В 1918 г. швейцарский врач-педиатр Эдуард Гланцман впервые описал [1] клиническую картину специфических нарушений гемостаза, впоследствии названных тромбастенией Гланцмана (ТГ). В последующих исследованиях [2] установлено, что в основе этого своеобразного симптомокомплекса лежит генетически обусловленный дефицит или дефект молекул мембранного рецептора тромбоцитов — гликопротеина (GP) IIb/IIIa, приводящий к резкому ухудшению важнейшей функции тромбоцитов — агрегации. Именно этот GP формирует на поверхности тромбоцита гетеродимер — комплекс, связывающий фибриноген, фактор Виллебранда, фибронектин и витронектин [3, 4].

ТГ является редким наследственным нарушением системы гемостаза, встречается с частотой приблизительно 1 случай на 1 000 000 населения. Более часто наблюдается в этнических группах, в которых распространены инбридинг (индийские, иранские, палестинские и иорданские арабы или народы рома). Заболевание не имеет гендерной предрасположенности [5].

В зависимости от уровня дефицита комплекса GP IIb/IIIa выделяют тяжелый тип заболевания, при котором наиболее выражен геморрагический синдром, и уровень комплекса GP IIb/IIIa не превышает 5% от нормы, и умеренный тип, когда уровень комплекса GP IIb/IIIa находится в пределах 10—20% от нормы [3—5]. Ген GP IIb/IIIa локализуется на хромосоме 17 (q21—23). В литературе [6] сообщается о более чем 150 возможных мутациях. Чаще встречаются точечные мутации, делеции, чем большие реаранжировки генов.

Для больных ТГ характерно наличие нормального числа тромбоцитов, сохранение их нормальной

морфологии и длительности жизни. Специфическим признаком ТГ является изолированное положение тромбоцитов в мазке крови вследствие отсутствия агрегации. Для ТГ характерна кровоточивость микроциркуляторного (капиллярного) типа. Клинические проявления нарушений гемостаза обычно наблюдаются с рождения, но возможно бессимптомное течение до травмы или хирургической операции, которые демаскируют наличие заболевания.

Клинические проявления ТГ и их тяжесть значительно варьируют. У одних больных имеются только минимальные синяки на коже, у других — могут наблюдаться тяжелые, потенциально смертельные кровотечения (желудочно-кишечные, внутричерепные) [7]. К наиболее значимым лабораторным признакам относят: увеличение времени кровотечения при нормальном количестве тромбоцитов, нарушение ретракции кровяного сгустка, отсутствие агрегации с АДФ и коллагеном, при сохраненной ристоцетининдуцированной агрегации, так как последняя не зависит от фибриногена и GP IIb/IIIa, а происходит за счет связывания с остающимися в норме GP IIb [2, 7].

В терапии ТГ главную роль играют заместительные трансфузии донорских концентратов тромбоцитов [1, 8]. Однако при регулярных трансфузиях концентратов тромбоцитов у реципиентов возможно достаточно быстрое развитие рефрактерности к ним вследствие образования антитромбоцитарных антител. Для снижения риска развития рефрактерного состояния необходим подбор пары донор—реципиент не только по системам АВО и резус, но и антигены тканевой совместимости (human leucocyte antigens, HLA) и антигены тромбоцитов человека (human platelet antigen, HPA). Последнее обусловлено тем, что у больных ТГ одновременно со снижением на мембране тромбоцитов общего уровня GP IIb/IIIa уменьшается также экспрессия наиболее сильных антигенных эпитопов данного комплекса. В результате повышается вероятность аллоиммунизации, так как у большинства доноров имеются эти антигены.

Для корреспонденции:

Городецкий Владимир Матвеевич, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель отделения анестезиологии и реанимации, директор НИИ переливания крови ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России.
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4а.
Телефон: +7(495) 612-3201.
E-mail: vlgor@rambler.ru

Если рефрактерность к тромбоцитам все же возникает, проведение иммуносорбции плазмы больного (удаление антител к тромбоцитам путем сорбции плазмы с использованием протеин-А-сефарозных колонок) или терапевтических плазмаферезов может привести к транзиторному восстановлению эффективности трансфузий концентратов тромбоцитов. Также возможно использование рекомбинантного фактора VII активированного (rFVIIa), который активирует на поверхности тромбоцитов факторы V и X с последующим образованием тромбина и полимеризованного фибрина [1, 2]. Последние связываются с комплексами GP IIb и фактором Виллебранда, образуя тромбоцитарные агрегаты [9]. Необходимо отметить, что у данного препарата всего три показания к применению: ингибиторная форма гемофилии, врожденный дефицит VII фактора свертывания крови и, наконец, тромбастения Гланцмана, при наличии антител к гликопротеинам IIb—IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

Помимо переливаний донорских концентратов тромбоцитов, с переменным успехом назначают транексамовую кислоту, десмопрессин. При менструальных кровотечениях эффективны высокие дозы прогестерона.

Трансплантация аллогенного костного мозга является единственным радикальным методом лечения. Впервые данный метод лечения с успехом был выполнен R. Bellucci в 1985 г. у ребенка [4, 10, 11].

Приводим описание двух клинических наблюдений, иллюстрирующих сложность терапии столь редкого заболевания.

Клиническое наблюдение 1

Больная Ш-ко, 18 лет, поступила в отделение анестезиологии и реанимации ФГБУ Гематологический научный центр (ГНЦ) Минздрава России (Москва) в июле 2010 г. в связи с рецидивирующими кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В течение 4 мес до данной госпитализации наблюдалась в клиниках Краснодара и Санкт-Петербурга. Дебют заболевания в младенческом возрасте в виде десневых кровотечений, немотивированной синячковости. До пубертатного периода девочка наблюдалась с диагнозом болезнь Виллебранда. Этот диагноз был снят и диагностирована тромбастения Гланцмана, когда в 13 лет у больной появились менометроррагии, по поводу которых получала длительное лечение прогестероном, а также проводились трансфузии тромбоцитов. При госпитализации в ГНЦ диагноз тромбастении Гланцмана был подтвержден: тромбоциты $160 \cdot 10^9/\text{л}$, агрегация с аденозин-5'-дифосфатом (АДФ) — 0, с коллагеном — резко снижена (32%), с ристомицином — 50%. На тромбоэластограмме (ТЭГ) существенное снижение максимальной амплитуды до 24 мм (при норме 44—64 мм), при нормальных остальных показателях ТЭГ (рис. 1, график 2), что свидетельствовало об уменьшении плотности сгустка. Исследование содержания GP IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов радиоиммунным методом показало, что связывание моноклонального антитела CRC64 против GP IIb/IIIa отсутствует, в то время как связывание моноклонального антитела против GP IIb в пределах нормы (последнее исключает болезнь Бернара—Сулье).

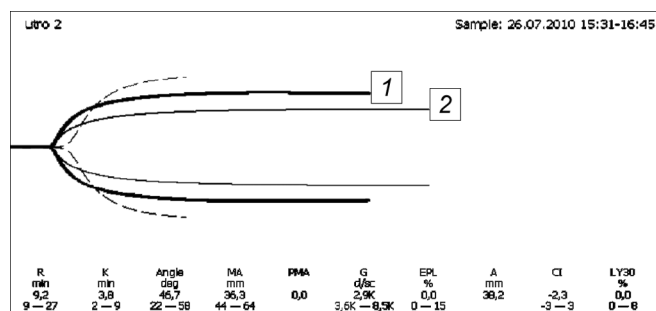


Рис. 1. Изменения ТЭГ после трансфузии концентрата тромбоцитов у больной Ш-ко.

Пунктиром обозначена нормальная тромбоэластограмма. Тромбоэластограмма при поступлении (2), основные показатели: R 9,2 min (норма 9—27); K 4,5 min (2—9); Angle 40,6 deg (22—58); MA 24 mm (44—64). После серии плазмаферезов и трансфузии 8 доз тромбоконцентрата на тромбоэластограмме (1): R 9,2 min; K 3,8 min; Angle 46,7 deg; MA 36,3 mm.

Поскольку у больной рецидивировали кровотечения из верхних отделов ЖКТ, была выполнена эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС), при которой выявлен эрозивный гастродуоденит. Помимо кровотечений и, как следствие, глубокой постгеморрагической анемии (гемоглобин 59 г/л, эритроциты $2,12 \cdot 10^{12}/\text{л}$, ретикулоциты 85%, железо 4 мкмоль/л), у больной был выявлен методом ультразвуковой доплерографии протяженный илеофemorальный окклюзирующий тромбоз наружной подвздошной, общей, поверхностной бедренной вены, подколенной вены правой нижней конечности. При этом отсутствовали генетические маркеры тромбофилии, мутации коагуляционного фактора V (Лейденская мутация) и гена протромбина (FII), волчаночный антикоагулянт. В пределах нормы были протеины C, S, антитромбин III. Этиологическими факторами, способствующими тромбообразованию, явились длительный прием прогестерона (около 4 лет непрерывно), центральный венозный катетер (ЦВК) в правой бедренной вене, установленный во время предыдущих госпитализаций, и вводимые в него гемостатические препараты. ЦВК был установлен за 20 дней до формирования тромбоза, в него систематически вводили аминокапроновую кислоту, дицинон, а также компоненты крови (свежезамороженная плазма, тромбоцитная и эритроцитная масса). Можно предполагать, что совокупность этих факторов явилась причиной тромбоза.

Таким образом, возникла необходимость одновременного лечения кровотечения и тромбоза. Больной проводили терапию низкомолекулярным гепарином эноксапарином натрия (клексаном) в дозе 40 мг/сут подкожно. Через 1 нед терапии клексаном и отмены регулона отмечена реканализация тромбоза в бассейне бедренной вены с последующим полным регрессом в течение 3 мес. Терапию клексаном, продолжавшуюся в течение 19 дней, пришлось прекратить в связи с очередным рецидивом желудочного кровотечения, тяжесть которого можно оценить по количеству потребованных трансфузий эритроцитной массы (рис. 2). Гемостатическая терапия включала трансфузии концентратов тромбоцитов. Через 10 дней регулярных трансфузий концентратов тромбоцитов (по 4—8 доз в сутки) развилась рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов: отмечено сначала снижение, затем отсутствие посттрансфузионного прироста числа тромбоцитов, агрегация с АДФ оставалась

нулевой), были выявлены антитромбоцитарные антитела (в иммуноферментном анализе — слабоположительная реакция), при этом гистолойкоцитарных антител (HLA) не обнаружено. Больной проведено 6 плазмаферезов объемом 500 мл через день в течение 11 дней с положительным результатом — по данным ТЭГ отмечалось увеличение максимальной амплитуды (МА) с 24 мм до 36,3 мм (см. рис. 1). Повторно после ПАФ уровень антитромбоцитарных антител не исследовали. После проведенных плазмаферезов с целью коррекции гемостаза при наличии рефрактерности к переливаниям концентрата тромбоцитов вводили rFVIIa в дозе 100 мкг/кг 4 раза в сутки в течение 4 суток. На этом фоне, по данным, ТЭГ отмечалось ускорение роста сгустка (R уменьшилось с 10,2 мин до 5,2 мин, К с 15 мин до 9,2 мин, при этом угол и МА не изменились). Однако кровотечение продолжало рецидивировать. Суммарно больной за 57 суток было перелито 78 доз эритроцитной массы, 96 терапевтических доз концентрата тромбоцитов. При многократных ЭГДС выявляли мелкоочаговые эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки. По данным иммуногистохимического исследования биоптата слизистой желудка выявлен *Helicobacter pylori*. Проведена трехкомпонентная противоязвенная терапия (омепразол, кларитромицин, амоксициллин) с целью эрадикации данного возбудителя. Именно ингибиторы протонной помпы необходимо использовать при острых кровотечениях из верхних отделов ЖКТ, так как в отличие от блокаторов H₂-рецепторов они полностью нейтрализуют соляную кислоту, связывая ионы водорода [12—14]. В течение недели проводили противоязвенную терапию, затем поддерживающую противорецидивную терапию (эзомепразол, висмута трикалия дицитрат). На 30-е сутки сохранялось постепенное снижение гемоглобина, несмотря на заживление эрозий при повторной ЭГДС. С целью локализации источника кровотечения на 40-е сутки наблюдения в ГНЦ была выполнена ангиография брыжеечных сосудов, при которой источник кровотечения не обнаружен. В связи с чем для верификации источника кровотечения на 46-е сутки наблюдения в ГНЦ была выполнена капсульная эндоскопия, в ходе которой найден трудно визуализируемый и труднодоступный для эндоскопического лечения кровоточащий дефект в области фатерова соска. На 48-е сутки в условиях эндотрахеальной анестезии (выбор анестезии был обусловлен труднодоступностью дефекта, длительностью процедуры и плохой психологической переносимостью ее больной) была выполнена аргоноплазменная коагуляция выявленного кровоточащего дефекта. Кровотечение было остановлено и после 2 нед наблюдения, в течение которых проводили только антисекреторную терапию и трансфузии не выполняли, больную выписали. Повторно антитела не определяли.

Клиническое наблюдение 2

Больной Ш., 52 года, наблюдался в отделении анестезиологии и реанимации ГНЦ Минздрава России (Москва) по поводу рецидивирующих желудочно-кишечных кровотечений (в сентябре и декабре 2012 г). Диагноз тромбастении Гланцмана I типа был установлен на осно-

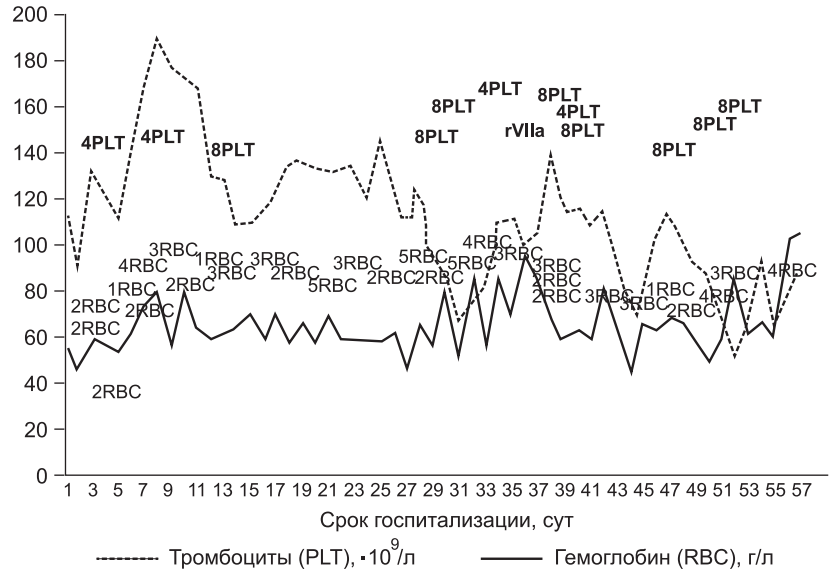


Рис. 2. Динамика концентрации гемоглобина, количества тромбоцитов и объема трансфузионной терапии (x Эр — количество доз эритроцитной массы; x Тр — количество доз тромбоцитной массы. rVIIa: введение рекомбинантного активированного фактора VII), проводимой у больной Ш-ко.

вании клиничко-лабораторной картины продолжающегося желудочно-кишечного кровотечения, анамнеза (с детства тяжелые десневые, носовые, желудочно-кишечные кровотечения), данных коагулограммы (агрегация с АДФ — 0, с коллагеном — 0, с ристоцетином — 39%) и данных радиоиммунного метода (отсутствие агрегации моноклонального антитела CRC64 против GP IIb—IIIa). Сопутствующие заболевания: хронический вирусный гепатит С (вследствие многократных трансфузий компонентов крови) с формированием цирроза печени, нарушение белково-синтетической функции печени. Портальная гипертензия. Варикозное расширение вен пищевода II степени.

Дважды за полгода больной поступал в отделение анестезиологии и реанимации с интенсивным желудочным кровотечением на фоне обострения язвенной болезни желудка. Помимо аргоноплазменной коагуляции эрозий желудка и противоязвенной терапии (омепразол, кларитромицин, амоксициллин), пациенту выполняли трансфузии концентрата тромбоцитов, после которых наблюдалось снижение числа тромбоцитов с 105 до 50 · 10⁹/л, на ТЭГ — уменьшение плотности сгустка (снижение максимальной

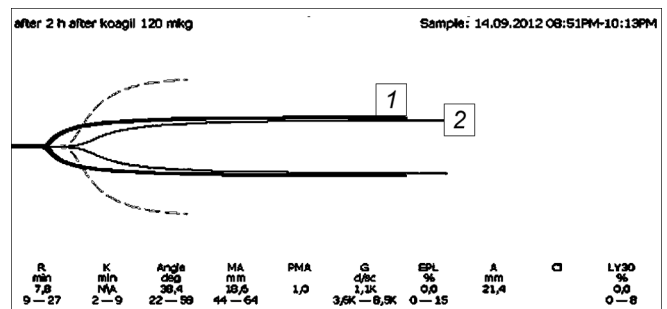


Рис. 3. Изменения гемостаза после введения коагила у больного Ш. Пунктиром обозначена нормальная ТЭГ. Исходная ТЭГ (2) основные показатели: R 14,3 min (норма 9—27); K 3,9 min (2—9); Angle 21 deg (22—58); MA 17,3 mm (44—64). После введения коагила в дозе 120 мкг/кг через 2 ч наблюдается укорочение R до 7,8 min, что отражает ускорение образования сгустка (1).

амплитуды с 18,6 до 13 мм). Иммунофлюоресцентным методом в плазме больного выявлены антитромбоцитарные антитела против тромбоцитов здорового донора в титре 1:32 (норма до 1:2). Также были выявлены гистолойкоцитарные антитела с частотой реакции 100%, высокой активностью (4 балла). Нарушение тромбоцитарного гемостаза усугублялось гипофибриногемией (фибриноген 1 г/л) вследствие нарушения белково-синтетической функции печени, при этом протромбиновый индекс 76%, АСТ 76 ЕД/л, АЛТ 42 ЕД/л, общий билирубин 22 ммоль/л. После трансфузии 16 доз криопреципитата отмечен прирост фибриногена до 2,3 г/л. Учитывая рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов, проводили гемостатическую терапию гFVIIa в начальной дозе 120 мкг/кг каждые 2 ч с последующим переходом на 90 мкг/кг каждые 3 ч с эффектом в виде ускорения образования сгустка по данным ТЭГ ускорение R с 14 мин до 7,8 мин, незначительное увеличение МА с 17,3 мм до 18,6 мм (рис. 3). После применения этого шунтирующего препарата отмечена остановка кровотечения, в течение 3 нед клинико-лабораторных данных продолжающегося кровотечения не отмечалось, пациент был выписан домой. С целью купирования рефрактерности к переливаниям концентрата тромбоцитов в течение 1 мес пациенту проведено 10 процедур терапевтического плазмафереза с удалением 6000 мл плазмы, в результате чего наблюдалось снижение титра антитромбоцитарных антител в плазме с 1:32 до 1:4. (норма до 1:2).

Таким образом, современная диагностика и терапия ТГ носит комплексный характер. Диагноз устанавливается на основании клинических данных и результатов специфических лабораторных исследований. Терапия требует систематического применения переливаний концентратов тромбоцитов, коррекции анемического синдрома, а также использования современных плазматических гемостатических средств. При появлении осложнений (рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов) необходимо применение плазмаферезов. Чрезвычайно важно выявление локальных источников кровотечения с последующим тщательным хирургическим гемостазом.

ЛИТЕРАТУРА

1. DiMinno G., Coraggio F., Cerbone A.M., Capitanio A.M., Manzo C., Spina M., et al. A myeloma paraprotein with specificity for platelet glycoprotein IIIa in a patient with a fatal bleeding disorder. *J. Clin. Invest.* 1986; 77(1): 157—64.
2. Шитикова А.С. Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные. СПб.; 2008.
3. Meschengieser S., Blanco A., Maugeri N., Dupont J., Fernández J., de Tezanos Pinto M., Lazzari M. Platelet function and intraplatelet von Willebrand in the myelodysplastic syndroms. *Thromb. Res.* 1987; 46(4): 601—6.
4. Michiels J.J. The paradox of thrombosis and bleeding in thrombocytopenia vera and a change from a thrombotic diathesis to a bleeding diathesis due to an acquired von Willebrand disease at increasing platelet count in various myeloproliferative disorders. In: *Ulutin O.N., ed. Lectures 15th international Congress on Thrombosis* 16—21 oct. 1998. Antalia, 1998: 251—3.
5. Couglin S.R. Protease-activated receptors and platelet function. *Thromb. Haemost.* 1999; 67(2): 353—6.
6. Moiny G., Thirion A., Deby C. Bilirubin induces platelet aggregation. *Thromb. Res.* 1990; 59(2): 413—6.
7. Fiore M., Pillois X., Nurden P., Nurden A.T., Austerlitz F. Founder effect and estimation of the age of the French Gypsy mutation associated with Glanzmann Thrombasthenia in Manouche families. *Eur. J. Hum. Genet.* 2011; 19(9): 981—7.
8. Ребров А.П., Зелепукина Н.Ю. Дисфункция эндотелия у больных хронической почечной недостаточностью. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2002; 4: 24—32.
9. Разумов В.Б., Гуткин Ф.Б., Омеляновский В.В. Механизмы активации тромбоцитов и возможности их фармакологической регуляции. *Кардиология.* 1988; 5: 118—22.
10. Волкова М.А. Клиническая онкология. М.: Медицина; 2001
11. Ремизова М.И. Роль оксида азота в норме и при патологии. *Вестник службы крови* 2000; 2: 53—7.
12. Barkun A.N., Adam V., Martel M., Bardou M. Cost-effectiveness analysis: stress ulcer bleeding prophylaxis with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists. *Value Health.* 2013; 16(1): 14—22.
13. Barkun A.N., Bardou M., Pham C.Q., Martel M. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107(4): 507—20.
14. Leontiadis G.I., Sreedharan A., Dorward S., Barton P., Delaney B., Howden C.W., et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol. Assess.* 2007; 11(51): iii-iv, 1—164.

Поступила 12.03.13

REFERENCES

1. DiMinno G., Coraggio F., Cerbone A.M., Capitanio A.M., Manzo C., Spina M., et al. A myeloma paraprotein with specificity for platelet glycoprotein IIIa in a patient with a fatal bleeding disorder. *J. Clin. Invest.* 1986; 77(1): 157—64.
2. Shitikova A.S. Thrombocytopenia, congenital and acquired (Trombotsitopatii, vrozhdennye i priobretennyye). St Petersburg; 2008. (in Russian)
3. Meschengieser S., Blanco A., Maugeri N., Dupont J., Fernández J., de Tezanos Pinto M., Lazzari M. Platelet function and intraplatelet von Willebrand in the myelodysplastic syndroms. *Thromb. Res.* 1987; 46(4): 601—6.
4. Michiels J.J. The paradox of thrombosis and bleeding in thrombocytopenia vera and a change from a thrombotic diathesis to a bleeding diathesis due to an acquired von Willebrand disease at increasing platelet count in various myeloproliferative disorders. In: *Ulutin O.N., ed. Lectures 15th international Congress on Thrombosis* 16—21 oct. 1998. Antalia, 1998: 251—3.
5. Couglin S.R. Protease-activated receptors and platelet function. *Thromb. Haemost.* 1999; 67(2): 353—6.
6. Moiny G., Thirion A., Deby C. Bilirubin induces platelet aggregation. *Thromb. Res.* 1990; 59(2): 413—6.
7. Fiore M., Pillois X., Nurden P., Nurden A.T., Austerlitz F. Founder effect and estimation of the age of the French Gypsy mutation associated with Glanzmann Thrombasthenia in Manouche families. *Eur. J. Hum. Genet.* 2011; 19(9): 981—7.
8. Rebrov A.P., Zelepukina N.Yu. Endothelial dysfunction in patients with chronic renal disease (Disfunktsiya endoteliya u bolnykh khronicheskoy pochechnoy nedostatochnostyu). *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2002; 4: 24—32. (in Russian)
9. Razumov V.B., Gutkin F.B., Omelyanovskiy V.V. Mechanisms of platelet activation and their possible pharmacological regulation (Mekhanizmy aktivatsii trombotsitov i vozmozhnosti ikh farmakologicheskoy regulyatsii). *Kardiologia.* 1988; 5: 118—22. (in Russian)
10. Volkova M.A. Clinical Oncology. Moskva: Meditsina; 2001. (in Russian)
11. Remizova M.I. Role of nitric oxide in health and disease (Rol oksida azota v norme i pri patologii). *Vestnik sluzhby krovi.* 2000; 2: 53—7. (in Russian)
12. Barkun A.N., Adam V., Martel M., Bardou M. Cost-effectiveness analysis: stress ulcer bleeding prophylaxis with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists. *Value Health.* 2013; 16(1): 14—22.
13. Barkun A.N., Bardou M., Pham C.Q., Martel M. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107(4): 507—20.
14. Leontiadis G.I., Sreedharan A., Dorward S., Barton P., Delaney B., Howden C.W., et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol. Assess.* 2007; 11(51): iii-iv, 1—164.