

© ХУНАФИН С. Н., КУНАФИН М. С., ПЕТРОВ Ю. В., ВЛАСОВ А. Ф.

УДК 616.33-005.1

DOI: 10.20333/2500136-2019-3-64-73

ВЫБОР ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ПРОFUЗНЫХ ЯЗВЕННЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

С. Н. Хунафин, М. С. Кунафин, Ю. В. Петров, А. Ф. Власов

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа 450005, Российская Федерация

Цель исследования. Улучшение результатов диагностики и хирургического лечения больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями
Материал и методы. В работе использованы результаты обследования и лечения 405 больных с кровотечением из хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки, которые проходили лечение в 2007–2016 годах в ГБУЗ РБ ГКБ № 18 г. Уфа.

Результаты. Больные разделены на две группы. В первой группе было 204 больных, лечение которых проводилось традиционными методами. Во второй группе 201 больной. В лечении больных использовался разработанный авторами лечебно-диагностический алгоритм, основанный на определении вида язвенных гастродуоденальных кровотечений. В оценке состояния больных и тяжести кровотечения использовались общеклинические данные обследования, результаты лабораторных и эндоскопических исследований. По виду кровотечения больные распределились: 66 (16,4 %) пациентов имели артериальное кровотечение, а 339 (83,6 %) венозное. Выделение артериального и венозного вида кровотечения позволяет выбрать тактику хирургического лечения у больных с гастродуоденальными язвенными кровотечениями и снизить общую летальность до 3,5%. При артериальном кровотечении, как правило, с резким нарушением гомеостаза довольно быстро наступает геморрагический шок. При таких ситуациях гемостатическая терапия дает лишь временный эффект. При венозном кровотечении продолжительность кровотечения длительная, нет признаков геморрагического шока, состоявшееся кровотечение меньше рецидивирует и гемостатическая терапия в большинстве случаев эффективна.
Заключение. Среди 405 больных поступивших в клинику с гастродуоденальными язвенными кровотечениями 232 (57,3 %) были трудоспособного возраста и 173 (42,7 %) – старше 60 лет. Удельный вес больных поступивших позже 24 часов заболевания, в группах составил 9 % и 31,3 % соответственно. Использование разработанного нами алгоритма диагностики и лечения гастродуоденальных язвенных кровотечений с определением вида и тяжести кровопотери позволило снизить вероятность рецидива кровотечения, осложнений и летальности до 3,4 %.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка и 12перстной кишки, язвенные гастродуоденальные кровотечения.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Для цитирования: Хунафин СН, Кунафин МС, Петров ЮВ, Власов АФ. Выбор хирургической тактики при профузных язвенных гастродуоденальных кровотечениях. *Сибирское медицинское обозрение.* 2019;(3):64-73. DOI: 10.20333/2500136-2019-3-64-73

SURGICAL TACTICS CHOICE IN PROFUSE GASTRODUODENAL ULCER BLEEDING

S.N. Hunafin, M.S. Kunafin, Yu.V. Petrov, A.F. Vlasov

Bashkir State Medical University, Ufa 450005, Russian Federation

The aim of the research is improving the results of diagnostics and surgical treatment of patients with gastroduodenal ulcer bleeding.

Material and methods. The results of examination and treatment of 405 patients with chronic stomach and duodenal ulcer bleeding for the period of 2007-2016 in SBIH BR CCH № 18 in Ufa City.

Results. The patients were divided into two groups. The first group consisted of 204 patients who received traditional methods of treatment. There were 201 patients in the second group. Patients treatment included diagnostic and treatment algorithm based on determining gastroduodenal ulcer bleeding kind developed by the authors. While assessing patients state and bleeding severity, general clinical examination data, laboratory and endoscopic studies were used. According to bleeding type, the patients were distributed: 66 (16.4%) patients had arterial bleeding, and 339 (83.6%) had venous one. Separation of arterial and venous bleeding type allows to choose the tactics of surgical treatment in patients with gastroduodenal ulcer bleeding and to reduce the overall mortality rate up to 3.5%. In case of arterial bleeding with a sharp violation of homeostasis, hemorrhagic shock occurs quite rapidly, as a rule. In such situations, hemostatic therapy provides only temporary effect. In case of venous bleeding, the bleeding has long duration, there are no signs of hemorrhagic shock, the bleeding recurs less and hemostatic therapy is effective in most cases.
Conclusion. Among 405 patients admitted to hospital with gastroduodenal ulcer bleeding, 232 (57.3%) were of working age and 173 (42.7%) were over 60 years. Proportion of patients admitted in 24 hours after the disease was 9% and 31.3% in groups respectively. The use of the developed diagnostic and treatment algorithm in gastroduodenal ulcer bleeding with the determination of blood loss type and severity allowed to reduce the risk of bleeding recurrence, complications and mortality up to 3.4%.

Key words: stomach and duodenal ulcer, gastroduodenal ulcer bleeding.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Hunafin SN, Kunafin MS, Petrov YuV, Vlasov AF. Surgical tactics choice in profuse gastroduodenal ulcer bleeding. *Siberian Medical Review.* 2019;(3):64-73. DOI: 10.20333/2500136-2019-3-64-73

Введение

Язвенные гастродуоденальные кровотечения встречаются у 10-15 % больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, из них 10-14 % кровотечение заканчивается летальным исходом [1,

2, 3, 4], а при рецидиве летальность возрастает до 30-40 %, и не имеет тенденции к уменьшению [5, 6, 7]. В настоящее время общепризнанной эндоскопической классификацией источника кровотечения является классификация J. A. Forrest [8]. Для установления сте-

пени тяжести кровотечения, пользуются классификацией А. И. Горбашко [9, 10], которая выделяет легкую, среднюю и тяжелую степень кровотечения, учитывающие как степень кровопотери, так и состояние самого больного [11, 12].

В последние годы возможности осуществления полноценного локального гемостаза существенно расширились за счет внедрения сверхширококанальных эндоскопов, инъекционных методов остановки кровотечения, лигирования, клипирования и аргоноплазменной коагуляции [5, 13, 14, 15, 16, 17].

Известными критериями для определения тактики и показаний к операции в разное время являлись: длительность заболевания [11, 12, 18]; характер язвы [13, 15, 19]; рецидив кровотечения [20, 21]; эндоскопические критерии [14, 15, 17].

Однако ни один из этих критериев не позволяет четко определить тактику лечения. Как правило, временно остановившееся при падении артериального давления кровотечение, нацеливает хирурга к продолжению консервативной терапии [3, 16, 18]. Однако часто наблюдаются рецидивы профузного кровотечения, которые ни хирурги, ни эндоскописты прогнозировать не могут из-за отсутствия четких прогностических критериев [4, 11, 22, 23].

Вместе с тем, настойчивые попытки остановить кровотечение, используя эндоскопические методики, приводят в конечном итоге к запоздалым оперативным вмешательствам, упущению благоприятных сроков их выполнения и высокой летальности, достигающей среди таких больных 70 % [13, 14, 15, 17, 22, 24, 25].

Материал и методы

В работе использованы результаты обследования и лечения 405 больных с кровотечением из хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки, которые проходили лечение в 2008–2018 годах в ГБУЗ РБ ГKB № 18 г. Уфа. Больные были разделены на две группы: I группа (группа сравнения) составили 204 больных, у которых лечение язвенных кровотечений проводилось традиционными методами; II (основную) группу составили 201 больной. Больным II группы применялся разработанный нами лечебно-диагностический алгоритм, основанный на определении вида язвенных кровотечений (артериальное или венозное) и прогноза рецидива язвенных гастродуоденальных кровотечений.

Мужчин в I группе было 129 (63,1 %), женщин - 75 (36,9 %), во II группе соответственно мужчин - 148 (73,9 %), женщин - 53 (26,1 %) ($p=0,097$). Большинство больных (44,0 %) находились в трудоспособном возрасте (51–75 лет), 45,9 % больных I группы и 43,3 % II группы ($p>0,05$). Средний возраст больных в основной группе составил $53,1\pm 6,32$ лет, во II группе - $51,9\pm 7,12$ лет ($p=0,113$). Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Источником кровотечения язвы двенадцатиперстной кишки были у 121 (59,4 %) больных в I группе, и у 114 (56,5 %) больных во II группе. Хроническая язва желудка у 63 (30,7 %) больных было в I группе, и у 80 (39,8 %) - во II группе. Кровотечение из сочетанных хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдалось в 20 случаях (9,9 %) в I группе, и в 7 (3,7 %) во II группе. Анализ приведенных наблюдений показывает, что в хирургическое отделение 138 (67,6 %) больных доставлялись позже 12 часов с момента заболевания в I группе, и 128 (64 %) больных во II группе ($p=0,570$). Несвоевременная госпитализация больных была связана с поздней обращаемостью их за медицинской помощью. В исследовании преобладали больные с тяжелой и крайне тяжелой кровопотерей у 151 (74,0 %) больных в I группе и у 131 (65,2 %) больных во II группе ($p=0,078$).

Для оценки состояния слизистой желудка и ее защитных и язвообразующих факторов, нами проведено морфологическое исследование биоптатов. Для обнаружения *Helicobacter Pylori* (HP) использовали гистологический метод и уреазный тест. Частота инфицирования HP в антральном отделе желудка и в луковице ДПК была соответственно у 93,1 % и 74,5 % больных. Хронические сопутствующие заболевания выявлены у 66,3 % больных.

Для определения степени тяжести кровопотери использовали классификацию тяжести кровопотери (Гостищев В.К., Евсеев М.А., 2005). Различает 4 степени тяжести острой кровопотери: легкая, средняя, тяжелая и крайне тяжелая степень. А также использовали формулу Мура (Баранчук В. Н., 1989). При этом если с момента кровотечения прошло менее 12 часов, то использовали клинико-лабораторные критерии, если же более 12 часов - кровопотерю рассчитывали по формуле Мура (1):

$$V=P \times q \times (Ht1 - Ht2) / Ht1 \quad (1)$$

где V - объем кровопотери в миллиметрах; P - масса тела больного в килограммах; q - эмпирическое число, показывающее среднее количество крови в 1 кг массы тела человека (для мужчин - 70 мл/кг, для женщин - 65 мл/кг); Ht1 - гематокритное число в норме (мужчины - 45, женщины - 40); Ht2 - гематокритное число больного.

Всем больным, поступившим в стационар с клиникой желудочно-кишечного кровотечения, выполнялось ФЭГДС с целью уточнения источника кровотечения и степени устойчивости гемостаза. В зависимости от состояния больного ФЭГДС выполняли в диагностическом кабинете, реанимационной или на операционном столе. Для этой цели использовались фиброгастроскопы фирмы GIF-1T30, GIF-2T20, GIF-Q20, GIF-E («Olympus», Япония), и «Pentax» ERK-1000, EG-2970K (Япония).

Методы статистической обработки: проводилась параметрическими и непараметрическими методами с применением современных программных пакетов математико-статистического анализа пакета прикладных статистических программ «Microsoft Excel» и «Statistica» (версии 7.0) для «Windows» (StatSoft.Inc). Обработка вариационных рядов включала расчет средних величин (M), стандартной ошибки (m), среднего квадратического отклонения (δ), 95% доверительного интервала. Для сравнения групп по качественному бинарному признаку применен точный критерий Фишера, сравнение процентных долей – по угловому преобразованию Фишера (φ-преобразование). Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для выявления связи между исследуемыми признаками проводили корреляционный анализ – метод ранговой корреляции Spearman (ρ). Наличие зависимости между признаками считали установленным при $p > 0,3$; при $p < 0,05$. Для оценки факторов риска определялся относительный риск (ОР) и его 95% доверительный интервал.

Результаты и обсуждение

После поступления в стационар с клиникой ОГДЯК, больным I группы проводилось консервативное лечение по общепринятой методике, включающей, внутривенное введение антисекреторных препаратов, гемостатическая терапия, обязательная установка назогастрального зонда, эндоскопическую остановку кровотечения без учёта строения сосудистой сети в зоне язвы. При интенсивной геморрагии или при неэффективности консервативной терапии выполняли экстренное оперативное вмешательство. В I группе степень кровопотери у большинства больных была легкой у 4,5 %, средней у 21,6 %, тяжелой у 44,2 % и крайне тяжелой у 29,7 %. Таким образом, в исследовании преобладали больные с тяжелой и крайне тяжелой кровопотерей у 151 (74,0 %) больных ($p = 0,001$). С кровотечением F1a – 5 (2,7 %) больной, F1b – 17 (8,1 %), F2a

– 22 (10,8 %), F2b – 29 (14,4 %), F2c – 28 (13,5 %) и F3 – 103 (50,5 %) больных. В I группе у 62 (30,6 %) больных имел место рецидив кровотечения. В нашей клинике использовали такие виды эндоскопического гемостаза как: орошение, инъекционный, коагуляционный, инъекционно-коагуляционный, эндолигирование и клипирование. В большинстве случаев в I группе инъекционный метод составил 43 (33,6 %), коагуляционный 29 (22,6 %), инъекционно-коагуляционный 31 (24,2 %). А так же использовался метод клипирование у 11 (8,6 %) и эндолигирование 9 (7,1 %). Операция по Бильрот – I было выполнено у 23 больных, операция по Бильрот – II у 6 больных, клиновидное иссечение язвы у 3 больных, прошивание кровоточащего сосуда у 1 больного.

В I группе из 204 больных консервативное лечение получали 171 больных, из них выздоровели 154 больных, оперированы 33 больных, выздоровели после операции 28 больных. Наибольшее количество неблагоприятных исходов как при консервативном (17 из 171 или 9,9 %), так и при хирургическом лечении (5 из 33 или 15,1 %) формирует группа больных с рецидивирующим характером кровотечения из язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Результаты анализа лечения язвенных желудочно-кишечных кровотечений свидетельствуют, что преобладающее количество летальных исходов наблюдалось при тяжелой (10,2 %) и крайне тяжелой (15,1 %) кровопотере, что и предопределило 10,8 % общую летальность при данной патологии ($p = 0,354$) (табл. 1).

Появление рецидива кровотечения в клинике утяжеляло кровопотерю и требовало выполнения срочного оперативного вмешательства, что во многом и привело к послеоперационной летальности в 15,1 %. Наибольшая летальность наблюдалась после выполнения неотложных операций – 27,3 % ($p = 0,377$), что связано с наличием в этой группе больных с рецидивом кровотечения, что на фоне тяжелой некомпенсированной анемии и нару-

Таблица 1

Результаты лечения больных в I группе с язвенными желудочно-кишечными кровотечениями (n=204)

Table 1

Treatment results of group I patients with ulcerative gastrointestinal bleeding (n = 204)

Степень тяжести кровопотери	Формы лечение								Всего			
	консервативное				оперативное				пролечено	выздоровление	лет. исход	
	пролечено	выздоровление	лет. исход		прооперировано	выздоровление	лет. исход					
			абс.	%			абс.	%				
Легкая	4	4	–	–	5	4	1	20,0	9	8	1	11,1
Средняя	43	42	1	2,3	1	–	1	–	44	42	2	4,5
Тяжелая	76	69	7	9,2	14	12	2	14,3	90	81	9	10,0
Крайне тяжелая	48	39	9	18,7	13	12	1	7,7	61	51	10	1,6
Итого	171	154	17	9,9	33	28	5	15,1	204	182	22	10,8

шений функций органов и систем сопровождалось послеоперационной летальностью в 15,1 % (табл. 2).

Столь высокая послеоперационная летальность, как после неотложных, так и после отсроченных операций, была, прежде всего, обусловлена увеличением в структуре больных пожилого и старческого возрастов, которые нередко имели тяжелую сопутствующую патологию.

Таким образом, анализируя неудовлетворительные результаты лечения больных I группы, можно отметить, что причиной смерти большинства пациентов является прогрессирование гемодинамических нарушений вследствие острой кровопотери и развивающейся при этом постгеморрагической анемии и геморрагического шока. Кроме того, неудовлетворительные показатели эндоскопического гемостаза, у больных I группы при проведении общепринятых мероприятий приводят к рецидивам кровотечения и как следствие к повторным оперативным вмешательствам.

Решение проблемы язвенных кровотечений связано, прежде всего, с прогнозированием рецидива кровотечения с последующей научно-обоснованной коррекцией хирургической тактики. Основная трудность в прогнозе течения заболевания состоит в невозможности точного перенесения в информационную систему логического процесса, которым пользуется врач в принятии решения. Среди потенциальных проблем следует отметить противоречие между неточностью большинства медицинских данных (симптомов, признаков) и точностью, которая необходима компьютеру, избыточность данных. Поэтому сокращение информации является важным требованием в анализе диагностических признаков (Бакиров Р.Р., 2009). Выделение ведущих факторов риска желудочно-кишечных кровотечений требует тщательного, взвешенного анализа данных полученных при обследовании пациентов всех

групп. Исходными данными для построения прогноза послужили клинко-статистические, лабораторные, эндоскопические, медико-биологические, медико-организационные данные и особенности образа жизни (поведенческие). Были проанализированы факторы, влияющие на течение и развитие язвенных гастродуоденальных кровотечений. Все они были разбиты на комплексы.

Для изучения комплексного влияния факторов риска (ФР) рецидива кровотечения был использован метод нормирования интенсивных показателей (Е.Н. Шиган, 1977).

Для этого были рассчитаны интенсивные показатели частоты рецидива среди пациентов по факторам, влияние которых было оценено. Сведения были получены путем выкопировки данных из медицинской карты стационарного больного и разработанной нами анкеты, которая включала 20 вопросов. Структура анкеты содержала сведения о медико-биологических, профессиональных, поведенческих факторах риска. Было проанализировано 405 первичных документа сплошным методом (табл. 3).

Далее рассчитывали прогностический коэффициент $P=K \times \text{НИП}$ (2), который помогал охарактеризовать вклад конкретного фактора риска в развитие рецидивов. На следующем этапе были вычислены максимальный (P_{\max}) и минимальный (P_{\min}) риск рецидива кровотечения. Минимальный и максимальный риск были рассчитаны следующим образом: $P_{\min} = \sum P_{\min}$ (3); $P_{\max} = \sum P_{\max}$ (4). Диапазон колебаний, в пределах которого находятся оценки риска ($P_{\max} - P_{\min}$) (5) позволил составить оценочную таблицу и классифицировать всех пациентов, разделив на 3 группы риска рецидива кровотечения: благоприятного прогноза, «группа внимания» и неблагоприятного прогноза (табл. 4).

Таблица 2

Результаты оперативного лечения больных в группе сравнения с язвенными гастродуоденальными кровотечениями в зависимости от сроков оперативного вмешательства (n=204)

Table 2

Surgical treatment results of comparison group patients with gastroduodenal ulcer bleeding due to the time of surgical treatment (n = 204)

Степень тяжести кровопотери	Оперативные вмешательства											Всего				
	неотложные				отсроченные				плановые			прооперировано	выздоровление	лет. исход		
	число больных	выздоровление	лет. исход		число больных	выздоровление	лет. исход		число больных	выздоровление	лет. исход			абс.	%	
Легкая			2	1			1	50			2	2	–			–
Средняя	2	2	–	–	3	2	1	33,3	2	2	–	–	7	6	1	14,3
Тяжелая	3	2	1	33,3	5	4	1	20	2	2	–	–	10	8	2	20
Крайне тяжелая	4	3	1	25	5	5	–	–	2	2	–	–	11	10	1	9,1
Итого	11	8	3	27,3	15	13	2	13,3	7	7	–	–	33	28	5	15,1

Таблица 3

Матрица для комплексной оценки риска рецидива желудочно-кишечных кровотечений по факторам риска

Table 3

Matrix for complex evaluation of gastrointestinal bleeding recurrence risk due to risk factors

Факторы риска	Градации	Число больных	Рецидив был (ИП, %)	НИП	К	Р
1	2	3	4	5	6	7
1. Пол	мужчины	331	66 (19,9%)	1,19	2,38	2,83
	женщины	133	11(8,3%)	0,50	–	1,19
2. Возраст	до 50 лет	196	31 (15,0%)	0,89	1,20	1,07
	50 лет и старше	268	46 (17,8%)	1,07	–	1,28
3. Длительность заболевания более 5 лет	да	301	57(18,9%)	1,13	1,53	1,73
	нет	163	20 (12,3%)	0,74	–	1,13
4. ЖКК в анамнезе	да	169	65 (38,5%)	2,31	9,24	21,34
	нет	295	12 (4,1%)	0,25	–	2,31
5. Персистенция Helicobacter pylori	да	418	71 (17,2%)	1,03	1,32	1,36
	нет	46	6 (13,0%)	0,78	–	1,03
6. Два и более хронических заболеваний	да	169	32 (18,9%)	1,13	1,23	1,39
	нет	295	45 (15,3%)	0,92	–	1,13
7. Наличие болезни системы кровообращения	да	183	33 (18,0%)	1,08	1,16	1,25
	нет	281	44 (15,6%)	0,93	–	1,08
8. Отсутствие регулярного противорецидивного лечения	да	239	53 (22,1%)	1,32	2,06	2,72
	нет	225	24 (10,7%)	0,64	–	1,32
9. Прием НПВС	да	211	37 (17,5%)	1,05	1,10	1,16
	нет	253	40 (15,8%)	0,95	–	1,05
10. Курение	да	242	50 (20,6%)	1,23	1,68	2,91
	нет	222	27 (12,2%)	0,73	–	1,23
11. Нерегулярное питание	да	244	42 (17,2%)	1,03	1,08	1,11
	нет	220	35 (15,9%)	0,95	–	1,03
12. Злоупотребление алкоголем	да	267	68 (25,4%)	1,52	5,43	8,25
	нет	197	9 (4,6%)	0,28	–	1,52
13. Профессиональная вредность	да	219	37 (16,9%)	1,01	1,04	1,05
	нет	245	40 (16,3%)	0,97	–	1,01
14. Размер язвенного дефекта	в желудке более 2 см, в ДПК – более 1 см	264	72 (27,2%)	1,62	10,8	17,50
	нет	200	5 (2,5%)	0,15	–	1,62
15. Тяжелая и крайне тяжелая степень кровопотери	да	312	73 (23,7%)	1,42	8,88	12,60
	нет	152	4 (2,6%)	0,16	–	1,42
16. Множественные язвы (2 и более)	да	74	30 (40,5%)	2,43	3,57	8,68
	нет	390	44 (11,3%)	0,68	–	2,42
17. Локализация язвы	кардиальный отдел желудка	66	15 (21,2%)	1,27	1,84	2,34
	тело желудка	53	7 (13,2%)	0,79	–	1,45
	антральный отдел	32	5 (15,6%)	0,93	–	1,71
	пилорический отдел	26	3 (11,5%)	0,69	–	1,27
	луковица ДПК	272	46 (16,9%)	1,02	–	1,88
	залуковичный отдел	15	2 (13,3%)	0,80	–	1,47
18. Характер язвенного дефекта	видимый сосуд	100	30 (30,0%)	1,80	15,00	27,00
	фиксированный тромб	161	43 (26,7%)	1,59	–	23,85
	«черное пятно»	203	4 (2,0%)	0,12	–	1,80
19. Высокий индекс ЛИИ	да	281	54 (19,2%)	1,14	1,52	1,73
	нет	183	23 (12,6%)	0,75	–	1,14
20. Выраженное снижение гемостатического потенциала и гипоккоагуляция	да	245	53 (21,6%)	1,30	2,00	2,60
	нет	219	24 (10,9%)	0,66	–	1,32

Примечание: НИП – нормированный интенсивный показатель, К – весовой коэффициент, Р – прогностический коэффициент риска.

Note: НИП – regularatory intensive index, К – weight coefficient, Р – prognostic risk coefficient.

Каждый фактор имеет свой вес в формировании рисков. Наибольший вес имели следующие факторы риска: характер язвенного дефекта, ЖКК в анамнезе, размер язвенного дефекта, тяжелая и крайне тяжелая степень кровопотери, множественные язвы (2 и более), хроническая алкогольная интоксикация, мужской пол, курение, выраженное снижение гемостатического потенциала и гипокоагуляция, отсутствие регулярного противорецидивного лечения. Коэффициенты отношения правдоподобия позволяют осуществлять индивидуальное прогнозирование вероятности развития рецидивов в отношении каждого пациента, перенесшего кровотечение.

Таблица 4

Оценочная таблица степени вероятности риска возникновения рецидива язвенных гастродуоденальных кровотечений (P_{min}–P_{max})

Table 4

Evaluation table for risk probability of gastroduodenal ulcer bleeding recurrence (P_{min}–P_{max})

Оценка	Степень вероятности риска		
	наименьшая	средняя	наибольшая
Размер диапазона	27,09–58,34	58,35–89,59	89,60–120,83
Прогноз	благоприятный	«группа внимания»	неблагоприятный

II (основную) группу составили 201 больных, прошедших лечение с 2014 по 2018 гг. Больным II группы применялся разработанный нами лечебно-диагностический алгоритм, основанный на определении вида язвенных кровотечений (артериальное или венозное) и прогноза рецидива язвенных гастродуоденальных кровотечений. У 59 больных исследовано морфологическое и гистологическое состояние сосудов и архитектоники в зоне язвы.

Для определения тактики хирургического лечения проводили исследования сосудов желудка и двенадцатиперстной кишки на аутопсийных макропрепаратах, взятых у трупов больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, осложнившиеся кровотечением. При этом оценивалось состояние слизистой оболочки желудка, края язвенного дефекта и соседнего с язвой участка слизистой оболочки сосуда, питающий данную зону. Объектом морфологического исследования стали аутопсийные микро- и макропрепараты желудка и двенадцатиперстной кишки у 59 больных. Язвенные дефекты, возникающие в желудке и двенадцатиперстной кишке, расположены в различных ее отделах. Поэтому изучение локальных особенностей кровоснабжения гастродуоденальных артерий и ее ветвей, с точки зрения возможной их аррозии язвенным процессом представляет практический интерес, чем обусловле-

но проведение нами изучения бассейнов желудочных артерий. Различают 4 вида бассейна желудочных артерий: 1) бассейн левой желудочной артерии; 2) бассейн селезеночной артерии; 3) бассейн правой желудочно-сальниковой артерии; 4) бассейн правой желудочной артерии.

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что чаще возобновление кровотечения наблюдалось из язв бассейна левой желудочной артерии у 23 (39,0 %) больных и бассейна селезеночной артерии у 18 (30,5 %).

В зависимости от вида эрозированного сосуда мы выделили 2 вида кровотечения: артериальное (рис. 1 А) и венозное (рис. 1 Б).

Источниками геморрагии служат эрозированные сосуды дна язвенного кратера, в том числе экстраорганные сосуды, а также сосуды слизисто-подслизистого слоя непосредственно по периферии язвенного кратера. Эрозированные сосуды дна язвы представлен преимущественно артериями среднего калибра.

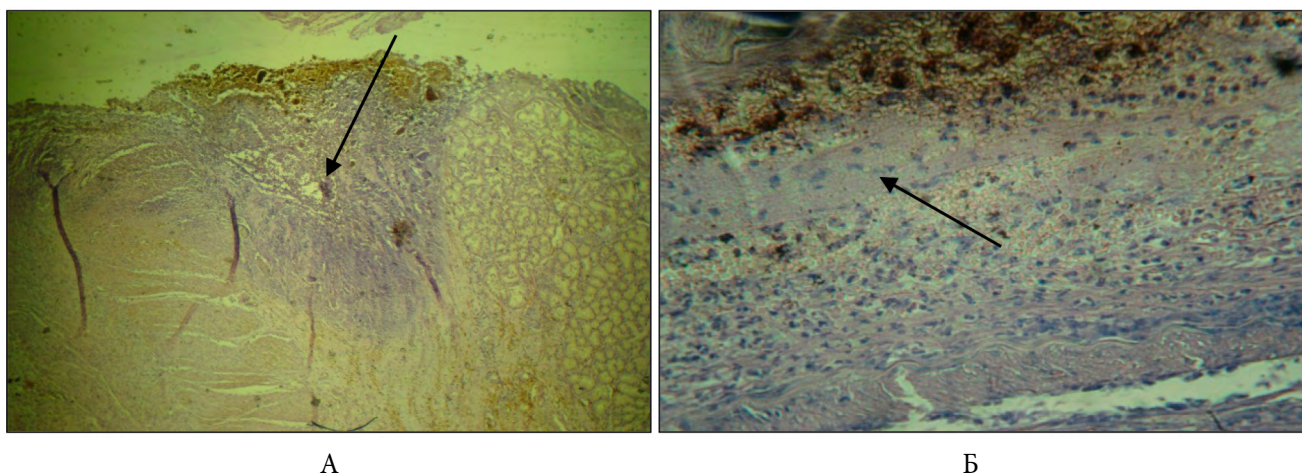
Диагностика желудочно-кишечных кровотечений проводилась у 405 больных с кровотечением из хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки. У больных был проведен сбор анамнеза, проведение клинических, эндоскопических и лабораторных исследований. Все признаки кровотечения мы изучили по степени выраженности.

В настоящее время при выборе тактики лечения больных с ОГДЯК, прежде всего, необходимо учитывать клинико-эндоскопические критерии устойчивости гемостаза и степень кровопотери, а также возможности эндоскопической службы в выполнении эндоскопического гемостаза. В нашей клинике в большинстве случаев в II группе использовались инъекционные в 38 (29,2 %) и инъекционно-коагуляционные 36 (27,7 %) методы эндоскопического гемостаза. А так же использовался метод клипирования у 18 (13,8 %) и эндолигирование 5 (3,9 %) в II группе.

Характер оперативных вмешательств, выполненных в нашей клинике: операция по Бильрот – I было выполнено у 13, операция по Бильрот – II у 45, клиновидное иссечение язвы у 7, прошивание кровоточащего сосуда у 2 больных.

Во II группе консервативное лечение получали 134 больных, из них выздоровели 131 больных, оперированы 67 больных, выздоровели после операции 58 больных. Наибольшее количество неблагоприятных исходов как при консервативном (3 из 134 или 4,2%), так и при хирургическом лечении (9 из 67 или 13,4%) формирует группа больных с рецидивирующим характером кровотечения из язв желудка и двенадцатиперстной кишки (табл. 5).

Таким образом, послеоперационная летальность составила 13,4 %. Общая летальность – 5,9 %. Большинство летальных случаев наблюдалось при тяжелой (5,5 %) и крайне тяжелой (11,8 %) кровопотере (p=0,005).



А

Б

Рисунок 1. А – Артериальный сосуд. Выраженный периваскулярный фиброз.

Б – Патоморфология вида кровотечения (дно хронической язвы в стадии обострения). Ко дну язвы подходит эрозивный венозный сосуд с лимфоцитарной инфильтрацией стенки.

Figure 1. A – arterial vessel. Severe perivascular fibrosis.

Б – Bleeding type pathomorphology (the bottom of chronic ulcer at the acute stage). Erosive venous vessel with lymphocytic infiltration wall reaches the ulcer bottom.

Нами разработан лечебно-диагностический алгоритм тактики ведения больных с ЯГДК. Больным с подозрением или с клиникой ЯГДК после общеклинического обследования выполняли экстренную ФЭГДС, позволяющая установить факт наличия кровотечения, установить локализацию и дать характеристику по Forrest (рис. 2).

На основании клинических, эндоскопических и лабораторных данных определяли вид кровотечения и принимали решение о выборе гемостаза: хирургический, эндоскопический, консервативная терапия.

Параллельно этому проводили анализ и распределение полученных данных с учетом предполагаемого прогноза рецидива ЯГДК.

Каждый фактор имеет свой вес в формировании рисков. Наибольший вес имели следующие факторы риска: характер язвенного дефекта, ЖКК в анамнезе,

размер язвенного дефекта, тяжелая и крайне тяжелая степень кровопотери, множественные язвы (2 и более), злоупотребление алкоголем, мужской пол, курение, выраженное снижение гемостатического потенциала и гипокоагуляция, отсутствие регулярного противорецидивного лечения.

Основным ключевым моментом хирургической тактики при ЯГДК являлось принятие решения о выборе вида гемостаза на основании оценки факторов и степени риска обеспечивающего наименьшую вероятность развития рецидива кровотечения. Показаниями к проведению экстренной операции являлись: струйное или профузное кровотечение уровня F1a и неэффективность эндоскопического гемостаза при кровотечении уровня F1b; рецидив кровотечения; высокий риск рецидива кровотечения без положительной динамики.

Консервативная терапия при ЯГДК включало за-

Таблица 5

Результаты лечения больных в II группе с язвенными желудочно-кишечными кровотечениями (n=201)

Table 5

Results Rekhhu Treatment results of II group patients with gastroduodenal ulcer bleeding (n = 201)

Степень тяжести кровопотери	Формы лечения								Всего				
	консервативное				оперативное				пролечено	выздоровление	лет. исход	абс.	%
	пролечено	выздоровление	лет. исход		прооперировано	выздоровление	лет. исход						
		абс.	%					абс.	%			абс.	%
Легкая	12	12	–	–	7	7	–	–	19	19	–	–	
Средняя	37	37	–	–	14	14	–	–	51	51	–	–	
Тяжелая	44	43	1	2,3	28	24	4	14,3	72	67	5	6,9	
Крайне тяжелая	41	39	2	4,8	18	13	5	27,7	59	52	7	11,8	
Итого	134	131	3	4,2	67	58	9	13,4	201	189	12	5,9	

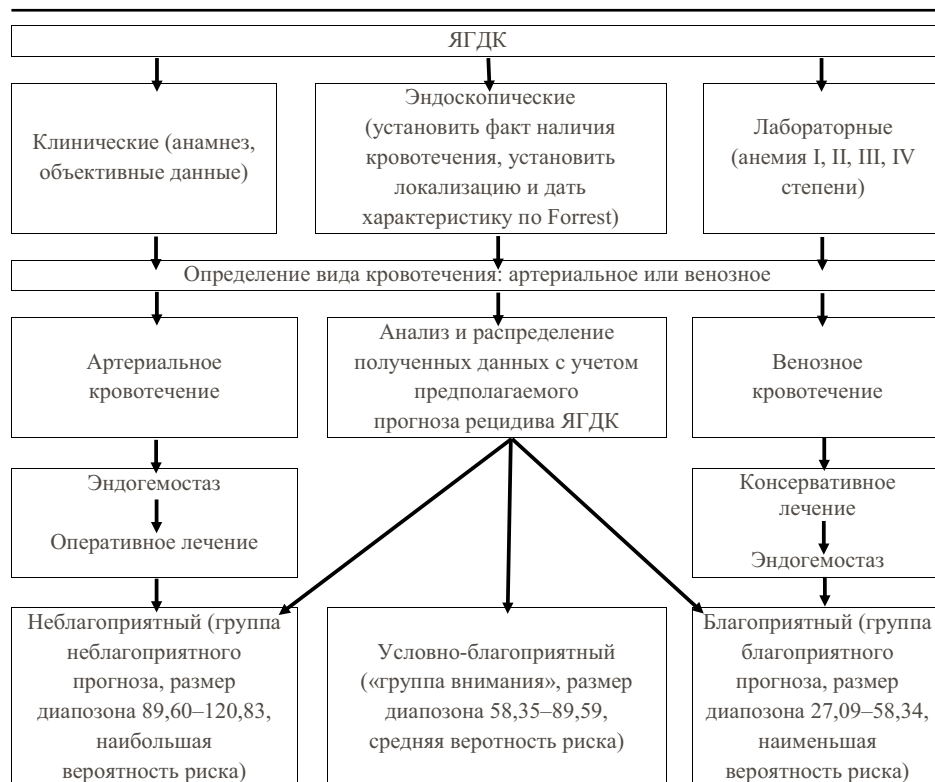


Рисунок 2. Лечебно-диагностический алгоритм при язвенных гастроудоденальных кровотечениях.

Figure 2. Treatment and diagnostic algorithm in gastroduodenal ulcer bleeding.

местительную инфузионную терапию и назначение антисекреторных препаратов с момента госпитализации больного независимо от источника кровотечения по Forrest и объема кровопотери. Мы применяли внутривенное введение ингибиторов протонной помпы (омепразол, эзомепразол) в максимальных дозировках в течение 3–5 суток с дальнейшим переходом на пероральный прием. Временный (предоперационный) эндоскопический гемостаз осуществляли при диагностике кровотечения уровня F1a и F1b во время диагностической ФЭГДС. Критичным являлся фактор времени, если в течение 5 минут не удавалось уменьшить интенсивность кровотечения или его остановить, то манипуляции по временному гемостазу прекращали, больного немедленно транспортировали в экстренную операционную. В исключительных случаях эндоскопическому гемостазу, как методу остановки кровотечения уровня Forrest 1b, отдавали большее предпочтение, чем выполнению операции, в частности, больным старческого возраста с наличием тяжелой соматической патологии, когда сама хирургическая операция могла привести к неблагоприятному исходу. Тем не менее, окончательный выбор метода остановки кровотечения из ЯГДК, с нашей точки зрения, осуществлялся, исходя из позиции максимальной эффективности, надежности и безопасности для больного.

На наш взгляд, критерием для определения хирургической тактики может служить вид кровотечения. Поэтому усилия хирурга должны быть направлены в первую очередь на определение артериального или венозного характера кровотечения. При артериальном кровотечении отмечаем короткий язвенный анамнез 1–6 часов, наблюдаются признаки геморрагического шока, рецидив кровотечения. Гемостатическая терапия может дать лишь временный эффект на фоне снижения артериального давления. При венозном кровотечении анамнез длительный от 6 часов до трех суток, нет признаков геморрагического шока, состоявшееся кровотечение не рецидивирует. Гемостатическая терапия эффективна. Есть отличительные признаки и эндоскопической картины. На основании полученных нами

данных и применением алгоритма позволило снизить летальность после операции до 13,4 % и избежать рецидив кровотечения 18,4 % (патент РФ на изобретение № 2407445 от 27.10.2010 г. «Способ выбора тактики лечения острых гастроудоденальных кровотечений»).

Таким образом разработанный нами лечебно-диагностический алгоритм позволяет уменьшить вероятность развития язвенных гастроудоденальных кровотечений, снизить летальность с 10,8 до 5,9 % ($p=0,074$). Снижение абсолютного риска летального исхода при использовании нашего метода произошло на 4,9 % ($САР=-4,9\%$). Относительный риск летального исхода в основной группе составил: $ОР=0,546$ (95 % ДИ-[0,268–1,159]).

Выводы

Факторами риска рецидива язвенных кровотечений у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки являются мужской пол, возраст старше 50 лет, длительность язвенного анамнеза более 5 лет, размер язвенного дефекта (в желудке более 2 см, в двенадцатиперстной кишке более 1 см), локализация язвы (малая кривизна и задняя стенка кардиального отдела и тела желудка, луковицы двенадцатиперстной кишки), характер язвенного дефекта, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения, злоупотребление алкоголем,

прием НПВС, наличие желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе.

Локальными и индивидуальными особенностями состояния ангиоархитектоники в зоне язвенных гастродуоденальных кровотечений, где наблюдается выраженное интенсивное кровотечение при локализация язв на задней стенке кардиального отдела и тела желудка, а также на задней стенке двенадцатиперстной кишки, так как, происходит аррозия крупных ветвей левой желудочной или желудочно-двенадцатиперстной артерий, что способствует возникновению рецидива кровотечения.

Использование разработанного лечебно-диагностического алгоритма позволяет уменьшить вероятность развития язвенных гастродуоденальных кровотечений, снизить летальность с 10,8 до 5,9 % ($p=0,074$). Снижение абсолютного риска летального исхода при использовании нашего метода произошло на 4,9 % (САР= -4,9 %). Относительный риск летального исхода в II группе составил: ОР=0,395 (95 % ДИ-[0,088-1,461]).

При язвенных гастродуоденальных кровотечениях артериальный вид кровотечения составил 16,4 % и венозный вид 83,6 %. Вид и степень кровопотери являются объективными критериями оценки тяжести кровотечения и выбора хирургической тактики при гастродуоденальных язвенных кровотечениях.

Литература/ References

1. Антонов О, Черепанин А, Нечипоренко Е. Лечебно-диагностическая тактика при пилородуоденальном стенозе с язвенным кровотечением. *Врач*. 2013(10):45-48. [Antonov O, Cherepanin A, Nechiporenko E. Medical and diagnostic tactics in a piloroduodenal stenosis with ulcer bleeding. *Doctor*. 2013;(10):45-48. (In Russian)]
2. Лебедев НВ, Климов АЕ, Петухов ВА. Эндоскопический гемостаз у больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями. *Российский медицинский журнал*. 2015(1):15-18. [Lebedev NV, Klimov AE, Petukhov VA. An endoscopic hemostasis in patients with ulcer gastroduodenal bleedings. *Russian Medical Journal*. 2015;(1):15-18. (In Russian)]
3. Худайбергенев ША, Ураков ШТ, Хайдаров АА, Абидов УУ, Аюбов БМ. Эндоскопический гемостаз при гастродуоденальных язвенных кровотечениях. *Медицинские науки*. 2012;(4):11-16. [Hudaybergenov ShA, Urakov ShT, Haydarov AA, Abidov UU, Ayubov BM. An endoscopic hemostasis in gastroduodenal ulcer bleedings. *Medical Sciences*. 2012;(4):11-16. (In Russian)]
4. Попов АВ, Кураносов АЮ, Бунина МН, Чередникова АС. Профилактика эрозивно-язвенных кровотечений у больных ишемической болезнью сердца. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2015;5(12):1764. [Popov AV, Kuranosov AU, Bunina MN, Cherednikova AS. Prophylaxis of erosive and ulcer bleedings in patients with coronary heart disease. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2015;12(5):1764. (In Russian)]

5. Кубышкин ВА, Петров ДЮ, Смирнов АВ. Методы эндоскопического гемостаза в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013(9):67-72. [Kubyshekin VA, Petrov DU, Smirnov AV. Methods of an endoscopic hemostasis in the treatment of ulcer gastroduodenal bleedings. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2013;(9):67-72. (In Russian)]

6. Потахин СН, Шапкин ЮГ, Власова МА, Никитин ВА. Сравнительный анализ методов оценки операционно-анестезиологического риска при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2015;11(3):323-327. [Potakhin SN, Shapkin UG, Vlasova MA, Nikiting VA. The comparative analysis of methods of an assessment of surgery and anesthesiology risk in ulcer gastroduodenal bleedings. *Saratov Scientific and Medical Journal*. 2015;11(3):323-327. (In Russian)]

7. Черепанин А, Шеров Р, Антонов О. Эндоскопические методы гемостаза при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. *Врач*. 2015;(7):45-48. [Cherepanin A, Sherov P, Antonov O. Endoscopic methods of a hemostasis in ulcer gastroduodenal bleedings. *Doctor*. 2015;(7):45-48. (In Russian)]

8. Forrest JAN, Finlaysen NDL, Shearman DJL. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet*. 1974;(11):395-397.

9. Вторенко ВИ, Стручкова ЕЮ, Фомин ВС, Стручков ВЮ, Бархатова ИВ, Могильницкий ИЕ. Гастродуоденальные язвенные кровотечения: мультидисциплинарный подход к распространенному осложнению. *Московский хирургический журнал*. 2016;49(3):6-11. [Vtorenko VI, Struchkov EYu, Fomin VS, Struchkov VYu, Barkhatova IV, Mogilnitsky IE. Gastroduodenal ulcer bleedings: multidisciplinary approach to a widespread complication. *Moscow Surgical Journal*. 2016;49(3):6-11. (In Russian)]

10. Горбашко АИ. Пути улучшения результатов лечения острых желудочно-кишечных кровотечений. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1989;142(6):16-21. [Gorbashko AI. Improvement ways of treatment results of acute gastrointestinal bleedings. *Vestnik Khirurgii imeni I. I. Grekov*. 1989;142(6):16-21. (In Russian)]

11. Краснов ГН, Мизуров НА. Инфузионно-трансфузионная терапия при острых язвенных гастродуоденальных кровотечениях. Актуальные вопросы клинической хирургии материалы XII научной конференции хирургов Чувашской Республики. : сб. науч. тр. Чебоксары;2016:96-99. [Krasnov GN, Mizurov NA. Infusion-transfusion therapy in acute ulcer gastroduodenal bleedings. Topical issues of clinical surgery materials XII of a scientific conference of surgeons of the Chuvash Republic : sb. science. mat. Cheboksary;2016:96-99. (In Russian)]

12. Винник ЮС, Петрушко СИ, Назарьянц ЮА. Хирургическая тактика ведения больных с гастродуоденальными язвенными кровотечениями. *Вестник хи-*

пургической гастроэнтерологии. 2008;(4):41-42. [Vinnik YuS, Petrushko SI, Nazaryants YuA. Surgical tactics of maintaining patients with gastroduodenal ulcer bleedings. *Bulletin of Surgical Gastroenterology*. 2008; (4):41-42. (In Russian)]

13. Винник ЮС, Кочетова ЛВ, Карлова ЕА, Дунавская СС. Кровотечение и трансфузиология. Красноярск: Енисей-Знак;2006.151 с. [Vinnik YuS, Kochetova LV, Karlova EA, Dunaevskaya SS. Bleeding and transfusiology : manual for students of medical schools. Krasnoyarsk : Yenisei Sign;2006.151 p. (In Russian)]

14. Тверитнева ЛФ, Кузьмина ИМ, Клычникова ЕВ, Миронов АВ, Тетерин ЮС. Гастродуоденальные кровотечения у больных с кардиологической патологией. *Терапия*. 2016;6(2):47-52. [Tveritneva LF, Kuzmina IM, Klychnikova EV, Mironov AV, Teterin YuS. Gastroduodenal bleedings in patients with cardiological pathology. *Therapy*. 2016;6(2):47-52. (In Russian)]

15. Сажин ВП, Савельев ВМ, Сажин ИВ, Климов ДЕ, Сорокин НО. Лечение больных с высокой вероятностью развития рецидивов язвенных гастродуоденальных кровотечений. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013;(7):20-23. [Sazhin VP, Savelyev VM, Sazhin IV, Klimov DE, Sorokin NO. Treatment of patients with high probability of development of a recurrence of ulcer gastroduodenal bleedings. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2013;(7):20-23. (In Russian)]

16. Краснов ГН, Мизуров НА. Острые язвенные гастродуоденальные кровотечения. Чебоксары : Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова;2016.60 с. [Krasnov GN, Mizurov NA. Acute ulcer gastroduodenal bleedings. Cheboksary : Chuvash state university of I. N. Ulyanov;2016.60 p. (In Russian)]

17. Mönkemüller KE, Eloubeidi MA. Bleeding peptic ulcers: what's new? *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;56(1):153-57.

18. Лебедев НВ, Климов АЕ, Бархударов АА. Гастродуоденальные язвенные кровотечения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014(8):23-27. [Lebedev NV, Klimov AE, Barkhudarov AA. Gastroduodenal ulcer bleedings. *Surgery. Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014;(8):23-27. (In Russian)]

19. Потахин СН, Шапкин ЮГ, Чалык ЮВ, Зевякина ВА. Оценка тяжести состояния и прогнозирование течения заболевания при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014;10(2):301-307. [Potakhin SN, Shapkin YuG, Chalyk YuV, Zevyakina VA. An assessment a state and prediction of a disease course in ulcer gastroduodenal bleedings. *Saratov Scientific and Medical Journal*. 2014;10(2):301-307. (In Russian)]

20. Потахин СН, Шапкин ЮГ. Язвенные гастродуоденальные кровотечения: новые технологические подходы. Материалы VII-ой научно-практической конференции хирургов Северо-Западного федерального округа Российской Федерации. Петрозаводск;2016:33-34. [Potakhin SN, Shapkin YuG. Ulcer

gastroduodenal bleedings: new technological approaches. Materials VII of a scientific and practical conference of surgeons of the Northwestern Federal District of the Russian Federation. Petrozavodsk;2016:33-34. (In Russian)]

21. Мизуров НА, Черкесов ЛИ. Ошибки и осложнения в хирургии. Чебоксары : Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова;2013.112 с. [Mizurov NA, Cherkesov LI. Mistakes and complications in surgery. Cheboksary : Chuvash state university of I. N. Ulyanov;2013.112 p. (In Russian)]

22. Петухов ВА, Климов АЕ, Лебедев НВ, Соколова ПЮ. Эндоскопический гемостаз у больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями. *Хирург*. 2013(3):18-22. [Petuchov VA, Klimov AE, Lebedev NV, Sokolova PYu. An endoscopic hemostasis at patients with ulcer gastroduodenal bleedings. *Surgeon*. 2013(3):18-22. (In Russian)]

23. Хатьков ИЕ, Черноусова ЕА, Домрачев СА, Чудных СМ. Эффективность антисекреторных препаратов различных групп при острых язвенных гастродуоденальных кровотечениях. *Российские медицинские вестни*. 2014;19(1):36-43. [Hatkov IE, Chernousova EA, Domrachev SA, Chudnish SM. Effectiveness of anti-secretory medicines of various groups in acute ulcer gastroduodenal bleedings. *Russian Medical Vesti*. 2014;19(1):36-43. (In Russian)]

24. Nahon S, Hagege H, Latrive JP, Rosa I, Nalet B, Bour V, Faroux R, Gower P, Arpurt JP, Denis J, Henrion J, Rémy AJ, Pariente A. Epidemiological and prognostic factors involved in upper gastrointestinal bleeding: results of a French prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2012;(44):998-1008. DOI: 10.1055/s-0032-1310006.

25. Schoenberg MH. Surgical therapy for peptic ulcer and non variceal bleeding. *Langenbeck's archives of surgery*. 2001;386(2):98-103.

Сведения об авторах

Хунафин Саубан Нурлыгаянович, д.м.н., профессор, Башкирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 450005, г. Уфа, ул. Ленина 3; тел.: 8(347)2 2357576; e-mail:kafedrasmp@mail.ru.

Кунафин Марат Саубанович, д.м.н., профессор, Башкирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 450005, г. Уфа, ул. Ленина 3; тел.: 8(347)22357576; e-mail:kafedrasmp@mail.ru.

Петров Юрий Владимирович, к.м.н., Башкирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 450005, г. Уфа, ул. Ленина 3; тел.: 8(347)22357576; e-mail:yurii.petrov737@inbox.ru.

Власов Анатолий Филиппович, к.м.н., Башкирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 450005, г. Уфа, ул. Ленина 3; тел.: 8(347)22357576; e-mail:kafedrasmp@mail.ru.

Author information

Sauban N. Hunafin, Dr.Med.Sci., Professor, Bashkir State Medical University; Address: 3, Lenin Str., Ufa, Russian Federation 450005; Phone: 8 (347)22357576; e-mail: kafedrasmp@mail.ru
Marat S. Kunafin, Dr.Med.Sci., Professor, Bashkir State Medical University; Address: 3, Lenin Str., Ufa, Russian Federation 450005; Phone: 8 (347)22357576; e-mail: kafedrasmp@mail.ru

Yury V. Petrov, Cand.Med.Sci., Bashkir State Medical University; Address: 3, Lenin Str., Ufa, Russian Federation 450005; Phone: 8 (347)22357576; e-mail: yurii.petrov737@inbox.ru

Anatoly F. Vlasov, Cand.Med.Sci., Bashkir State Medical University; Address: 3, Lenin Str., Ufa, Russian Federation 450005; Phone: 8 (347)22357576; e-mail: kafedrasmp@mail.ru

Поступила 24.06.2017 г.
Принята к печати 09.04.2019 г.

Received 24 June 2017
Accepted for publication 09 April 2019