

Характеристика язв желудка, осложнённых кровотечением

Архипова А.А.¹, Анищенко В.В.²

¹ ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21, Россия); ² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52, Россия)

Автор, ответственный на переписку: Архипова Анна Александровна, e-mail: ierusalimova@gmail.com

Резюме

Обоснование. Доброкачественный характер язвы желудка, определённый при первичной видеоэзофагогастродуоденоскопии (ВЭГДС) в условиях кровотечения, либо в фазе неустойчивого гемостаза, не является постоянной характеристикой патологического процесса, так как большинство обследований заканчивается без мультифокальной биопсии в виду опасности рецидива геморрагии.

Цель исследования: при использовании рутинной браш-биопсии, морфологического и иммуногистохимического исследования оценить воспалительные изменения, регенераторные возможности периульцерарной области и прогнозировать малигнизацию в ближайшем постгеморрагическом периоде.

Методы. В материале представлены данные исследований (ВЭГДС, браш-биопсии, морфологического и иммуногистохимического исследований) 49 пациентов, госпитализированных в хирургическое отделение по экстренным показаниям с диагнозом «желудочно-кишечное кровотечение», с верификацией впоследствии желудочной язвы.

Критерии включения в анализ: состоявшееся кровотечение из язвы слизистой оболочки желудка, локализованной в антральном отделе или на малой кривизне, при низком риске рецидива кровотечения (Forrest 2C), наличие *Helicobacter pylori*.

Результаты. Браш-биопсия позволила в течение 2 дней после первой ВЭГДС установить доброкачественный характер язвенного поражения в 98 %. По данным морфологического исследования в 14,3 % была выявлена дисплазия в крае хронической язвы с началом регенерации. При наличии дисплазии отмечается выраженная реакция (+++) с ЦОГ-2 (×400) даже при язвенном дефекте размером до 1,0 см.

Заключение. С учётом полученные нами данных очевидно, что необходимо разработать строгий алгоритм динамического наблюдения пациентов с язвенными поражениями желудка, осложнённых кровотечением.

Ключевые слова: язва желудка, кровотечение, браш-биопсии, дисплазия, циклооксигеназа

Для цитирования: Архипова А.А., Анищенко В.В. Характеристика язв желудка, осложнённых кровотечениями. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 42-46. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.5

Characteristic of Stomach Ulcers, Complicated by Bleeding

Arkhipova A.A.¹, Anischenko V.V.²

¹ Novosibirsk City Clinical Hospital No. 2 (Polzunova str. 2, Novosibirsk 1630051, Russian Federation); ² Novosibirsk State Medical University (Krasny Prospect 52, Novosibirsk 630091, Russian Federation)

Corresponding author: Anna A. Arkhipova, e-mail: ierusalimova@gmail.com

Abstract

Background. The benign nature of the gastric ulcer, determined during the initial video esophagogastroduodenoscopy (VEGD) in the presence of a hemorrhage or under the conditions of unstable hemostasis, is not a permanent characteristic of the pathological process, since most examinations do not include multifocal biopsy due to the danger of recurrent bleeding.

Objectives: to evaluate the inflammatory changes, regenerative abilities of the peri-ulcer area and to predict malignization in the nearest post-hemorrhagic period.

Methods. The work contains the examination data (VEGD, brush biopsy, morphological and immunohistochemical examinations) of 49 patients urgently admitted to the surgery with gastrointestinal bleeding, and further verification of gastric ulcer.

Entry criteria were bleeding of the ulcer in the gastric mucosa, located in the antrum or the lesser curve with low risk of recurrent bleeding (Forrest 2C), presence of *Helicobacter pylori*.

Results. Brush biopsy allowed determining the benign nature of ulcerative lesions in 98 % of the patients during the two-day period following the first VEGD. Morphological study revealed dysplasia at the edge of ulcerative lesion with first signs of regeneration in 14.3 % of the patients. In the presence of dysplasia, we noted a vibrant response (+++) with COX-2 (×400), even if the ulcerous defect was smaller than 1.0 cm.

Conclusion. Considering our results, it is necessary to develop a strict algorithm for dynamic follow-up of patients with gastric ulcers, complicated by bleeding.

Key words: gastric ulcer, hemorrhage, brush biopsy, dysplasia, cyclooxygenase

For citation: Arkhipova A.A., Anischenko V.V. Characteristic of Stomach Ulcers, Complicated by Bleeding. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 42-46. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.5

АКТУАЛЬНОСТЬ

Благодаря существующим международным (в том числе и российским) стандартам лечения язвенной болез-

ни с учётом инфицирования *Helicobacter pylori* (Hp) заболеваемость язвенной болезнью за последние 20 лет имеет положительную тенденцию к снижению [1], но при этом

остаётся достаточно серьёзной проблемой, особенно в разделе язвенных желудочных кровотечений, количество которых не уменьшается. По некоторым публикациям, имеющим большую популяционную статистику (Азия) с экстраполяцией, ежегодно данное заболевание выявляют у до 4 миллионов человек во всём мире [2]. Тенденцию к нарастанию язвенных поражений желудка, осложнённых кровотечением, связывают с частым и бесконтрольным приёмом нестероидных противовоспалительных средств, также с нарастанием возрастного ценза популяции идёт увеличение пула возрастных пациентов, получающих дезагрегантную терапию. Соблюдение клинических рекомендаций применения гастропротекторной терапии и современных методов эндоскопического гемостаза позволяет избежать экстренных и срочных хирургических вмешательств по поводу язвенных кровотечений [3, 4]. Нарушение протокола адекватной анти-Нр терапии приводит к рецидиву язвенной болезни в течение первого года до 70 % [5]. Доброкачественный характер язвы желудка, определённый при первичной видеоэзофагогастродуоденоскопии (ВЭГДС) в условиях кровотечения, либо в фазе неустойчивого гемостаза, не является постоянной характеристикой патологического процесса [6, 7], так как большинство обследований заканчивается без мультифокальной биопсии в виду опасности рецидива геморрагии. Рак желудка чаще всего встречается в возрасте от 50 до 70 лет и является кульминацией многоэтапного процесса, который включает атрофический гастрит, метаплазию и дисплазию, что характерно для кишечного типа рака желудка. Диффузный тип онкопроцесса развивается на фоне хронического воспаления, минуя промежуточные стадии атрофического гастрита и кишечной метаплазии [8]. Необходимо отметить, что не менее 80 % язв желудка локализуется на малой кривизне; как правило, к самым частым локализациям рака желудка относят антральный отдел и малую кривизну [9], т. е. наиболее опасные в плане кровотечения анатомические области. При отсутствии возможности получения патоморфологического заключения в условиях кровоточащей язвы, либо в фазе неустойчивого гемостаза желудочной язвы возникает необходимость дополнительных тестов дифференциальной диагностики. Связь между раком и хроническим воспалением существует на уровне цитокинов и медиаторов воспаления, например, циклооксигеназа (ЦОГ-2) катализирует превращение арахидоновой кислоты в простагландин и является мишенью нестероидных противовоспалительных средств, ЦОГ-2 стимулирует пролиферацию, ангиогенез и подавляет апоптоз [10]. Существует большое количество публикаций, описывающих повышение экспрессии ЦОГ-2 при раке желудка. Но при этом единичные публикации, описывающие роль ЦОГ-2 в хроническом воспалении и в промотинге канцерогенеза на примере хронической язвы желудка.

Наиболее безопасным методом взятия клеточного материала в условиях состоявшегося кровотечения, либо выполненного эндоскопического гемостаза является браш-биопсия.

В исследовании поставлена задача – при использовании рутинной браш-биопсии, морфологического и иммуногистохимического исследования оценить воспалительные изменения, регенераторные возможности периульцерарной области и прогнозирования малигнизации в ближайшем постгеморрагическом периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В материале представлены данные обследования 49 пациентов, госпитализированных в хирургическое отделение по экстренным показаниям с диагнозом «желудочно-кишечное кровотечение», с последующей верификацией желудочной язвы. Гендерное распределение поступивших: мужчин – 17 (34,7 %), женщин – 32 (65,3 %). При выполнении экстренной ВЭГДС язвенный дефект локализовался в 41 (83,7 %) случае в антральном отделе, у остальных ($n = 8$, 16,3 %) пациентов – в теле желудка на малой кривизне. Средние размеры дефекта – $1,3 \pm 0,5$ см. Состояние гемостаза на момент поступления у всех пациентов определено как Forrest 2C. Учитывая расположение язвенного дефекта в желудке при определённом риске выявления малигнизации и неустойчивом гемостазе мультифокальная биопсия расценивалась как фактор риска рецидива геморрагии, поэтому при ВЭГДС выполнялась браш-биопсия, которая позволяет за короткое время (2 дня) определить доброкачественный характер поражения. Браш-препараты окрашивались по Романовскому – Гимзе и микроскопировались. В 12 случаях (24,5 %) края язвенного дефекта обрабатывались методом аргонплазменной коагуляции на электрохирургическом аппарате BOWA ARC 350 (Германия).

После эндоскопического исследования все пациенты госпитализированы в хирургическое отделение, где они получали гемостатическую, инфузионную и гастропротекторную терапию.

Критерии включения в анализ: состоявшееся кровотечение из язвы слизистой оболочки желудка, локализованной в антральном отделе или на малой кривизне, при низком риске рецидива кровотечения (Forrest 2C) [3], наличие *Helicobacter pylori*.

После стабилизации гомеостаза, как правило на 4–5-е сутки, проводилась повторная эзофагогастродуоденоскопия со взятием биопсии (3–4 фрагмента из края язвенного дефекта) с выполнением уреазного теста на определение *Helicobacter pylori*.

Фрагменты слизистой оболочки желудка фиксировались в 10%-ном растворе формалина (забуференном), парафиновые срезы готовили по стандартной методике, окрашивали гематоксилином и эозином. Морфологическое состояние слизистой оболочки желудка оценивали в соответствии с визуально-аналоговой шкалой Сиднейской системы.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) проводилось для определения экспрессии ЦОГ-2 (Thermo Fisher Scientific, США) по стандартной методике. Для идентификации реакции использован полимерный метод (Thermo Fisher Scientific, США), ядра клеток докрашивали гематоксилином Карацци. Количество позитивно окрашенных клеток определялось при 400-кратном увеличении, рассчитывался индекс метки (ИМ) с процентным отношением иммуногистохимически позитивных ядер к общему числу эпителиальных клеток в 10 случайно выбранных полях зрения. Использовалась балльная оценка реакции: от нуля до трёх – отрицательная, слабая (+), умеренная (++) , выраженная (+++).

Количественные значения представлялись в виде средней арифметической и средней ошибки ($M \pm m$), для оценки распределения изучаемых показателей был использован критерий Шапиро – Уилка, для оценки корреляции – коэффициент Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты цитологического исследования браш-препарата представлены в таблице 1.

В одном случае (2 %) цитологическое исследование дало положительный результат по злокачественному поражению, однако гистологическое заключение было отрицательным и его расценили как окончательный диагноз.

Гистологические заключения всех пациентов, включённых в исследование, представлены в таблице 2.

Для определения влияния НПВС на экспрессию ЦОГ-2 сформировано две группы пациентов – регулярно принимающие НПВС, и пациенты, отрицающие приём НПВС. Характеристика пациентов в подгруппах представлена в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что уровень экспрессии ЦОГ-2 зависит от размеров язвенного дефекта и наличия дисплазии. Для оценки корреляции использовали коэффициент Спирмена. Критическое значение $r = 0,365$ для

Распределение пациентов по результатам цитологического исследования

Таблица 1

Distribution of patients according to the results of cytological examination

Table 1

Цитологическое заключение	абс.	%
Скопление клеток в состоянии пролиферации	20	40,8
Скопление клеток покровно-язочного эпителия с дегенеративными изменениями	9	18,4
Структура из клеток покровно-язочного эпителия в состоянии пролиферации, встречаются скопления клеток с признаками кишечной метаплазии	7	14,3
Клетки покровно-язочного эпителия с признаками пролиферации, с дегенеративными изменениями. Встречаются клетки с признаками кишечной метаплазии, а также дисплазией умеренной степени	5	10,2
Без атипии	7	14,3
Клетки покровно-язочного эпителия, встречаются в небольшом количестве клетки подозрительные по раку	1	2

Распределение пациентов по результатам морфологического исследования

Таблица 2

Distribution of patients according to the results of morphological examination

Table 2

Морфологическое заключение	абс.	%
Острая язва с началом процессов эпителизации	6	12,2
Хроническая язва с началом регенерации	23	47
Хроническая язва, обострение	13	26,5
Хроническая язва с умеренной дисплазией и началом регенерации	5	10,2
Хроническая язва с тяжёлой дисплазией и началом регенерации	2	4,1
Всего	49	100

Распределение больных, принимающих НПВС и отрицающих приём НПВС

Таблица 3

Distribution of patients, taking NSAIDs and those denying taking NSAIDs

Table 3

Размеры язвенного дефекта по ВЭГДС	Гистологическое заключение	НПВС +		НПВС -	
		ИГХ	кол-во	ИГХ	кол-во
До 1,0 см	Острая язва с началом процессов эпителизации	слабая (+) реакция	1	слабая (+) реакция	3
До 1,0 см	Острая язва с началом процессов эпителизации	–	–	умеренная (++) реакция	2
До 1,0 см	Хроническая язва с началом регенерации	умеренная (++) реакция	3	умеренная (++) реакция	13
От 1,5 см	Хроническая язва с началом регенерации	выраженная (+++) реакция	1	выраженная (+++) реакция	6
До 1,0 см	Хроническая язва, обострение	умеренная (++) реакция	2	умеренная (++) реакция	3
От 2,0 см	Хроническая язва, обострение	выраженная (+++) реакция	1	выраженная (+++) реакция	7
До 1,5 см	Хроническая язва с умеренной дисплазией и началом регенерации	выраженная (+++) реакция	1	–	–
До 1,0 см	Хроническая язва с умеренной дисплазией и началом регенерации	–	–	выраженная (+++) реакция	4
До 1,0 см	Хроническая язва с тяжёлой дисплазией и началом регенерации	выраженная (+++) реакция	1	выраженная (+++) реакция	1

Примечание. «–» – случай отсутствует.

$p = 0,01$. Устанавливали влияние на результат ИГХ приёма НПВС, размеров язвенного дефекта и морфологической характеристики ($-0,053846, 0,726208, 0,434122$). Уровень экспрессии ЦОГ-2 не зависит от приёма НПВС, но зависит от размеров язвенного дефекта (более 1,5 см) и наличия дисплазии.

Согласно литературным данным, пациенты с установленным диагнозом «язва желудка» имеют высокий риск развития рака в течение 2 лет с момента установления диагноза [11]. Объяснения этому явлению нашла группа американских исследователей, которые на мышиной модели показали, что макроскопически регенерированный эпителий длительно имеет аномальное распределение клеток и дифференциально восприимчив к последующему повреждению [12]. Подтверждает эту гипотезу исследование китайских учёных, в которое вошло 513 пациентов с диагнозом «хроническая язва желудка». В изучаемой группе эндоскопическое и морфологическое исследование проводили через 2, 4, 8 недель, а затем один раз в год в течение 24 месяцев, динамическое наблюдение продолжалось во время и после завершения процесса рубцевания. Тогда как в контрольной группе выполнялось гистологическое исследование только биоптатов, полученных из края язвенного дефекта. В результате частота выявления озлокачествления в изучаемой группе составила 3,88 % (9/232), а в контрольной 1,07 % (3/281), при этом в 4 случаях рак желудка подтверждён при морфологическом исследовании биоптатов, полученных из рубцующейся язвы [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая полученные нами данные и данные литературы очевидно, что требуются дополнительные широкомасштабные контролируемые исследования хронических язв желудка. Также необходимо разработать строгий алгоритм динамического наблюдения пациентов с язвенными поражениями желудка, осложнённых кровотечением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leow AH, Lim YY, Liew WC, Goh KL. Time trends in upper gastrointestinal diseases and *Helicobacter pylori* infection in a multiracial Asian population – a 20-year experience over three time periods. *Aliment Pharmacol Therapeut.* 2016; 43(7): 831-837. doi: 10.1111/apt.13550
2. Chung KT, Shelat VG. Perforated peptic ulcer – an update. *World J Gastrointest Surg.* 2017; 9(1): 1-12. doi: 10.4240/wjgs.v9.i1.1
3. Корымасов Е.А., Мачехин П.В., Чернышев В.Н., Иванов С.А., Цветков Б.Ю., Биктагиров Ю.И., и др. *Клинический протокол диагностики и лечения язвенного гастроудоденального кровотечения в Самарской области.* Самара: Сам ГМУ; 2013.
4. Sinha R, Lockman KA, Church NI, Plevris JN, Hayes PC. The use of hemostatic spray as an adjunct to conventional hemostatic measures in high-risk nonvariceal upper GI bleeding (with video). *Gastrointest Endosc.* 2016; 84(6): 900-906.e3. doi: 10.1016/j.gie.2016.04.016
5. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016; 26(6): 40-54. doi: 10.22416/1382-4376-2016-6-32-39
6. Selinger CP, Cochrane R, Thanaraj S, Sainbury A, Subramanian V, Everett S. Gastric ulcers: malignancy yield and risk stratification for follow-up endoscopy. *Endosc Int Open.* 2016; 4(6): E709-714. doi: 10.1055/s-0042-106959
7. Roganovic B, Perisic N, Roganovic A. The usefulness of endoscopic ultrasonography in differentiation between benign and malignant gastric ulcer. *Vojnosanit Pregl.* 2016; 73(7): 657-662. doi: 10.2298/VSP150518046R
8. Isobe T, Hashimoto K, Kizaki J, Miyagi M, Aoyagi K, Koufuji K, et al. Characteristics and prognosis of gastric cancer in young patients. *Oncol Rep.* 2013; 30(1): 43-49. doi: 10.3892/or.2013.2467
9. Блок Б., Шахшаль Г., Шмидт Г. *Гастроскопия.* Перевод М.И. Секачевой. 2-е изд. М.: МЕД пресс-информ; 2015.
10. Петров С.В. *Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека.* 4-е изд. Казань: Татмедиа, 2012.
11. Lee TY, Wang CB, Chen TT, Kuo KN, Wu MS, Lin JT, et al. A tool to predict risk for gastric cancer in patients with peptic ulcer disease on the basis of a nationwide cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13(2): 287-293.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.043
12. Aihara E, Matthis AL, Karns RA, Engevik KA, Jiang P, Wang J, et al. Epithelial regeneration after gastric ulceration causes prolonged cell-type alterations. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2016; 2(5): 625-647. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.05.00513
13. Wan JJ, Fei SJ, Lv SX, Han ST, Ma XG, Xu DS, et al. Role of gastroscopic biopsy of gastric ulcer margins and healed sites in the diagnosis of early gastric cancer: A clinical controlled study of 513 cases. *Oncol Lett.* 2018; 16(4): 4211-4218. doi: 10.3892/ol.2018.9156

REFERENCES

1. Leow AH, Lim YY, Liew WC, Goh KL. Time trends in upper gastrointestinal diseases and *Helicobacter pylori* infection in a multiracial Asian population – a 20-year experience over three time periods. *Aliment Pharmacol Therapeut.* 2016; 43(7): 831-837. doi: 10.1111/apt.13550
2. Chung KT, Shelat VG. Perforated peptic ulcer – an update. *World J Gastrointest Surg.* 2017; 9(1): 1-12. doi: 10.4240/wjgs.v9.i1.1
3. Korymasov EA, Machekhin PV, Chernyshev VN, Ivanov SA, Tsvetkov BYu, Biktairov UI, et al. *Clinical protocol for the diagnosis and treatment of ulcerative gastroduodenal bleeding in the Samara region.* Samara: Sam GMU; 2013. (In Russ.)
4. Sinha R, Lockman KA, Church NI, Plevris JN, Hayes PC. The use of hemostatic spray as an adjunct to conventional hemostatic measures in high-risk nonvariceal upper GI bleeding (with video). *Gastrointest Endosc.* 2016; 84(6): 900-906.e3. doi: 10.1016/j.gie.2016.04.016
5. Ivashkin VT, Sheptulin AA, Mayev IV, Baranskaya YeK, Trukhmanov AS, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2016; 26(6): 40-54. doi: 10.22416/1382-4376-2016-6-32-39 (In Russ.)
6. Selinger CP, Cochrane R, Thanaraj S, Sainbury A, Subramanian V, Everett S. Gastric ulcers: malignancy yield and risk stratification for follow-up endoscopy. *Endosc Int Open.* 2016; 4(6): E709-714. doi: 10.1055/s-0042-106959
7. Roganovic B, Perisic N, Roganovic A. The usefulness of endoscopic ultrasonography in differentiation between benign and malignant gastric ulcer. *Vojnosanit Pregl.* 2016; 73(7): 657-662. doi: 10.2298/VSP150518046R
8. Isobe T, Hashimoto K, Kizaki J, Miyagi M, Aoyagi K, Koufuji K, et al. Characteristics and prognosis of gastric cancer in young patients. *Oncol Rep.* 2013; 30(1): 43-49. doi: 10.3892/or.2013.2467
9. Block B, Schakhschal G, Schmidt H. *Gastroskopy.* Transl. MI Sekacheva. 2nd ed. Moscow: MED press-inform; 2015. (In Russ.)
10. Petrov SV. *Manual on immunohistochemical diagnostics of human tumor.* 4th edition. Kazan: Tatmedia, 2012. (In Russ.)
11. Lee TY, Wang CB, Chen TT, Kuo KN, Wu MS, Lin JT, et al. A tool to predict risk for gastric cancer in patients with peptic ulcer disease on the basis of a nationwide cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13(2): 287-293.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.043
12. Aihara E, Matthis AL, Karns RA, Engevik KA, Jiang P, Wang J, et al. Epithelial regeneration after gastric ulceration causes prolonged cell-type alterations. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2016; 2(5): 625-647. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.05.005

13. Wan JJ, Fei SJ, Lv SX, Han ST, Ma XG, Xu DS, et al. Role of gastroscopic biopsy of gastric ulcer margins and healed sites in the diagnosis of early gastric cancer: A clinical controlled study of 513 cases. *Oncol Lett.* 2018; 16(4): 4211-4218. doi: 10.3892/ol.2018.915

Сведения об авторах

Архипова Анна Александровна – кандидат медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», e-mail: ierusalimova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-5653-2960>

Анищенко Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, e-mail: AVV1110@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1178-5205>

Information about the authors

Anna A. Arkhipova – Cand. Sc. (Med.), Head of the Endoscopic Department, Novosibirsk City Clinical Hospital No. 2, e-mail: ierusalimova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-5653-2960>

Vladimir V. Anischenko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery at the Faculty of Continuing Medical Education, Novosibirsk State Medical University, e-mail: AVV1110@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1178-5205>

Статья получена: 19.11.2019. Статья принята: 14.01.2020. Статья опубликована: 26.02.2020.

Received: 19.11.2019. Accepted: 14.01.2020. Published: 26.02.2020.