

Azərbaycan Respublikası
Səhiyyə Nazirliyi

“Azərbaycan Cərrah və
Qastroenteroloqlar” İctimai Birliyi



Jurnal 2005-ci ildə təsis olunub,
ildə 4 dəfə buraxılır.

Ali Attestasiya komissiyasının Rəyasət
heyətinin 30.04.2010-cu il tarixli
(protokol №10-R) qərarı ilə
“Cərrahiyyə” jurnalı “Dissertasiyaların
əsas nəticələrinin dərc olunması
tövsiyə edilən elmi nəşrlərin müvafiq
elm sahələri üzrə siyahısı”na daxil
edilmişdir.

Nəşr olma lisenziyası № 1280.

Redaksiyanın ünvanı:

AZ 1122. Bakı ş., Şərifzadə küç., 196.
Akademik M.A. Topçubaşov adına
Elmi Cərrahiyyə Mərkəzi

Адрес редакции:

AZ 1122. г. Баку, ул. Шарифзаде, 196.
Научный Центр Хирургии
им. академика М.А.Топчубашова.

Address:

AZ 1122. Str. Sharifzade 196,
Scientific Centre of Surgery named
after acad. M.A.Topchubashev
Baku, Azerbaijan Republic.

Tel.:

(99412) 432 18 30

(99450) 349 55 66

(99470) 349 55 66

Fax: (99412) 432 18 30, 497 71 58

E-mail: dr.bahruz@mail.ru

E-mail: dr.bahruz@yahoo.com

CƏRRAHİYYƏ

ХИРУРГИЯ SURGERY

№ 3, 2019

ELMI-PRAKTİK JURNAL

Redaksiya heyəti:

Baş redaktor: R.M.Ağayev

Baş redaktor müavini: M.Y.Nəsirov

Məsul katib: B.V. Musayev

Şirəliyev O.K.

Abbasov F.E.

Bayramov N.Y.

Cəfərov Ç.M.

Camalov F.H.

Əmiraslanov Ə.T.

Əliyev C.Ə.

Hidayətov Ə.A.

Hadiyev S.İ.

İbrahimli Ş.F.

İmamverdiyev S.B.

İsayev H.B.

Quliyev Ç.B.

Qarayev Q.Ş.

Qasimov N.A.

Seyidbəyov O.S.

Redaksiya şurası:

Abdullayev İ. (Azərbaycan, Naxçıvan)

Abdel-Vahab M. (Misir, Mansura)

Bayraktar Y. (Türkiyə, Ankara)

Bismut H. (Fransa, Paris)

Cəfərov İ.B. (Azərbaycan, Səlyan)

Fartinq M. (İngiltərə, Braiton)

Hüseynov Z.H. (Azərbaycan, Gəncə)

Maqomedov A.Q. (Rusiya, Mahaçqala)

Mamakeyev M.M. (Qırğızıstan, Bişkək)

Mosidze B.A. (Gürcüstan, Tiflis)

Musayev K. (Azərbaycan, Bakı)

Nazırov F.Q. (Özbəkistan, Daşkənd)

Nakao A. (Yaponiya, Naqoya)

Novruzov R.M. (Azərbaycan, Sumqayıt)

Novruzov S.A. (Azərbaycan, Naxçıvan)

Ozkan H. (Türkiyə, Ankara)

Post S. (Almaniya, Manhaym)

Parodi P.(Udine, Italy)

Qalperin E. (Rusiya, Moskva)

Qurbanov F.S. (Rusiya, Moskva)

Qupta S. (ABŞ, Nyu York)

Skiappa J. (Portuqaliya, Lissabon)

Sultanaliyev T.A. (Qazaxıstan, Almatı)

Xacıbəyev A.M. (Özbəkistan, Daşkənd)

MÜƏLLİFLƏRİN NƏZƏRİNƏ

"Cərrahiyyə" jurnalı Azərbaycan Cərrah və gastroenteroloqların Assosiyasının elmi-praktiki jurnalı olub, və cərrahiyyənin, onkologiyanın, urologiyanın, travmatologiyanın, gastroenteroloqiyanın anesteziologiya və reanimatologiyasının müxtəlif sahələr üzrə məqalələrini dərc edir. Məqalələr Azərbaycan, rus və ingilis dillərdə qəbul olunur. Jurnal ildə 4 dəfə dərc edilir. Məqalələr redaksiya heyətinin qərarından sonra 3-6 ay müddətində çap olunur.

Jurnal aşağıdakı bölmələrdən ibarətdir: baş məqalə, orijinal məqalələr, praktikadan müşahidələr, icmal, mühazirələr, redaktora məktub, tibb tarixi, yubiley, xarici jurnallarda çap olunmuş məqalələrin xülasələri, rəy, yeni dərmanlar və s.

Məqalələrin dərc olunması üçün aşağıdakı qaydalara əməl olunması vacibdir:

1. Baş redaktorun adına göndərən müəssisənin rəhbərliyi tərəfindən göndəriş
2. Məqalənin ilk səhifəsinin yuxarı sol küncündə göndərən müəssisənin möhürü vurulur və müəssisə rəhbəri tərəfindən imzalanır.
3. Məqaləyə müvafiq sahəyə aid elmi dərəcəsi olan bir mütəxəssisin rəyi əlavə olunur.
4. Azərbaycan dilində olan məqalələrə ingilis və rus dillərində, rus dilində azərbaycan və ingilis dillərində, ingilis dilində olan məqalələrdə isə rus və azərbaycan dillərində bir vərəqə həcmində xülasələr əlavə olunur.
5. Məqalə A4 formatlı ağ kağızın bir üzündə yazılır. Vərəqin sol tərəfində 3 sm, sağ tərəfində - 1 sm boş sahə saxlanılır; hər səhifədə sətirlərin sayı 30 dan artıq olmamalıdır.
6. Məqalələrin həcmi (cədvəl, illüstrasiyalar, xülasələr və ədəbiyyat siyahısı ilə birgə) 8-10 səh., icmal və mühazirələr üçün 12 səh. artıq olmamalıdır.
7. Məqalə bir nüsxədə qəbul edilir və dərc olunduğdan sonra qeri qaytarılmır.
8. Məqalə diskdə Microsoft Word proqramında təqdim olunmalıdır (çap olunmuş nüsxə ilə bərabər). Bu zaman **Times New Roman (ingilis və rus mətnləri üçün)** şriftlərdən istifadə olunmalıdır.
9. Məqalənin ilk səhifəsində məqalənin adı, müəlliflərin inisialları və soyadı, müəlliflərin işlədiyi müəssisənin və kafedranın bütövlükdə adı, şəhər və ölkə göstərilir.
10. Məqalədə Beynəlxalq Vahidlər Sistemindən istifadə olunmalıdır.
11. Orijinal məqalələr aşağıdakı hissələrdən ibarət olmalıdır:
 - a) müqəddimə; b) material və tədqiqat metodları; c) tədqiqatın nəticələri; ç) müzakirə.
12. Hər məqalədə 3 cədvəl, 3 foto, və ya 3 qrafik verilə bilər.
13. Ədəbiyyat siyahısında: orijinal məqalələr üçün 7-10, icmal və mühazirələr üçün 40-50 əsər və məqalələrin siyahısı göstərilir.
14. Redaksiyanın göndərilən məqalələri ixtisar etmək və düzəlişlər aparmağa səlahiyyəti vardır.
15. Dərc edilmiş məqalələrin dürüstlüyünə müəlliflər cavabdehdir.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Журнал "Cərrahiyyə" ("Хирургия") является научно-практическим журналом Ассоциации Хирургов и Гастроэнтерологов Азербайджана. В нем публикуются статьи по различным аспектам хирургии, травматологии, онкологии, урологии, гастроэнтерологии, анестезиологии-реаниматологии. Журнал выходит 4 раза в год.

Статьи принимаются на азербайджанском, русском и английском языках. Журнал состоит из следующих разделов: оригинальные статьи, случаи из практики, письмо редактору, лекции, обзоры литературы, рефераты из зарубежных журналов, история медицины, юбилей, отзывы, новые лекарственные препараты и др.

При оформлении статьи для публикации необходимо соблюдать следующие требования:

1. Статья должна быть представлена вместе с сопроводительным письмом на имя главного редактора, подписанная руководителем учреждения в котором трудятся авторы.
2. В левом верхнем углу первой страницы необходимо поставить печать и подпись руководителя учреждения.
3. Отзыв специалиста с ученой степенью, не являющегося сотрудником отделения (кафедры), в котором трудятся авторы.
4. К статье прилагаются резюме на русском и английском языках (если статья написана на азербайджанском), азербайджанском и английском языках (для статей на русском языке), азербайджанском и русском языках (для статей на английском языке). Резюме должно быть в объеме не более 1 страницы.
5. Статья пишется на одной стороне белой бумаги формата А4. На каждой странице число строк не должно превышать 30. Отступ по левому краю - 3 см, по правому -1 см, сверху и снизу -2 см.
6. Объем статьи не должен превышать 10 страниц (вместе со списком литературы). Для литературных обзоров и лекций - объем не более 12 страниц.
7. Статья принимается в одном экземпляре и после печатания возврату не подлежит.
8. Статья должна быть представлена на диске в программе Microsoft Word (вместе с распечатанной формой). Для этого надо использовать **шрифты Times Roman** для текста на азербайджанском языке и **Times New Roman - для английского и русского текстов**.
9. На первой странице статьи указывается название статьи, инициалы авторов и их фамилии, полное название предприятия и кафедры, страна и город.
10. В статье необходимо использовать Систему Международных Единиц.
11. Оригинальные статьи должны состоять из следующих частей:
 - a) Введение; б) материалы и методы исследования; в) результаты исследований; г) обсуждения.
12. В каждой статье можно разместить не более 3-х таблиц, фотографий и графиков.
13. Количество использованных литературных источников не должно превышать 10 (для оригинальных статей) и 50 - для литературных обзоров.
14. Редакция имеет право производить сокращения и изменения в статьях.
15. За достоверность данных, напечатанных в статье, ответственность несут авторы.

A NEW RAPID AND SAFE TECHNIQUE OF KIDNEY ONLY PROCUREMENT FROM DONORS AFTER CIRCULATORY AND BRAIN DEATH (DCD, DBD) - WITH OR WITHOUT THORACOTOMY: STEP BY STEP

BARANSKI A.G., LAM D.

*Leiden University Medical Center, Department of Surgery, Transplantation Centre,
Leiden, The Netherlands
(E-mail: a.baranski@iumc.nl)*

In the modern era of organ transplantation and an increasing organ shortage, procurement of any suitable organs is paramount importance. In some countries, like for example the Netherlands, people can decide which organs they are willing to donate in case they become donors. The information whether there is an informal consent for thoracotomy during abdominal organs procurement is then also provided. As a consequence, only the kidneys are often to be procured not only because of an advanced age of the donor or compromised function of other organs but also with full respect to the will of the donor.

Injuries of the kidneys which sometimes occur during organ procurement, may contribute to morbidity and renal function impairment as well as increased hospital stay and cost. Surgical injuries were more frequently observed during single-organ procurements than during multiorgan procurements: 8.2% vs 3.7%, respectively ($P < 0.05$). Similarly, injuries were more frequent during non-heart-beating donor procurement: 9.3% vs 4.6% ($P < 0.01$), or when the surgeon had less training (<30 organ vs >30 procurements): 12% vs 3%, respectively ($P < 0.01$). (1,2,3)

Prevention, standardized training, standardized surgical technique and supervision of the surgeon performing the organ procurement is mandatory to increase the quality of the organ procurement and to decrease the number of irreversibly damaged organs (1,2,3)

Herein we describe a technique of only the kidney procurement which may also be accompanied by thoracotomy in case that the lungs and/or the heart is also to be procured.

During the only kidney procurement, the presence of other abdominal organs in the operative field may obscure the view making it difficult to recognize the anatomy, hamper good external cooling and proper dissection of important and vital structures. This may lead to injuries of the vessels, ureters, or parenchyma of the kidney itself which not always are possible to reconstruct during back table preparation of the organs. We believe the presented technique despite being rapid and easy to learn, provides a stable, safe and clear operative field. This is crucial in order to avoid any injuries during identification and dissection of anatomical structures.

Kidney procurement from donors after cardiac death by performing laparotomy only – step by step

The surgeon is standing on the right side of the donor.

1. Quick and typical cleaning of the operative field extending cranially from 2-3 cm above the sternum, downwards to the level of 1.5-2.0 cm below the upper edge of the pubic bone with lateral border of the drapes along the axillary lines on both sides.

2. First the skin is grasped with two Backhaus clamps on both sides of the umbilicus and pulled upwards. The abdominal cavity is then quickly opened in the midline from the xiphoid process down to the pubic bone, initially using the scalpel and then due to safely with scissors

3. Once the abdomen is opened, the assistant standing on the left covers the small bowel with a big wet gauze pulling the grasped bowel upwards and laterally to the right.

4. This makes it possible for the surgeon to cut the parietal peritoneum above right external and common iliac artery upwards till around 10 cm above the aortic bifurcation and if it is necessary incision can be prolonged above left common iliac artery. (special attention is pay for the right ureter)

5. Quick palpation of the aorta and arterial iliac vessels enables choosing the best place for opening the aorta and inserting the perfusion cannula into it. In most cases. If the quality of aortic wall appears acceptable, the aorta is dissected up to 5-6 cm from its bifurcation and then encircled with two strong ties just above the bifurcation and at 2-3 cm above it (the inferior mesenteric artery can be ligated if located low and during aorta's cannulation will stay in the way). If abdominal aorta could not be cannulated because of severe arteriosclerosis another option is to ligate left or right common iliac artery on the one side and use another iliac vessels for cannulation and perfusion.

6. After the lower tie is tied up and moved downwards, the surgeon grasps and closes the aorta above it with two fingers of his left hand (or rarely with a clamp) in order to divide around 40% of its circumference with a transverse incision using scissors. The compatible perfusion cannula is then inserted into the lumen of aorta making sure that its tip is located not too high i.e. not at or above the origin of renal arteries. The assistant then ties the upper tie (while the surgeon still holds the aorta with his left hand) around the aorta and cannula inside it and then also one more time around the cannula only lower down to prevent its possible dislocation later on.

7. The perfusion system is now ready (make sure there is no air in it) but is only to be initiated after the decompression of the inferior vena cava (IVC) is started as well.

8. IVC can be decompressed in 3 ways:

a. Dissecting and encircling IVC with 2 strong ligatures low down just above its bifurcation with the low ligature tied up first at the level of the bifurcation. Then the other ligature that was placed around IVC around 3 cm higher is lifted, IVC incised below it and a big thoracic drain (20 or 22 Ch) inserted and secured by tying the upper ligature. This prevents the blood escaping from the vessel lumen. The containers to collect the blood had already been connected to the thoracic drain before so the gravity decompression is readily started.

b. Instead of putting a thoracic drain into the IVC (following ligation of the lower ligature at the IVC bifurcation), a suction device can be inserted. Preferentially a “two in one suction device” is used (a plastic tip with multiple holes externally around the suction tube being inside) with the aim to prevent blocking of the suctioning by adherence of the wall of the IVC to the device. The drawback of using the decompressive suctioning inside IVC is escape of the blood mixed with the perfusion fluid into the abdominal cavity and could be responsible for rewarming abdominal organs. In our opinion this is what makes it a second choice alternative.

c. The third, probably most difficult but also a very effective method is wide opening of IVC above the diaphragm. This can be done by transverse cut of the diaphragm high above the liver (just below the sternum and costal cage) in order to get access and open the pericardium and IVC at the level of right atrium. The venous blood and perfusion fluid is then effectively being removed by suction device placed in the right pleural cavity into which it directly drains. However, this approach could be surgically demanded, and requires more surgical experience.

3. Once the venous decompression and aortic perfusion is started, the aorta above the celiac trunk should quickly be clamped. Three different surgical accesses are possible:

a. Clamping after mobilization left liver lobe:

First the left triangular ligament of the liver is divided in order to mobilize the left liver lobe towards the right side. Then the hepato-gastric ligament and diaphragm crus are cut, and aorta clamped. This approach with the opening only abdominal cavity could be in some cases very difficult (for example obese patients). In the case of obese patient it may be practical first to obtain maximal exposure to the upper abdomen with the use of one of modern abdominal retractors, for example Omnitract, or Thompson (Fig. 1):

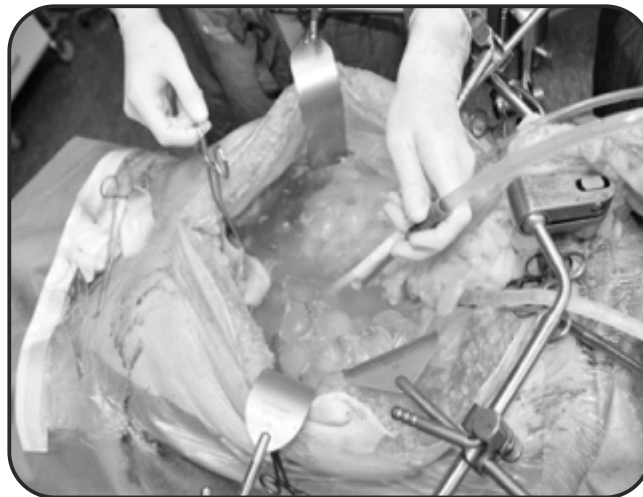


Fig 1. To obtain maximal exposure to the abdomen, one of the professional abdominal retractors has been used. The arms of the professional retractor are facing the head of the donor.

a. Clamping after cutting hepatoduodenal ligament and mobilization of the left liver lobe

In difficult cases, the access to the suprarenal aorta can be obtained by quick division of hepatoduodenal ligament (preferably with a vascular stapler) with subsequent retracting of the liver cranially and laterally and the pancreatic head in the caudal and medial direction (using manual retractors or hands of the assistant) (Fig. 2). This opens a wide route towards the suprarenal aorta for its quick palpation, dissection and clamping. Obviously the diaphragmatic crura that typically lie on top of aorta need first to be divided with scissors.



Fig. 2 In difficult cases, the access to the supra-truncal aorta can be obtained by quick division of hepatoduodenal ligament (preferably with a vascular stapler) with subsequent retracting of the liver cranially and to the right.

a. clamping in the left thoracic cavity above the diaphragm

The first left liver lobe left is dissected from diaphragm , liver is turned to the right, afterwards diaphragm is divided with scissors, inferior surface of the left lung is separated from left side of diaphragm and then upwards the diaphragm along the vertebral column aorta is palpated and dissected (usually with scissors and fingers) and clamped.

10. During the perfusion, the next step is so-called Cattel-Braasch combined with the extended Kochermanoeuvre. Cattel – Braasch consists of right sided medial visceral rotation. These entail division (with scissors) of parietal peritoneum between the right iliac vessels, hepato-duodenal ligament and the ligament of Treitz. Mobilization of the pancreatic head with the duodenum until the left side of abdominal aorta needs also to be done.(4)

11. Extended Kocher manoeuvre and cutting Treitz ligament gave as an access to the superior mesenteric artery (SMA) together with the coeliac trunk (CT). SMA and CT are divided with stapler (or scissors with first their vascular clamp clamping) following placement of stapler (or a clamp) cranially and along the aorta at around 1 cm above the origin of these vessels. These allows removal of the pancreas, duodenum and bowel mesentery.(Fig 4)



Fig 4. SMA and CT are divided with vascular stapler placed cranially and along the aorta at around 1 cm above the origin of these vessels.

1. Finally the NG tube is removed and both the (if earlier has not been cut) hepatoduodenal ligament and the oesophagus just below the diaphragm are divided so the entire stomach, duodenum, pancreas, spleen, with both small and large bowel can be mobilized and displaced outside the abdominal cavity on the donor's upper legs.(Fig 5)

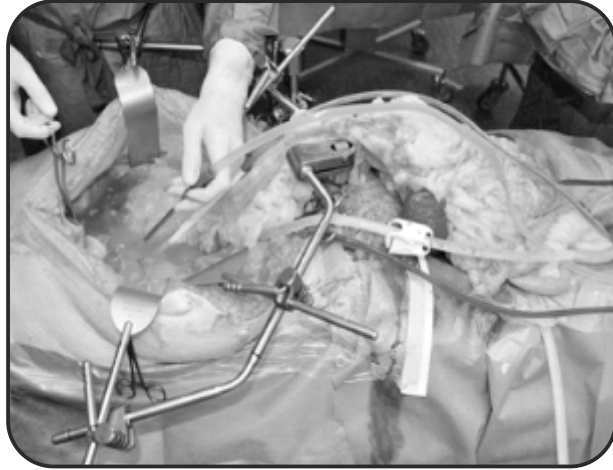


Fig 5. The entire stomach, duodenum, whole pancreas with spleen, with both small and large bowel can be mobilized and displaced outside the abdominal cavity on the donor's upper legs.

13. The abdominal cavity is now filled with cold saline or Ringer's solution with sterile ice and perfusion continued. Sterile ice and cold Ringer's solution are replaced regularly. (Fig 5)

14. All of the above mentioned maneuvers are meant to obtain a clear, stable operative field with direct and easy access to the retroperitoneum and the both kidneys. Now it's time to check the quality of perfusion by checking the appearance of the kidneys (removing redundant fat if it is needed) and colour of the outflow fluid coming out from IVC. The perfusion can be continued or not based on the above considering the donor's body weight and type of preservation solution as well. Importantly, less than usual volume of preservation solution is obviously being used with the described technique as the vessels to both the liver, pancreas, spleen and intestines are divided and not perfused.

15. The next steps are done according to the preference of the surgeon using separate or en-block technique that have previously been described(4).

Kidney procurement from Donors after Brain Death(DBD) donors with laparotomy only

In this setting surgeons obviously have more time for safe dissection prior to perfusion with preparations of vessels for their cannulation later on.

1. Typical cleaning with preparation of the abdomen for opening that extends cranially from the xiphoid process downwards to the level of 1.5-2 cm below the upper edge of the pubic bone.

2. The abdominal cavity is opened in the midline in a typical fashion and a retractor (Omnitract or Thompson) is mounted (Fig. 1).

3. The so-called Cattell-Braasch combined with the extended Kocher manoeuvre (same as in NHB procedure) is then performed by the surgeon while the assistant standing on the left pulls the bowels upwards and laterally to the right.

4. Dissection of the abdominal aorta and IVC from the left renal vein downwards till the iliac vessels being aware of possible accessory right renal arteries in front of the cava. Double encircling (with strong ties) of both aorta and IVC just above their bifurcations.

5. Then the SMA and coeliac trunk are dissected upwards from aorta (for around 2 cm).

6. The next step is division of the left triangular ligament with mobilization of the left liver lobe and its retraction to the right. This gives access to divide hepatogastric ligament (with accessory left hepatic artery from left gastric if present). The diaphragmatic crus covering the supra-truncal aorta is then cut transversally (with diathermy) and the aorta is encircled with a strong tie starting from its right side. If this step appears difficult and not safe (obese donors and/or deep operating field), one of the other two previously described (for NHB procedure punt 9.) modifications of approaching the supra-truncal aorta should be applied.

7. Around 5 -7 min after the heparin is intravenously given, the lower tie at the aortic bifurcation is tied up and a compatible sized perfusion cannula is inserted into the aortic lumen above it in the same way and taking all the precautions described for the NHB procedure. Then the lower tie around IVC low down is also tied up at the level of the bifurcation and the upper one is lifted by the assistant. The surgeon with his left hand closes the lumen of IVC above (so the blood is not obscuring the view coming out following its incision), cuts the upper wall of IVC below his

fingers and the upper ligature around IVC (but above the low tie that had already been ligated) and inserts a big thoracic drain (20 or 22 Ch) upwards and inside the vein. This is now secured by the assistant by tying the upper ligature around it to prevent blood escaping from the venous lumen. The containers to collect the blood had already been connected to the thoracic drain before so gravity decompression is readily started.

8. Following opening of the venous drainage perfusion system and start of the aortic perfusion, the suprarenal aorta is closed by its clamping or ligation. The abdominal cavity is now filled with cold saline or Ringer's solution with sterile ice and systematically exchanged to cool the organs as efficiently as possible by their external cooling.

9. The next steps are the same as described for the NHB procurement.

In some instances, the kidneys as the only abdominal organ are procured together with thoracic organ(s) as well. The simultaneous thoracotomy obviously gives much better view and exposure of abdominal cavity with an easy access for clamping aorta and decompress IVC above the diaphragm.

Kidney procurement from DCD or DBD donors with laparotomy and thoracotomy (very obese donors)

Laparotomy and thoracotomy are performed simultaneously by both thoracic and abdominal procurement teams. Most importantly, the preferred (for the abdominal procurement) way of clamping of the thoracic aorta within the left pleural cavity as well IVC drainage above the diaphragm both to be performed by the thoracic team need to be discussed with the thoracic team and agreed on.

The particular steps aim at mobilisation of abdominal organs in such a way that perfusion with preservation solution becomes directed mainly to the vascular bed of the kidneys (good internal cooling) as well as the external cooling applied. The liver is moved upwards with a retractor and the other abdominal organs (despite the kidneys) are mobilized along the avascular planes and displaced outside the abdominal cavity on the legs of the donor. The description below pertains to the abdominal part only.

1. The thoracic and abdominal surgeons standing on the right side of the donor while their assistants and the nurse is on the left side.

2. The operative field is prepared and cleaned as previously described and followed by quick opening of both cavities by two teams. The description below pertains to the abdominal part only. Most steps are identical or very similar to the procurement with laparotomy only, with typical cannulation of aorta done in the same way. However, the IVC is encircled with only one ligature and tied up low down without its opening.

3. The aorta above the diaphragm is dissected and clamped easily by the abdominal procurement surgeon or one of the member of thoracic team within the left pleural cavity. This does not interfere with the lungs procurement but as already emphasized needs to be discussed with the thoracic team beforehand.

4. Same is true for opening of the IVC by the thoracic surgeon above the diaphragm (instead of low down in the abdomen) at the level of right atrium. This allows quick, easy and very effective venous decompression. If it is impossible the second choice of the decompression of the IVC will be insertion into IVC lumen thoracic drain, and the third one by cutting and inserting into ICV suction.

5. After starting perfusion the abdominal cavity is now filled with cold saline or Ringer's solution with sterile ice .

6. Next steps do not differ from the ones previously described technique with gastrointestinal stapler (vascular with the cartridge) division of both hepatoduodenal ligament and the oesophagus just below the diaphragm with mobilization all abdominal organs including the stomach, duodenum, small and large bowel and displacing them outside the abdominal cavity on the donor's upper legs. (fig.6)

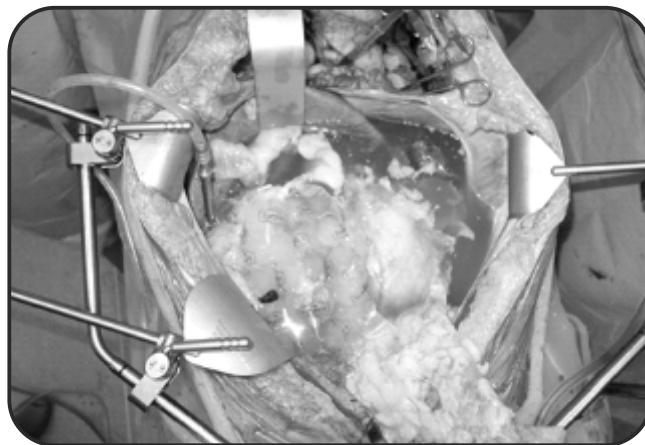


Fig 6. Kidney procurement from the donor after Brain Death (DBD) or Donor after Circulatory Death (DCD) in this case with the use of laparotomy and thoracotomy (very obese donors)

7. The next steps as already mentioned are depend on the preference of the surgeon to use a separate or en-block technique which have been previously described [4].

8. The described procurement with both abdominal and thoracic cavities being opened is obviously very similar in case of heart-beating donors. More time available with no need to rush till the perfusion is started enables the abdominal team to perform most of the dissection in the warm phase.

Discussion. The only kidney procurement from both DBD and DCD donors with only the abdominal cavity being opened may often be more difficult with the techniques described so far. This holds particularly true for more obese donors and/or deep operating field. This prompted us to develop a new modification of only kidney procurement with the aim to make it easier and more efficient as well. Herein, we propose the surgical technique that direct the flow of preservation solution bring into the vascular bed of the kidneys and enable their wide exposure for external cooling and easier and safe excision once the perfusion is over. Depending on the speed of dissection with division of the mentioned above structures (which obviously comes with experience), the kidneys become the only abdominal organ being perfused. This leads in our opinion to a better internal cooling and perfusion, external cooling and its cost-effectiveness as well as much less of expensive preservation solution needs to be used. Good exposure of the kidneys increases the safety of excision and lowers the risk of any injuries – the primary goal of organ procurement. At last but not least, the technique if routinely applied can be easy to learn even by surgeons during their training.

LITERATURE:

1. Wigmore SJ, Seeney FM, Pleass HCC, et al: Lancet 354:1143, 1999
2. P. Eschwege, S. Droupy, P. Blanchet, Y. Hammoudi, K. Laassou, A. El Hadj, F. Giuliano, V. Izard, J. Duranteau, A. Decaux, C. Richard, D. Devictor, L. Joseph, J. Decaris, V. Paradis, P. Bedossa, G. Huault, A. Durrbach, B. Charpentier, and G. Benoit
Surgical Injuries Occurring During Kidney Procurement Performed by a Renal Transplantation, Transplantation Proceedings, 34, 844 (2002)
3. Benoit G, Hammoudi Y, Moukarzel M, et al: Clin Transplant 3:190, 198
4. Baranski A.G. Surgical Techniques of Abdominal Organ Procurement, Springer, 2008

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИМПТОМОВ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ШКОЛЬНИКОВ КОРЕННОГО И ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТЫВА

¹ГРИЦИНСКАЯ В.Л., ²СЕНДИ С.С.

¹Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург, Россия

²Республиканская клиническая больница, Кызыл, Россия

(E-mail: tryfive@mail.ru)

*Prevalence of gastroesophageal reflux disease symptoms in schoolchildren of the indigenous and the alien population in republic of tyva
Gritsinskaya V.L., Sendi S.S.*

Summary. Objective: to determine the prevalence of the clinical manifestations of gastroesophageal reflux disease in schoolchildren of the indigenous and alien population of Tyva. **Materials and methods:** 2185 pupils of secondary schools and secondary educational institutions of Kyzyl at the age of 7-18 years old were surveyed: 1746 Tuvinians and 439 Caucasians. A survey of parents and a clinical examination of schoolchildren, including somatometry, a characteristic of physical development and somatotyping, was carried out. Statistical processing of the research material was carried out by methods of variation statistics using the application programs "STATISTICA v. 7.0 © STATSOFT, USA". **The results of the study.** The overall prevalence of heartburn in the surveyed population was 12.8% [95% CI: 12.1-13.5]. The risk of heartburn in Tuvinian high school students is 1.8 times higher [CI: 1.3-2.5] than in primary school children; among schoolchildren of the alien population, the risk of heartburn in the older age group is 1.9 times [CI: 1.1-3.3] higher than in the younger group. Heartburn was more often noted by schoolchildren of the alien population [OSH = 1.5; JI: 1.1-3.3] than their peers of the indigenous population. Belonging to the macro-type increases the risk of heartburn in Tuvinians by 2.3 times [CI: 1.6-3.2] and 2.2 times [CI: 1.2-3.8] among schoolchildren of alien population. Belonging to the microsomatic type in Tuvinians increases the risk of heartburn by 1.4 times [CI: 1.0-1.9]; among schoolchildren of the alien population such a dependence has not been revealed. **Conclusion** The high prevalence of GERD symptoms in the examined schoolchildren was revealed, and in the representatives of the alien population, the symptoms of GERD are more common. Schoolchildren with macromo-type often complain of heartburn, bitterness and / or acid in the throat; more often than students with micro and mesosomatotype. The identified ethnic and individual-typological features of the clinical manifestations of GERD in schoolchildren of the Republic of Tyva will provide an opportunity to increase the effectiveness of preventive measures.

Key words: GERD, heartburn, schoolchildren, somatotype, Tuva Republic

Ключевые слова: ГЭРБ, изжога, школьники, соматотип, Республика Тыва

Актуальность проблемы: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из самых распространенных заболеваний пищеварительной системы, поражая до 30% взрослого населения развитых стран [1]. В международном консенсусе по ГЭРБ у детей выделено отдельное положение, в котором говорится, что популяционные исследования симптомов рефлюкса у детей недостаточны и являются приоритетом для дальнейшего изучения [2, 3, 4]. Хотя изжога считается ведущим симптомом ГЭРБ, сопутствующие заболевания и внепищеводные проявления болезни могут изменять клиническую картину, что затрудняет эпидемиологические исследования [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. В республике Тыва, характеризующейся высокой степенью этнической компактности, ранее эпидемиологических исследований ГЭРБ не проводилось.

Цель исследования: определить распространенность клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у школьников коренного и пришлого населения Тывы.

Материалы и методы. Обследовано 2185 учащихся общеобразовательных школ и средних учебных заведений г.Кызыла. Методом случайной выборки в обследовании приняли участие 1746 школьников коренной национальности РТ (монголоиды – тувинцы). Группа школьников пришлого населения (европеоиды – 439 человек) сформирована методом сплошной выборки среди учащихся общеобразовательных школ г. Кызыла. Критерии включения в основную группу: возраст 7-18 лет; пол – мальчики и девочки; наличие жалоб на изжогу; информированное согласие родителей на участие в исследовании. Критерии включения в группу сравнения: возраст 7-18 лет; пол – мальчики и девочки; отсутствие жалоб на изжогу; информированное согласие родителей на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: возраст моложе 7 лет и старше 18 лет; наличие тяжелых заболеваний; отказ от участия в исследовании; дефекты заполнения анкеты. В соответствии с возрастной периодизацией обследованные школьники были поделены на группы: 1-я группа – младшие школьники (от 7 до 11 лет); 2-я группа – старшие школьники (от 12 до 18 лет).

Проведено анкетирование родителей и клинический осмотр школьников, включающий соматометрию, характеристику физического развития и соматотипирование. На втором этапе сформированы основная группа (279 школьников с жалобами на изжогу) и группа сравнения (1906 школьников без изжоги). С целью анализа факторов риска формирования ГЭРБ проведен сравнительный анализ данных анамнеза, показателей физического развития, соматотипологической принадлежности, особенностей питания у школьников основной и контрольной групп.

Нами была разработана адаптированная анкета, в которой учитывались клинические проявления ГЭРБ. Проводилось исследование изжоги, ощущения кислоты и/или горечи в горле: наличие, кратность, сила, преимущественно в какое время суток возникали; наличие и характер регургитации, расстройства глотания; исследовались жалобы, относящиеся к синдрому диспепсии. Обследование детей осуществлялось при подписании родителями добровольного информированного согласия после предварительного выступления исследователя на родительском собрании, где разъяснялись цели и задачи обследования детей.

Изучение физического развития проведено в соответствии с общепринятой в отечественной педиатрии методикой [13]. Для индивидуальной оценки особенностей физического развития по соматометрическим показателям использованы региональные нормативы [14]. В зависимости от соответствия длины тела региональным возрастным нормативам по уровню физического развития школьники поделены на 3 подгруппы: дети со средним, ниже среднего и выше среднего физическим развитием. Для оценки соответствия массы тела длине тела ребенка вычисляли индекс Кетле₂. В зависимости от соответствия ИК₂ возрастным нормативам [15]. внутри каждой возраст-половой группы сформировано по 3 подгруппы: школьники с гармоничным физическим развитием; дисгармоничным физическим развитием за счет дефицита и избыточной массы тела. Соматотип определялся по сумме номеров «коридоров» центильной шкалы, полученных для длины, массы тела, окружности грудной клетки. Все обследованные дети были подразделены на три основных соматических типа в зависимости от суммы номеров «коридоров» центильной шкалы: микросомный (3-10), мезосомный (11-15), макросомный (16-21). Дополнительно для определения типа телосложения расчетным методом определялась величина «индекса стении» [13]. В зависимости от числового значения ИС выделяли следующие типы телосложения: долихоморфный, мезоморфный, брахиморфный.

Статистическая обработка материала исследования выполнена методами вариационной статистики с помощью прикладных программ «STATISTICA v. 7.0 © STATSOFT, USA». Результаты исследования качественных параметров в таблицах представлены в виде P[ДИ]%, где P - процентная доля, ДИ – 95% доверительный интервал для доли. Для расчета риска был использован показатель соотношения шансов (ОШ) с его 95% доверительным интервалом. Анализ статистической значимости различий качественных признаков проведен с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса, а для малых выборок – двусторонний точный критерий Фишера. Различия результатов считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Оценка динамики заболеваемости органов пищеварения на 1000 детского населения в возрасте от 0 до 14 лет и подростков в возрасте от 15 до 18 лет проведена с помощью полиномиального тренда 3 степени показателей с учетом коэффициента аппроксимации (R^2).

Результаты исследования. Изучена распространенность типичных эзофагеальных симптомов, к которым относятся изжога, регургитация; периодическая боль за грудиной, боль или неприятные ощущения при прохождении пищи по пищеводу (одинофагия), дисфагия. Общая распространенность изжоги в обследованной популяции составила 12,8% [95%ДИ: 12,1-13,5]. Показатели распространенности изжоги у обследованных школьников в зависимости от возраста и этнической принадлежности представлены на рисунке 1. Изжога встречается чаще у школьников старшей возрастной группы, чем у учащихся младших классов в обеих этнических группах, причем разница показателей имеет статистическую значимость. Риск изжоги у старшеклассников-тувинцев выше в 1,8 раза [ДИ:1,3-2,5], чем у учеников младших классов; у школьников пришлого населения риск изжоги в старшей возрастной группе в 1,9 раз [ДИ:1,1-3,3] выше, чем в младшей группе. Данное обстоятельство может быть связано как с большей распространенностью изжоги у старшеклассников, так и со способностью подростков в большей степени интерпретировать и дифференцировать симптоматику, чем младшие школьники. Изжогу чаще отмечали школьники пришлого населения [ОШ= 1,5; ДИ:1,1-3,3], чем их сверстники коренного населения, причем разница показателей имеет статистически значимую разницу. Среди обследованных нами школьников у 1,4% [95%ДИ: 1,2-1,6] респондентов (у 1,1% [95%ДИ: 0,9-1,3] тувинцев и 2,3% [95%ДИ: 1,6-3,0] детей пришлого населения) изжога отмечалась еженедельно. Изжога чаще беспокоила днем (32,9% [95%ДИ: 29,7-36,1]) и вечером (22,8% [95%ДИ: 20,0-25,6]), чем по утрам (11,9% [95%ДИ: 9,7-14,1]). У значительной части обследованных (32,4% [95%ДИ: 29,6-35,2]) не выявлено зависимости изжоги от времени суток; не было выявлено ни одного школьника с изжогой в ночное время.

Определить внутреннее отверстие свища, локализацию и протяженность свищей необходимо, так как от этого зависит хирургическая тактика. В комплексной диагностике свищей прямой кишки чрезвычайно информативна ультрасонография (УЗИ) (5,6).

Целью проведения ультрасонографии является выявление свищевого отверстия, определение местоположения и направления свищевого хода, для точного выбора хирургической тактики свищей прямой кишки.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находились 22 больных этой патологии за период с 2014 по 2018 гг. Все больные жаловались на выделение гноя и боли. Из них мужчин -4 (18%), женщин-18 (82%). Возраст больных составил от 20-52 лет. Длительность болезни варьировала от 5 месяцев до 4 лет. Ультрасонография проводилась с использованием датчика частотой 7,5 Мгц. Исследование проводилось в положении больного на левом боку с согнутыми в коленных суставах ногами. УЗИ занимало около 5 минут. В процессе исследования мы определяли диаметр, расположение свищевого хода и количество свищевых отверстий.

Результаты и обсуждение. В результате сопоставления данных УЗИ и интраоперационной ревизии установлено, что для неполного внутреннего свища у всех 22 больных характерно наличие свище подобного, жидкостного образования, расположенного либо меж сфинктерно, либо подслизисто, либо транс-сфинктерно. Внутреннее отверстие свища визуализировалась в виде гипоехогенной зоны в подслизистом слое. Свищевой тракт при УЗИ представляет собой линейную гипоехогенную структуру, содержимое которого гной. При транссфинктерном свище у всех 11 (50%) больных определялся свищевой ход от 20-40 мм, шириной 2-6 мм (рис.1).

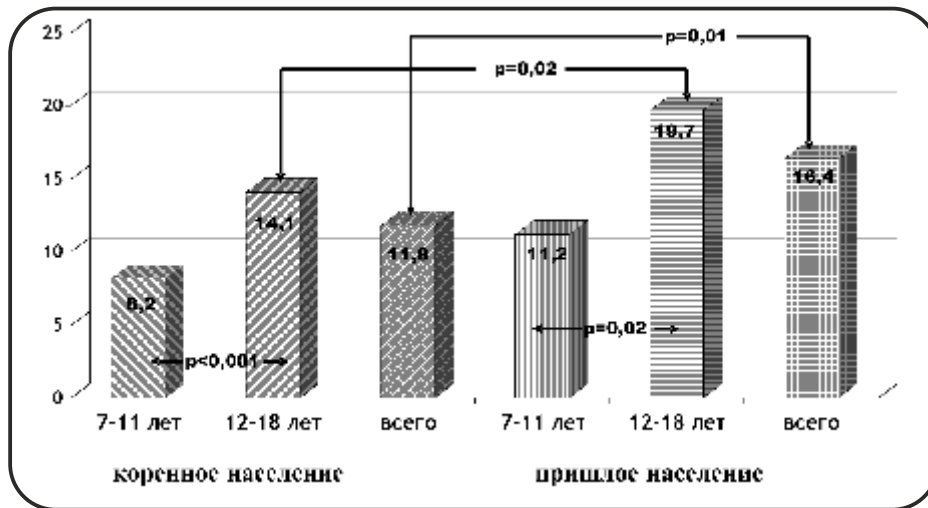


Рис. 1. Частота изжоги у обследованных школьников (%).

Срыгивание желудочным содержимым (реургитация) отмечалась у 6,7% [95%ДИ: 6,2-7,2] школьников. У старшеклассников реургитация отмечалась реже, чем у учеников начальной школы, однако разница показателей имеет статистическую значимость только у детей пришлое населения. Реургитацию чаще отмечали школьники пришлое населения, причем в младшей возрастной группе в 2 раза чаще, чем сверстники коренного населения; данные представлены на рисунке 2.

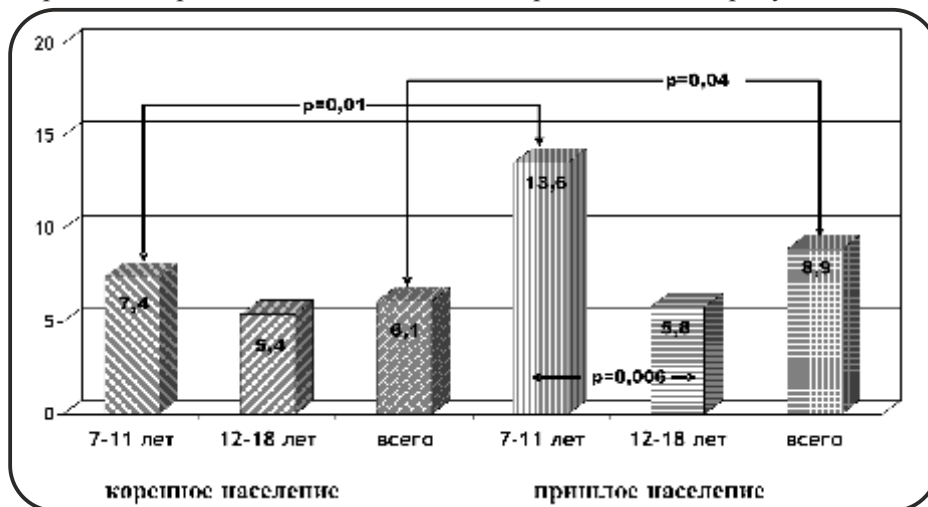


Рис.2. Частота реургитации у обследованных школьников (%).

В ряде случаев дети изжогу и регургитацию связывают с ощущением чувства горечи и/или кислоты в горле. В нашем исследовании жалобы на ощущение чувства горечи и/или кислоты в горле предъявляли 10,9% [95%ДИ: 10,2-11,6] респондентов; данные представлены на рисунке 3.

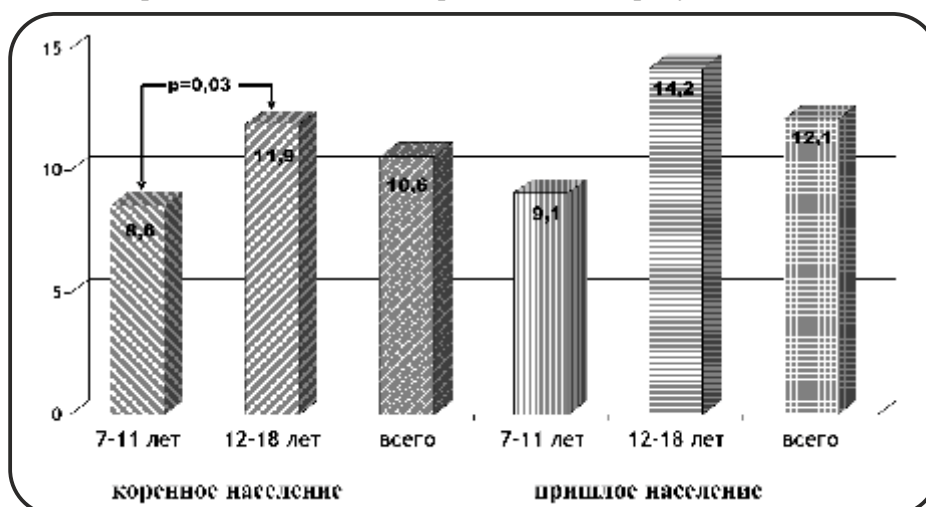


Рис.3. Частота ощущения горечи/или кислоты в горле у школьников (%).

Ощущение горечи и/или кислоты в горле отмечалось чаще среди старшеклассников, чем у учеников младших классов; причем у тувинцев разница показателей статистически значима. Ощущение горечи и/или кислоты в горле чаще появлялось утром (33,3% [95% ДИ: 29,4-37,2]) и днем (21,1% [95%ДИ: 17,7-24,4]), чем вечером (14,3% [95%ДИ: 11,4-17,2]) и ночью (4,1% [95%ДИ: 2,5-5,7]); зависимости от времени суток не выявлено у 27,2% [95%ДИ: 23,5-30,9] школьников.

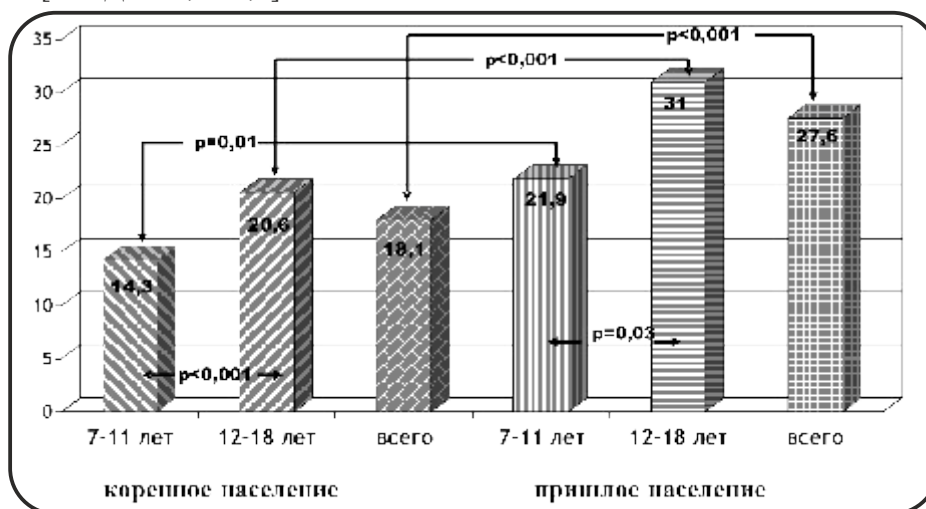


Рис.4. Частота рецидивирующих болей в эпигастральной области у обследованных школьников (%).

Как известно, изжога и диспепсия являются кардинальными синдромами, применяемыми для диагностики, соответственно, заболеваний пищевода и желудка. В данной работе мы не ставили себе целью диагностировать функциональную диспепсию и рассматривали этот синдром преимущественно с точки зрения систематизации жалоб в эпигастральной области; данные на рисунке 4.

Нами выявлено, что жалобы на боли в животе с локализацией в эпигастральной области отмечали 20,0% [95%ДИ: 19,2-20,8] респондентов. Боли в животе чаще отмечали школьники пришлое населения, чем тувинцы; данное утверждение справедливо как по отношению ко всей выборке школьников, так и в отношении возрастных групп: и ученики младших классов, и старшеклассники пришлое населения достоверно чаще жаловались на боли в животе, чем их тувинские сверстники. В обеих этнических группах боли чаще беспокоили старшеклассников, чем учеников младших классов, причем разница показателей имеет статистическую значимость. Данные представлены на рисунке 4.

Боли беспокоили школьников с различной периодичностью: еженедельно – 8,5% [95%ДИ: 7,0-10,0]; несколько раз в месяц – 49,2% [95%ДИ: 45,9-52,5]; реже одного раза в месяц – 42,3% [95%ДИ: 39,5-45,1] обследованных.

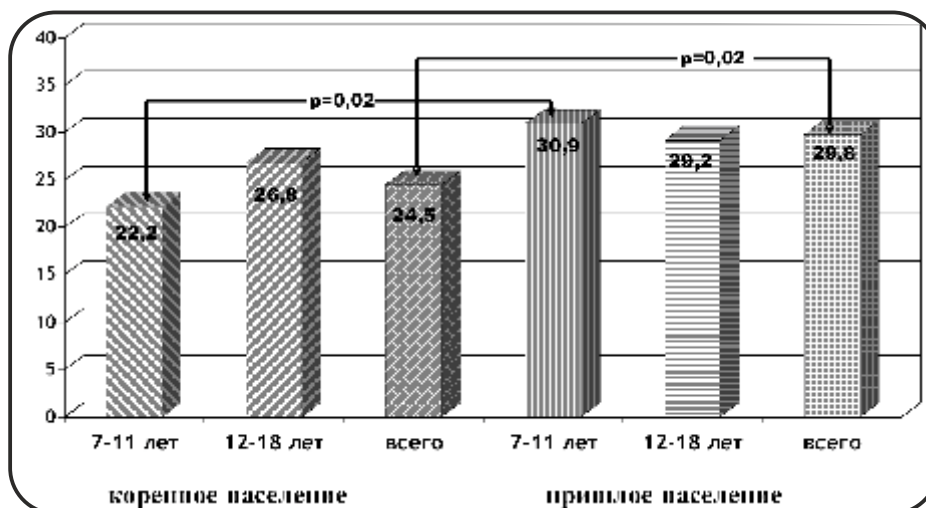


Рис.5. Частота дискомфорта в жизни у обследованных школьников (%).

Дискомфорт, связанный с приемом пищи (тяжесть после еды, тошнота, одинофагия, дисфагия) отмечали 25,6% [95%ДИ: 24,7-26,5] школьников; данные представлены на рисунке 5. Данные жалобы предъявляли чаще школьники пришлое населения, чем тувинцы; старшеклассники коренного населения чаще, чем учащиеся младших классов; у учеников пришлое населения данной зависимости не выявлено. В большинстве случаев дискомфорт отмечался редко: реже, чем раз в месяц у 54,7% [95%ДИ: 52,3-57,1]; несколько раз в месяц – у 37,8% [95%ДИ: 33,7-41,9]; несколько раз в неделю – 7,5% [95%ДИ: 6,2-8,8] обследованных школьников. В большей степени беспокоила боль в эпигастрии, чем дискомфорт, связанный с приемом пищи, 58,2% [95%ДИ: 56,1-60,3] школьников; больше беспокоил дискомфорт 31,7% [95%ДИ: 29,7-33,7] респондентов; у 10,1% [95%ДИ: 8,8-11,4] боль и дискомфорт беспокоили одинаково.

Нами проанализировано наличие типичных симптомов ГЭРБ у школьников с различными соматотипами. Изжога чаще отмечается у детей с макросоматотипом, чем у представителей других соматотипов, причем разница показателей статистически значима. В группе школьников коренного населения с МаС риск возникновения изжоги выше, чем у МеС [ОШ=1,7; ДИ:1,2-2,5] и МиС [ОШ=1,5; ДИ: 1,1-2,3]. В группе школьников пришлое населения также риск изжоги выше у МаС, чем у МиС [ОШ=2,4; ДИ:1,1-4,9] и МеС [ОШ=2,0; ДИ:1,1-3,6]. У школьников пришлое населения со всеми соматотипами частота изжоги выше, чем у тувинцев, однако статистически значимая разница показателей отмечается только у представителей с макросоматотипом; данные представлены на рисунке 6.

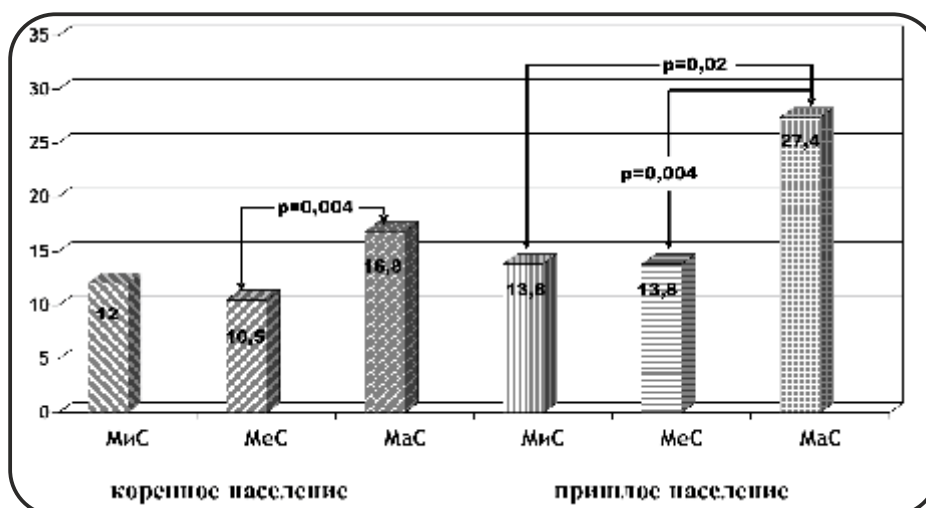


Рис. 6. Частота изжоги у школьников с различными соматотипами (%).

Частая изжога (не менее одного раза в неделю) также чаще отмечалась у школьников с макросоматотипом; разница показателей имеет статистическую значимость. Следует отметить, что у тувинцев жалобы на

частую изжогу встречались у представителей всех соматотипов, у школьников пришлого населения только у детей с макросоматотипом; данные представлены в таблице 2. Риск частой изжоги у обследованных школьников с МаС значительно выше, чем у МеС [ОШ=8,4; ДИ:3,9-17,2] и МиС [ОШ=6,2; ДИ:2,4-14,1]. Ощущение горечи и/или кислоты в горле чаще отмечалось у школьников с макросоматотипом в обеих этнических группах, причем разница показателей статистически значима. У представителей всех соматотипов не выявлено статистически значимой разницы показателей в зависимости от этнической принадлежности; данные представлены на рисунке 7. У представителей МаС риск появления ощущения горечи и/или кислоты в горле выше, чем у МиС [ОШ=2,7; ДИ:1,7-4,3] и МеС [ОШ=1,7; ДИ:1,2-2,5]; в свою очередь у МеС риск выше, чем у МиС [ОШ=1,6; ДИ:1,1-2,4]. Не выявлено статистически значимой зависимости частоты регургитации и болей в эпигастрии от соматотипологической принадлежности обследованных школьников.

Таблица 2.

Частота еженедельной изжоги у школьников с различными соматотипами

| соматотип | этническая группа | | | | | |
|------------|--|------------------|-------------------|--|-------|------------------|
| | коренное население | | пришлое население | | всего | |
| | n | %[95%ДИ] | n | %[95%ДИ] | n | %[95%ДИ] |
| 1. МиС | 6 | 1,3 [0,8-1,8] | – | – | 6 | 1,1 [0,7-1,5] |
| 2. МеС | 10 | 1,0 [0,7-1,3] | – | – | 10 | 0,8 [0,6-1,0] |
| 3. МаС | 14 | 5,2 [3,9-6,5] | 8 | 9,5 [6,2-12,8] | 22 | 6,3 [5,0-7,6] |
| примечание | P ₁₋₃ =0,001; P ₂₋₃ =0,005 | | | P ₁₋₃ =0,009; P ₂₋₃ =0,005 | | |

Достоверность различий показателей вычислена с использованием двустороннего точного критерия Фишера.

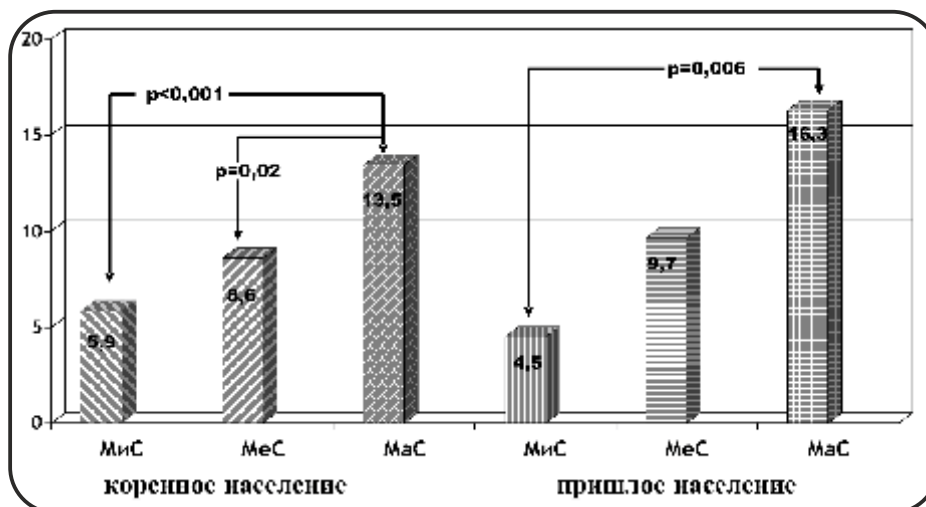


Рис.7. Частота ощущения горечи и/или кислоты в горле у школьников с различными соматотипами (%).

Анализ уровня физического развития выявил, что у школьников с изжогой по сравнению со сверстниками без изжоги, отмечается уменьшение числа детей со средним физическим развитием и одновременно увеличение доли детей с физическим развитием выше среднего. Риск развития ГЭРБ увеличивается у тувинцев в 2,0 раза [ДИ: 1,4-2,7] и представителей пришлого населения в 1,3 раза [ДИ: 0,7-2,2] при длине тела ребенка, превышающей средние популяционные показатели.

В группе школьников с изжогой отмечена тенденция к увеличению доли учащихся с дисгармоничным физическим развитием за счет избыточной массы тела ($p < 0,001$). Риск развития изжоги у школьников коренного населения выше в 2,8 раза [ДИ: 2,0-3,7] при наличии избыточной массы тела. У школьников пришлого населения с изжогой также среди дисгармоничных вариантов физического развития преобладают обусловленные избыточной массой тела; однако число детей с дисгармоничным соотношением длины и массы тела у школьников с изжогой и без неё одинаково.

Изучение индивидуально-типологической принадлежности школьников показало, что среди учеников с жалобами на изжогу больше представителей макросоматотипа, чем среди сверстников без изжоги. Принадлежность к макросоматотипу повышает риск возникновения изжоги у тувинцев в 2,3 раза [ДИ: 1,6-3,2] и в 2,2 раза [ДИ: 1,2-3,8] у школьников пришлого населения. У тувинцев с изжогой значительно ниже доля детей с мезосоматотипом; одновременно увеличена доля детей с микросоматотипом. Принадлежность к мезосоматотипу снижает риск возникновения изжоги у школьников коренного населения в 2,2 раза [ДИ: 1,6-3,0], у учащихся пришлого населения в 1,5 раза [ДИ: 0,9-2,4]. Принадлежность к микросоматотипу у тувинцев повышает риск развития изжоги в 1,4 раза [ДИ: 1,0-1,9]; у школьников пришлого населения подобной зависимости не выявлено.

Нами выявлено, что брахиморфный тип телосложения повышает риск развития изжоги у тувинцев в 2,0 раза [ДИ: 1,5-2,9] и в 3,6 раз [ДИ: 1,9-6,9] у представителей пришлого населения. У школьников коренного населения риск развития изжоги снижается при мезоморфном телосложении 1,8 раз [ДИ: 1,3-2,6] и в 3,4 раза [ДИ: 1,1-8,8] при долихоморфном телосложении. У школьников пришлого населения риск развития изжоги снижается при мезоморфном телосложении 2,6 раза [ДИ: 1,3-4,1] и в 2,2 раза [ДИ: 1,1-6,3] при долихоморфном телосложении.

Таким образом, нами выявлена высокая распространенность симптоматики ГЭРБ у обследованных школьников. Распространенность симптомов выше у старшеклассников, чем у учеников младших классов, как коренного, так и пришлого населения. У представителей пришлого населения чаще встречаются симптомы ГЭРБ: изжога, горечь и ощущение кислоты в горле, отрыжка, срыгивания желудочным содержимым, чем у тувинцев. Школьники с макросоматотипом чаще предъявляют жалобы на изжогу, чувство горечи и/или кислоты в горле; чаще имеют близких родственников, страдающих кислотозависимыми заболеваниями органов пищеварения, чем учащиеся с микро- и мезосоматотипами. Впервые в Республике Тыва выполнено изучение распространенности симптомов ГЭРБ с учетом соматотипологической принадлежности школьников коренного и пришлого населения. Выявлены факторы риска, клинические ассоциации, этнические и индивидуально-типологические особенности клинических проявлений ГЭРБ у школьников Республики Тыва, что даст возможность повысить эффективность профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА:

1. WGO Global Guidelines GERD http://www.worldgastroenterology.org/User_Files/file/guidelines/gastroesophageal-reflux-disease-russian-2015.pdf
2. Бельмер С.В., Разумовский Ю.А., Приворотский В.Ф., Хавкин А.И., Алхасов А.Б., Батаев С.М., Веровский В.А., Герасимова Н.В., Гуз В.И., Донюш Е.К., Киселевич О.К., Курбанова Ф.А., Луппова Н.Е., Митунов З.Б., Мокрушина О.Г., Мызин А.В., Нецветаева Г.Э., Новикова В.П., Гасилина Т.В., Ратманова Т.А. и др. Болезни пищевода у детей. Москва, 2016.
3. Rachel Rosen, Yvan Vandenas, Maartje Singendonk, Michael Cabana et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* – 2018. - 116p.
4. Poddar U. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. *Paediatr Int Child Health.* 2019 Feb;39(1):7-12.
5. Шабалов А.М., Новикова В.П. Кардиальные внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у подростков. В сборнике: Материалы V Российского Форума “Здоровье детей: профилактика социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург-2011” (Совместно с ГУ «Научный Центр здоровья детей РАМН») Посвящается Международному дню защиты детей. 2011. С. 210-212.
6. Шабалов А.М., Новикова В.П., Исаченко С.В., Уразгалиева И.А., Бурцева Т.И. Состояние лор-органов у детей с рефлюкс-эзофагитом. В сборнике: Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения Материалы Российского форума. 2010. С. 192-193.
7. Новикова В.П., Шабалов А.М. Состояние полости рта у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга* 2009. №1. С. 25-28.
8. Шабалов А.М., Новикова В.П., Горячев Р.В., Кузьмина Д.А., Яковлева Н.В. Особенности жалоб и состоянии сердечно-сосудистой системы у детей рефлюкс-эзофагитом. *Российский журнал Гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* Приложение. 2009. Т. 19. №5S34. С. 17.
9. Новикова В.П., Белоусова Л.Н. Состояние пищевода при ожирении у детей. В книге: Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей Санкт-Петербург, 2018. С. 269-282.

10. Новикова В.П., Листопадова А.П., Замятина Ю.Е., Гурина О.П., Варламова О.Н., Аничков Н.М., Невская Е.А. Морфологические признаки хронического эзофагита у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями взаимосвязаны с уровнем цитокинов и нейропептидов. В сборнике: Материалы XXVI Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ “Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей” 2019. С.138-140
11. Novikova V.P., Anichkov N.M., Nevskaja E., Listopadova A.P., Zamyatina Yu.E., Gurina O.P., Varlamova O.N., Blinov A.E. Morphological features of chronic esophagitis in children with concomitant allergic diseases are interrelated with the level of cytokines and neuropeptides Archives of Disease in Childhood. 2019.Т.104. №S3. С.А102-А103
12. Новикова В.П., Демченкова О.А., Листопадова А.П., Азанчевская С.В., Петровский А.Н. Патология верхних отделов органов пищеварения у детей с дисплазией соединительной ткани. В сборнике: Инновационные технологии в медицине детского возраста Северо-Кавказского федерального округа. Материалы Северо-Кавказской научно-практической конференции с международным участием. 2018. С.195-197.
13. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. Москва. 1985. Сер. Учебная литература для студентов медицинских институтов. Педиатрический факультет.
14. Грицинская В.Л., Санчат Н.О., Омзар О.С. Современные тенденции роста, развития и здоровья детей и подростков республики Тыва. Красноярск, 2009.
15. Симаходский А.С., Новикова В.П., Каган А.В., Леонова И.А., Гуркина Е.Ю., Семенова Е.В., Автомонова Т.С., Зорина С.А., Кедринская А.Г., Пеньков Д.Г., Петрова Н.В. Методология оценки физического развития ребенка. Санкт-Петербург. 2018.

PERCUTANEOUS BILIARY DRAINAGE FOR OBSTRUCTIVE JAUNDICE IN PATIENTS WITH INOPERABLE, MALIGNANT BILIARY OBSTRUCTION

ENVER ZEREM^{1,2}, ZLATKO GUZIN², KENAN SELMANOVIĆ³, MIRZA OMERović²,
DINA ZEREM², OMAR ZEREM⁴

*Department of Medical Sciences, The Academy of Sciences and Arts of Bosnia and Herzegovina¹,
Bosnia and Herzegovina, Department of Internal Medicine, Cantonal Hospital
"Safet Mujić", University of Mostar²,
Medical Faculty, University of Sarajevo³,
Medical Faculty, University of Tuzla⁴, Bosnia and Herzegovina
(E-mail:zerem@live.com)*

Summary: *Aim: This study aims to investigate and analyze factors that affect clinical outcomes of percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) in patients with obstructive jaundice due to advanced inoperable malignancy, and identify potential predictors of patient survival.*

Methods: *Baseline variables and clinical outcomes were evaluated in 108 consecutive patients treated with PTBD. The study's primary endpoints were significant bilirubin level decrease and survival rates. Secondary endpoints included periprocedural major and minor complication rates and catheter primary and secondary patency rates.*

Results: *PTBD was technically successful and bile ducts were successfully drained in all 108 patients. Median serum bilirubin level, which was 282 (171-376) $\mu\text{mol/l}$ before drainage, decreased significantly, to 80 (56-144) $\mu\text{mol/l}$, 15 days after stent placement ($p < 0.001$). Patient survival ranged from 3 to 597 d and the overall (median) survival time following PTBD was 168 days (90-302). The 1, 3, 6, 12 and 18-month survival rates were 96.3, 75.9, 48.1, 8.3 and 1.9%, respectively. Multivariate analysis revealed that the liver metastases and alkaline phosphatase were significantly associated with mortality. The overall complication rate was 9.3%.*

Conclusions: *PTBD is a safe and effective method to relieve jaundice caused by advanced inoperable malignant disease. Careful patient selection is necessary when introducing PTBD in order to avoid invasive procedures in patients with a poor prognosis.*

Key words: *obstructive jaundice – advanced inoperable malignancy – drainage interventional ultrasound*

Introduction. The majority of malignant tumours that cause bile duct obstruction, particularly primary hepatobiliary, pancreatic or papillary cancer, as well as advanced gastrointestinal cancer are inoperable at the time of diagnosis. Malignant biliary obstruction results in pruritus, pain, jaundice, and cholangitis, often decreasing the quality of life. Besides, as these tumours usually occur in the elderly population, the advanced surgery required for radical management is often impossible. The main objective in these patients is the alleviation of symptoms and amelioration of the quality of life. Therefore, effective drainage of bile is crucial in these cases. Drainage can be accomplished either externally by applying percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD), or by performing endoscopic ultrasound-guided biliary drainage (EUS-BD) or endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).[1-7]

PTBD is effective and successfully leads to biliary decompression, with easy monitoring and catheter manipulation in the case of tube dysfunction or drainage problems. However, cholangitis, bile peritonitis due to bile leakage, bleeding, pneumothorax, liver abscesses, patient discomfort related to the catheter, and body fluid loss with electrolyte imbalance are also possible.[3, 5]

Currently, there is insufficient evidence to support or refute routine biliary drainage (BD) for patients with advanced malignant biliary obstruction.[5,8] Some reports revealed that BD was effective for treating symptoms.[9,10] On the other hand, in some cases liver function did not improve after BD and the prognosis was poor.[10,11] In the absence of a strong body of evidence, selection of patients for PTBD depends on clinician's or hospital's preferences. So, in our hospital, PTBD is performed in cases of biliary obstruction after failed ERCP. We are often in doubt as to whether to recommend PTBD or opt for best supportive care for patients with biliary obstruction with advanced inoperable malignant tumours. We reviewed our experiences with PTBD in patients with advanced inoperable malignancy and analyzed factors that affected clinical outcomes after procedures, with objective to differentiate between patients who would or would not receive benefits from PTBD.

Patients and methods. A retrospective analysis was performed on all patients who underwent PTBD at our hospital due to inoperable, malignant, symptomatic, biliary obstruction between January 2000 and December 2017. Cases were identified by searching the hospital database of all patients with the diagnosis of malignant biliary obstruction during the study period. Patients were enrolled if managed using PTBD for the obstructive jaundice due

to advanced inoperable malignant disease confirmed by clinical and imaging findings. An uncorrectable coagulation disorder was the only absolute contra-indication for treatment. Written informed consent was obtained from all patients before PTBD. Board approval was obtained by the hospital's Scientific and Ethics Committee.

Baseline pre-procedural laboratory tests including blood count, serum bilirubin, renal function and coagulation profile (INR, prothrombin time, partial thromboplastin time) were performed. Any clotting disorder was corrected appropriately. Computed tomography and/or sonography evaluation of the lesion and the dilatation status of the biliary tree were performed prior to the procedure.

PTBD was performed under ultrasound guidance with careful localization of the biliary tree and proper selection of the entry site. Procedure was performed using local anesthesia. No conscious sedation was applied. The route for BD depended on the location and available 'window' for an optimal access to the biliary tree. The access site (right or left lobe puncture) was chosen according to the pre-procedural imaging. Generally, the most commonly used method was the trocar technique using an 8F multisidehole catheter (Boston Scientific, Boston, USA), guiding it into the bile duct (Figure 1).

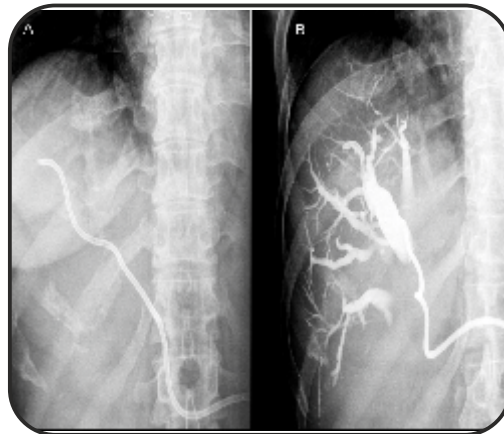


Figure 1.

Percutaneous transhepatic biliary drainage performed using an 8F catheter. Panel A: 8F catheter introduced into the bile duct. Panel B: Checking for the catheter patency by injecting contrast through the catheter into bile ducts during follow-up cholangiography.

If the introduction of an 8F catheter into the bile duct was difficult or impossible due to the position or the diameter of the bile duct, a modified trocar method using multisidehole 5F catheter (Boston Scientific, Boston, USA) was used instead. With this technique, a 14 gauge needle was first introduced into the bile duct. Subsequently, a 5 F catheter was introduced through the needle into the bile duct. After introducing the catheter and the establishment of BD through the catheter, the needle was removed (Figure 2).

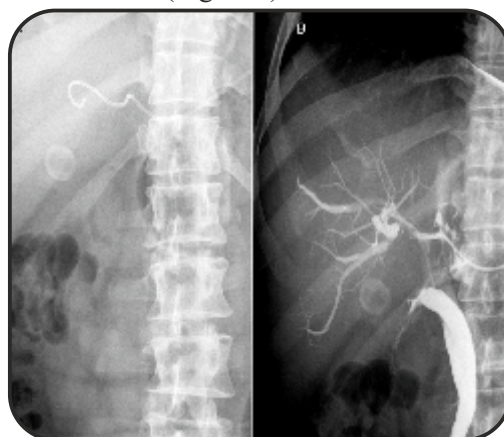


Figure 2.

Percutaneous transhepatic biliary drainage performed using a 5F catheter. Panel A: 5F catheter introduced into the bile duct. Panel B: Checking for the catheter patency by injecting contrast through the catheter into bile ducts during follow-up cholangiography.

The catheter was then secured to the skin and connected to a bag attached to the skin for continuous PTBD. In cases which required introduction of more than one catheter in order to improve BD, additional catheters were introduced by the same method in other selected bile duct. If a catheter problem occurred, it was resolved by repositioning and flushing of the catheter or by introducing a new one.

The number and size of the catheters were determined individually for each patient by the clinicians and interventional ultrasonographers. Their decisions were based upon clinical considerations, the size and location of the bile duct and its relationship to the surrounding vascular structures. Color Doppler sonography was performed prior to intervention in order to determine catheter pathway through the liver tissue towards the targeted bile duct, avoiding vascular structure damage. In general, color Doppler sonography was not used during the intervention as it was more difficult to follow the catheter tip passing through the liver tissue. Adequate drainage is usually confirmed by a steady decline in serum bilirubin concentrations. Catheter patency was checked by injecting contrast and observing its passage through the catheter (Figure 1, 2).

The study's primary endpoints were significant bilirubin level decrease and survival rates. Secondary endpoints included periprocedural major and minor complication rates, primary patency rates (defined as the patency of the deployed catheters without any additional intervention), and secondary patency rates (defined as the catheter patency following an additional re-intervention due to clinical relapse of the symptoms). Catheters were considered patent in cases in which no increase in serum bilirubin levels or dilatation of the intrahepatic ducts was noted. Catheter patency was defined as the duration from the insertion of the catheter until the date of failure. Catheter failure was defined as persistent or recurrent jaundice. Complications were divided into major and minor according to the standards of the Society of Interventional Radiology.¹²

Statistical analysis was performed using MedCalc software version 15, Mariakerke, Belgium. Descriptive statistics was presented as means \pm SD and medians (IQ ranges) for normal and skewed data distributions, respectively. Discrete variables were presented as proportions. Wilcoxon signed-rank test was used to test the skewed distributed paired samples. Patients' survival rates were calculated using log-rank test and Cox proportional hazard regression model was built to assess the risk factors for mortality. P values with $<.05$ taken as the level of statistical significance were reported.

Results. There were 108 patients with malignant biliary obstruction who were admitted to our hospital and who underwent PTBD during the study period. All patients suffered from advanced inoperable malignant disease and were considered unsuitable for surgery due to tumor extension and/or poor physical conditions. Pancreatic carcinoma ($n = 34$), cholangiocarcinoma ($n = 20$), and hepatocellular carcinoma ($n = 20$) were the most often underlying malignant disease (in about 70% of the cases). The post-procedural, median (IQR) hospitalization period was of 9(4-17) days. Patient baseline demographics, clinical and laboratory data are reported in Table 1.

Table 1.

Baseline characteristics of 108 patients before percutaneous transhepatic biliary drainage

| Characteristics | Value |
|---|-----------------|
| Age, years (SD) | 61.7 \pm 10.9 |
| >70 years, n (%) | 28(25.9) |
| \leq 70 years, n (%) | 80(74.1) |
| Sex, male/female | 72/36 |
| ECOG performance statusn (%) | |
| 1 | 18(16.7) |
| 2 | 50(46.3) |
| 3 | 26(24.1) |
| 4 | 14(12.9) |
| Tumor type, n (%) | |
| Pancreatic carcinoma | 34 (31.5) |
| Cholangiocarcinoma | 20 (18.5) |
| Hepatocellular carcinoma | 20 (18.5) |
| Digestive tract invasion | 11 (10.2) |
| Gallbladder carcinoma | 9 (8.3) |
| Lymph node metastasis | 8 (7.4) |
| Other | 6 (5.6) |
| Obstruction level, n (%) | |
| Hilar | 27(25) |
| Non-hilar | 81(75) |
| Liver metastases, n (%) | |
| Present | 35(32.4) |
| Absent | 73(67.6) |
| Serum bilirubin leveprior to PTBD, n(%) | |
| >342 μ mol/l | 43(39.8) |
| \leq 342 μ mol/l | 65(61.2) |
| Duration from onset of jaundice to PTBD, days, median (IQR) | 16(8.5-23) |
| Hospital stay, days, median (IQR) | 9(4-17) |

Legend: ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; PTBD-percutaneous transhepatic biliary drainage; n – number of patients;

PTBD was technically successful and bile ducts were successfully drained in all 108 patients. Follow-up cholangiography 3–5 days after catheter placement showed adequate decompression of the biliary ducts in all patients. Procedural details and outcomes are analytically reported in Table 2.

Table 2.

Procedural details and outcomes

| Characteristics | Value |
|--|------------------|
| Number of patients (%) by number of catheters used | |
| One catheter | 88(81.5) |
| Two catheters | 16(14.8) |
| Three catheters | 4/(3.7) |
| Number of patients (%) by size of catheters used | |
| 8F | 66(61.1) |
| 5F | 42(39.9) |
| Number of patients (%) by number of biliary reobstructions | 25 (23.1) |
| One additional PTBD | 19/25 (76) |
| Two additional PTBD | 4/25 (16) |
| Three additional PTBD | 2/25 (8) |
| Primary patency, days, median (IQR) | 150 (72 |
| Secondary patency, days, mean | 250) |
| Serum bilirubin level before procedure, median (IQR) | |
| Serum bilirubin level after procedure, median (IQR) | |
| Change in bilirubin level after procedure, number of patients (%) | |
| Serum bilirubin decrease > 20%, | |
| Serum bilirubin decrease < 20%, | |
| Serum bilirubin increase | 89(82.4) |
| Survival interval, days, median (IQR) | 14(13.0) |
| 1-month survival rate, n (%) | 5(4.6) |
| 3-months survival rate, n (%) | 168 (90 |
| 6-months survival rate, n (%) | 302) |
| 12-months survival rate, n (%) | 104 (96.3) |
| 18-months survival rate, n (%) | 82 (75.9) |
| Complications, n (%) | 52 (48.1) |
| Major complications | 9 (8.3) |
| Minor complications | 2 (1.9) |
| | 6 (5.6) |
| | 4 (3.7) |

Legend: PTBD-percutaneous transhepatic biliary drainage; n – number of patients;

Follow-up was done in all patients and serum bilirubin levels were recorded prior to and following the intervention. The median (IQR) serum bilirubin level, which was 282 (171-376) $\mu\text{mol/l}$ before drainage, decreased significantly, to 80 (56-144) $\mu\text{mol/l}$, 15 days after catheter placement ($p < 0.001$). The decrease in bilirubin levels pre- and post-procedure was statistically significant ($P < 0.001$). Following PTBD, a mild decrease in total serum bilirubin level was recorded in 14 patients (13 %) and in 6 patients (4.6%) the bilirubin level was increased compared to baseline.

By the end of a the study, 100 patients succumbed to various conditions and 8 patients were still alive. Patient survival ranged from 3 to 597 d and the median (IQR) survival time following PTBD was 168 days (90-302). The 1, 3, 6, 12 and 18-month survival rates were 96.3, 75.9, 48.1, 8.3 and 1.9%, respectively (Table 2) (Figure 3).

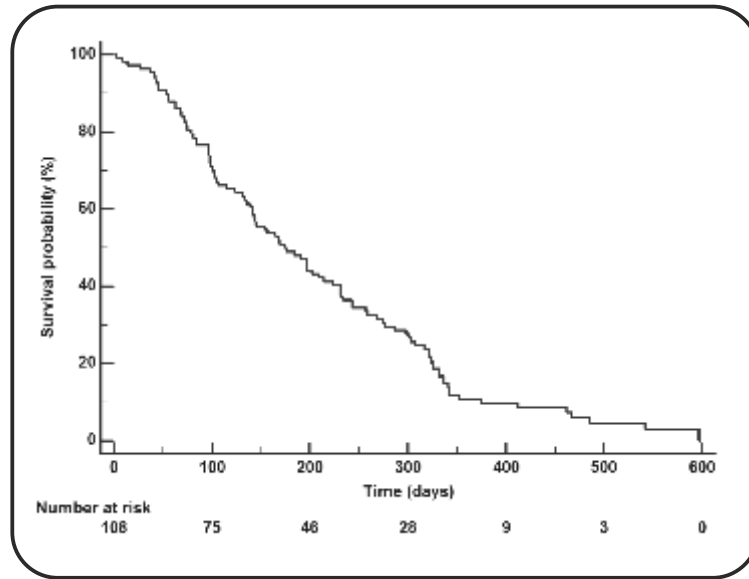


Figure 3.
Survival rates of patients with inoperable, malignant biliary obstruction undergoing percutaneous biliary drainage for obstructive jaundice .

Multivariate analysis revealed liver metastases, and alkaline phosphatase (ALP) significantly associated with mortality (Table 3).

Table 3.
Risk factors for mortality in patients with inoperable, malignant biliary obstruction undergoing percutaneous biliary drainage for obstructive jaundice

| Risk factors | Units increase | of | Adjusted HR | <i>p</i> | 95% CI |
|----------------------|--------------------|----|----------------------|----------|-------------|
| Age | 1 year | | 1.02 1.0 (ref.) | >.05 | 0.99-1.04 |
| Gender | male female | | 1.07 1.0 (ref.) | >.05 | 0.64-1.77 |
| Level of obstruction | Hilar Non-hilar | | 1.28 1.0 (ref.) | >.05 | 0.72-2.28 |
| Liver metastases | Yes No | | 9.05 1.0 (ref.) | <.0001 | 3.20-25.58 |
| Bilirubin | 1 µmol/l | | 1.00 1.0 (ref.) | >.05 | 0.99-1.003 |
| AST | 1 IU/l | | 0.99 1.0 (ref.) | >.05 | 0.99-1.009 |
| ALT | 1 IU/l | | 0.99 1.0 (ref.) | >.05 | 0.98-1.008 |
| ALP | 100 IU/l | | 1.09 1.0 (ref.) | .02 | 1.01-1.18 |
| Gamma GT | 1 IU/l | | 1.002 1.0 (ref.) | >.05 | 0.99-1.005 |
| Albumin | 1 mg/dl | | 0.99 1.0 (ref.) | >.05 | 0.93-1.07 |
| CEA | 1 ng/ml | | 1.0001 1.0 (ref.) | >.05 | 0.99-1.0005 |

Legend: AST- aspartate aminotransferase; ALT- alanine aminotransferase; ALP-alkaline phosphatase, Gamma GT-gamma glutamyl transpeptidase; CEA- carcinoembryonic antigen

The overall complication rate was 9.3% (10/108 patients). The major complications occurred in 6 patients (5.6%). Two patients had acute cholecystitis and they underwent percutaneous cholecystostomy. Two patients had sepsis and cholangitis, which was resolved within 7 days by antibiotic treatment alone. One patient suffered from pancreatitis and received conservative therapy. The remaining patient exhibited symptoms of pneumonia and pleural infection which were successfully treated by conservative therapy. Procedure-related minor complications were observed in 4/108 patients (3.7%) with self-limiting hemorrhagic cholangitis (1 patients) and self-limiting hemobilia (3 patients) which were successfully managed using conservative antibiotic therapy and completely resolved within 3 days without transfusion.

A total of 4 patients succumbed to their conditions within 30 days of receiving PTBD. However, they were not included in the data for major complications as the cause of mortality since 2 patients succumbed to invasive primary tumor progression, one patient died due to heart failure and the fourth patient died 3 days after the procedure due to aspiration. Therefore, none are classified as drainage procedure-related complications.

Discussion. We reported our long-term experience (15-years) in PTBD of 108 patients with obstructive jaundice due to advanced inoperable malignant disease. Considering that our study population represented a seriously ill subset of patients, the median survival time after the complete period of follow-up, the 1, 3, 6, 12 and 18-month survival rates and the overall complication rates (Table 2) confirmed PTBD as safe and effective management of obstructive jaundice in patients with advanced inoperable malignant disease who are unsuitable for operation due to tumor extension and/or poor physical conditions.

PTBD is established and well reported method used to relieve jaundice with clinical success rates ranging between 75 and 98% in various reports. [10,13-16] The advanced inoperable malignant disease has been identified as an independent poor prognostic factor and predictor of increased mortality following PTBD.^{10,14,17} In our series, the clinical success rate was achieved and liver dysfunction due to obstructive jaundice improved after PTBD in 82.4% cases. Considering the clinical success rate, the median survival time, and the 1, 3, 6, 12 and 18-month survival rates (Table 2), our results are comparable to previously reported results involving patients with less advanced, ECOG I-IV, disease. [10,14,16]

Our results suggest (Table 3) that patients with obstructive jaundice, with the presence of liver metastases and elevation in ALP as the poor prognostic factors, could not receive survival benefit from PTBD even though they achieved an initial improvement of their hepatic dysfunction after PTBD. However, patient age, gender, serum bilirubin, aminotransferases, gamma GT, CEA, albumin levels prior to intervention, and obstruction levels were generally not found to be associated with mortality (Table 3). Several studies showed that the presence of liver metastases was accompanied by a lower success rate because of poor liver reserve and advanced systemic disease [10,16,18]. In Kasuga *et al* [10] study poor performance status, presence of ascites and high level of CA19-9 were independently associated with a poor prognosis. However, the elevated level of ALP was not associated with a poor prognosis in this study. The complication rate of PTBD in previous studies ranges between 7.8 and 42% and the 30-day mortality rate ranges between 0.9 and 19.8%. [16,18-20] The overall complication rate (9.3%) and in-hospital mortality rate (3.7%) in our series are comparable to or better than those reported in previous studies.

In our study, PTBD was technically successful in all patients. The majority of the procedures were performed with a single right-sided access, following the pre-procedural imaging assessment (Table 2). However, when lesions involved both hepatic ducts we decided to drain both hepatic lobes: using two stents in 16/108 (14.8%), and three stents in 4/108 (3.7%) patients, with intention to improve palliation outcomes (Table 2). During the follow-up period biliary reobstruction due to catheter occlusion (mainly caused by tumor ingrowth, with or without tumor overgrowth) occurred in 25 (23.1%) cases. Considering the median primary and secondary patency, the overall biliary reobstructions rates and the overall complication rates (Table 2), our results are comparable to previously reported results.[10,14,16] Moreover, PTBD was not interrupted due to catheter problems in any of the patients and usually lasted until the end of patient's life. PTBD was discontinued earlier in only a few patients, because it was estimated that there was a terminal liver failure due to which PTBD became ineffective.

Several authors consider that endoscopic stenting of biliary obstruction should be the preferred palliative modality because it is less invasive compared to surgery and more comfortable compared to percutaneous approach. However, there are patients in whom ERCP fails because of unsuccessful biliary cannulation (especially in patients with obstructions close to or above the bile duct bifurcation), or inaccessible papilla due to duodenal stenosis caused by tumor invasion. In those cases, some authors consider that EUS-BD should be performed as a more physiological and more comfortable alternative to PTBD.[3,4] The major advantage of endoscopic approach is that it creates a permanent biliary-gastrointestinal track with no spillage of bile content in contrast to PTBD, thereby causing beneficial effects on restoring nutritional status and immune function and reducing endotoxemia.[3,4,11] However, stent malfunction due to its clogging after EUS-BD is not uncommon. In the case of catheter dysfunction and drainage problems the monitoring and catheter manipulation are very difficult or impossible by endoscopic, unlike with PTBD approach. Besides, duodenal perforation, bleeding, and reflux of duodenal contents resulting in cholangitis or pancreatitis may also be possible when using endoscopic BD.[2-7,21,22] Moreover, the results of several new studies (2 meta-analyses) indicate that PTBD had a higher therapeutic success rate than EUS-BD in the treatment of malignancy-induced biliary obstruction.[5,23-27]

There are certain limitations to our study such as: the lack of a predefined clinical and imaging follow-up due to the retrospective design without a control group and with series of patients who were treated over a long period of time, as well as the inability to obtain detailed data regarding the patients' post-procedural quality of life using dedicated questionnaires. Nevertheless, we believe that our study has significance because it presents our long term experience in the treatment of critically ill subset of patients with obstructive jaundice caused by advanced inoperable malignant disease who are unsuitable for surgery due to tumor extension and/or poor physical conditions, and for whom PTBD provides practically the only available treatment.

Conclusions. PTBD is a safe and effective way to relieve jaundice caused by advanced inoperable malignant disease in cases considered unsuitable for surgery due to tumor extension and/or poor physical conditions. Our results suggest that in patients with obstructive jaundice the presence of liver metastases and/or elevation in ALP level as poor prognostic factors, were associated with poor survival. Therefore, careful patient selection is necessary when introducing PTBD in order to avoid invasive procedures in patients with a poor prognosis.

LITERATURE:

1. De Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999; 341:1368-78.
2. Dahlstrand U, Sandblom G, Eriksson LG, Nyman R, Rasmussen IC. Primary patency of percutaneously inserted selfexpanding metallic stents in patients with malignant biliary obstruction. *HPB (Oxford)* 2009; 11:358-63.
3. Kim TH, Kim SH, Oh HJ, Sohn YW, Lee SO. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage with placement of a fully covered metalstent for malignant biliary obstruction. *World J Gastroenterol* 2012; 18:2526-32.
4. Siddiqui AA, Sreenarasimhaiah J, Lara LF, Harford W, Lee C, Eloubeidi MA. Endoscopic ultrasound-guided transduodenal placement of a fully covered metal stent for palliative biliary drainage in patients with malignant biliary obstruction. *Surg Endosc* 2011; 25:549-55.
5. Hong SK, Jang JY, Kang MJ, Han IW, Kim SW. Comparison of clinical outcome and costeffectiveness after various preoperative biliary drainage methods inperiampullary cancer with obstructive jaundice. *J Korean Med Sci*. 2012; 27:356-62.
6. Yamao K, Bhatia V, Mizuno N, et al. EUS-guided choledochoduodenostomy for palliative biliary drainage in patients with malignant biliary obstruction: results of longterm follow-up. *Endoscopy* 2008; 40: 340-2.
7. Yamao K, Sawaki A, Takahashi K, Imaoka H, Ashida R, Mizuno N. EUS-guided choledochoduodenostomy for palliative biliary drainage in case of papillary obstruction: report of 2 cases. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 663-7
8. Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, et al. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst. Rev* 2012; 9: CD005444.
9. Iwasaki M, Furuse J, Yoshino M, et al. Percutaneous transhepatic biliary drainage for the treatment of obstructive jaundice caused by metastases from nonbiliary and nonpancreatic cancers. *Jpn J Clin Oncol* 1996; 26:465-8.
10. Kasuga A, Ishii H, Ozaka M, et al. Clinical outcome of biliary drainage for obstructive jaundice caused by colorectal and gastric cancers. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 1161-7.
11. Van Laethem JL, De Broux S, Eisendrath P, Cremer M, Le Moine O, Devière J. Clinical impact of biliary drainage and jaundice resolution in patients with obstructive metastases at the hilum. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1271-7.
12. Sacks D, McClenny TE, Cardella JF, Lewis CA. Society of Interventional Radiology clinical practice guidelines. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: S199-S202
13. Van Delden OM, Laméris JS. Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. *Eur Radiol* 2008; 18:448-56.
14. Karnabatidis D, Spiliopoulos S, Katsakiori P, Romanos O, Katsanos K, Siablis D. Percutaneous transhepatic bilateral biliary stenting in Bismuth IV malignant obstruction. *World J Hepatol* 2013; 5: 114-9.
15. Gwon DI, Ko GY, Kim JH, et al. Percutaneous bilateral metallic stent placement using a stentin-stent deployment technique in patients with malignant hilar biliary obstruction. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200:909-14.
16. Zhang GY, Li WT, Peng WJ, Li GD, He XH, Xu LC. Clinical outcomes and prediction of survival following percutaneous biliary drainage for malignant obstructive jaundice. *Oncol Lett* 2014; 7:1185-90.
17. Brountzos EN, Ptochis N, Panagiotou I, Malagari K, Tzavara C, Kelekis D. A survival analysis of patients with malignant biliary strictures treated by percutaneous metallic stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 66-73
18. Inal M, Akgul E, Aksungur E, Demiryurek H, Yagmur O. Percutaneous self-expandable uncovered metallic stents in malignant biliary obstruction. Complications, follow-up and reintervention in 154 patients. *Acta Radiol* 2003; 44: 139-46.

19. Indar AA, Lobo DN, Gilliam AD, et al. Percutaneous biliary metal wall stenting in malignant obstructive jaundice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:915-9.
20. Tapping CR, Byass OR and Cast JE. Percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) with or without stenting-complications, re-stent rate and a new risk stratification score. *Eur Radiol* 2011; 21: 1948-55.
21. Zerem E, Omerović S. Minimally invasive management of biliary complications after laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Intern Med* 2009; 20:686-9.
22. Zerem E, Omerović S. Can percutaneous cholecystostomy be a definitive management for acute cholecystitis in high-risk patients? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014; 24:187-91.
23. Leng JJ, Zhang N, Dong JH. Percutaneous transhepatic and endoscopic biliary drainage for malignant biliary tract obstruction: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2014; 12:272.
24. Zhao XQ, Dong JH, Jiang K, Huang XQ, Zhang WZ. Comparison of percutaneous transhepatic biliary drainage and endoscopic biliary drainage in the management of malignant biliary tract obstruction: A meta-analysis. *Dig Endosc* 2015; 27:137-45.
25. Walter T, Ho CS, Horgan AM, Warkentin A, Gallinger S, Greig PD, et al. Endoscopic or percutaneous biliary drainage for Klatskin tumors? *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24:113-21.
26. Zerem E, Selmanović K, Bukvić M, Omerović M, Zerem D, Zerem O. Percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis in elderly patients with comorbidities: Long-term outcomes after successful treatment and the risk factors for recurrence. *Eur Geriatr Med* 2017; 8: 315-9.
27. Kloek JJ, van der Gaag NA, Aziz Y, et al. Endoscopic and percutaneous preoperative biliary drainage in patients with suspected hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2010; 14:119-25.

ДИАГНОСТИКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

¹В.П.НОВИКОВА,²В.А. КАЛАШНИКОВА,³Н.Н.СМИРНОВА

¹ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет, Санкт-Петербург, Россия

²Ленинградская Областное Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения «Детская Клиническая Больница», Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

*Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in obese children
V.P.Novikova, V.A. Kalashnikova, N.N.Smirnova.*

Summary. *The aim: Improving the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity. Materials and methods: 40 children aged from 8 to 17 years with exogenous constitutional obesity (BMI from 22.84 to 45.00) were examined. Evaluated clinical and anamnestic data, biochemical blood tests, incl. ALT and AST, ultrasound examination of the hepatobiliary system, FibroMax test, polypathography (PGG). Viral hepatitis B and C are excluded in all children. Compared 2 groups of children. The first group included 16 children diagnosed with NAFLD according to the FibroMax test. The second control group consisted of 24 children without NAFLD. The comparison was carried out on all the signs stipulated by the study protocol. We used the contingency table analysis method and discriminant analysis. Statistical analysis of the results was performed using software and the Statistica 10.0 for Windows package.*

Results: *A new method for the diagnosis of NAFLD in obese children has been developed. The method uses the following available parameters: BMI, duration of obesity, ultrasound data (increased liver echogenicity and depletion of the vascular pattern), polyhepathography data (organic changes on the SGBP and impaired hemodynamics due to venous influx), followed by calculating the discriminant function using the calculated formula. The percentage of correct diagnosis when using this method is 97.4%, sensitivity = 0.9545 (95.45%), specificity = 1.00 (100%).*

Keywords: *children, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, non-invasive diagnosis, Fibromax*

Диагностика неалкогольной жировой болезни печени у детей с ожирением
¹В.П.Новикова,²В.А. Калашникова,³Н.Н.Смирнова

Резюме. Цель исследования: Усовершенствование диагностики неалкогольной жировой болезни печени у детей с ожирением. Материалы и методы: Обследовано 40 детей в возрасте от 8 до 17 лет с экзогенно-конституциональным ожирением (ИМТ от 22,84 до 45,00). Оценивались общеклинические и анамнестические данные, биохимические анализы крови, в т.ч. АЛТ и АСТ, ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной системы, тест ФиброМакс, полигепатография (ПГГ). У всех детей доказано отсутствие вирусных гепатитов В и С. Сравнивали 2 группы детей: 1-16 детей с верифицированным диагнозом НАЖБП по данным теста ФиброМакс. Вторую, контрольную группу составили 24 ребенка без НАЖБП. Сравнение проводили по всем признакам, предусмотренным протоколом исследования, используя метод анализа таблиц сопряженности с последующим дискриминантным анализом.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программных средств и пакета Statistica 10.0 for Windows.

Результаты. Разработан новый способ диагностики НАЖБП у детей с ожирением, использующий учет следующих доступных параметров: значение ИМТ, длительность ожирения, ультразвуковые данные (повышение эхогенности печени и обеднение сосудистого рисунка), данные полигепатографии (наличие органических изменений на ПГГ и нарушение гемодинамики за счет венозного притока) с последующим расчетом дискриминантной функции по рассчитанной формуле. Процент правильной диагностики при использовании данного метода - 97,4%, чувствительность = 0,9545 (95,45%), специфичность = 1,00 (100%).

Ключевые слова: дети, ожирение, неалкогольная болезнь печени, неинвазивная диагностика, Фибромакс.

Введение. Проблема ожирения и связанного с ним метаболического синдрома становится все более актуальной в педиатрии в связи с неуклонным ростом частоты этих заболеваний у детей во всем мире [1, 2, 3]. Неалкогольная жировая болезнь (НАЖБП) рассматривается сегодня, как один из компонентов метаболического синдрома; истинная частота ее очень варьирует в зависимости от методов диагностики [4, 5, 6]. Золотым стандартом верификации диагноза НАЖБП и у взрослых и у детей считается биопсия печени [7, 8, 9, 10]. Согласно данным аутопсии, описанным Schwimmer J. В. и соавторами, 2005, распространенность НАЖБП у детей составляет 38% [9]. Между тем, в практическом здравоохранении этот инвазивный способ диагностики в педиатрии используется редко [7]. Предлагаются такие методы, как эластография [11], полигепатография [12], но их диагностическая значимость в установлении диагноза НАЖБП еще не определена. В последние годы предложен высокоинформативный метод определения НАЖБП путем исследования комплекса биомаркеров крови – т.н. «неморфологическая биопсия печени» (тест ФиброМакс), однако его доступность ограничивается высокой стоимостью [13]. Учитывая прогрессирующий характер течения НАЖБП при ожирении [14, 15], оправдан поиск новых неинвазивных методов диагностики НАЖБП у детей для раннего вмешательства и профилактики прогрессирования фиброза и цирроза печени.

Цель исследования: Усовершенствование диагностики неалкогольной жировой болезни печени у детей с ожирением.

Материалы и методы: Обследовано 40 детей в возрасте от 8 до 17 лет с экзогенно-конституциональным ожирением (ИМТ от 22,84 до 45,00). Диагноз ожирения устанавливался на основании определения +2,0 SDS ИМТ по данным перцентильных таблиц по возрасту, полу и росту ребенка в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков (2014г) [2].

Комплекс обследования включал общеклинические и анамнестические данные, биохимические анализы крови, в т.ч. АЛТ и АСТ, ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной системы на аппарате фирмы Siemens, Sonolina SL-1 по стандартным методикам, тест ФиброМакс, полигепатографию (ПГГ) на аппаратно-программном комплексе «Валента» (разработчик научно-производственное предприятие НЕО, г. Санкт-Петербург. У всех детей проведены анализы крови на маркеры гепатитов В, С (HBsAg, анти-HBcIgG, анти-HCV IgG суммарный, анти анализ-HCVIgG к core-антигену) и доказано отсутствие вирусных гепатитов В и С. Статистический анализ результатов проводили с помощью программных средств и пакета Statistica 10.0 for Windows. Использовались: пакет статистических программ SAS, MS Office Excel 2013 для организации и формирования матрицы данных, подготовки графиков и диаграмм. Для сравнения влияния выявленных признаков (в группах) по нормально распределенным данным использованы критерии ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ). Критическое значение, разделяющее группы, определялось с помощью дискриминантного анализа и анализа таблиц сопряженности.

Результаты исследования и их обсуждение: По результатам СтеатоТеста у 16 человек (40%) обнаружен минимальный стеатоз печени, свидетельствующий о наличии жировой инфильтрации 1-5% от общего объема печени – стадия S1; у 13 человек (32,5%) наличие депозита жира в гепатоцитах менее 1% – стадия S0-S1 и у 11 человек (27,5%) стеатоз отсутствовал S0. У детей с выявленным минимальным стеатозом печени на стадии S1 имелся также положительный результат по НешТесту – N1 (пограничное состояние, при котором повышается вероятность наличия неалкогольного стеатогепатита).

У двух пациентов (5%) ФиброТест показал минимальный фиброз F1 в сочетании со стеатозом стадии S0-S1. И у одного пациента (2,5%) по АктиТесту минимальная активность некро-воспалительного процесса в печени (A1) в сочетании со стеатозом стадии S1 и пограничным состоянием наличия неалкогольного стеатогепатита (N1).

Таким образом, частота НАЖБП у обследованных детей по данным теста ФиброМакс составила 40%

По данным УЗИ частота НАЖБП оказалась равна 65,00%, по биохимическому методу – 8,89%. Учитывая тот факт, что полученные с помощью теста ФиброМакс данные совпадают с представленными в литературе морфологическими результатами [9], мы посчитали, что этот тест наиболее адекватно отражает наличие НАЖБП у детей.

Учитывая высокую стоимость теста ФиброМакс, мы попытались создать алгоритм ранней неинвазивной диагностики НАЖБП на основании общедоступных лабораторных и инструментальных методов обследований. Для этого необходимо было найти функцию, позволяющую поставить новым пациентам правильный диагноз НАЖБП.

С целью выявления клинических, ультрасонографических, полигепатографических и биохимических признаков НАЖБП у детей с ожирением, мы сравнивали 2 группы детей.

В первую, основную группу вошли 16 детей с ожирением и с верифицированным диагнозом НАЖБП по данным теста ФиброМакс.

Вторую, контрольную группу составили 24 ребенка с ожирением без НАЖБП.

Сравнение проводили по всем признакам, предусмотренным протоколом исследования, используя метод анализа таблиц сопряженности.

Для выявления данных (переменных), максимально связанных с НАЖБП, и построения прогнозирующей функции проводилась процедура пошагового дискриминантного анализа. В качестве группирующей переменной использовалась качественная переменная - группа детей с ожирением, (0 – нет НАЖБП (n=24), 1 – есть НАЖБП (n=16)).

Проведенный анализ позволил выявить дискриминантные переменные и соответствующие коэффициенты, которые могут быть проинтерпретированы: чем больше коэффициент, тем больше вклад соответствующей переменной в дискриминацию совокупностей (таблица 1).

Таблица 1

Дискриминантные переменные и соответствующие коэффициенты, имеющие вклад соответствующей переменной в дискриминацию совокупностей

| Дискриминантные переменные | Условное обозначение | Дискриминантный коэффициент |
|--|----------------------|-----------------------------|
| По УЗИ эхогенность печени повышена (0 - нет признака, 1 – есть признак) | A | 54,26 |
| По УЗИ обеднен сосудистый рисунок (0 - нет признака, 1 – есть признак) | B | 5,67 |
| ИМТ | C | 0,98 |
| По ПГГ – изменения носят органический характер, выявляемые при проведении пробы с нитроглицерином (0-нет признака, 1 – есть признак) | D | 11,52 |
| По ПГГ нарушение гемодинамики за счет венозного притока (0-нет признака, 1 – есть признак) | E | -5,41 |
| продолжительность болезни (ожирения) (года) | F | -0,66 |
| Constant | G | -49,52 |

Длительность болезни и ИМТ являются легко выявляемыми клиническими признаками. Только данные УЗИ считаются ESPGHAN Hepatology Committee недостаточно информативными для постановки диагноза НАЖБП у детей [8], но в нашем исследовании эти данные сочетаются с результатами исследования гемодинамики печени по данным ПГГ. Т.о. на основе проведенных расчетов нами предложен новый способ диагностики НАЖБП у детей с ожирением, использующий учет следующих доступных параметров: значение ИМТ, длительность ожирения, ультразвуковые данные (повышение эхогенности печени и обеднение сосудистого рисунка), данные полигепатографии (наличие органических изменений на ПГГ и нарушение гемодинамики за счет венозного притока) с последующим расчетом дискриминантной функции по формуле:

$$D_0=(54,26*A)+(0,98*C)+(11,52*D)+(-5,41*E)+(5,67*B)+(-0,66*F)-G$$

и оценкой результата для каждого конкретного пациента: если $D_0 > 0$, то предположительно болен (имеет НАЖБП), в противном случае – нет. Процент правильной диагностики при использовании данного метода- 97,4%, чувствительность = 0,9545 (95,45%), специфичность = 1,00 (100%). (Подана заявка на изобретение № 2019111406 от 16.04.2019).

Заключение: Нами разработан новый неинвазивный способ диагностики НАЖБП у детей с ожирением, использующий учет следующих доступных параметров: значение ИМТ, длительность ожирения, ультразвуковые данные (повышение эхогенности печени и обеднение сосудистого рисунка), данные полигепатографии (наличие органических изменений на ПГГ и нарушение гемодинамики за счет венозного притока) с последующим расчетом дискриминантной функции по формуле: $D_0=(54,26* \text{эхогенность печени повышена}) + (0,98* \text{ИМТ}) + (11,52* \text{наличие органических изменений на ПГГ})+(-5,41* \text{нарушение гемодинамики за счет венозного притока})+(5,67* \text{обеднен сосудистый рисунок})+(-0,66* \text{в продолжительность болезни})-49,52$ и оценкой результата для каждого конкретного пациента: если $D_0 > 0$, то предположительно болен (имеет НАЖБП), в противном случае – нет.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Никитина, И.Л. Ожирение у детей и подростков: проблема, пути решения. Обзор российских и международных рекомендаций. Лечащий врач. - 2018. - № 1. - С. 31-34.
2. Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков. В кн.: Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под редакцией И.И. Дедова и В.А. Петерковой. - М.: Практика, 2014. - С. 163-183.
3. Кошурникова А. С., Лукина Е. В. Ожирение и метаболический синдром: вопросы диагностики, профилактики и лечения. Лечащий врач. - 2017. - №10. - С. 80.
4. Захарова, И.Н., Малявская С.И., Творогова Т.М., Васильева С.В., Дмитриева Ю.Д., Пшеничникова И.И. Метаболический синдром у детей и подростков принципы лечения. Медицинский совет. - 2017. - № 1. - С. 204-211.
5. Бокова, Т.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром у детей: клинко-патогенетические взаимосвязи. Лечащий врач. - 2014. - №5. - С. 64-68.
6. Неалкогольная болезнь печени в детском возрасте. / Под редакцией В.П. Новиковой, Е.И. Алешиной, М.М. Гуровой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 176 с.
7. Лазебник, Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В., Звенигородская Л.А., Конев Ю.В., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Айламазян Э.К., Власов Н.Н., Корниенко Е.А., Новикова В.П., Хорошнина Л.П., Жесткова Н.В., Орешко Л.С., Дуданова О.П., Добрица В.П., Турьева Л.В., Тирикова О.В., Козлова Н.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение рекомендации утверждены XV съездом НОГР в 2015 году. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. - 7(119). – С. 85-96.
8. Vajro, P., Lenta S., Socha P., Dhawan A., McKiernan P., Baumann U., Durmaz O., Lacaille F., V. McLin, V. Nobili. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. J PediatrGastroenterolNutr. – 2012. – Vol.54. – P. 700–713.
9. Schwimmer J.B., Behling C., Newbury R., Deutsch R., Nievergelt C., Schork N.J., Lavine J.E. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. - 2005. - Vol. 42. - P. 641-9.
10. Alkhoury, N., De V.R., Alisi A., Yerian L., Lopez R., Feldstein A.E., Nobili V. Development and validation of a new histological score for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. Hepatol. - 2012. - Vol.57. – P. 1312–1318.
11. Alvarez, D. Anders M., Mella J., Amante M., Orozco F., Mastai R. Usefulness of transient elastography (Fibroscan) in the assessment of fibrosis in patients with chronic liver disease. Medicina (B Aires). — 2012. — Vol. 72. - № 1. — P. 1014.
12. Гурьева, В.А., Новикова В.П., Алешина Е.И., Бурнышева И.А., Петрова Н.В., Крайнова М.Л., Усыченко Е.А. Особенности гемодинамики печени у подростков с ожирением / В.А. Гурьева, //Профилактическая и клиническая медицина. СПб., 2012. — Vol. 44. - № 3. - С.19-25
13. Feldstein, A.E., Nobili V. Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease: a new era in diagnosis and staging of disease in children. J PediatrGastroenterolNutr. – 2010. – Vol.51. – P. 378–379.
14. Lindenmeyer CC, McCullough AJ. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-An Evolving View. Clin LiverDis- 2018.-Vol.22, №1.-С.11-21.
15. Хавкин, А.И., Рындина Е.С., Комарова О.Н. Современные представления о морбидном ожирении у детей и подростков. Вопросы детской диетологии. - 2018. - № 1. - С. 49-54.

TRANSANAL ENDOSCOPIC MICROSURGERY (TEM) VIDEO SURGICAL TECHNIQUES OF RESECTION OF RECTAL TUMOURS

JOSÉ M.SCHIAPPA, ALESSANDRO PAGANINNI

Lisbon, Portugal

1. Introduction/historical perspective

In 1980, Gerhard Buess, then at Cologne University, started to idealize a way of resecting rectal tumours under direct magnified visualisation, possibly with stereoscopic view, allowing a much more precise treatment, with curative results but with limited aggressiveness.

This technological development continued till 1983, with experimental work and experimental evaluation. From 1983 to 1985 clinical trials started in Cologne, moving to Mainz (1985-1989) and after that to Tuebingen (1989-1997) starting that year (1997) the application of the technique to malignant tumours.

The technique had slow diffusion by reasons connected mainly to the cost of the equipment and to its complexity, having many surgeons restraining to apply it. Another limitation is the reference of patients as gastroenterologists and other doctors are not aware of the potentiality of this approach; the number of patients is limited and the recommendations are for having 1 equipment/team for each 2 to 3 million inhabitants.

The relative lack of knowledge of the technique is represented by the number of published papers approaching it. In the last few years a renewed interest aroused: in 2004, only 151 papers were indexed at PubMed. Now we can find 647. A marked increase but still few articles and most of them case reports.

In the last years the equipment started to be modified and applied to experimental work for trans-rectal NOTES approach.

2. Indications and reasoning

Rectal tumours, besides surgical “traditional” approach not allowing proper vision for complete curative resection with limited margins, neither excision for lesions higher in the rectum, can also be locally destroyed by other technical options: electrocoagulation or diathermia, laser or intracavitary radiation.

Nevertheless, these techniques have many of the limitations already mentioned and do not provide a resection specimen neither a way of evaluating margins of safety.

More “classic” surgery, if the lesion is malignant is the Abdomino-Perineal resection or the “ultra-low” anterior resection, both implying a laparotomy or a laparoscopy and, often, a temporary or definitive stoma.

Transanal Microsurgical approach is, therefore, indicated for benign and malignant lesions of the rectum from 6 to 23 cm, depending on the depth of involvement. If full thickness resection is to be considered, the higher limit is restricted to the peritoneal reflexion, around 12 cm.

Although indications can be considered for “Non endoscopically resectable lesions”, all lesions which may have suspected malignancy shall be removed by more specific ways as TEM.

When the tumours considered are malignant the staging is crucial (see below). It is indicated as curative for tumours T1 and T2 (these under condition of complementary therapy). In patients with more advanced tumours and with contra-indication for other surgical options and for those who also refuse more aggressive treatment, if indicated, the technique can be used as palliative therapy.

In case of malignant tumours, when the technique is “for cure”, some further criteria have to be considered: In T1 tumours: G1 – 2, no Lymphovascular invasion, iso-echogenic and with diameter at Ultrasonography equal or less than 3 cm, no nodes at NMR or CT, location in extraperitoneal rectum, non fixed and soft at the rectal touch.

If the lesion is G3, has Lymphovascular invasion, diameter larger than 3 cm, suspected nodes and is fixed or hard at touch, then there is indication for neo-adjuvant therapy.

In T2 tumours: G1 – 3, iso-echogenic and with diameter at Ultrasonography equal or less than 3 cm, no nodes at NMR or CT, location in extraperitoneal rectum, non fixed and soft at the rectal touch, having a tumour reduction of 30% or more after radio-chemotherapy and having the patient accepting a close follow-up.

Other types of lesions can also be treated, such as Prolapsed rectal mucosa, rectal ulcers, and High recto-vaginal fistulae.

Some contra-indications exist, though, the main one being the patients who have contra-indication for general anaesthesia. In cases of malignancy, requiring Radio or Chemotherapy, contra-indications to these treatments also apply.

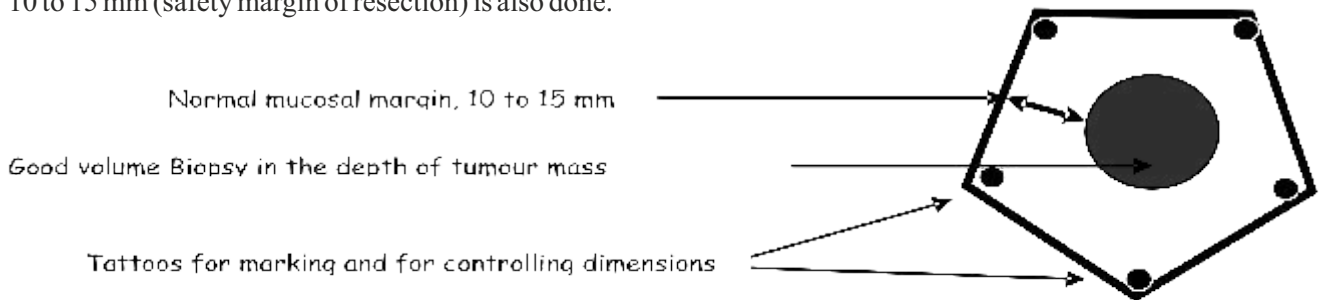
3. Staging and Pre-operative work-up

Staging of the lesions. Staging shall be done in all cases, even if the lesion seems clearly from the beginning that it may be benign.

It is agreed that the diagnostic of rectal lesion has been done by putting together clinical information and preliminary observation of the area, by anoscopy and by recto sigmoidoscopy, rigid or flexible, at least. A total colonoscopy must also be performed to ensure that the lesion is single and that no synchronous colonic lesions exist. Tumour markers and bone scan shall also be performed.

Staging starts by anal digital touch, which will show how movable and adherent (or not) to the subjacent tissues the lesion is. This will give an idea of depth involvement. Trans anal Ultrasonography, pelvic CT scan and NMR with rectal antenna will provide more image data regarding involvement of other layers of the rectal wall as well as evidence of local lymph nodes and invasion or clearance of other organs of the pelvis.

After these exams a macro biopsy is done, using a rigid scope which will provide correct distance of the lesion to the anal verge. In case of a lesion suspicious of being malignant, tattooing of the contour of the tumour at a distance of 10 to 15 mm (safety margin of resection) is also done.

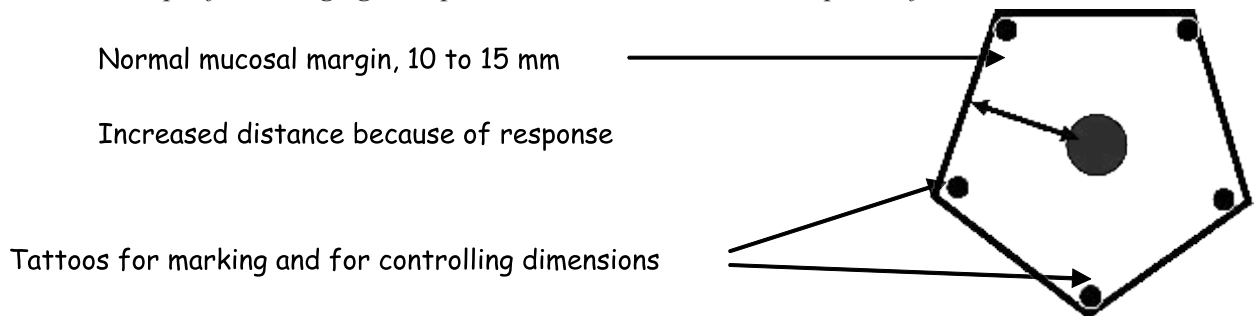


In cases of malignant tumours T2 under staging by neoadjuvant chemo-radiotherapy is recommended:

50 Gy – during 4 weeks

And inductive, neoadjuvant chemotherapy with 5 Fu

After this, the steps of local staging are repeated in order to measure the response of the tumour



Surgery will be performed two weeks after finishing the neo-adjuvant therapy.

Some discussion exists on the decision to perform surgery or not if the local response of the tumour is complete, meaning total disappearance of the rectal tumour.

Usual colonic preparation for surgery is to be applied.

4. Equipment and Operating room setting

The equipment needs a trained team in the OR for a prompt setting and correct manipulation and proper use.

Depending of the brand used it is more or less complex the adjustment of all the pieces and its connection to insufflator, irrigation, suction and video cameras. In one of the cases, the tubing has special connectors allowing only the correct ends to be put together.

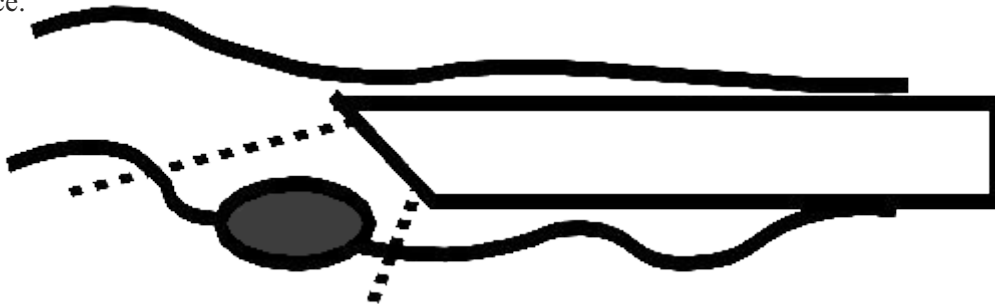
Some similarities and some differences exist between the equipments manufactured by the two companies which produce the sets necessary for the execution of the technique:

Each set comprises rectoscopes of 40mm. Ø, in two different lengths, 12 and 20 cm, in the case of Wolf's equipment and of 7,5 and 15 cm, in the case of Storz's, allowing its use depending on the location of the lesion and allowing better working conditions. The end of the rectoscopes is bevelled, characteristic which gives improved space for the work of the surgeon. The angle of this end is not the same in both brands, and this is one of the differences of the equipments. This difference, and the one regarding the lengths of the tubes, determines that it is possible to perform distinct types of surgical approach using one or the other. Also the fact that the stereoscopic optical system has a larger diameter conditions more or less working space.

| | TEM (Wolf) | TEO (Storz) |
|---------------------------------|--|------------------------------------|
| Rectoscopes | Similar | Similar |
| Optics | Stereoscopic, 3D, 40°, with a 2nd optic for the video camera | Simple, 30°, only for video camera |
| Instruments | Similar | Similar |
| Fixation to the operating table | Similar | Similar |
| Specific insuflator | Yes | No |
| Working space | ++ | +++ |
| Cost | +++ | ++ |

The instruments to be used are specific and similar, being curved at the tip to allow better manoeuvrability; all types of instruments exist, like forceps, coagulation instruments, aspiration tubes, irrigation ones, needle holders and scissors. Some surgeons use normal laparoscopic instruments to execute this type of surgery. Also, ultrasonic devices have been used recently, with good results. All instruments are introduced in the rectoscope through the holes existing in the special cap it needs; this cap has the holes covered with rubber pieces which guarantee the maintenance of the working space created with gas.

The patient may need to be placed in Lithotomy position, Ventral position or lateral positioning, depending only of the location of the lesion. This, because the lesion must always be seen in front and below the optic and the working space.



Other options of approach, trying to mimic this one has been proposed, like the use of a Urologic Resectoscope or transanally directly applied Endoscopic Staplers or Ultrasound Devices. All of these needs also a large diameter anoscope, or anal retractors and all lack the detailed, controlled, surgery provided by TEM

5. Surgical technique

First step, after placing the patient in the appropriate position, is to place the holder of the instruments fixed to the operating table and adjust the working height.

Then, surgery starts by placement of the appropriate rectoscope (length) and by performing visual identification of the lesion.

The cap of the rectoscope is changed to the operating one and all the connections are done. These connections are the ones for insufflation, irrigation and aspiration, as well as for sensing the pressure existing inside the rectum, to keep it automatically adjusted.

Depending on the lesion and of its location, a decision is to be taken on whether the resection is going to be done as mucosectomy or as full thickness. Sometimes, starting by injecting saline in the sub mucosae, can help the whole procedure by having the area to be resected more visible.

Next step is the marking of the area for resection, around the lesion, allowing the space for safety margin. This step is performed either with the needle cautery instrument or with the active side of an Ultrasonic device which many surgeons prefer to use nowadays. The marking will allow the safe excision, following the margin decided and it makes possible to have a proper view of the line to follow, even after resection starts which, sometimes makes the visibility a little difficult. The resection is done, again, by using either the coagulation needle or the ultrasonic device, both acting as dissecting, cutting and coagulation instruments; the forceps to be used depends on the location of the lesion and it can be bent to the right or to the left to facilitate manipulation.

(Resection is done step by step taking care on removing a complete specimen. If the resection is mucosectomy, only (usually used above the peritoneal reflection) after opening the mucosa, it is necessary to follow the plan under the mucosa, on a parallel line to the rectum lining. If we are resecting full thickness, all plans are incised, and care should be taken to avoid following a non perpendicular line. In this case, perirectal fat is also removed and, eventually, some local nodes.

After complete removal, haemostasis is checked and closing of the incision begins. In cases of mucosectomy, this step may be ignored if the excision area is not very big. Usually (right-handed surgeon) suturing starts from the right side; if the opening is large it may be necessary to execute some “tricks” to help the closing:

1.- diminish a little the pressure used so that the tension putting away the edges of the gap diminishes, making those flaps coming closer to each other

2.- applying some sutures in the middle or in 2/3 of the gap and closing it by shorter lengths (2 or 3 suturing lines) also diminishing tension.

Some of the needle holders have one of the arms with a small concavity, helping the proper placement of the needle. As the space is very narrow, there is no possibility of tying knots. Because of this the line is fixed with some sort of clipping devices (silver clips or different types of surgical clips, as long as the applier enters the working holes in the cap of the rectoscope)

Care is necessary to try always to suture transversally, diminishing the risk of strictures.

Before finishing, it is recommended to do irrigation with 200cc. of saline with Betadine

6. Complications

Some complications have been reported, although with low incidence rate and not very important regarding impact in convalescence

Perforation of the rectal wall is the complication, which was considered most important, conditioning, sometimes, conversion of the procedure, either to laparoscopic or to open surgery. Peritoneal perforation is, nowadays a relatively mild complication as the rupture can be controlled and sutured by experimented surgeons.

Perforation can also be to the vagina in anteriorly located lesions.

- Other complications are:
- Haemorrhage
- Urinary disfunction
- Anal incontinence (a small number of patients has relative and transitory incontinence during the first 30 days post op)
- Infection
- Tumour recurrence

7. Post operative care

As standard post-operative care, patients can have liquid diet day 0, as well as being ambulatory at their own decision.

If mucosectomy was the technique applied, patients start normal diet day 1 after surgery; in cases of full thickness resection this diet is started day 2.

Without complications patients are dismissed from hospital at day 1 or day 2.

The recommended Follow-up of these patients is different if the case is of benign or of malignant disease:

For benign diseases, annual consultation is enough; some cases of adenomas, already installed over an unstable mucosa may also have “relapses”

For malignant disease it is recommended to have a revisional evaluation every 3 month for the first two years, after this, every 6 months till five years after surgery and annual consultation afterwards. Exams should include, at different sequence, laboratorial work, endorectal Ultrasound, CT, NMR and FDG-PET scans.

8. Results

Many patients were operated with this technique and here are some of the results

There is a Risk of Recurrence, with the use of this technique treating rectal tumors; it is not very high, though and, if the patient is properly followed alternative secondary treatment can be done in a curative way:

| | Low risk of recurrence | High risk of recurrence |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| Histology | Well diferentiated | Badly diferentiated (mucinous) |
| Size | < 3 to 4 cm. | > 3 to 4 cm. |
| T stage | T1 | T2 to T4 |
| Fixation | Mobile | Fixed |
| Ulceration | No or only superficial | Deep |
| Surgical Margin | Free of tumour | Positive Margin |
| Invasion* | Without | With |

**Perineural, vascular or lymphatic / (acc. Marcet e Karl – Adv Surg 36 – 2002)*

9. Conclusions

It is a technique with limited and very precise indications, the proper selection of patients being the key to success

It is efficient and has well demonstrated results as a method of local treatment

It needs proper and complete staging of the lesions before decision

It is a most precise local procedure due to its Magnification (and stereoscopic view using one of the alternatives), to a good working space because of gas dilatation and to the use of good and appropriate instrumentation

It is minimally invasive, offering local control with minimal morbidity, using a natural opening it is less aggressive. It also was a precursor of NOTES.

Allows avoidance of temporary or definitive colostomies in some patients

It is “very competitive” regarding other “local treatment” options; it is even competitive face to other surgical options

Some technical limitations do not allow a more generalised use

Although with less morbidity, has a potential risk of more recurrences

Combined with regional or systemic therapies (chemo and/or radiotherapy) its results can be improved

MENETRIER DISEASE

HASAN ÖZKAN¹, MESUT GÜMÜŞSOY¹ AYSUN ÇALIŞKAN KARTAL¹, SALİM DEMİRCİ², ELİF ÖZGÜR³

¹Ankara University, Gastroenterology Department, ²Ankara University, Surgical Oncology Department, ³Ankara University, Pathology Department, Ankara, Turkey

Background: Menetrier disease (MD), hypoproteinemic hypertrophic gastropathy, is characterised with nausea, vomiting, diarrhea, weight loss, malnutrition, and peripheral edema secondary to hypoalbuminemia. The etiology of disease in adults is still unknown, and infections with cytomegalovirus, *Helicobacter pylori* (HP), herpes virus, human immunodeficiency virus are often suspected etiologic factors. Here we present four atypically presented cases of MD admitted our clinic with different clinical scenarios between January 2006-October 2018.

A 73-year-old male patient admitted with epigastric pain and intermittent diarrhea. He was normoalbuminemic, and had no peripheral edema. He had atrial fibrillation, hypertension, mitral valve replacement, chronic kidney disease in his past medical history. His serum and urine laboratory analysis were all in normal range with only high serum creatinine (creat:1.56 mg/dl (0.7-1.2 mg/dl) levels. His upper GIS endoscopic biopsy histopathological study was characterised with marked foveolar epithelial hyperplasia, focal intestinal metaplasia with no HP infection. Patient was diagnosed with MD.

A 63-year-old female admitted with epigastric pain. Her serum and urine laboratory analysis were in the normal range, including normoalbuminemia. She had no peripheral edema. Many nodular shaped lesions in the body and fundus of stomach two to five mm. in diameter was detected in her upper GIS endoscopic examination. Histopathologic evaluation of biopsy specimens from these nodules were characterised with extreme foveolar hyperplasia with glandular atrophy, intestinal metaplasia with no HP infection. She was diagnosed with MD.

A 57-year-old male admitted with dyspepsia, epigastric pain, weight loss and anemia. He had hypoalbuminemia (alb: 3.4 g/dL (3.5-5.2 g/dL), anemia (Hb: 9.3 g/dL (13,2-17,3 g/dL), and low Na (135 meq/l (136-144 meq/L); High blood protein (Prot: 9.3 g/dL (6.6-8.3 g/dL), AST (AST: 48 U/L (<41 U/L), GGT (GGT:247 U/L (8-61 U/L), ALP (ALP:310 (40-129 U/L), INR (INR: 1.14 (0.82- 1.08), AFP (AFP:13.9 ng/ml (0-9 ng/ml), CRP (CRP:125 mg/L(0-3 mg/L) levels. He had no peripheral edema. His endoscopic and radiological examination were compatible with stomach cancer with liver metastasis. Pathological diagnosis of his total gastrectomy plus left hepatectomy was grade 3 metastatic stomach adenocancer with multifocal intestinal metaplasia areas representing hypertrophic and hyperplastic changes in body of stomach. He was accepted to have stomach adenocancer originating from MD.

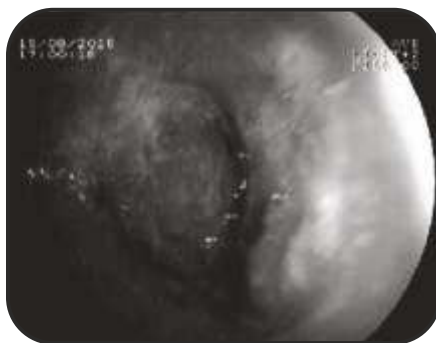
A 23-year-old male admitted with weight loss (20 kilograms in 3 months), epigastric pain, nausea, and vomiting. He had hypoproteinemia (prot:5.1 g/dL 6.6-8.3 g/L), hypoalbuminemia (alb: 3.01 g/dL (3.5-5.2 g/dL), microcytic hypochromic anemia (Hb: 11.2 g/dl (13.2-17.3 g/dL), and low serum iron (Iron: 68 µg/dL (70-150 µg/dL) levels. His serum vitamin B12, folate, zinc, and copper levels were in the normal range. He had no obvious peripheral edema or signs of renal or liver disease. He denies any disease in his past medical history. His endoscopic examination was reported as pangastritis in another medical center, and 6 weeks of intense omeprazole therapy was recommended. The patient admitted to our clinic due to his ongoing weight loss. He also complained of severe epigastric pain. In, his abdominal CT examination diffuse thickening of the stomach wall was reported. We performed gastroendoscopic examination for tissue sampling and diagnosis. We detected enlarged gastric folds.(Picture 1-5). Wedge resection was performed since, histopathological examination of gastric biopsy revealed no definitive diagnosis. Wedge mucosal resection showed marked foveolar epithelial hyperplasia and no epithelial atypia, elongated foveolar epithelium, interstitial edema, and cystic dilation of foveolar glands without an increase of inflammatory cells infiltration (fig 1-7). It was reported to be compatible with menetrier disease and HP infection. He was discharged with HP eradication therapy and on high-protein diet. In his control two months after discharge, his complaints were completely disappeared and he started to gain weight.



Picture 1: Preploric antrum



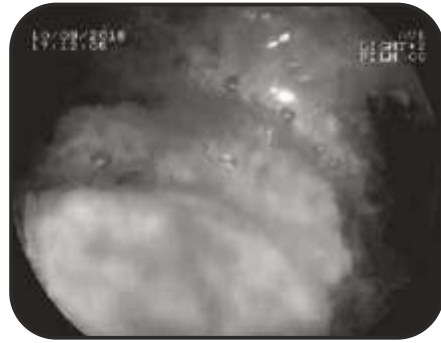
Picture 2: Preploric antrum



Picture 3: Preploric antrum



Picture 4: Distal corpus



Picture 5: Corpus

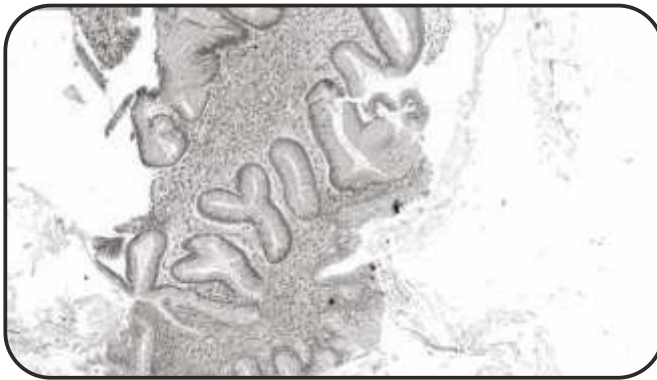


Figure 1



Figure 2

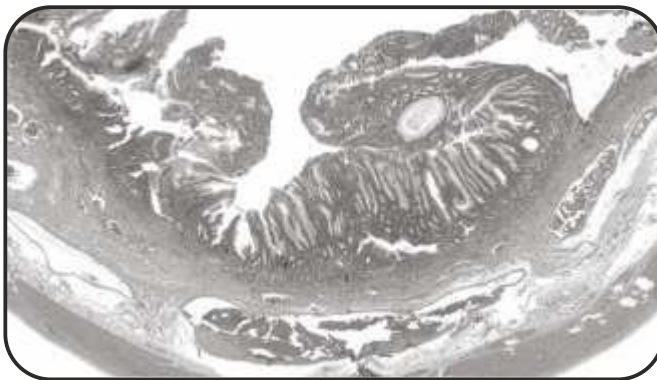


Figure 3

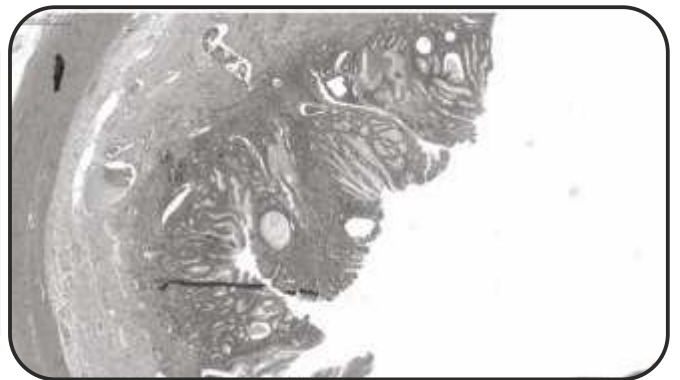


Figure 4

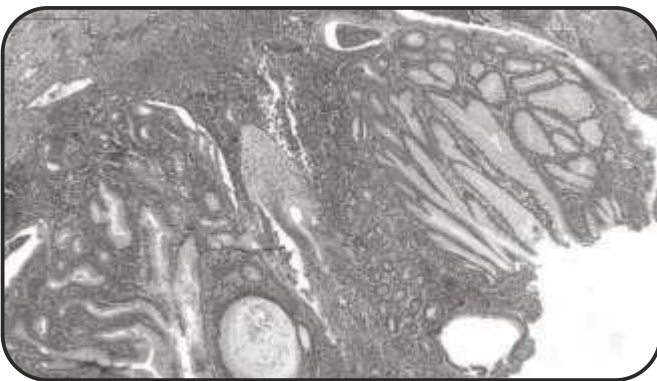


Figure 5

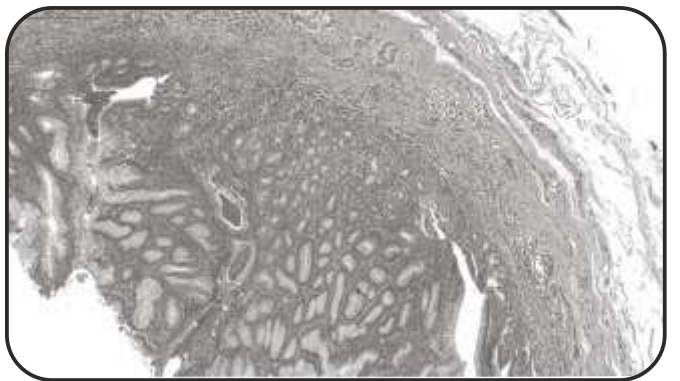


Figure 6



Figure 7

Discussion: Menetrier's disease, which is characterized by hypertrophic gastric folds and foveolar cell hyperplasia, is the most common gastrointestinal cause of protein-losing enteropathy. The definitive etiology of MD is still unknown, but *HP* infection is believed to have some relation. This case reports also supports this viewpoint. Before MD is diagnosed, some other hypertrophic gastropathies, including lymphoma, polyposis, and suspected gastric malignancies, should be excluded with endoscopic, laboratory and histopathological findings. In order to establish the correct diagnosis of MD, the histological findings, endoscopic and clinical features all should be in line.

REFERENCES:

1. Int J Surg Case Rep.2015;17:58-60. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.10.025. Epub 2015 Oct 27.
2. An Pediatr (Barc).2015 Jan;82(1):e113-6. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.02.019. Epub 2014 Mar 22
3. J Gastrointestin Liver Dis. 2016 Jun;25(2):137. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.252.men

ПРИМЕНЕНИЕ НОВОГО ПРИСПОСОБЛЕНИЯ ДЛЯ ВОЗВРАТА ЖЕЛЧИ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ В ДВУХЭТАПНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

АЙДЕМИРОВ А.Н.^{1,3}, КУТИЩЕВА Н.Г.²,
ВАФИН А.З.¹, ГРАДИНАР А.О.¹

¹ *Ставропольский государственный медицинский университет, Россия*

² *Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, Россия*

³ *Ставропольская краевая клиническая больница, Россия*

Введение. Широкое распространение в лечении больных механической желтухой (МЖ) получила двухэтапная тактика [1, 2, 10, 14]. Такой метод (первый этап - декомпрессия желчных протоков, второй этап – радикальное или паллиативное хирургическое вмешательство) направлен на уменьшение количества послеоперационных осложнений на 17%, а летальности – до 2,8% [3, 6, 11].

Главной задачей первого этапа является ликвидация желтухи, при которой использование эндоскопических и билиарных вмешательств позволяет улучшить состояние больных и выполнить хирургическое лечение [6, 10, 13]. В последние годы отмечается возросший интерес к применению чрескожных чреспеченочных лечебно-диагностических процедур у больных с механической желтухой, которые выполняются под контролем рентгенологического, ультразвукового аппаратов, КТ или лапароскопа [4, 5, 7]. Чрескожные чреспеченочные эндобилиарные вмешательства характеризуются малоинвазивностью и высокой эффективностью, могут применяться как с целью предварительной билиарной декомпрессии, так и в качестве самостоятельных методов лечения механической желтухи [5, 9, 12]. Однако при использовании этой методики возникают потери желчи, приводящие к дисэлектролитемии, дегидратации, нарушению процессов эмульгирования и всасывания жиров, угнетению свертывающей, фибринолитической и калликреинкиновой систем крови [4].

При выполнении билиарного дренирования реинфузия желчи должна проводиться предпочтительно в просвет двенадцатиперстной кишки через тонкий зонд [8]. При отказе от использования зондирования больному можно разрешить пить желчь, защищая слизистую оболочку желудка обволакивающими препаратами [4]. Данная процедура вызывает у больных неприятные ощущения, рвоту, частый отказ от приема желчи [3, 8].

По данным отечественной и зарубежной литературы можно сделать следующие выводы. В области диагностики и лечения МЖ достигнуты значительные успехи. Разработан комплекс диагностических мероприятий, позволяющий с высокой точностью верифицировать данную патологию. Гораздо хуже изучены вопросы об улучшении качества жизни в период после проведения чрескожного чреспеченочного дренирования желчевыводящих протоков. В литературе имеются данные о способах возврата желчи в пищеварительный тракт, но все они обладают серьезными недостатками, что требует дальнейшего изучения вопросов комплексного лечения и разработки нового эффективного способа возврата желчи в пищеварительный тракт у больных с механической желтухой.

Целью исследования является изучения использования нового приспособления для возврата желчи в пищеварительный тракт в первом этапе лечения больных механической желтухой и результатов двухэтапной тактики ведения пациентов с данной патологией.

Структура исследования: Проведен сравнительный анализ лечения в двух группах больных с механической желтухой: контрольной - с использованием традиционных методов дренирования желчных путей лапаротомным доступом или миниинвазивными методами и пероральным или чреззондовым введением желчи, основной - с проведением билиарной декомпрессии под контролем ультразвукового аппарата с применением нового приспособления для возврата желчи в пищеварительный тракт (патент РФ №137670).

Материалы и методы: В контрольной группе было 20 больных, из них у 6 (30%) пациентов причиной механической желтухи были доброкачественные заболевания органов билиопанкреатодуоденальной зоны, у 14 (70%) – злокачественные. Мужчин было 13 (65%), женщин – 7 (35%), соотношение мужчин к женщинам составило 1,86:1,0, причем в возрасте старше 60 лет – 12 (60%) пациентов. В основной группе было 16 больных. У 7 (56,3%) пациентов причиной механической желтухи были доброкачественные заболевания органов билиопанкреатодуоденальной зоны, у 9 (43,7%) – злокачественные. Мужчин было 11 (68,7%), женщин – 5 (31,3%). Соотношение мужчин к женщинам составило 2,2:1.

Полученные результаты: При поступлении больных контрольной группы на первый этап лечения среднее значение билирубина составило 395,75 мкмоль/л, Степень тяжести механической желтухи по Э.И. Гальперину [1] составляла в среднем 11,3 баллов (тяжелая).

Билиарная декомпрессия выполнена всем пациентам. У 7 (35%) больных использованы традиционные методы дренирования желчных путей или желчного пузыря (лапаротомным доступом). После выполнения дренирования желчевыводящих путей показатель билирубина снизился до 267,86 мкмоль/л, степень тяжести механической желтухи составляла в среднем 8,9 баллов (средняя).

Принимая во внимание высокую роль компонентов желчи в функции пищеварения, бактериальной контаминации, при дренировании желчных путей желчь в контрольной группе возвращали в просвет кишечника через тонкий назоэнтеральный зонд (3,5%), но чаще возврат желчи осуществляется перорально (96,5%).

Однако данная процедура вызывала у больных контрольной группы неприятные ощущения, рвоту, частый отказ от приема желчи. Данные анкетирования больных представлены в таблице (таб. 1):

Таблица 1

| Восприятие приема желчи пероральным путем | Количество людей, принимающих желчь перорально, % |
|---|---|
| Неприятные ощущения | 69 |
| Рвота | 23 |
| Тошнота | 41 |
| Отказ от приема пищи | 29 |

У больных контрольной группы в 1 (5%) случае возникло осложнение в виде разлитого желчного перитонита при декомпрессии миниинвазивным способом, в результате которого выполнено редренирование желчевыводящих путей. При выполнении дренирования лапаротомным доступом послеоперационный период осложнился у 1 (5%) больного в виде образования серомы послеоперационной раны, лечение проводилось консервативное.

В день выписки из стационара среднее значение билирубина у больных контрольной группы составило 99,32 мкмоль/л. Степень тяжести механической желтухи у больных данной группы составляла в среднем 7,1 баллов (средняя). Больным рекомендовано продолжить консервативное лечение по месту жительства с последующей явкой для проведения второго этапа лечения при снижении уровня билирубина крови до 60 мкмоль/л.

Время от выполнения декомпрессии печени до госпитализации на второй этап лечения составило в среднем 6 недель. На 2-ой этап лечения поступили 14 (70%) больных, которым проводились различные оперативные вмешательства. Панкреатодуоденальные резекции выполнены 6 (30%) больным с механической желтухой, холедоходуоденоанастомоз по Юрашу-Виноградову – 4 (28,6%), холецистоэнтероанастомоз на выключенной петле по Ру – 2 (14,2%) больным, гепатикоеюноанастомоз с изолированной по Ру петлей тощей кишки – 2 (14,2%) пациентам с механической желтухой.

В послеоперационном периоде возникло 1 (7%) осложнение в виде несостоятельности холецистоэнтероанастомоза, в результате чего потребовалась релапаротомия. Выписаны все больные в удовлетворительном состоянии со средним показателем билирубина 29,92 мкмоль/л.

При поступлении больных основной группы степень тяжести механической желтухи составлял 10,8 (тяжелая) баллов. Всем пациентам выполнялось дренирование желчевыводящих протоков под контролем УЗИ. С целью устранения побочных эффектов от применения желчи перорально, больным основной группы, помимо выполнения билиарной декомпрессии под контролем УЗИ, проводилась установка чрескожной эндоскопической гастростомы. В последующем выполнялось соединение чрескожного чреспеченочного дренажа желчных путей с чрескожной эндоскопической гастростомой. Пациенты основной группы не принимали желчь перорально. Осложнений при выполнении дренирования желчевыводящих путей и установки чрескожной эндоскопической гастростомы не выявлено.

Все были выписаны в удовлетворительном состоянии со степенью тяжести механической желтухи 5,8 (легкая) баллов. Больным рекомендовано: явка на второй этап лечения после снижения уровня билирубина до 60 мкмоль/л. Больные (11 человек) поступали через 2 недели на оперативное лечение со степенью тяжести механической желтухи 5 баллов (легкая). Панкреатодуоденальная резекция выполнена 5 (45,5%) больным, холецистоэнтероанастомоз на отключенной по Ру петле – 4 (36,3%), холедоходуоденоанастомоз по Юрашу-Виноградову – 2 (18,2%). У больных основной группы послеоперационный период протекал гладко.

Сравнивая пациентов контрольной и основной групп по степени тяжести механической желтухи по Э.И. Гальперину, больные основной группы при выписке имели легкую степень тяжести механической желтухи, а больные контрольной группы – среднюю (табл. 2)..

Таблица 2

Степень тяжести механической желтухи у больных с механической желтухой

| Группы | При поступлении | После выполнения билиарного дренирования | При выписке |
|-------------|-----------------|--|---------------|
| Контрольная | 11,3 (тяжелая) | 8,9 (средняя) | 7,1 (средняя) |
| Основная | 10,8 (тяжелая) | 7,9 (средняя) | 5,7 (легкая) |

По классификации тяжести механической желтухи по Э.И.Гальперину вероятность неблагоприятного исхода заболевания у больных контрольной группы составило 10,5%, у больных основной группы – 0.

Средний срок пребывания в стационаре больных основной группы составил 11 дней, контрольной – 16 дня. Предоперационный койко-день в основной группе составил в среднем 1,5 дня, контрольной – 1,9 дня. Послеоперационное пребывание в стационаре у больных основной группы составило 9,5 дня, контрольной – 14,1 дней (табл. 3).

Таблица 3

Сроки пребывания больных в стационаре

| Группы больных | Средний срок пребывания (дней) | | |
|----------------|--------------------------------|----------------|--------------------|
| | До операции | После операции | Средний койко-день |
| Контрольная | 1,9 | 14,1 | 16,0 |
| Основная | 1,5 | 9,5 | 11,0 |

Заключение. Двухэтапная тактика лечения больных механической желтухой с использованием нового приспособления для возврата желчи в пищеварительный тракт имеет ряд преимуществ перед лечебным этапом контрольной группы: больные не принимают желчь после выполнения дренирования желчевыводящих протоков; сокращения сроков госпитализации; снижение частоты осложнений; малая травматичность; косметический эффект (рубцы от проколов 5-10 мм практически незаметны); более быстрое восстановление трудоспособности. Таким образом, данный метод заслуживает внимание в лечении больных с механической желтухой различного генеза.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гальперин, Э. И. Классификация тяжести механической желтухи механической желтухи / Э. И. Гальперин // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2012. – № 2. – С. 26-33.
2. Гальперин, Э. И. Руководство по хирургии желчных путей / Э. И. Гальперин, П. С. Ветшев. – М., 2009. – 568 с.
3. Гусев, А.В. Новые технологии при механической желтухе доброкачественного генеза / А.В. Гусев, И.Н. Боровков, Ч.Т. Мартинш [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. 2008. Т. 13, № 1. С. 72-75.
4. Ившин, В. Г. Чрескожные чреспеченочные диагностические и лечебные вмешательства у больных с механической желтухой / В. Г. Ившин, А. Ю. Якунин, Ю. И. Макаров // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1996. – № 1. – С. 121-131.
5. Каримов, Ш. И. Эндобилиарные вмешательства в диагностике и лечении больных с механической желтухой / Ш. И. Каримов. – Ташкент, 1994. – 239 с.
6. Патютко, Ю. И. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны / Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников. – М., 2007. – 448 с.
7. Прокубовский, В. И. Чреспеченочное эндопротезирование желчных протоков / В. И. Прокубовский, С. А. Капранов // *Хирургия*. – 1990. – № 1. – С. 18-23.
8. Пугаев, А. В. Оценка состояния питания и определение потребности в нутритивной поддержке / А. В. Пугаев, Е. Е. Ачкасов. – М., 2007. – 86 с.
9. Хрусталева, М. В. Современные эндоскопические транспапиллярные методы лечения механической желтухи / М. В. Хрусталева // *Анналы НИЦХ РАМН*. – 1997. – С. 39-42.
10. Guschieri, A. Operative manual of endoscopic surgery / A. Guschieri, G. Buess, J. Perissat // Springer-Verlag. – 1993. – Vol. 2. – P. 273-273.
11. Murai, R. Percutaneous stenting for malignant biliary stenosis / R. Murai, Ch. Hashig, A. Kusujama // *Surgical endoscopy*. – 1991. – Vol. 5. – P. 140-140.
12. Rieber A. Metallic stents in malignant biliary obstruction / A. Rieber, H. J. Brambs // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 1997. – Vol. 20, № 1. – P. 43-49.
13. Schreurs, W. H. Management of common bile duct stones / W. H. Schreurs, J. R. Juttman, W. N. Stuijbergen // *Surg. Endosc.* – 2002. – Vol. 16. – P. 1068-1072.
14. Widdison, A. L. Combined laparoscopic and endoscopic treatment of gallstones and bile duct stones: a prospective study / A. L. Widdison, A. J. Longstaff, C. P. Armstrong // *Br. J. Surg.* 1994. – Vol. 81, № 4. – P. 595-597.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖОГОВЫМ СЕПСИСОМ

Е.В. ЖИЛИНСКИЙ, Д.С. АЛЕКСЕЕВ*, Д.М.Н., С.А. АЛЕКСЕЕВ

Кафедра общей хирургии, Учреждение образования Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск и Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь
(E-mail: commonsurg@bsmu.by)

По данным всемирной организации здравоохранения ожоговая травма занимает 3-е место в общей структуре травматизма. При этом затраты на лечение пациентов с ожогами в мире превышают 500 млрд. долл. США(1). Основной причиной смерти от ожогов является сепсис, развивающийся более чем у 50% пациентов с ожоговой болезнью(2).

В абсолютном большинстве случаев диагностируют ожоговый сепсис на основе множественных очагов реинфицирования на фоне катаболизма, гипервоспаления и иммуносупрессии – т.н. персистирующий воспалительно-иммуносупрессивный катаболический синдром(3).

Имеющиеся методы прогнозирования ожогового сепсиса основаны на наличии отдельных возрастнополовых критериев, характеристик повреждения, клинико-лабораторных показателях, уровне цитокинов и не всегда достоверно предсказывают развитие генерализованной инфекции⁴. Быстрое присоединение синдрома системного воспалительного ответа, выраженные метаболические и иммунологические нарушения при ожоговой болезни делают невозможным применение международных рекомендаций для диагностики «сепсиса» - 2 (2012) и 3 (2016)(5), иммунологических и бактериологических методов, или отдельных биомаркеров (прокальцитонина, СРБ церулоплазмينا), а также специализированных комплексных шкал оценки состояния которые также сложны и времязатратны в применении(6,7).

В связи с этим высокую актуальность приобретает разработка эффективных и высокоинформативных прогностических предикторов диагностики ожогового сепсиса.

Материал и методы. Проведено проспективно-ретроспективное одноцентровое когортное исследование 347 пациентов с ожоговой болезнью старше 18 лет и ИТП (индексом тяжести поражения) более 30 Е.Д, получавших лечение в 2014-2018 гг. в Республиканском ожоговом центре (ГКБСМП г. Минска). Из них доля пациентов старшего трудоспособного возраста (45-60 лет) составила 50%, площадь ожогов от 20 до 60% - 63,5%, площадь глубоких ожогов 10% (5%; 23%), доля пациентов с ТИТ (термоингаляционной травмой) – 81,7%.

Определение площади ожогов осуществлялось методами Wallace и правилом «ладони», их глубина исходя из классификаций Шрайбера-Вишневого и МКБ – 10.

Пациентам были проведены физикальные, инструментальные, лабораторные (определение профиля основных про- и противовоспалительных цитокинов в реакциях ИФА и проточной цитометрии с учетом полиморфизма генов: G (308)A, TNF α , rs 1800629, C (-174)IL-6, rs 1800795, Glu 55 Arg IL 4R rs 1801275, C(-589)T IL 4R, rs 2243250, A (1082)G IL-10 rs 1800896, (T-397) C ESR1 rs 2234693, G1 22 6TCoL1A1 rs 1800012), бактериологические (в т. ч. мазки-отпечатки ран с определением типа цитогрaмм), определение уровня растворимого SD14ST-рецептора – пресепсина (иммуноферментным методом).

Статистический анализ осуществляли с помощью программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., лиц. № AXXLO14M465931KA), SPSS, MS Extel Attestat 2013 (N 0021640000000AA092) с учетом параметрических и непараметрических коэффициентов. Разработка методов прогнозирования осуществлялась на основании метода бинарной логистической регрессии. Оценку диагностической ценности, выбор пороговых значений методов прогнозирования проводимых с помощью ROC-анализа с расчетом площади под ROC-кривые (AUROC), чувствительности (Se), специфичности (Sp), отношения правдоподобия (LR). Для анализа влияния показателей на выживаемость были использованы кривые Каплан-Майера.

Результаты и обсуждение:

1. Определены следующие разноуровневые методы прогнозирования: I-ый уровень (для районных и городских хирургических отделений) - с учетом характеристик повреждения и возрастнополовых критериев: $p = eZ(1+eZ)$, где $Z = -2,746 - 2,03 \times \text{возраст старше 50 лет} + 0,634 \times \text{мужской пол} + 1,622 \times \text{тяжесть ТИТ} + 0,759 \times \text{агент «пламя»} + 0,193 \times \text{площадь глубоких ожогов (\%)}$ $p \text{ cut off} = 0,451$, АИС = 0,871; Se = 80.0%; Sp = 81,0 %; точность – 81,1% II-ой уровень (межрайонные хирургические отделения) с учетом клинико-лабораторных показателей: $p = eZ(1+eZ)$, где $Z = -10,507 + 1,120 \times \text{тромбоцитопения} - 0,122 \times \text{альбумин (г/л)} + 1,008 \times \text{фибриноген (г/л)} + 0,063 \times \text{нейтрофилы (\%)} + 0,041 \times \text{4CC (мин}^{-1})$ $p \text{ cut off} = 0,385$, АИС = 0,837; Se = 85,0%; Sp = 80,0 %; точность – 82,5% III-ий уровень (областные ожоговые) и IV-ый (Республиканский ожоговый центр) с учетом специфических лабораторных показателей: $p = eZ(1+eZ)$, где $Z = -5,027 + 1,383 \times \text{гипохолестеринемия} - 0,132 \times \text{альбумин (г/л)} + 0,888 \times \text{фибриноген (г/л)} + 0,083 \times \text{нейтрофилы (\%)} - 0,308 \times \text{Ig (г/л)}$ $p \text{ cut off} = 0,595$, АИС = 0,849; Se = 82,5%; Sp = 81,8 %; точность – 82,1%

1. Определены следующие генетические предпосылки развития сепсиса и его исхода с учетом: минорных аллелей генов противовоспалительного ответа, усиливающих выработку ИЛ-4 и ИЛ-10 (-589 TLL-4Rrs 2243250) и 1082 Gil-10rs1800896), которые были отнесены к предикторам развития сепсиса ($p=0,031$ и $p=0,017$ соответственно)Б минорных аллелей гена фактора некроза опухоли- α (308A TNF- α rs 1800629), достоверно чаще встречающихся при неблагоприятном исходе сепсиса ($p=0,042$).

В минорных аллелей генов эстрогенного рецептора – 397 ESR rs 2234693 и коллагена 1 α типа-12267CoLA1rs1800012, являющихся предикторами неблагоприятного исхода сепсиса ($p=0,011$ и $p=0,038$ соответственно)

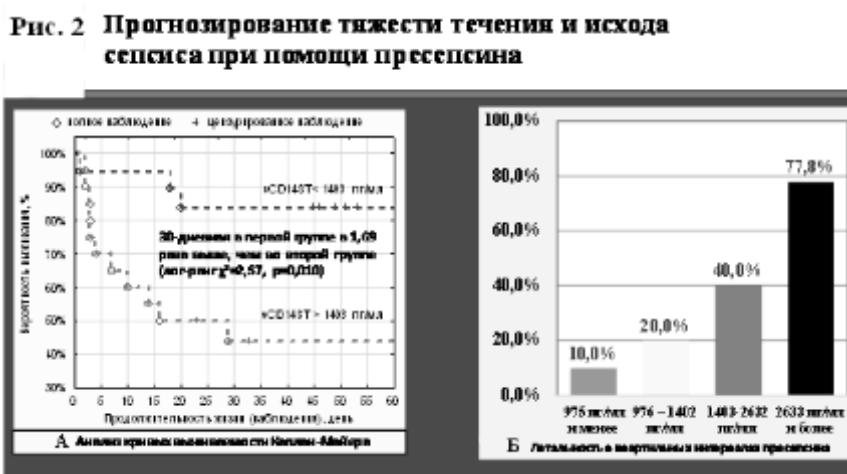
2. Определена роль определенных цитокинов и субпопуляций Т-лимфоцитов, позволяющих прогнозировать развитие ожогового сепсиса с учетом:

- снижения относительного содержания CD4 + лимфоцитов менее 10,5% (AIC=0,796, $p=0,016$),
- снижения относительного содержания CD8 +лимфоцитов менее 3,6% (AIC=0,867, $p=0,002$);
- роста уровня ИЛ-6 выше 160нг/мл ($p=0,003$);
- увеличения уровня ИЛ-10 выше 40нг/мл ($p=0,022$)
- увеличения уровня SCD14ST (пресепсин) в 2,5 раза ($U=155.50$; $p=0,001$) (рис. 1; А;Б).



Установленный уровень пресепсина коррелировал с полом, возрастом, площадью глубоких ожогов, степенью ТИТ и ИТП, уровнем нейтрофилов ($R=0,472$; $p=0,027$), прокальцитонина ($R=0,702$; $p<0,001$) и СРБ ($R=0,667$; $p=0,001$), а также со значениями мочевины ($R=0,61$; $p=0,003$), креатинина ($R=0,64$; $p=0,001$), скоростью клубочковой фильтрации ($R=0,66$; $p=0,001$).

Данный фактор обусловил разработку шкалы прогнозирования тяжести течения и исхода ожогового сепсиса с учетом уровня пресепсина (рис. 2-А;Б), и клиничко - лабораторных критериев, отобранных с помощью метода Вальда (с максимальным значением суммы $\chi^2=77,869$) (рис. 3) и в сочетании с уровнем пресепсина (Рис. 4).



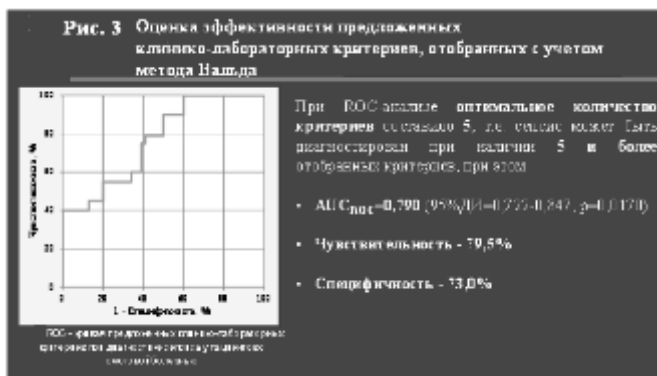


Рис. 4 Совместное использование клиничко-лабораторных критериев и пресепсина

| Критерий | Пороговое значение | Чувствительность | Диагностическая ценность |
|--------------------------------|--|------------------|--------------------------|
| Повышение температуры | Температура тела $\geq 38,3$ или $\leq 36,0$ °C | | 5 и более критериев |
| Повышение лейкоцитов | Число лейкоцитов $\geq 12,0$ или $\leq 4,0$ $\times 10^9$ /л | | |
| Повышение креатинина | Уровень креатинина $\geq 2,0$ мг/дл или ≥ 177 мкмоль/л | | |
| Повышение гемоглобина | Падение гемоглобина ≥ 155 ммоль/л | | |
| Повышение лактата | Базальный лактат $\geq 2,0$ ммоль/л | | |
| Снижение лейкоцитозной формулы | Доля моноцитов $\geq 10\%$ или доля лимфоцитов $\geq 35\%$ | | |
| Снижение гемоглобина | Hb ≥ 13 г/л у мужчин; Hb ≥ 12 г/л у женщин ≥ 105 г/л, для гемоглобина $\geq 10,0$ г/л | | |
| Элевация мочевины | Уровень мочевины ≥ 10 мг/дл или $\geq 3,6$ ммоль/л | | |
| Повышение активности ферментов | Доказательство повышения уровня ферментов | | |
| Присутствие пресепсина | ≥ 14 нг/мл | 70,5% | 73,0% |

Внедрение предложенной шкалы прогнозирования ожогового сепсиса с учетом медико-экономического анализа на 80 пациентах (n=39 до внедрения; n=41 – после внедрения) привело к :

- снижению летальности в 2,2 раза ($\chi^2=5,05$; $p=0,044$);
- снижение стоимости лечения (для 1-го случая) - в 1,3 раза ($U=239,5$; $p=0,162$);
- росту эффективности лечения, согласно коэффициента «затраты/эффективности» на 1-го выжившего пациента - в 1,4 раза

Заключение. Для прогнозирования ожогового сепсиса необходимо руководствоваться разноуровневыми возможностями лечебных учреждений с учетом характеристик ожогов, возрастно-половых (I уровень), клиничко-лабораторных (II-й уровень), специфических лабораторных предикторов (III-IV-й уровень).

Важные значения в развитии сепсиса и прогнозировании его исхода играют предикторы-минорные аллели генов: ИЛ-4; ИА-10, ФНО- α , эстрогена и коллагена 1- α типа, снижение субпопуляций CD4+ и CD8+ - T лимфоцитов, а повышение уровня sCD14ST (пресепсина).

Совместное применение уровня пресепсина и отобранных 9 клиничко-лабораторных предикторов позволило внедрить шкалу ранней диагностики ожогового сепсиса, снизившей летальность в 4 раза и стоимость лечения в 1,3 раза.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Шлык И.В., Крылов К.М., Пивоварова Л.П., Полушин Ю.С. Ожоговый сепсис: особенности развития и ранней диагностики. Вестник анестезиологии и реанимации. (РФ). 2009; (5); 16-24.
2. Спиридонова Г.Г., Смирнов С.В., Лазарева Е.В. и др. Системный воспалительный ответ у обожженных: бактеремия и сепсис // Медицинские критические состояния. 2006. (5): с 37-44.
3. Septic shock: current pathogenetic concepts, optimal management, and future perspective / Ed. Sakorafas G.H., Tsiotou A. G. N.Y., 2005- Nova Science Publ: P. 77-82.
4. Rode H., Vale I., Da Milliar A. J. W. Born around infection / CME. 2009. Vol. 27(1):p26-30/
5. Zhylnskiy E.V., Chasnoyt A.Ch., Alekseev S.A., Tsvetkova N.V. Diagnosis of sepsis and other infections complications in patients with burn disease. Emergency Medicine. 2015; 15(3): 100-112
6. Jirh P., Jing C., Zhiqiang Y et al. Diagnostic criteria and treatment protocol for postburn sepsis. Critic care. 2013; (17): 406
7. Алексеев А.А., Ушакова Т.А., Крутиков М.Г. и др. Маркеры сепсиса в диагностике адаптивного воспаления при ожоговой травме // Лечение и профилактика. 2015; № 2(14):84-91

CURRENT SITUATION WITH THE MANAGEMENT AND TREATMENT OF PANCREATIC CANCER IN CZECH REPUBLIC

RYSKA M¹, DUSEK L²

¹*Surgery department, 2. Faculty of Medicine, Charles University and Central Military Hospital,
Prague, Czech Republic*

²*Institute of Health Information and Statistics of Czech Republic (IHIS)
(E-mail:miroslav.ryska@uvn.cz)*

Introduction. Pancreatic cancer (PC) has been showing an increasing incidence and associated mortality rates since 1950 in economically developed countries. More than 80 % of these are ductal adenocarcinomas with a pronounced stromal response, colloidal or medullary carcinoma, undifferentiated to a significant percentage, or a tumor with a neuroendocrine component. The other part is cystic neoplasms, rare primary tumors and secondary metastatic disorders. 90 % of patients are sporadic and only 10 % are familial.

Epidemiology. It is estimated that by 2030, PC will be the second largest cause of cancer death in the US. In Europe, the seventh most prevalent cancers are currently in place. The Baltic and Northern and Central European countries have the highest incidence worldwide: >9.5 / 100.000 men and 6.0 / 100.000 women (1,2).

| 1987–1996 | 1997–2006 | 2007–2016 |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| N per year (% new tumors) | N per year (% new tumors) | N per year (% new tumors) |

PC represents the second most common cancer of the digestive tract and the sixth most common cancer in the Czech Republic after colorectal cancer. With a total incidence of 10 new cases per 100 thousand inhabitants / year, however with the incidence several times higher in the age > 60 years, the Czech Republic is second in the world, just behind Japan. In absolute terms, this represents about 2,200 new cases for the Czech Republic with an annual increase of more than 1% (3) - data from NCR, IHIS - table 1.

Table 1

Incidence of PC compared to other tumors

| | Men | wome n | total |
|---|-----------|-----------|-----------|
| All tumors (C00–C97, D00–D09, D10–D36, D37–D48) | 48 665 | 46 450 | 95 115 |
| Malignancies (C00–C97) | 44 772 | 39 502 | 84 273 |
| Malignancies without non-melanoma skin tumors (C00–C97 without C44) | 31 252 | 27 343 | 58 594 |
| Pancreatic cancer (C25) | 1 125 | 1 062 | 2 187 |
| - ratio all malignancies without C44 | 3,60 % | 3,88 % | 3,73 % |

MenwomentotalAll tumors

(C00–C97, D00–D09, D10–D36, D37–D48)48 66546 45095 115Malignancies
(C00–C97)44 77239 50284 273

Malignancies without non-melanoma skin tumors (C00–C97 without C44)31 25227 34358 594

Pancreatic cancer (C25)1 1251 062 187- ratio all malignancies without C44 3,60 %3,88 %3,73 %

Table 2

Percentage of the first and other primary PC neoplasms

| | | | | |
|------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| C25 | the first tumor | 1 340 (93,1 %) | 1 479 (87,9 %) | 1 741 (82,1 %) |
| | Nextprimary tumor | 100 (6,9 %) | 203 (12,1%) | 379 (17,9 %) |

Mortality and survival. The current overall 1-year survival in patients with PC is 28.3 % and the 5-year survival of patients of all stages of PC in the last decade is only 7 %. Low survival makes PC the 4th most common cancer cause worldwide, with mortality almost identical to incidence and annual deaths nearly reaching the number of deaths from tumors with several times higher incidence (e.g. male prostate and colorectal cancer in women). The median survival of patients undergoing curative resection with adjuvant chemotherapy reaches 20 - 24 months, 5 years survival is 20 %, while the median survival of locally advanced pancreatic cancer is only 9 - 13 months (4). Therefore, a comparison of the median survival in unresected and radically resected patients clearly supports radically resected patients. An unfavourable fact remains that only 20 % of patients are resectable. The finding, assessed as locally advanced without distant metastases but primarily non-recurrent, is expected in 30 % of patients. More than 50 % are patients with generalized disease (5, 6). The proportion of PC deaths in cancer cases is shown in table 3.

Table 3

Percentage of PC deaths in cancer

| | Men | woman | total |
|---|---------------|---------------|---------------|
| All tumors (C00–C97, D00–D09, D10–D36, D37–D48) | 15 228 | 12 362 | 27 590 |
| <i>Ratio all deaths</i> | 27,8 % | 23,1 % | 25,5 % |
| Malignancies without nonmelanoma skin tumors (C00–C97 without C44) | 14 908 | 12 065 | 26 973 |
| <i>Ratio all deaths</i> | 27,2 % | 22,5 % | 24,9 % |
| Pancreaticcancer (C25) | 1 021 | 974 | 1 995 |
| - ratio to all deaths without C44 | 6,85 % | 8,08 % | 7,40 % |
| <i>- ratio all deaths</i> | 1,86 % | 1,82 % | 1,84 % |

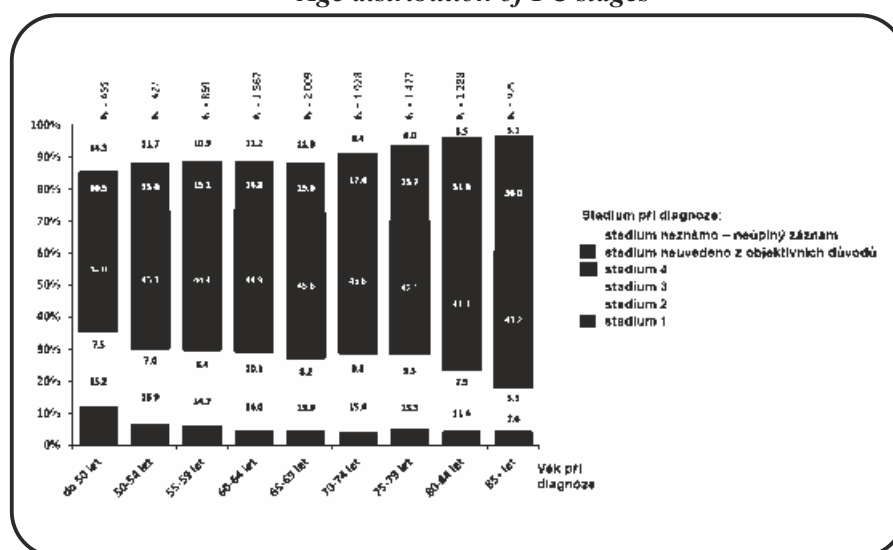
Causes of late diagnosis. PC develops relatively slowly over approximately ten years and we only treat it at its terminal stage. The disease should be understood as systemic rather than locoregional (7). Moreover, the tumor spreads not only through lymphatic vessels, but also perineurally. Despite the fact that we know the risk factors, symptoms, T3cDM subtype accompanying PC (8), suitable disease markers have not been established. Repeated and combined use of high-resolution imaging examinations may only be performed in high-risk groups.

The late diagnosis is also confirmed by the representation of individual clinical stages in the Czech Republic, where IV. stage prevails (70 %) with rising year-on-year trend and small numbers of other stages with stable numbers (see - www.svod.cz) - table 4.

Limited possibilities of prevention and early diagnosis leading to the finding of advanced stages of the disease at first contact with the doctor, recurrence after radical resection, low effectiveness of current systemic cancer treatment and short survival (e.g. compared to colorectal cancer) often lead to persistent feeling therapeutic despair. This ultimately leads not only to the underestimation of current therapeutic possibilities, but often to poor clinical practice. A number of patients are under long-term examination and wasted the time of resection procedure (9). Often the quality of life is not respected depending on the treatment method chosen (10). For these reasons, a significant percentage of patients do not benefit from the provided therapy in our country. In addition, a portion of the patients spend a short period of their remaining lives in a healthcare facility, whether with the complications of poorly effective treatment or in vain hope of cure. The unsatisfactory results and economic inefficiency of such a procedure are obvious. At this point, it should be stressed that this is not only a matter of the Czech Republic, but a global problem (11).

Table 4

Age distribution of PC stages



Specification of PC diagnosis and determination of disease staging

Rapid determination of disease staging is crucial for the patient to determine optimal treatment within a multidisciplinary team. While the suspicion or primary diagnosis is usually done outside the centre, the most accurate staging is the task of the so-called high-volume centre (H-V). There are currently 13 of them in the Czech Republic, with more than half of the patients being treated in six of them (12).

Computer tomography (CT) according to the standard protocol (max. 1mm sections, 3 contrast phases: parenchymatous, arterial, portal) without the use of an orally administered contrast agent is key for the evaluation of the finding and resectability.

The second major examination to specify PC staging is endoultrasonography (EUS) supplemented by a fine needle aspiration biopsy (FNAB). In addition to tumor location and size, EUS is beneficial in evaluating venous and arterial angioinvasion, especially when Doppler blood flow mapping is used. FNAB can morphologically confirm a suspension for malignancy. Its implementation is therefore not a condition for indication of the surgical solution. Cytological or histological verification of PC in potentially resectable (borderline) or non-resectable tumors is essential. It requires the administration of chemotherapy.

CT/MR and EUS constitute the basic framework for the assessment of disease staging and, in particular, non-recurrence. CT and MR are interchangeable and in most cases it is not necessary to perform both examinations simultaneously.

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) cannot currently be considered a diagnostic tool in PC patients. However, at this stage of the examination, ERCP may be beneficial in patients for whom histological verification of tumor of papilla Vateri or distal bile duct tumors (brush biopsy) is possible. It is indicated in patients with cholangitis, a bilirubin value greater than 250 mmol/l or at an expected delay in surgery.

Positron emission tomography (PET) may be beneficial in detecting disease dissemination. However, it is not currently reported in the standard investigation (13), the implementation should be decided by the multidisciplinary team of the H-V centre and PET should not be a reason to delay for decision to indicate or not to indicate radical resection.

Postoperative course and early complications. The course of the early postoperative period after the pancreatic resection procedure corresponds to the condition after a large abdominal procedure and therefore follows general rules (antithrombotic prophylaxis, epidural analgesia, early mobilization, early removal of nasogastric probe, correction of pathological glycaemia, fluid balance control, early removal of urinary catheter, oral intake, etc.). Specific measures relate primarily to the control of possible leakage of pancreatic juice from the drain.

Although the early lethality of pancreatic resection has decreased significantly over the last 25 years and does not exceed 3 – 5 % in H-V centres, morbidity is as high as about 60 %. The mentioned pancreato - digestive anastomosis dehiscence with the development of pancreatic and often enteral fistulae can be observed in 10 - 28.5 % of operated patients. In a minority of patients it means early reoperation (17).

Concept of borderline, neoadjuvant treatment. The low resectability of patients with PC and the fact that preoperative staging in some patients does not reflect the disease progression, led to reflection on neoadjuvant chemotherapy as early as the early 1990s, when some clinical studies have shown its benefit in primarily unresectable patients. The concept of borderline resectable PCs was formulated by Katz and co-authors (according to 18 - modified):

1 - complete removal of tumor and lymph nodes with negative margins is a condition of long-term survival, including tumor-affected venous portomesenteric segment, 2 - resection of the affected part of a. hepatica is also a condition of long-term survival but not resection of the affected part of a. mesenterica sup. 3 - so-called downstaging can be achieved without resection only by administration of cytotoxic substances alone or rarely in combination with radiotherapy, 4 - neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy can be administered in selected patients with the aim of achieving subsequent radical intervention.

Although the Katz definition was not accepted by consensus, its further refinement only concerned the degree of angioinvasion of the a. mesenterica sup. and preference for anatomical conditions over clinical ones. Neoadjuvant therapy is not expected to be downstaging but to stabilize the radiographic finding without developing metastases. Such a patient is indicated after two months of neoadjuvant chemo(radio)therapy for radical resection. In the Czech Republic, we do not yet have relevant data on the results of so-called borderline PC patients receiving neoadjuvant chemotherapy.

Factors affecting survival after resection procedure. Independent factors influencing PC survival are tumor localization, tumor size ($T > 2$ cm), presence of positive N2 - 3 nodes (19), and angioinvasiveness. The worse prognosis in cancer localised in processus uncinatus of the head of pancreas is due to late clinical symptoms. The negative factors are tumor grading and positivity of the resection area. Perineural spread of the tumor is clearly one of the most unfavourable factors in ductal pancreatic cancer. Peroperative blood transfer reduces the patient's chances of long-term survival. Icterus (bilirubin 100 – 250 $\mu\text{mol/l}$) has no negative effect on long-term survival. There is a clear correlation between the number of resection procedures performed in a surgical unit with perioperative mortality and morbidity. It is also an argument for the centralization of these patients.

Conclusion. Current uncertainties are associated with determining the optimal procedure for systemic treatment and its poor efficacy, with controversial views on the procedure for borderline findings. However, despite the current lack of screening, the effectiveness of PC therapy can already be linked to:

- 1 - monitoring of risk groups with early design of resection treatment,
- 2 - monitoring of persons over 50 years with newly diagnosed diabetes (T3cDM-?),
- 3 - patients with suspected or diagnosed PC early referral to a specialized H-V centre with maximum effort to make the decision of effective therapy as soon as possible,
- 4 - the care of an oncologist or general practitioner for patients after palliative chemotherapy or symptomatic therapy (in particular to ensure effective analgesic therapy),
- 5 - compliance with the rules of the follow-up program.

Given the current knowledge in oncogenesis of pancreatic cancer, it is necessary to improve the whole diagnostic-therapeutic process. The persistent sense of despair among the professional community must be replaced by a rational approach. Only in this way can patients with pancreatic carcinoma be optimally helped within the present knowledge.

REFERENCES:

1. Yeo TP. Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2015;42:8-18.
2. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians* 2011;61:69-90.
3. Dušek L, Kubásek M, Koptíková J et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Dostupný z <http://www.svod.cz>
4. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E et al. Group EGW. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2012; 23(suppl 7): vii33-vii40.
5. Heinemann V, Haas M, Boeck S. Neoadjuvant treatment of borderline resectable and non-resectable pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2013;24:2484-2492.
6. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1605-1617.
7. Yachida S, Jones S, Bozic I et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 2010;467:1114-1117.
8. Cui Y, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19:F9-F26.
9. Cooper M, Newman NA, Ibrahim AM et al. Unnecessary tests and procedures in patients presenting with solid tumors of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2013;17: 1218-1223.

10. Ryska M, Dušek L, Pohnán R et al. Kvalita života je důležitým faktorem indikační rozvahy u nemocných s karcinomem pankreatu. Multicentrická prospektivní studie. *Rozhl Chir* 2012;91:207-216.
 11. Jabbari J. Surgical intervention in early-stage pancreatic adenocarcinoma. ASCO 2017; Gastrointestinal Cancers Symposium:111.
 12. Loveček M, Skalický P, Ryska M et al. Aktuální stav chirurgické léčby karcinomu pankreatu v České Republice. *Rozhl Chir* 2016;95:151-155.
 13. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella V et al. Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; Suppl. 5:v56-v68.
 14. Bockhorn M., Uzunoglu F.G., Adham M. et al: Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014; 155:977-988.
 15. Nimura Y, Nagino M, Takao S et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. Long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19:230-241.
 16. Ryska M, Rudiš J. Total pancreatectomy for pancreatic malignancy - from history to the present day. *Rozhl Chir* 2016;95:345-349.
 17. Büchler MW, Wagner M, Schmied BM et al. Changes in morbidity after pancreatic resection. Toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg* 2003;138:1210-1314.
 18. Katz MH, Marsh R, Herman JM et al. Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for optimal clinical trial design. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2787-2795.
- Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery* 2007;141:610-618.

ОРИГИНАЛЬНЫЙ СПОСОБ МОНОПОЛЯРНОЙ ГАЗОПЛАЗМЕННОЙ КОАГУЛЯЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ

ГОЛУБЕВ А.А.¹, ШЕПЕЛЬ Е.В.², СИТКИН С.И.¹, ЕРЕМЕЕВ А.Г.¹

¹ГБОУ ВПО Тверской государственной медицинский университет, Тверь, Россия

²Тверской областной клинический онкологический диспансер, Тверь, Россия

*Original method of monopolar gas plasma coagulation in experiment and clinical using
Golubev A.A.¹, Shepel E.V.², Sitkin S.I.¹, Ereemeev A.G.¹*

Summary: The results of the experimental study and the first results of the clinical use of krypton gas as a propulsive mass for inert-gas-enhanced monopolar plasma coagulation are discussed. A number of materials on preclinical testing of the original method of gas-plasma monopolar coagulation, obtained as a result of chronic experiments on pigs, are given. In the course of chronic experiments, standardized wounds were applied to the pig's liver; hemostasis and cholestasis were performed using gas-plasma monopolar coagulation using various inert gases used as propulsive mass. Interventions, sections of the liver parenchyma were subjected to gas-plasma exposure for various periods - from the first to the thirtieth days from the moment of exposure. The collected material was subjected to a morphological study, according to the results of analysis of which the nature of the course of the wound process was evaluated, the peculiarities of the morphological changes of the liver parenchyma at different times depending on the composition of the gas used as a propulsive mass. The results of the clinical use of krypton gas as a propulsive mass for gas-plasma coagulation are presented for the first time. The results of the use of kryptonoplasmic coagulation for hemostasis during laparoscopic cholecystectomy are considered. A comparative analysis of the nearest results of gas-plasma coagulation was performed in two groups of patients: using krypton and argon as the propulsive mass.

Key words: Electro surgery, high frequency electro surgery, gas plasma coagulation, spray coagulation, argon plasma coagulation, krypton plasma coagulation, propulsive mass for gas plasma coagulation, krypton.

Ключевые слова: Электрохирургия, высокочастотная электрохирургия, газоплазменная коагуляция, спрей коагуляция, аргоноусиленная коагуляция; аргоноплазменная коагуляция; криптоноплазменная коагуляция; рабочее тело для газоплазменной коагуляции; криптон.

Введение: Газоплазменная монополярная коагуляция (ГПМК), а точнее аргоноплазменная монополярная коагуляция (АПМК), вошла в хирургическую практику с 70-ых годов XX столетия (Morrison C.F.Jr., 1977) [1] и сразу получила широкое распространение, в связи с неоспоримыми своими достоинствами: малотравматичностью, поскольку при использовании АПМК на обрабатываемой поверхности образуется поверхностный струп толщиной 2-3 мм, отсутствует карбонизация подвергаемых воздействию тканей, так как поток инертного газа препятствует контакту обрабатываемой поверхности с атмосферным кислородом, препятствуя горению, относительной простотой в использовании. Метод широко применяется во многих отраслях медицины: офтальмологии, травматологии, нейрохирургии, отоларингологии, гинекологии. Вместе с тем, следует отметить, что оперирующему хирургу для достижения устойчивого гемостаза зачастую необходимо производить обработку многократно, что ведет к значительному суммарному перегреву обрабатываемых тканей и вследствие - к утолщению зон термического некроза и паранекротических изменений. Исходя из физико-химических свойств инертного газа криптон, следующего в группе «благородных газов» периодической таблицы Менделеева и широко используемого в медицине наряду с аргоном [2;3;4;5;6;7;8;9;10;] было выдвинуто предположение, что результаты ГПМК с использованием газа криптон в качестве рабочего тела могут быть иными.

Цель работы: Улучшение результатов использования газоплазменной коагуляции, изучение возможности применения для ГПМК других инертных газов группы благородных газов.

Материалы исследования: На первом этапе исследования, в период с 2010 по 2015 год в условиях viva-рия ФГБОУ ВО ТГМУ были проведены хронические эксперименты на лабораторных животных – 16 поросятах одной породы, женского пола, массой от 10 до 12 кг. В условиях нижнегрудной эпидуральной анестезии и седации фенотепамом в экспериментальной операционной выполнялась верхнесрединная лапаротомия. На крае печени стандартизированным цилиндрическим инструментом диаметром 10 мм наносились 12 однотипных повреждений, которые подверглись КПМК и АПМК до достижения полного гемо- и холестаза. Для гистологического исследования материал забирался с помощью стандартизированного цилиндрического инструмента диаметром 15 мм в момент операции и при проведении релапаротомии на 1-е, 3, 7, 14, 21, и 30-е сутки. Проводилось морфостатистическое исследование клеточного состава демаркационного воспалительного инфильтрата и ангиогенеза. Результаты морфологических исследований обработаны с помощью пакета статистического анализа.

В клинической части исследования проводился сравнительный анализ результатов коагуляционного гемостаза ложа желчного пузыря с помощью различных методов коагуляции при лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ). Было прооперировано 63 пациента с различными формами хронического холецистита. Сравнивались результаты криптоплазменной монополярной коагуляции (основная группа - 32 пациента - КПМК), аргоноплазменной монополярной коагуляции (группа сравнения – 31 пациент - АПМК).

Результаты и обсуждение: По результатам первого этапа исследования при гистологическом исследовании препаратов печени взятых на всех этапах были получены результаты, убедительно доказывающие преимущество использования криптона в качестве рабочего тела для КПМК. Так при гистологическом исследовании препаратов, полученных на ранних временных этапах – 1-ые, 3-и, 7 сутки после газоплазменного воздействия выявлено, что после АПМК на значительной глубине от поверхности, до 6 печеночных долек имела место эктопия печеночных вен, периферические диапедезные кровоизлияния, отек соединительнотканых прослоек, картина гидропической дистрофии паренхимы. Отмечена большая глубина зоны некроза, достигшая своего максимума на 3-и сутки в абсолютных значениях составившая $5,76 \pm 0,2$ мм. После применения КПМК подобной картины обнаружено не было. Инфильтрат, отделявший некротизированные ткани на обработанной поверхности, состоял из полиморфно ядерных лейкоцитов, при этом при использовании АПМК объемная их плотность более чем в 3 раза превышала таковую после КПМК, что подтверждает большую травматичность аргоноплазменного воздействия. В более поздние сроки - 14-30 сутки после использования АПМК между дольками печени на границе с рубцом определяются мощные прослойки соединительной ткани. В зоне, прилегающей к рубцу, отмечается уменьшение количества макрофагов, хотя многоядерные клетки еще присутствуют. Определяется нарушение гемодинамики в некоторых дольках. Нередко встречаются группы гепатоцитов, несущих признаки вакуолярной дистрофии, подчас отмечена морфологическая картина, напоминающая «мускатную печень». (Рис. 1).

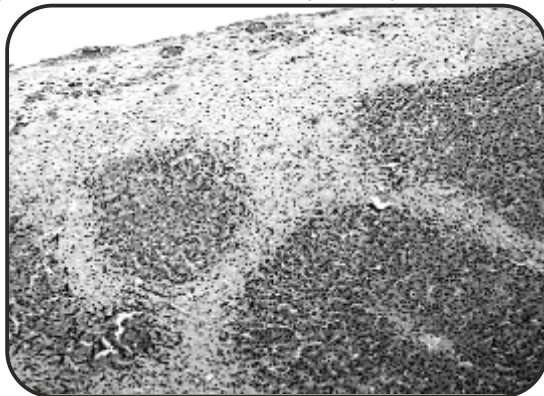


Рисунок 1. Печень свиньи. Дистрофические изменения участка печени, 14 сутки после АПМК. Гематоксилин и эозин, x 100.

Существенно меньшие некротические изменения после КПМК приводят к более быстрому очищению раны, раньше развивается и созревает грануляционная ткань, быстрее, чем после АПМК формируется рубцовая ткань, которая перекрывает всю раневую поверхность уже на 21 сутки. К 30 суткам рубец приобретает черты зрелого, и его толщина составляет $0,98 \pm 0,06$ мм, что почти в 4 раза меньше, чем после АПМК ($p < 0,05$) (Рис 2, 3). Полученные результаты мы объясняем физико-химическими свойствами криптона.

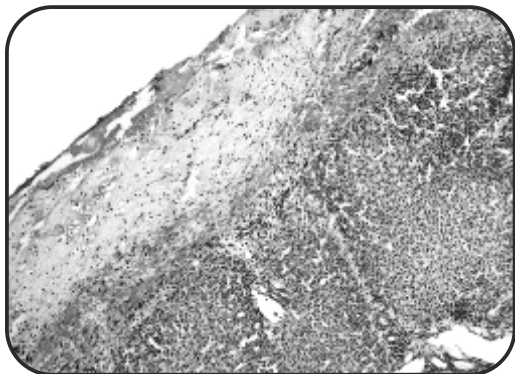


Рисунок 2. Печень свиньи. Значительной толщины рубец через 30 суток после АПМК. Гематоксилин и эозин, x 200.

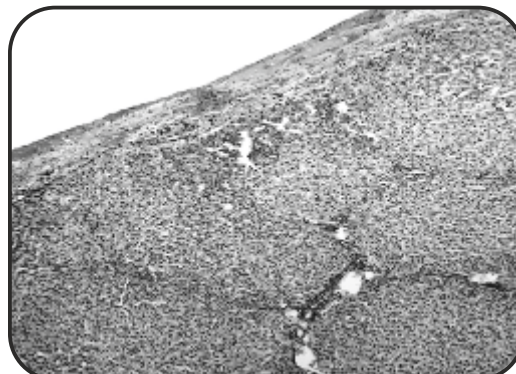


Рисунок 3. Печень свиньи. Зрелый и ремоделированный рубец через 30 суток после КПМК. Гематоксилин и эозин, x 200.

При оценке результатов использования аргона и криптона в качестве рабочего тела при ГПМК для достижения гемостаза из ложа желчного пузыря в ходе выполнения ЛХЭ в клинических условиях было выявлено, что операции в основной группе проходили быстрее со статистически значимой разницей на этапе электрохирургической обработки ложа желчного пузыря с гемостатической целью. Для пациентов группы КПМК время операции составило $39,60 \pm 0,89$ мин, что на 7,5 % быстрее, чем в группе АПМК ($p < 0,05$). При анализе средней длительности операций, поэтапно статистически значимая разница отмечена только на этапе контроля гемостаза. Для пациентов группы КПМК время электрохирургической обработки ложа желчного пузыря составила в среднем $3,62 \pm 0,21$ мин, что достоверно быстрее на 73,2 % в сравнении с АПМК ($6,27 \pm 0,40$ мин). Кровопотеря в ходе оперативных вмешательств была в основном несущественной, однако максимальных и статистически значимых значений она достигала в группе пациентов, оперированных с применением АПМК. Уровень гемоглобина в послеоперационном периоде упал на 4,6 % со $125,35 \pm 2,05$ г/л до $119,39 \pm 1,97$ г/л ($p < 0,05$). После использования КПМК снижение уровня гемоглобина составило около 3% ($p > 0,05$). Наименьшее количество отделяемого ($143,75 \pm 11,37$ мл) и наименьшая длительность использования дренажей ($1,31 \pm 0,11$ дней) отмечены у пациентов группы КПМК. В группе АПМК эти параметры составили, соответственно, $169,35 \pm 10,33$ мл отделяемого ($p > 0,05$) и $1,61 \pm 0,10$ дней использования дренажей ($p < 0,05$). Летальных исходов или грубых осложнений, связанных с выбором того или иного способа гемостаза ложа желчного пузыря, получено не было. По результатам проведенного исследования авторами получен патент. [11]

Заключение (выводы):

1. Результаты первого, экспериментального этапа выполненного исследования убедительно доказали возможность клинического применения криптона в качестве рабочего тела для ГПМК.
2. По результатам клинического применения инертного газа криптон в качестве рабочего тела для газоплазменной монополярной коагуляции можно с уверенностью говорить, что метод криптоноплазменной монополярной коагуляции достоверно более эффективен по сравнению с аргоноплазменной монополярной коагуляцией.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Morrison CF Jr. Electrosurgical method and apparatus for initiating an electrical discharge in an inert gas flow. Patent USA 4040426 of 09.08.1977.
2. Голубев А.А. и др. Газоплазменная коагуляция печени в эксперименте [Текст] / А.А. Голубев, А.А. Доманин, П.А. Кулаков, С.И. Ситкин, В.В. Артемов, Е.В. Шепель // Эндоскопическая хирургия. – 2013. – Т.19, №4. – С.32-38.
3. Gjika E, Scott D, Shashurin A, Zhuang T, Canady J, Keidar M. Plasma-Tissue Interactions in Argon Plasma Coagulation: Effects of Power and Tissue Resistance. *Plasma Medicine*. 2016;6(2):125-134. doi:10.1615/plasmamed.2016016815
4. Tien D, Woodson E, Anne S. Safety of Monopolar Electrocautery in Patients With Cochlear Implants. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2016;125(9):701-703. doi:10.1177/0003489416646792
5. Chan CL, Hotouras A, Chaudry O. The Use of Plasma Jet as a Novel Technique for Tissue Dissection in Complex Abdominal Surgery. *Dis Colon Rectum*. 2015 Jul;58(7):e402-3.
6. Cordeiro Vidal G, Babin G, Querleu D, Guyon F. Primary debulking surgery of the upper abdomen and the diaphragm, with a plasma device surgery system, for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2016 Nov 8. pii: S0090-8258(16)31507-4.
7. Chung YE, Hong SR, Lee MJ, Lee M, Lee HJ. Krypton-enhanced ventilation CT with dual energy technique: experimental study for optimal krypton concentration. *Exp Lung Res*. 2014 Nov;40(9):439-46.
8. Chan CL, Hotouras A, Chaudry O. The Use of Plasma Jet as a Novel Technique for Tissue Dissection in Complex Abdominal Surgery. *Dis Colon Rectum*. 2015 Jul;58(7):e402-3.
9. Hashimoto T, Katai S, Goto T. Discharge responses of the optic tract to flash stimuli in Parkinson's disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(4):298-301. doi:10.1002/acn3.50
10. Gong E, Ahn J, Jung H et al. Effects of argon plasma coagulation on human stomach tissue: An ex vivo study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(5):1040-1045. doi:10.1111/jgh.13636
11. Патент РФ на изобретение № 2517052/ 27.05.2014, Бюл. №15. Голубев А.А., Кулаков П.А., Артемов В.В., Артемов В.В., Шепель Е.В. Способ инертно-газоусиленной плазменной коагуляции с использованием криптона в режиме «спрей» Режим доступа: <http://www.findpatent.ru/patent/251/2517052.html>. Дата обращения: 12.11.2018.

PROSPECTIVE STUDY ON EFFECT OF HELICOBACTER PYLORI ON GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

SABAH JALAL SHAREEF

Department of surgery college of medicine Hawler Medical University, Erbil, Iraq

Gastroesophageal reflux disease (GERD) defined as a reflux of gastroduodenal contents to esophagus causing troublesome symptoms and or mucosal injury¹ The main causes of GERD are secondary to permanent laxity of the collar sling musculature in the lower end of esophagus known as lower esophageal sphincter (LES), with a resultant distension of the gastric cardia and loss of the high-pressure zone in this sphincter².

The cardinal symptoms are heartburn and acid regurgitation, others present with atypical symptoms like chest pain, asthma, laryngitis². Multiple factors were reported to affect on GERD pathophysiology such as age, gender,^{3,4} Body mass index (BMI)⁵, alcohol drinking and smoking^{3,4}. Evaluation of stomach for motility and histology are necessary. Since reflux of gastric acid is the main factor in etiology of GERD. It is well known that chronic *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection leads to gastric atrophy, which leads to decrease in gastric acid secretion^{6,7}. Probably reflecting a protective mechanism through hypoacidity accompanied with atrophic changes of gastric mucosa. The presence of *H. pylori* infection has been reported to be one of the protective factors for GERD^{8,9,10}.

Although the prevalence of *Helicobacter pylori* is steadily decreasing in industrialized nations, while gastroesophageal reflux disease (GERD) and its complications are increasing¹¹. Most studies find no relation between *H. pylori* infection and etiology of GERD¹². While other studies have found a lower prevalence of *H. pylori* infection in patients with reflux symptoms, suggesting a possible protective effect of this bacterial infection¹³.

The relation between *H. pylori* infection and GERD needs more study in order to find the effect of *H. pylori* on GERD patients. It seems to be due to its effect on acid secretion from the stomach. One of the studies found marked increase in acid secretion following *H. pylori* eradication in patients who developed erosive GORD.¹⁴ While other studies didn't agree with this result. Our aim of the study is to find out the effect *H. pylori* infection on GERD patients symptom severity and endoscopic changes and on treatments.

Patient and Method: This study was done in Rzgary teaching hospital in Erbil city one hundred GERD patients from 1st January 2014 to 30th June 2014 were included their ages between (17-75) years, 55% were female and 45% were male patients. detail of investigations was explained. The study was approved by research ethical committee, college of medicine, Hawler medical university.

The criteria of patients selection depended on full history taking and thorough clinical examination with endoscopy and biopsy taking, those presented with typical symptoms of reflux, like heartburn and acid regurgitation, were selected. Oesophago gastro duodenoscopy was explained and verbal consent taken from all patients before the procedure. Endoscopy was done under local anesthesia (xylocaine) spray to the oropharynx. For patients who could not tolerate the procedure midazolam 5 mg slow iv injection used, the endoscopic findings were classified to erosive esophagitis and non-erosive reflux disease (NERD). A biopsy was taken from antral area of the stomach and send for histopathology to confirm *H. pylori* infection. Serum lipase and amylase were done for all patients to exclude pancreatic problem and ultrasound of abdomen to exclude gall bladder disease and ECG done for those above 40 years to exclude cardiac disease. Other findings like peptic ulcer and gastric cancer were excluded from the study.

The positive *H. pylori* test treated with (oral clarithromycin 500mg every 12 hour and oral Amoxicillin 1gm every 12 hour and oral lansoprazole 30mg every 12 hours for 14 days) its eradication was confirmed by the absence of *H. pylori* Ag in stool. 10 patients needed the second dose of treatment for their eradication. After 2 weeks patients were questioned about their symptoms and results were recorded. The symptoms were classified to mild with one attack of heartburn per week and severe with 5 or more attacks per week.

Result: The 100 patients were included for statistical analysis, 45% male and 55% female, the mean age \pm SD of participants was 37.13 \pm 12.5 range (17-75) years.

Regarding the relation of *H. pylori* infection with endoscopic finding 75% were *H. pylori* test positive and 25% were negative. From those who had positive test 42.7% showed erosive esophagitis with lax sphincter and hiatal hernia. Those who had negative *H. pylori* test 24% of them showed same endoscopic findings (erosive esophagitis with lax sphincter and hiatal hernia). 23% of *H. pylori* positive patients endoscopy and 20% of *H. pylori*-negative patients had a normal endoscopy, as shown in table 1.

Table 1.

Relation of endoscopic finding with H pylori test.

| Endoscopic finding | H pylori test | | | | Total | | P value |
|---|---------------|--------------|-----------|--------------|------------|--------------|---------|
| | Positive | | Negative | | | | |
| | No. | % | No. | % | No. | % | |
| Lax sphincter+erosive esophagitis | 12 | 16.0 | 2 | 8.0 | 14 | 14.0 | 0.031 |
| Hiatus hernia+lax sphincter+esophagagitis | 32 | 42.7 | 6 | 24.0 | 38 | 38.0 | |
| Normal looking | 14 | 18.7 | 1 | 4.0 | 15 | 15.0 | |
| esophagus+lax sphincter | | | 2 | 8.0 | 2 | 2.0 | |
| Normal | 17 | 22.7 | 5 | 20.0 | 22 | 22.0 | |
| Total | 75 | 100.0 | 25 | 100.0 | 100 | 100.0 | |

This study showed a statistically significant relation between symptom severity and H pylori infection, $p=0.033$. Seven patients(9.3%) with H pylori positive had one heartburn attack per week, and two patients(8%) with H pylori test negative had one attack per week. While twenty patients (26.7%) with H pylori positive had five attacks per week, fifteen patients (60%) with H Pylori test negative had five attacks per week as shown in table 2

Table 2 .

Relation between heartburn frequencies to H pylori test

| H Pylori | No. of Heartburn attacks | | | | | | | | | | N | P value |
|--------------|--------------------------|------------|-----------|-------------|-----------|-------------|----------|------------|-----------|-------------|------------|---------|
| | 1.00 | | 2.00 | | 3.00 | | 4.00 | | 5.00 | | | |
| | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % | | |
| Positive | 7 | 9.3 | 22 | 29.3 | 18 | 24.0 | 8 | 10.7 | 20 | 26.7 | 75 | 0.033 |
| Negative | 2 | 8.0 | 4 | 16.0 | 4 | 16.0 | 0 | 0.0 | 15 | 60.0 | 25 | |
| Total | 9 | 9.0 | 26 | 26.0 | 22 | 22.0 | 8 | 8.0 | 35 | 35.0 | 100 | |

Regarding the symptoms of patient after eradication of H pylori was insignificant , 50 out of 75 patients (66.7%) of whom H pylori eradication showed no response to treatment, while 13 (17.3%) said their symptoms were decreased or even disappeared and 12 (16%) of patients said their symptoms became worse , as shown in table 3.

Table 3.

Response to treatment by symptoms after eradication of H Pylori.

| Symptoms after H pylori eradication | Endoscopic finding | | | | | | | | Total | | P value |
|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------|---|--------------|--|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|---------|
| | lax sphincter+erosive esophagitis | | hiatus hernia+lax sphincter+esophagagitis | | normal looking esophagus+lax sphincter | | normal | | | | |
| | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % | |
| decreased or disappeared | 1 | 8.3 | 5 | 15.6 | 4 | 28.6 | 3 | 17.6 | 13 | 17.3 | 0.458 |
| increased | 2 | 16.7 | 5 | 15.6 | 4 | 28.6 | 1 | 5.9 | 12 | 16.0 | |
| no response | 9 | 75.0 | 22 | 68.8 | 6 | 42.9 | 13 | 76.5 | 50 | 66.7 | |
| Total | 12 | 100.0 | 32 | 100.0 | 14 | 100.0 | 17 | 100.0 | 75 | 100.0 | |

Discussion: Since the discovery of *Helicobacter pylori* two decades ago, it has become increasingly obvious that there are relationships between this organism and diseases of the upper gastrointestinal tract. The role of *H. pylori* infection in GERD is still controversial and incompletely understood. In the current study, the incidence of erosive esophagitis was higher in *H. pylori* infected patients than non-infected ones as shown in (table 1). This might be due to the fact that the prevalence of infection is higher than noninfection, or due to the *fact that H. pylori* infection leads to increase acid production leading to increasing acid exposure to the esophagus.¹⁵ This bacteria has a bimodal effect on acid secretion from the stomach, antral predominant inflammation or corpus predominant inflammation¹⁵. In Non-atrophic predominantly antral inflammation there is hypergastrinemia and acid hypersecretion, so their effects will increase acid exposure to esophagus resulting in erosive esophagitis. In contrast, patients with predominantly atrophic corpus gastritis will have decreased acid secretion with a protective effect on esophagus¹⁶. The incidence of erosive esophagitis is more in infected than noninfected patients. And this was consistent with a study done by Lijima et al in Japan¹⁷.

Regarding the relation between *H. pylori* infection and symptom severity, the noninfected group had more frequent attacks than infected ones as shown in (table 2). This is due to decrease in acid secretion in that predominantly atrophic corpus gastritis¹⁶.

Regarding the effect of *H. pylori* eradication on symptoms of GERD patient's majority of patients (66.7%) had no response to eradication (50 patients out of 75 patients), while (16%) of patients had their symptoms increased and (17.3%) decreased and even disappeared. This indicates that there is no role of *H. pylori* eradication on GERD patients' treatments. This is consistent with a study done in Japan which also stated that eradication of *H. pylori* has no significant effect on GERD treatment.¹⁸

CONCLUSION: *H. pylori* infection is not confirmed to be the etiology of reflux in GERD patient but it can affect in one way or another on the symptoms of GERD by its effect on acid secretion. Its eradication has no effect on the treatment of GERD. The study can not advise triple therapy in treatment of GERD.

REFERENCES:

- 1- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, et al. The Montreal definition and classification of gastro esophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterology* 2006;101(8): 1900–20;
- 2- Blair A. Jobe, John G. Hunter, and David I. Watson, Esophagus and diaphragmatic hernia, Brunnicardi F., Andersen D., Billiar T., Dunn D., Hunter J., Matthews J., Pollock, (editors). *Schwartz's Principles of Surgery*, 10th edition. New York, Mc Graw-Hill, 2015. P. 966.
- 3- Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, and Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54(5): 710–7. doi: 10.1136/gut.2004.051821
- 4- Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-esophageal reflux disease. *Lancet* 2006; 367(9528): 2086–2100. doi: 10.1016/s0140-6736(06)68932-0
- 5- Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006; 354(22): 2340–8. doi: 10.1056/nejmoa054391
- 6- El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, Gillen D, Wirz A, Dahill S, Williams C, Ardill JE, McColl KE., et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology* 1997; 113(1): 15–24. doi: 10.1016/s0016-5085(97)70075-1
- 7- Miwa H, Go MF, Sato N H. *pylori*, and gastric cancer: the Asian enigma. *Am J Gastroenterology* 2002; 97(5): 110612.
- 8- Fujiwara Y, Arakawa T. Epidemiology and clinical characteristics of GERD in the Japanese population. *J Gastroenterol* 2009;44(6): 518–534. doi: 10.1007/s00535-009-0047-5.
- 9- Koike T, Ohara S, Sekine H, Iijima K, Y Abe, K Kafo, T Toyota, et al. *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut* 2001;49(3): 330–334. doi: 10.1136/gut.49.3.33
- 10- El Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998; 43:327–33. [Pub Med].
- 11- Richter JE, Falk GW, Vaezi MF. *Helicobacter pylori* and GERD: the bug may not be all bad. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1800–2. [PubMed]

12. Loffeld RJ, Werdmuller BF, Kuster JG, Perez Perez GI, Blaser MJ, Kupers EJ *et al.* Colonization with *cagA* positive *Helicobacter pylori* strains inversely associated with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *Digestion* 2000;62:95–9. [[PubMed](#)]
13. Hamada H, Haruma K, Mihara M, Kamada T, Yoshihara M, Sumii K, *et al.* High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of a hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:729–35. [[PubMed](#)]
14. Labenz J, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* in gastro-esophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? *Gut* 1997; 41:277–8015
15. Richter JE. The Cleveland Clinic Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the treatment of gastro-esophageal reflux disease *Gut*. 2004 ; 53(2): 310–311.
16. Iijima K., Sekine H., Koike T., Imatani A., Ohara S., Shimosegawa T. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on the reversibility of acid secretion in profound hypochlorhydria. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1181–8. 10.1111/j.1365-2036.2004.01948.x [[PubMed](#)]
17. Fukuchi T¹ Influence of cure of *Helicobacter pylori* infection on gastric acidity and gastroesophageal reflux: a study by 24-h pH monitoring in patients with gastric or duodenal ulcer. *J Gastroenterology*. 2005; 40(4):350-60.

SURGICAL TREATMENT OF LARGE HIATAL HERNIA WITH CAMERON LESIONS AS A CAUSE OF RECURRENT ANAEMIA

YAGUBLU V.¹, TAJJIOU M.¹, WILD W.¹, MANNER H.², SCHWARZBACH M.¹

¹Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Klinikum Frankfurt Höchst, Gotenstraße 6-8, 65929 Frankfurt am Main, **Germany**

²Klinik für Innere Medizin, Klinikum Frankfurt Höchst, Gotenstraße 6-8, 65929 Frankfurt am Main, **Germany**

³Klinik für Radiologie, Neuroradiologie und Nuklearmedizin, Klinikum Frankfurt Höchst, Gotenstraße 6-8, 65929 Frankfurt am Main, **Germany**
(E-mail:vugar.yagublu@klinikumfrankfurt.de)

Summary. Cameron lesions are longitudinal erosions or ulcers on the top of the gastric folds at the diaphragmatic impression occurring in patients with large hiatal hernia, potentially causing occult gastrointestinal bleeding and chronic iron deficiency anaemia. Diagnosis of Cameron lesions is often challenging, as far as they are overlooked during the endoscopy. The patients with Cameron lesions undergo usually repeated unnecessary endoscopies and other diagnostic procedures. Therefore, the topic should be extensively explored and the ways for accurate diagnostic need to be elaborated. We, here, will explain possible causes of misdiagnosis and to increase awareness of Cameron lesion among gastroenterologists, primary care physicians and pathologists. We will discuss the risk factors, clinical manifestation, macroscopic and microscopic particularities of these lesions, as well as the ways of treatment and make recommendations for the praxis.

Introduction. Cameron and Higgins in 1986 first described the today called “Cameron Lesions”, as defined by linear gastric erosions and ulcerations located at the edges of the mucosal folds located near or at the diaphragm (Cameron and Higgins 1986). These erosions and ulcerations at the diaphragmatic hiatus, are found in the setting of gastrointestinal bleeding in patients with a hiatus hernia(Gray et al. 2015). Cameron lesions have been reported in up to 5% of patients with hiatal hernia and up to 13.7% of patients with a large hiatal hernia(Weston 1996).

Diagnosis may be challenging, and not infrequently erosions are overlooked at endoscopy, so that repeated and unnecessary diagnostic procedures are performed, particularly in those patients with chronic anaemia-(Zullo et al. 2018). Therefore, the topic should be extensively explored and the ways for accurate diagnostic need to be elaborated. We, here, present a typical case of young patient with occult bleeding from Cameron lesion and chronic iron deficiency anaemia and review the literature to explain possible causes of misdiagnosis and to make recommendations to avoid them.

Risk Factors. The main risk factor for the formation of Cameron lesion is considered to be the hiatal hernias. Cameron lesions have been reported in up to 5% of patients with hiatal hernia and up to 13.7% of patients with a large hiatal hernia(Weston 1996). A large retrospective study by Gray et al has demonstrated the prevalence of Cameron lesions in 3.3% of patients with hiatus hernia identified on endoscopy, with a higher prevalence in patients with large hiatus hernia(Gray et al. 2015). In the study from Panzuto et al. Cameron lesions were found in 33% of patients with large hiatal hernia-related iron deficiency anaemia(Panzuto et al. 2004). The size of the hiatal hernia has a proportional relationship to the risk of lesion, as far as, in hernias larger than 5cm its prevalence is 10-20%(Kapadia, Jagroop, and Kumar 2012).

The study of Gray et al. based on the data of 8260 upper endoscopic examinations, where 1306 (20.2%) hiatus hernia was diagnosed, demonstrated that larger hiatus hernia size, and NSAID use were independently significant risk factors for Cameron lesions, with no evidence of a significant interaction(Gray et al. 2015). This observation of the authors allows to speculate that mechanical trauma at the level of the diaphragmatic hiatus combines with mucosal injury (e.g. from luminal and mucosal factors, including gastric acid and NSAID use) in some cases, leading to Cameron lesion formation.

Moskovitz et al. studied the role of acid reflux in the pathogenesis of Cameron lesions in a large series of patients and revealed that gastric acid appear to have role in formation of lesions, where the patients having got antacid therapy have shown good response in comparison to patients having received only iron therapy (Moskovitz et al. 1992). Other risk factors for the formation of Cameron lesions may include acid *Helicobacter pylori* infection, gastric stasis or vascular stasis, which are unfortunately not well studied(Kapadia, Jagroop, and Kumar 2012). The role of *Helicobacter pylori* infection in formation of Cameron lesions has been studied by Weston who in a group of patients with Cameron lesions took biopsies in search of bacteria, a total of 28 patients. They found that *Helicobacter pylori* infection was present only in 9 patients (32%)(Weston 1996).

Macroscopic appearance. The studies shows that the Cameron lesions will often underreported and not recognized (Gray et al. 2015). Therefore, it is important to be familiar with the endoscopic appearance of these lesions. At endoscopy, these lesions may present as single or multiple linear erosions - frequently with erythematous borders like to aftoid lesions— until to deep, fibrotic ulcers with different shapes.

Pathophysiology. The pathogenesis of Cameron lesions is poorly understood. Cameron et al. attributed lesion formation to mechanical trauma to the esophagus caused by respiration-related diaphragmatic contractions in patients with hiatus hernia. The location of linear erosions allowed them to suggest that they are caused by mechanical trauma. The lesions are mostly seen on the crests of mucosal folds, at or near the level of the diaphragm and furthermore at endoscopy, if the stomach is not fully distended with air, the folds at the level of constriction by the diaphragm can be seen to rub against each other with each respiratory excursion (Cameron and Higgins 1986).

Histological characterization of Cameron erosions shows markers of vascular obstruction indicative of ischemic gastropathy. Histopathologic changes seen in the biopsy tissue of a Cameron lesion are due to ischemia, but this ischemia is reversible with treatment of hiatus hernia (Katz, Brar, and Sidhu 2012). The existence of this entity and the histopathologic picture of a Cameron lesion is not well known to pathologists, and therefore, a microscopic picture of a Cameron lesion can be easily confused with ischemic gastritis. Ischemic gastritis is the result of atherosclerosis, usually seen in older people, unrelated to hiatus hernia, and is not easily reversible.

Symptoms. Zullo et al. showed in their study by reviewing data of 22 publications, that the most frequent presenting symptoms of Cameron lesions were anaemia (62%) and overt gastrointestinal bleeding (36%) –(Zullo et al. 2018). This group also revealed large prevalence of female patients (75%). Cameron lesions may be found in upto 50% of endoscopies performed for another indication. Though typically asymptomatic, these may rarely present as acute, severe upper gastrointestinal bleed (Kapadia, Jagroop, and Kumar 2012). Overall bleeding rates have been reported to be as high as 58% (Gray et al. 2015; Hocking, Alp, and Grant 1976).

Treatment. Although multi-centre randomized trials evaluating larger series of patients are lacking, Cameron lesion are effectively treated if the diagnosis is confirmed, by employing proton pump inhibitors alone or in combination with surgical repair of the hernia and Nissen fundoplication. The choice of therapy of Cameron lesions, medical or surgical, should be individualized for each patient. It is often that iron deficiency anaemia in patients with Cameron lesions will be treated with iron substitution from primary care physician without knowing the cause anaemia, which is a symptomatic treatment and do not suggest complete relief.

If Cameron lesion is diagnosed, the treatment with proton pump inhibitors and/or surgical repair can be sufficient. The study from Panzuto et al. showed that the haemoglobin and ferritin values did not decrease during follow-up after treatment with proton pump inhibitor and surgery, despite the lack of iron supplementation (Panzuto et al. 2004). That similar findings were observed, irrespective of the type of treatment, emphasizes the role of gastric acid in the pathogenesis of erosions, and confirms that long-term gastric acid inhibition is necessary in these patients, as it contributes to the resolution of iron deficiency anaemia.

The patient with estimated high risk of morbidity and mortality for surgical treatment can be treated with proton pump inhibitor alone should be proposed. Surgery can be considered as an option in the patients with non-healing Cameron ulcers who are persistently iron deficient and have bleeding after the failure of medical treatment.

Recommendations for praxis. A large number of studies confirm an epidemiological association between large hiatal hernia and iron deficiency anaemia, and suggest large hiatal hernias as an important and often neglected cause of iron deficiency anaemia (Panzuto et al. 2004). The patients with large hiatal hernia and iron deficiency anaemia should be considered as suspicious for Cameron lesions although the performed gastroscopies no lesions have shown and introduced to the specialized clinics with large gastroenterology experience.

As far as, the histopathologic picture of a Cameron lesion is not well known to pathologists, and therefore, a microscopic picture of a Cameron lesion can be easily confused with ischemic gastritis, the awareness of pathologists on Cameron lesions need to increased.

Long-term inhibition of gastric acid secretion by a proton pump inhibitor is an effective tool in preventing the recurrence of iron deficiency anaemia, and is feasible as a single therapeutic approach, particularly in patients who, due to a poor general condition or advanced age, are not amenable to surgical reduction of the hernia.

LITERATURE:

1. Cameron, Alan J., and John A. Higgins. 1986. "Linear Gastric Erosion. A Lesion Associated with Large Diaphragmatic Hernia and Chronic Blood Loss Anemia." *Gastroenterology*.
2. Gray, D. M. et al. 2015. "Cameron Lesions in Patients with Hiatal Hernias: Prevalence, Presentation, and Treatment Outcome." *Diseases of the Esophagus*.
3. Hocking, B. V., M. H. Alp, and A. K. Grant. 1976. "Gastric Ulceration within Hiatus Hernia." *Medical Journal of Australia*.
4. Kapadia, Samir, Sophia Jagroop, and Atul Kumar. 2012. "Cameron Ulcers: An Atypical Source for a Massive Upper Gastrointestinal Bleed." *World Journal of Gastroenterology*.
5. Katz, Jordan, Sonia Brar, and Jagmohan S. Sidhu. 2012. "Histopathological Characterization of a Cameron Lesion." *International Journal of Surgical Pathology*.
6. Moskovitz, Morry et al. 1992. "Large Hiatal Hernias, Anemia, and Linear Gastric Erosion: Studies of Etiology and Medical Therapy." *The American Journal of Gastroenterology*.
7. Panzuto, F. et al. 2004. "Large Hiatal Hernia in Patients with Iron Deficiency Anaemia: A Prospective Study on Prevalence and Treatment." *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*.
8. Weston, A P. 1996. "Hiatal Hernia with Cameron Ulcers and Erosions." *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*.
9. Zullo, A. et al. 2018. "Cameron Lesions: A Still Overlooked Diagnosis. Case Report and Systematic Review of Literature." *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭРБИЕВОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ В СОЧЕТАНИИ С АРГОВИТОМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ВЕНОЗНЫХ ЯЗВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

М.М. МАГОМЕДОВ¹, А.А. МАГОМЕДОВ², И.Г. АХМЕДОВ¹.

¹ ФГБОУ ВО “Дагестанский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Россия.

² ГБУЗ “Республиканская межрайонная многопрофильная больница”.
Республика Дагестан, Россия.

Efficacy of local application of erbium laser irradiation in combination with argovitis in the complex treatment of trophic venous ulcers of the lower extremities
M.M. Magomedov, A.A. Magomedov, I.G. Akhmedov.

Summary: The goal is to evaluate the effectiveness of topical application of laser radiation in combination with the effect of 0.25% argovit solution in the complex treatment of patients with venous ulcers of the lower extremities.

Material and methods. A randomized clinical trial was conducted on a sample of 58 patients in two groups: using erbium laser irradiation of the ulcer surface with applications of argovit solution (main group of 30 patients) and without it (control group of 28 patients). According to the indications, 10 patients in the main group and 8 patients in the control groups were operated on (elimination of horizontal and vertical venous discharge, necrotomy and autodermoplasty). An assessment of the dynamics of the wound process, microbiological and cytological characteristics of the surface of the ulcer, reduction of stagnation in the tissues, microcirculation in the tissues and quality of life indicators was carried out.

Results. Local application of erbium laser irradiation with a 0.25% argovit solution in the complex treatment of venous trophic ulcers contributed to a relatively more intense decrease in bacterial contamination of the ulcer surface, activation of phagocytosis, intensive rejection of necrotic masses, and acceleration of epithelialization. Complete healing of trophic ulcers as a result of complex treatment was obtained in 26 (86.7%) patients in the main group and in 18 (64.3%) in the control group ($p = 0.045$). The duration of inpatient treatment in the main group was significantly less than in the control group: 25 (22; 37) and 34 (27; 46) days, respectively (p according to the Mann-Whitney test = 0.036).

Conclusion. The use of erbium laser irradiation in combination with a local exposure of 0.25% argovit solution provides a reduction in the length of hospitalization and an improvement in the quality of life of patients with venous ulcers of the lower extremities of class C6 (according to CEAP).

Keywords. Chronic venous insufficiency, trophic ulcers, erbium laser, argovit.

Эффективность местного применения эрбиевого лазерного облучения в сочетании с арговитом в комплексном лечении трофических венозных язв нижних конечностей
М.М.Магомедов, А.А.Магомедов, И.Г.Ахмедов

Резюме: Цель - оценка эффективности местного применения лазерного излучения в сочетании с воздействием 0,25% раствора арговит в комплексном лечении пациентов с венозными трофическими язвами нижних конечностей.

Материал и методы. Проведено рандомизированное клиническое исследование на выборке из 58 пациентов в двух группах: с использованием эрбиевого лазерного облучения поверхности язвы с аппликациями раствора арговита (основная группа из 30 пациентов) и без таковой (контрольная группа из 28 пациентов). По показаниям оперировано 10 пациентов в основной и 8 пациентов в контрольной группах (ликвидация горизонтального и вертикального венозного сброса, некрэктомия и аутодермопластика). Проведена оценка динамики раневого процесса, микробиологической и цитологической характеристика поверхности язвы, уменьшения застойных явлений в тканях, микроциркуляции в тканях, а также показателей качества жизни.

Результаты. Местное применение эрбиевого лазерного облучения с воздействием 0,25% раствора арговита в комплексном лечении венозных трофических язв способствовало относительно более интенсивному снижению бактериальной контаминации язвенной поверхности, активации фагоцитоза, интенсивному отторжению некротических масс, ускорению эпителизации. Полное заживление трофических язв как результат комплексного лечения получено у 26 (86,7%) пациентов в основной группе и у 18 (64,3%) - в контрольной ($p=0,045$). Сроки стационарного лечения в основной группе оказались существенно меньше, чем в контрольной: 25 (22; 37) и 34 (27; 46) суток соответственно (p по критерию Манна-Уитни = 0,036).

Вывод. Использование эрбиевого лазерного облучения в сочетании с местным воздействием 0,25% раствора арговита обеспечивает сокращение длительности госпитализации и улучшение показателей качества жизни пациентов с венозными трофическими язвами нижних конечностей класса С6 (по CEAP).

Ключевые слова. Хроническая венозная недостаточность, трофические язвы, эрбиевый лазер, арговит.

Этические аспекты. Протокол исследования одобрено решением локального этического комитета при Дагестанской государственной медицинской академии в 2006 году. Решение подтверждено на заседании Локального этического комитета при Дагестанском государственном медицинском университете 11 апреля 2019 г.

Проблема лечения последствий хронических нарушений лимфовенозного оттока в конечности - венозных трофических язв - остается актуальной и наиболее сложным разделом флебологии. Несмотря на разработку и использование множества методик лечения, частота рецидивов трофических язв после их заживления остается на уровне 6-15% [1]. Проблема стала актуальной не только для лиц старшей возрастной группы. В последние годы различные заболевания вен нижних конечностей наблюдаются нередко и у молодых пациентов [2]

Радикальным методом лечения патогенетической основы венозных трофических язв - варикозного расширения вен нижних конечностей - остается хирургический. Однако минимизация последствий хронической венозной недостаточности (ХВН), профилактика прогрессирования заболевания и рецидива его проявлений невозможны без применения базисных консервативных методик: компрессионной терапии с использованием современного компрессионного трикотажа, склеротерапии [2], применения флеботоников и других фармпрепаратов в сочетании с физиотерапевтическим лечением [3].

В связи с невозможностью в большинстве случаев хирургической коррекции венозного кровотока успех лечения больных с трофическими венозными язвами во многом зависит от методов местного воздействия [4, 5]. Лечебным фактором таковых является устранение флебогипертензии, нормализация микроциркуляции в очаге поражения, уменьшение воспалительных и стимуляция репаративных процессов [2, 6]. Большое значение имеет рациональная антибактериальная терапия, для чего перспективным оказалось применение наночастиц серебра, имеющие широкий спектр антибактериального и противогрибкового воздействия [5].

В последние годы в медицинской практике при лечении венозных трофических язв применяются различные высоко- и низкоэнергетические лазеры [7]. Лечебный эффект лазерного облучения доказан в многочисленных работах и основан на чувствительности микроциркуляторного русла к фотовоздействию. Под воздействием лазера в тканях трофической язвы расширяются капилляры и улучшается микроциркуляция, активизируется метаболизм в клетках, активизируется неоангиогенез [2].

Целью исследования является оценка эффективности применения лазерного излучения в сочетании с местным воздействием 0,25% раствора арговит в комплексном лечении пациентов с венозными трофическими язвами нижних конечностей.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе Республиканской межрайонной многопрофильной больницы (Шамилькала, Республика Дагестан). Выборка пациентов состояла из 58 пациентов, из числа обратившихся за медицинской помощью в период с 2006 по 2017 годы, которые проходили лечение по поводу трофических язв нижних конечностей венозной этиологии. У наблюдаемых за этот период пациентов нередко трофические язвы оказывались обширными с большими фрагментами некротизированной кожи, участками гнойного расплавления некротических тканей и слабыми локальными грануляциями (рис. 1).

Часто пациенты, разочарованные в эффекте проводимой в лечебных учреждениях терапии, лечились долгое время самостоятельно и без существенного эффекта, с распространением патологического процесса на новые участки голени.

Критерием включения пациентов в исследование было наличие хронического заболевания вен нижних конечностей класса С6 (по классификации CEAP) при уровне диагностических действий LI-LIII. Критериями включения отобраны 77 пациентов.



Рис. 1. Пациент А., 53 года (основная группа), хроническая венозная недостаточность, класс С6 по CEAR: исходное состояние венозной трофической язвы при поступлении.

Критериями исключения из выборки были:

1. Оперативные вмешательства на венах нижних конечностей в анамнезе (исключено 9 пациентов)
2. Низкая комплаентность пациентов или отказ от участия в исследовании (исключено 2 пациента).
3. Наличие любой из следующих сопутствующих патологий: сахарный диабет, декомпенсированная сердечная недостаточность, бронхиальная астма (исключено 5 пациентов).
4. Беременность и кормление грудью.
5. Отсутствие магистрального кровотока на подколенных артериях при ультразвуковом исследовании (исключен 1 пациент).
6. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) менее 0,7 (исключены 2 пациента).

Таким образом, после применения критериев исключения в выборке остались 58 пациентов, из которых сформированы две группы. При включении пациента в выборку он сразу распределялся в одну из двух групп: основную (30 пациентов) и контрольную (28 пациентов). Для рандомизации использовали метод «подбрасывание монеты». Сравнительная характеристика полученных групп сравнения представлена в табл. 1.

Табл. 1

Сравнительная исходная характеристика пациентов с ХВН класса С6 в группах сравнения

| № | Характеристика | Основная (n=30) | Контрольная (n=28) | t или X ² | p |
|---|---|-----------------|--------------------|----------------------|-------|
| 1 | Соотношение по полу (муж/жен) | 14/16 | 17/11 | 1,15 | 0,28 |
| 2 | Возраст (лет). | 68,2±2,1 | 66,9±1,9 | 0,46 | 0,65 |
| 3 | Ер/Ес (по CEAR) | 21/9 | 12/16 | 0,06 | 0,81 |
| 4 | Уровень диагностических действий LI/LII/LIII (по CEAR) | 4/20/6 | 6/17/5 | 0,67 | 0,72 |
| 5 | Общая площадь поверхности трофических язв одной конечности (см ²) [медиана (мин, макс)] | 25(10-220) | 29 (16-176) | | >0,05 |
| 6 | Длительность существования трофических язв | 3-8 лет | 3-8 лет | | >0,05 |
| 7 | Показатель качества жизни (CIVIQ2) (баллы) | 51,8±3,97 | 48,9±5,1 | 0,08 | 0,93 |

Всем больным проводилось комплексное клиническое обследование, дуплексное и триплексное ангиосканирование, в отдельных случаях МСКТ.

В основной и контрольной группах пациентам проводилась однотипная базисная терапия, включающая использование детралекс по 2 таблетки 1 раз в день, трентал по 1 таблетке 2 раза в день, компрессионное лечение эластическим бинтованием (использовали бинт средней степени растяжимости), местно – мазь «Левомеколь», а в фазу регенерации – пенный аэрозоль «Олазол».

Всего оперировано 10 пациентов в основной и 8 пациентов в контрольной группах. Оперативное вмешательство у них были однотипными и по общепринятым показаниям с ликвидацией горизонтального и вертикального венозного сброса. Некрэктомии и аутодермопластику проводили по общепринятым показаниям.

Пациентам, включенным в основную группу, в дополнение к вышеобозначенной терапии, после некрэктомии краев язвы ее поверхность обрабатывали 0,25% раствором арговита (на поверхность язвы накладывали салфетки, смоченные 0,25% раствором арговита с экспозицией 10 минут). После этого поверхность язвы облучали эрбиевым лазером с длиной волны излучения 2949 нм (SP Spectro (Fotona Словения)). Энергия импульса при воздействии на поверхность язвы составил 8 Дж/см². Длительность процедуры составила 13-15 минут. В процессе лечения энергия импульса с каждой последующей процедурой увеличивалась на 3 Дж/см².

С появлением признаков улучшения репаративных процессов в области трофической язвы использовали компрессионную терапию (2 класс компрессии), для чего от основания пальцев стоп до средней трети бедра накладывали эластический бинт, предварительно накрыв повязку на язве полоской губки.

Анализировались результаты микробиологического исследования раневого экссудата на 6 сутки от начала лечения и по завершении его. Микроорганизмы выделяли в чистой культуре и идентифицировали с использованием тест-системы “Lachema” (Чехия). Для выделения анаэробных патогенов использовали систему BBL Gas-Pak (США) с посевом материала на агар Шедлера. Для цитологического исследования изготавливали раневые отпечатки по методу М.П. Покровской и М.С.Макарова (1942).

Эффективность лечения оценивали по скорости эпителизации язвы. Для этого проводилось измерение площади поверхности язвы исходно после некрэктомии и последующие 10 и 20 дней.

Проводилась оценка качества жизни пациентов по опроснику CIVIQ-2 исходно и через 6 месяцев после лечения. Пациенты самостоятельно отвечали на вопросы опросника. Оценку динамике качества жизни давали по суммарному баллу.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Численные непрерывные и соответствующие нормальному распределению данные представлены через среднее арифметическое и стандартную ошибку среднего ($M \pm m$). Не соответствующие нормальному - через медиану и квартили [форма представления - $Me (25\%; 75\%)$]. Использованный статистический критерий казан по ходу изложения материала.

Результаты и обсуждение. С поверхности трофической язвы нижней конечности до начала лечения во всех случаях высевалась патогенная микрофлора, причем в 41,3% случаев высевалась монокультура, а в 58,7% - ассоциации из нескольких культур. У пациентов основной группы через 6 суток лечения роста микрофлоры не наблюдалось в 73,3% наблюдений, а в конце лечения - у 96,7% пациентов. В контрольной группе в аналогичные сроки микрофлора не обнаруживалась у 46,4% пациентов ($p=0,037$) и у 60,7% соответственно. Результаты бактериологического исследования, полученные в первые 6 суток, очевидно, обусловлены более выраженным бактерицидным эффектом проводимого лечения.

По данным реовазографии в основной группе пациентов установлено относительно более выраженное улучшение венозного оттока на голенях и стопах на 29 и 31% соответственно, снижение диастолического индекса на 28% и улучшение реографического индекса кровенаполнения на голенях и стопах на 81,8% и 81,1% соответственно, что в целом говорит об уменьшении застойных явлений в нижних конечностях.

По данным лазерной доплеровской флоуметрии выявлено уменьшение показателя застойных явлений в венах и капиллярах в основной группе на 28,8% и 41,6% соответственно, а в контрольной группе - только на 10,1% и 18,9%. Повышение исходно сниженного индекса эффективности микроциркуляции с 0,68 до 1,5 (на 89,1%), а в контрольной группе с 0,67 до 0,91 (на 41,7%), свидетельствует об уменьшении гипоксии и улучшение трофики тканей.

Результаты цитологического исследования отпечатков с язвенной поверхности до начала лечения показали, что у края язвенного дефекта нейтрофилы составили $89 \pm 1,7\%$, а в центре - $91,8 \pm 1,6\%$. К 10 суткам лечения происходило значительное увеличение эпителиальных клеток, причем в центре язвы более чем в 6 раз. Отмечалось также увеличение числа лимфоцитов более чем в 1,5 раза, увеличение эозинофилов более чем в 3 раза.

Снижение бактериальной контаминации, улучшение венозного оттока и уменьшение вследствие этого воспалительного процесса в конечном счете положительно сказывались на заживлении язв в основной группе. Очищение язвенной поверхности от некротических тканей и начало эпителизации с краев язвы уже происходило на 5-7 сутки после начала использования эрбиевого лазерного облучения и аппликаций раствора арговита (рис 2), а к концу 12-15 дней появлялись условия для аутодермопластики расщепленным лоскутом кожи (рис. 3).



Рис. 2. Тот же пациент на 5-е сутки после некрэктомии и начала комплексного лечения, включая местное лазерное облучение и аппликацию раствора арговита.



Рис. 3. Тот же пациент на 14-е сутки комплексного лечения: выполнена аутодермопластика расщепленным кожным лоскутом.

Так, на 10-е сутки в основной группе заживление язвы отмечалось у 19 (63,3%) пациентов, тогда как в контрольной - у 9 (32,1%) ($p=0,017$). Частичная эпителизация дефектов кожи на фоне проводимой терапии произошла у 11 (36,7%) пациентов в основной группе и у 7 (25%) - в контрольной ($p=0,034$). В контрольной группе в эти сроки существенного заживления трофических язв не отмечено у 12 (42,9%) пациентов.

Полное заживление трофических язв как результат комплексного лечения получено у 26 (86,7%) пациентов в основной группе и у 18 (64,3%) - в контрольной ($p=0,045$). Благодаря ускорению заживления язв сроки стационарного лечения в основной группе оказались существенно меньше, чем в контрольной: 25 (22; 37) и 34 (27; 46) суток соответственно (p по критерию Манна-Уитни = 0,036).

Показатели субъективной оценки качества жизни по данным опроса пациентов после курса лечения в основной группе были существенно лучше, чем в контрольной. Суммарный балл после курса лечения в основной группе составил $37,9 \pm 2,79$, в контрольной - $48,6 \pm 4,1$ ($p < 0,01$).

Таким образом, местное применение эрбиевого лазерного облучения с воздействием 0,25% раствора арговита в комплексном лечении венозных трофических язв способствовало относительно более интенсивному снижению бактериальной контаминации язвенной поверхности, активации фагоцитоза, интенсивному отторжению некротических масс, ускорению эпителизации. Важным показателем клинического улучшения является и относительно быстрое уменьшение болевого синдрома у пациентов в основной группе, а также уменьшение медианы сроков стационарного лечения на 9 дней.

Выводы.

1. Воздействие эрбиевого лазерного облучения в сочетании с 0,25% раствором арговита на язву в комплексном лечении пациентов с венозными трофическими язвами нижних конечностей класса С6 оказывает антисептическое воздействие и улучшает регионарное кровообращение в конечности, обеспечивает усиление репаративных процессов в тканях и заживление трофических язв.

2. Использование эрбиевого лазерного облучения в сочетании с местным воздействием 0,25% раствора арговита обеспечивает сокращение длительности госпитализации и улучшение показателей качества жизни пациентов с венозными трофическими язвами нижних конечностей класса С6.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Покровский А.В., Сапелкин С.В. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей - современные проблемы диагностики, классификации, лечения. *Ангиол и сосуд хир.* 2003; 9 (1): 53-58. [Pokrovskij A.V., Sapelkin S.V. Hronicheskaya venoznaya nedostatochnost' nizhnih konechnostej - sovremennye problemy diagnostiki, klassifikacii, lecheniya. *Angiol i sosud hir.* 2003; 9 (1): 53-58. (In Russ.)]

2. Гавриленко А. В., Мусаев М. М. Лазерные методики в комплексном лечении больных трофическими язвами нижних конечностей венозной этиологии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011;(4): 64-67. [Gavrilenko A. V., Musaev M. M. Lazernye metodiki v kompleksnom lechenii bol'nyh troficheskimi yazvami nizhnih konechnostej venoznoj ehtologii. Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2011;(4): 64-67. (In Russ.)]
3. Покровский А.В., Градусов Е.Г. Опыт применения ангиопротекторов при комплексном лечении трофических венозных язв у больных старше 60 лет в амбулаторной практике. Хирургия 2007; 1: 43-44. [Pokrovskij A.V., Gradusov E.G. Opyt primeneniya angioprotektorov pri kompleksnom lechenii troficheskikh venoznyh yazv u bol'nyh starshe 60 let v ambulatornoj praktike. Hirurgiya 2007; 1: 43-44. (In Russ.)]
4. Магомедов М.М., Магомедов А.А. Эндолимфатическая терапия в лечении пациентов с венозными трофическими язвами. Флебология. 2013;7:42-46. [Magomedov M.M., Magomedov A.A. Ehndolimfaticeskaya terapiya v lechenii pacientov s venoznymi troficheskimi yazvami. Flebologiya. 2013;7:42-46. (In Russ.)]
5. Станишевская И.Е., Сойкова А.М., Марахова А.И. Наночастицы серебра: получение и применение в медицинских целях. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016; 1:66-69. [Stanishevskaya I.E., Sojkova A.M., Marahova A.I. Nanochasticy serebra: poluchenie i primenenie v medicinskih celyah. Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv. 2016; 1:66-69. (In Russ.)]
6. Кошкин В.М., Каралкин А.В., Сaitова Г.Д. Микро- и макроциркуляция в нижних конечностях у больных с различными формами хронической венозной недостаточности. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2004; 2(10): 47-51. [Koshkin V.M., Karalkin A.V., Saitova G.D. Mikro- i makrocirkulyaciya v nizhnih konechnostyah u bol'nyh s razlichnymi formami hronicheskoy venoznoj nedostatochnosti. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya 2004; 2(10): 47-51. (In Russ.)]
7. Копера D., Кокол R., Бергер С., Хаас J. Does the use of low-level laser influence wound healing in chronic venous leg ulcers? J Wound Care 2005; 14: 8: 391-394. [https://DOI: 10.12968/jowc.2005.14.8.26825](https://doi.org/10.12968/jowc.2005.14.8.26825)

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ МОГУТ БЫТЬ МЕТОДОМ ВЫБОРА ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

З.Б. ХАЛИЛОВ

Центральная больница г. Баку, Азербайджанская республика, Кафедра госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ФГПООУ ВО РУДН, ЦКБ РАН, Москва, Россия
(E-mail: zaurkhalilov@hotmail.com)

Laparoscopic surgery may be the method of choice in elderly patient groups with colorectal tumour.
Z.B.Khalilov

Summary. *The purpose of the study: to evaluate the results of laparoscopic surgery in the surgical treatment of colorectal tumour in elderly and senile patients.*

Materials and Methods: *Results of 290 patients undergoing surgical intervention due to colorectal tumour were evaluated. A comparative analysis was performed between patient groups 60 and over and 59 and younger (groups 1 and 2).*

Conclusions: *The presence of comorbid background in older patient groups with colorectal tumour had no effect on the performance of laparoscopic surgery. Successful results of laparoscopic operations have been achieved in these patients, regardless of the localization and stage of the disease as well as the type of the interventions.*

Conclusion: *The results of laparoscopic surgical treatment of colorectal tumour in elderly patient groups are satisfactory. The use of laparoscopic operations has been confirmed to have a positive impact on early recovery and quality of life in older patient groups. Laparoscopic surgeries are the preferred method for surgical treatment of elderly patient groups with colon cancer.*

Keywords: *colorectal cancer, elderly patient group, laparoscopic interventions, comorbid background.*

Yoğun bağırsaq törəmələri olan yaşlı xəstə qruplarında laparoskopik əməliyyatlar seçim üsulu ola bilər.
Z.B.Xəlilov

Xülasə. Tədqiqatın məqsədi: yaşlı və ahıl xəstələrdə yoğun bağırsaq törəmələrinin cərrahi müalicəsində laparoskopik üsulun nəticələrinin qiymətləndirilməsi

Material və metodlar: yoğun bağırsaq törəmələri səbəbilə cərrahi müdaxiləyə məruz qalmış 290 xəstənin nəticələri qiymətləndirilmişdir. 60 yaşdan yuxarı və 60 yaşa qədər olan xəstə qrupları (1-ci və 2-ci qruplar) arasında müqaisəli təhlil aparılmışdır.

Nəticələr: Yaşlı xəstə qruplarında yanaşı xəstəliklərin varlığı və komorbid fon laparoskopik əməliyyatların icra edilməsinə təsir göstərməmişdir. Bu xəstələrdə törəmənin lokalizasiya və mərhələsindən, həmçinin icra edilən müdaxilələrin xarakterindən asılı olmayaraq, laparoskopik əməliyyatların müvəffəqiyyətli nəticələri əldə edilmişdir.

Yekun: yaşlı xəstə qruplarında yoğun bağırsaq törəmələrinin laparoskopik cərrahi müalicəsinin nəticələri qənaətbəxşdir. Laparoskopik əməliyyatların tətbiqi yaşlı xəstə qruplarında erkən bərpa və həyat keyfiyyətinə müsbət təsiri təsdiq olunmuşdur. Yoğun bağırsaq xərçəngi olan yaşlı və ahıl xəstələrin cərrahi müalicəsində laparoskopik əməliyyatlar- seçim üsuludur.

Açar sözlər: yoğun bağırsaq xərçəngi, laparoskopik müdaxilələr, cərrahi müalicə, yaşlı və ahıl xəstələr.

Ключевые слова: колоректальный рак, пожилой возраст, старческий возраст, лапароскопические вмешательства, сопутствующие заболевания, коморбидный фон

Лапароскопические операции в лечении больных с новообразованиями толстого кишечника сегодня признаны методом выбора, их эффективность в последнее десятилетие доказана рядом международных и отечественных исследований [1, 2].

В то же время, немаловажным является и неудовлетворенность результатами подобных вмешательств, особенно у больных старших возрастных групп с тяжелыми сопутствующими заболеваниями [3, 4]. Основными аргументами противников применения этих технологий является присущий этим больным пожилого и старческого возраста тяжелый коморбидный фон, снижение адаптационных механизмов, а также высокая частота осложненных форм заболевания [5,6,7,8].

Целью настоящего исследования явилась оценка возможностей планового и экстренного хирургического лечения больных колоректальным раком старших возрастных групп с применением миниинвазивных технологий.

Работа включала клиническое исследование, базирующееся на сопоставлении результатов лечения основной группы больных (старшего возраста) и групп сравнения. Полученные данные обрабатывались с использованием методов статистического анализа.

В исследование вошло 169 больных с объемными образованиями ободочной кишки и 121 больной с объемными образованиями прямой кишки.

Было 159 мужчин и 131 женщина в возрасте от 21 года до 89 лет (средний возраст $68,3 \pm 1,0$ лет). Лечение больных проводилось в Центральной больнице г. Баку, Азербайджанская республика и Центральной клинической больнице РАН (клиническая база кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ФГПООУ ВО РУДН, г. Москва, Российская Федерация).

В основную группу исследования (старшего возраста) вошел 171 больной в возрасте 60 лет и старше, в группу сравнения (младшего возраста) – 119 больных в возрасте до 59 лет включительно.

Для оценки тяжести сопутствующих заболеваний и операционного риска был использован индекс коморбидности, предложенный М.Е. Charlson (1987), и шкала предоперационной оценки физического статуса пациентов Американской ассоциации анестезиологов (American Society of Anesthesiologists - ASA physical status classification system).

В основу исследования качества жизни больных было положено использование стандартизированного опросника «SF-36 HEALTH STATUS SURVEY».

Больных раком прямой кишки в возрасте 60 лет и старше было 63 (1 группа), до 60 лет – 58 человек (2 группа).

У 7 больных 1 группы и у 10 больных 2 группы было выявлено осложненное течение заболевания, что потребовало выполнения экстренной операции.

Сопутствующие заболевания были выявлены у 47 больных ($74,6 \pm 5,5\%$) старших возрастных групп и у 23 больных ($39,7 \pm 6,4\%$) младшего и среднего возраста ($p < 0,001$).

Усредненный индекс коморбидности в группе больных пожилого и старческого возраста составил $7,2 \pm 0,4$ (от 4 до 10), в группе больных младшего возраста – $4,1 \pm 0,2$ (от 3 до 5). Различия в исследуемых группах, таким образом, были значимыми и достоверными ($p < 0,001$).

В первой группе был $81,0 \pm 4,9\%$ больной, принадлежащий к III и IV классам по шкале ASA, в то время, как во второй группе таких больных был $31,0 \pm 6,1\%$ ($\chi^2 = 35,355$; $p < 0,001$). Таким образом, рассматриваемые группы больных существенно различались по частоте встречаемости, характеру и тяжести сопутствующих заболеваний.

Больных с объемными образованиями ободочной кишки в возрасте 60 лет и старше было 108 (1 группа), в возрасте до 60 лет – 61 больной (2 группа).

В 1 группе экстренные операции потребовались 31 больному, во 2 группе – 10 больным ($\chi^2 = 3,215$; $p = 0,073$).

Для всей группы больных раком ободочной кишки сопутствующие заболевания были выявлены в $76,9 \pm 3,2\%$ больных (130 больной). При этом в 1 группе больных сопутствующие заболевания выявлены в 102 случаях ($94,4 \pm 2,2\%$), во 2 группе – в 28 случаях ($45,9 \pm 6,4\%$). Различия между группами по этому параметру были статистически значимы ($\chi^2 = 51,747$; $p < 0,001$).

Усредненный индекс коморбидности в 1 группе составил $8,8 \pm 0,9$ (от 5 до 12), во 2 группе – $4,6 \pm 0,2$ (от 3 до 7), различия были достоверными ($p < 0,001$) и существенными.

К III и IV классам ASA в первой группе было отнесено $72,2 \pm 4,3\%$ больных, во 2 группе – $27,9\%$ больных ($\chi^2 = 32,836$; $p < 0,001$).

Среди больных раком прямой кишки экстренные операции по поводу осложненного течения заболевания были выполнены 7 больным 1 группы и 10 больным 2 группы.

В общей группе пациентов, вошедших в исследование, был 41 больной раком ободочной кишки с осложненным течением заболевания, которым потребовалась экстренная хирургическая помощь.

В 1 группе экстренные операции потребовались 31 больному, во 2 группе – 10 больным.

Сопутствующие заболевания были диагностированы у 30 больных 1 группы ($96,8\%$) и у 5 больных 2 группы (50%). Различия по этому признаку были достоверны ($p < 0,01$).

Плановое хирургическое лечение было выполнено 104 больным с объемными образованиями прямой кишки, в том числе 56 больным 1 группы и 48 больным 2 группы.

Величина кровопотери не зависела от возрастной группы больных, различия не были статистически значимы: при лапароскопическом доступе – $p = 0,993$; при традиционном доступе – $p = 0,799$.

В обеих группах больных с новообразованием прямой кишки степень интраоперационной кровопотери было достоверно меньше у больных, перенесших лапароскопическое вмешательство.

Сравнение сроков госпитализации у больных, оперированных из лапаротомного и лапароскопического доступов, выявило статистически значимые различия как в 1 группе ($p=0,002$), так и во 2 группе больных ($p=0,027$).

Время послеоперационного лечения продемонстрировало схожие тенденции: 1 группа (при лапароскопическом доступе – $6,4\pm 0,6$ сут, при традиционном доступе – $11,7\pm 2,3$ сут; $p=0,019$), 2 группа (при лапароскопическом доступе – $5,9\pm 0,5$ сут, при традиционном доступе – $9,3\pm 1,2$ сут; $p=0,032$) больных.

Оценка качества жизни проводилась в группе из 54 (51,9%) больных с новообразованиями прямой кишки, в том числе у 29 (51,8%) больного 1 группы и у 25 (52,1%) больных 2 группы.

Для обеих групп больных раком прямой кишки эти параметры в раннем послеоперационном периоде изменились в положительную сторону, в некоторых показателях, статистически значимые ($p<0,05-0,01$).

У больных обеих групп, оперированных лапароскопическим доступом, в раннем послеоперационном периоде отмечалась статистически значимая положительная динамика.

Преимущества лапароскопического доступа в полной мере проявляются и у больных старших возрастных групп, сокращая сроки послеоперационной реабилитации.

Так, средняя общая продолжительность госпитализации у этих больных, перенесших операции из традиционного доступа, составила $14,7\pm 1,5$ суток, у больных младшего возраста – $13,2\pm 1,4$ суток, а применительно к лапароскопическим вмешательствам этот параметр в обеих группах был достоверно меньше – $8,3\pm 1,2$ суток ($p=0,002$) и $7,0\pm 1,1$ ($p=0,002$) суток соответственно.

Плановое хирургическое лечение было проведено 128 больным с объемными образованиями ободочной кишки, в том числе 77 больным 1 группы и 51 больному 2 группы.

Разница средних величин кровопотери в обеих группах не были статистически значимы ($p=0,097$).

Продолжительность госпитализации больных раком ободочной кишки практически не отличалась при сравнении исследуемых групп (при лапароскопических операциях – $p=0,233$; при традиционном доступе – $p=0,427$), при этом была достоверно меньше у больных, перенесших лапароскопическое вмешательство (в 1 группе – $p=0,009$; во 2 группе – $p=0,006$).

Продолжительность послеоперационного лечения, в группах статистически значимо различалась в зависимости от варианта хирургического доступа: в 1 группе (при лапароскопическом доступе – $6,4\pm 0,6$ сут, при традиционном доступе – $12,1\pm 1,6$ сут; $p=0,029$), так и во 2 группе (при лапароскопическом доступе – $6,7\pm 0,6$ сут, при традиционном доступе – $10,1\pm 1,3$ сут; $p=0,032$).

Для оценки качества жизни были проанализированы результаты 64 (50%) больных, в том числе 37 (48,1%) больных из 1 группы и 27 (52,9%) больных из 2 группы. В 1 группе 17 больных были оперированы лапароскопически и 20 – из традиционного доступа, во 2 группе – 12 и 15 больных соответственно.

Полученные показатели выявили, что в обеих группах у больных, перенесших лапароскопические операции, по ряду показателей качества жизни в раннем послеоперационном периоде наблюдается статистически значимая положительная разница при сравнении с показателями больных, оперированных из лапаротомного доступа.

Примерно аналогичная картина наблюдалась также в группе больных молодого и среднего возраста.

В заключении можно сделать вывод, что у больных раком ободочной кишки, как и у больных раком прямой кишки, лапароскопические вмешательства существенно повышают уровень качества жизни в раннем послеоперационном периоде.

Характер выполненных экстренных операций в изучаемых группах больных показал, что у 28,6% больных 1 группы и у 30,0% больных 2 группы операции были выполнены из лапароскопического доступа.

Полученные данные свидетельствовали, что время лечения больных старших возрастных групп было несколько больше, чем в группе сравнения, однако различия не были существенны: по общей госпитализации – $p=0,194$; по послеоперационной госпитализации – $p=0,161$).

Таким образом, результаты экстренного хирургического лечения больных раком прямой кишки пожилого и старческого возраста можно расценить как хорошие.

Средняя кровопотеря при выполнении экстренного вмешательства у больных с новообразованиями ободочной кишки не была велика, составив $148,6\pm 14,7$ мл в 1 группе и $161,1\pm 15,3$ мл во 2 группе ($p=0,574$), объем кровопотери различался в зависимости от показаний к операции.

Средняя продолжительность общей госпитализации в 1 группе составила $23,6\pm 1,7$ суток (от 4 до 47 суток), средняя продолжительность послеоперационной госпитализации – $10,6\pm 0,9$ суток (от 4 до 26 суток). Во 2 группе эти показатели составили $19,8\pm 3,5$ суток (от 6 до 26 суток) ($p=0,348$) и $8,6\pm 0,8$ суток (от 6 до 12 суток) ($p=0,123$) соответственно. Полученные различия не были статистически достоверны.

Данные свидетельствуют, что видеоэндоскопические вмешательства могут быть эффективно выполнены по экстренным показаниям у больных с новообразованиями толстого кишечника пожилого и старческого возраста, в том числе с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Таким образом, пожилой и старческий возраст не привел к развитию послеоперационных осложнений у подавляющего большинства больных. Тем не менее, очевидно, что в случае формирования тяжелых осложнений или декомпенсации серьезных сопутствующих заболеваний лечение больных с новообразованиями толстого кишечника представляет сложную задачу и может сопровождаться неблагоприятным прогнозом.

Применение лапароскопических операций в хирургическом лечении новообразований толстого кишечника позволяет добиться благоприятных результатов у больных старших возрастных групп и должны быть приоритетным при выборе метода операций у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Можанов Е.В., Шакуров А.Ф., Карпухин О.Ю. Лапароскопические технологии в колопроктологии// Практическая медицина, 2013, т. 67, №2, с. 80-82
2. Moghadamyeghaneh Z., Phelan M., Smith B., Stamos M. Outcomes of open, laparoscopic, and robotic abdominoperineal resections in patients with rectal cancer // Dis Colon Rectum., 2015, v. 58, p. 1123-1129
3. Даулетбаев Д.А., Калиаскаров Е.Ш., Меняков М.Т. и др. Современные аспекты хирургического лечения колоректального рака // Вестник КазНМУ, 2016, № 1, с. 226-229
4. Шинкарев С.А., Латышев Ю.П., Ботов А.В., Клычева О.Н. Результаты внедрения лапароскопической хирургии колоректального рака в областном онкодиспансере / Материалы Международного объединенного Конгресса Ассоциации колопроктологов России и первого ESCP/ECCO регионального мастер-класса (сборник тезисов). Москва, 2015, с. 94 // Колопроктология, 2015, № 1 (51), приложение
5. Лядов В.К., Кочатков А.В., Негардинов А.З. Влияние стандартизированного алгоритма периоперационного ведения на результаты правосторонней гемиколэктомии у пациентов пожилого и старческого возраста // Онкологическая колопроктология, 2016, т. 6, № 2, с. 24-28
6. Халилов З.Б., Калиниченко А.Ю., Азимов Р.Х. и др. Эффективность видеоэндоскопических вмешательств у больных колоректальным раком старших возрастных категорий // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2018, №2, с. 74-78
7. Compagna R., Aprea G., De Rosa D. et al. Fast track for elderly patients: is it feasible for colorectal surgery? // Int. J. Surg., 2014, v.12, Suppl 2, p.20-22
8. Nakamura T., Onozato W., Mitomi H. et al. Retrospective, matched casecontrol study comparing the oncologic outcomes between laparoscopic surgery and open surgery in patients with right-sided colon cancer // Surgery Today, 2009, v.39, No 12, p. 1040-1045

СОВРЕМЕННАЯ МАЛОИНВАЗИВНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕОТЛОЖНЫХ СОЧЕТАННЫХ ПАТОЛОГИЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И ГЕНИТАЛИЯ

РАДЖАБОВА Г.К.^{1,2}, АШУРОВА Г.Н.³, МАХМАДОВ Ф.И.^{2,3}

Кафедра акушерства и гинекологии №1 ГОУ «ИПО в СЗ РТ»¹,

Государственное учреждение «Медицинский комплекс Истиклол»²

Кафедра хирургических болезней №1, ТГМУ им. Абуали ибни Сино³, Душанбе, Таджикистан

(E-mail: gkrajabova@mail.ru)

Improvement of results of surgical treatment of the urgent combined pathologies of abdominal organs and genitaliya

Rajabova G.K., Ashurova G.N., Makhmadov F.I.

Aim. Optimization of surgical treatment of the urgent combined pathologies of abdominal organs and genital, application by modern low-invasive technology.

Materials and methods. The analysis of results of urgent simultaneous laparoscopic interventions of 92 women with the combined surgical and gynecologic diseases is the basis for work. Classification of r-AFS was applied to a degree assessment the adneksal of soldering's at this contingent of the women revealed during performance of a video laparoscopy. Thus according to extent of adhesive process of a small pelvis, at 29 (43,9%) women it is established adhesive process of the I degree, at 30 (45,4%) - II, at 5 (7,6%) - III, and at 2 (3,1%) - the IV extents of adhesive process.

Results. The most often met combination of surgical and gynecologic pathologies was an acute appendicitis that made 91,7%. The combination of sharp kalkulosis cholecystitis to diseases of bodies a genital is noted at 16,3% of women where in 3 (3,3%) cases LHE and amputation of a uterus is made. In 71,8% supervision it is made a laparoscopic appendectomy and a section of soldering's of a small pelvis, with additional carrying out hysterectomy. Postoperative complications are noted at 8 (8,7%) women, and postoperative a bed day made 4,8±1,2.

Conclusion. Application of a video laparoscopy for women with the combined surgical and gynecologic pathologies, at the correct individual selection, allows to reduce injury of surgical intervention considerably.

Key words: combined surgical and gynecologic pathologies, video laparoscopy, simultaneous laparoscopic operations, adhesive process of a small pelvis.

Современная малоинвазивная технология в лечении неотложных сочетанных патологий органов брюшной полости и гениталия

Раджабова Г.К.^{1,2}, Ашурова Г.Н.³, Махмадов Ф.И.^{2,3}

Цель исследования. Оптимизация хирургического лечения неотложных сочетанных патологий органов брюшной полости и гениталия, применением современной малоинвазивной технологией.

Материал и методы исследования. В основу работы положен анализ результатов неотложных симультанных лапароскопических вмешательств 92 женщин с сочетанными хирургическими и гинекологическими заболеваниями. Для оценки степени аднексальных спаек у данного контингента женщин, выявленных в ходе выполнения видеолапароскопии, применялась классификация r-AFS. При этом согласно степени спаечного процесса малого таза, у 29 (43,9%) женщин установлен спаечный процесс I степени, у 30 (45,4%) - II, у 5 (7,6%) - III степени, и у 2 (3,1%) - IV степени спаечного процесса.

Результаты исследования. Наиболее часто встречаемым сочетанием хирургических и гинекологических патологий явилось острый аппендицит, что составило 91,7%. Сочетание острого калькулезного холецистита с заболеваниями органов гениталия отмечено у 16,3% женщин, где в 3 (3,3%) случаях произведено ЛХЭ и ампутация матки. В 71,8% наблюдениях произведено лапароскопическая аппендэктомия и адгезиолизис малого таза, с дополнительным проведением гистероскопии. Послеоперационные осложнения отмечены у 8 (8,7%) женщин, а послеоперационный койко-день составило 4,8±1,2.

Выводы. Применение видеолапароскопии у женщин с сочетанными хирургическими и гинекологическими патологиями, при правильном индивидуальном подборе, позволяет значительно снизить травматичность хирургического вмешательства.

Ключевые слова: сочетанные хирургические и гинекологические патологии, видеолапароскопия, симультанные лапароскопические операции, спаечный процесс малого таза. за чего большая часть рецепторов остается не связанной и поддается светооптическому определению.

Актуальность. Сочетанные хирургические и гинекологические патологии, по данным ВОЗ составляют 20-30%, что закономерно требует от хирургов и гинекологов одновременной ее коррекции [1,3,4]. Применение комбинированных доступов в хирургическом лечении данного контингента больных, позволяет устранить все сочетанные хирургические патологии в рамках одного анестезиологического пособия, что имеет множество положительных моментов. Вместе с тем на сегодняшний день в связи с широким распространением видеолaparоскопии в хирургии открываются новые возможности в проведении симультанных операций. Малотравматичность, быстрый реабилитационный период, хороший косметический эффект при большом объеме оперативного вмешательства, делает малоинвазивные методы предпочтительными при симультанных операциях на органах верхнего и нижнего этажей брюшной полости [2,3]. В случаях, когда симультанная операция включает комбинацию технически сложных и объемных вмешательств или одна из операций производится в сложной анатомической зоне с ограниченной возможностью осмотра, целесообразно использовать стандартные точки проколов для каждой операции по отдельности [1,5]. Использование принципа «мигрирующего порта» при стандартных симультанных вмешательствах позволяет снизить травматичность лапароскопического доступа за счет уменьшения числа используемых троакаров [3,6,7]. Тем не менее если вопросы плановых симультанных операций, у больных с сочетанными хирургическими и гинекологическими патологиями решены, то вопросы неотложных операций остаются открытыми. Дальнейшая разработка этой проблемы позволит расширить показания к проведению симультанных и расширенных операций в гинекологии, оптимизировать технику их выполнения и ведение послеоперационного периода, повысить качество жизни пациенток. Цель исследования. Оптимизация хирургического лечения неотложных сочетанных патологий органов брюшной полости и гениталия, применением современной малоинвазивной технологией.

Материалы и методы исследования. В материалы исследования включены результаты лечения 92 больных с сочетанными хирургическими и гинекологическими патологиями, оперированные на базе кафедры хирургических болезней №1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино и отделения абдоминальной хирургии и новых технологий ГУ «Медицинского комплекса Истиклол» за период 2012 по 2019 годы. Все пациентки оперированы в неотложном порядке. При поступлении больным выполнялся весь спектр клинико-лабораторных и инструментальных исследований брюшной полости и грудной клетки.

При видеолaparоскопии использовали введение 3-4 троакаров при внутрибрюшном давлении 9-12 мм рт.ст. Методика операции заключалась в видеолaparоскопической ревизии органов брюшной полости и решения этапности проведения симультанных операций.

Статистический анализ включал вычисление долей (%) для качественных показателей.

Результаты и их обсуждение. При проведении дооперационного обследования, на УЗ-исследовании зачастую были выявлены наличие сочетанных хирургических и гинекологических патологий (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика сочетанных неотложных хирургических и гинекологических патологий (n=92)

| Нозологии | Миома матки | Тубоовариальные образования | Сальпингооофарит | Спаечный процесс малого таза | Всего |
|-------------------|-------------|-----------------------------|------------------|------------------------------|-------|
| ЖКБ. ОКХ | 3 | 12 | - | - | 15 |
| Острый аппендицит | - | 36 | 8 | 22 | 66 |
| ОСКН | - | 4 | 2 | - | 6 |
| Абдоминальный TBS | | 2 | 3 | - | 5 |
| Итого | 3 | 54 | 13 | 22 | 92 |

Наиболее часто встречаемым сочетанием хирургических и гинекологических патологий явился острый аппендицит, что составило 91,7%. Сочетание острого калькулезного холецистита с заболеваниями органов гениталия встречалось у 16,3% пациенток. Подготовка женщин с сочетанными патологиями органов гениталия требует расширения стандартов предоперационного обследования на предмет диагностики сочетанных экстрагенитальных заболеваний, нуждающихся в хирургической коррекции. Вместе с тем правильный индивидуальный подбор больных с сочетанной патологией, адекватная предоперационная подготовка женщин, индивидуализированный выбор метода и объема операции, более того с увеличением объема операции, не оказывает влияния на частоту послеоперационных осложнений, ведет к значительной экономии финансовых средств как на госпитальном, так и на амбулаторном этапе.

Показанием к лапароскопическим симультанным вмешательствам вставили на основании степени операционно-анестезиологического риска по ASA (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных по степени операционно-анестезиологического риска по ASA

| Степень операционно-анестезиологического риска по ASA | Количество больных | |
|---|--------------------|------|
| | Абс. | % |
| I | 68 | 73,9 |
| II | 15 | 16,3 |
| III | 9 | 9,8 |
| Всего | 92 | 100 |

В основном оперированные женщины относились к I и II степени операционно-анестезиологического риска. Среди обследованных женщин 54 (58,7%) имели сопутствующие соматические заболевания.

Группа авторов [1,3] утверждают, что длительный карбоксиперитонеум во время симультанной лапароскопической операций при хирургических и гинекологических патологиях, не оказывает существенного влияния на показатели гемодинамики в послеоперационном периоде, что расширяет возможности проведения указанных симультанных вмешательств.

В 3 (3,3%) случаях острого калькулезного холецистита, у женщин выявлена миома матки, которые с анамнеза имели осложненные формы, как неоднократное маточное кровотечение. После проведения комплекса диагностических исследований и предоперационной подготовки вставлена показание к симультанной лапароскопической холецистэктомии и ампутации матки. Вмешательства произведены с применением 4 троакарных портов.

У одной женщины при лапароскопии обнаружено массивный спаечный процесс малого таза (с анамнеза большая ранее перенесла тубэктомию справа). В связи с чем была произведено ЛХЭ + адгезиолизис + ампутация матки.

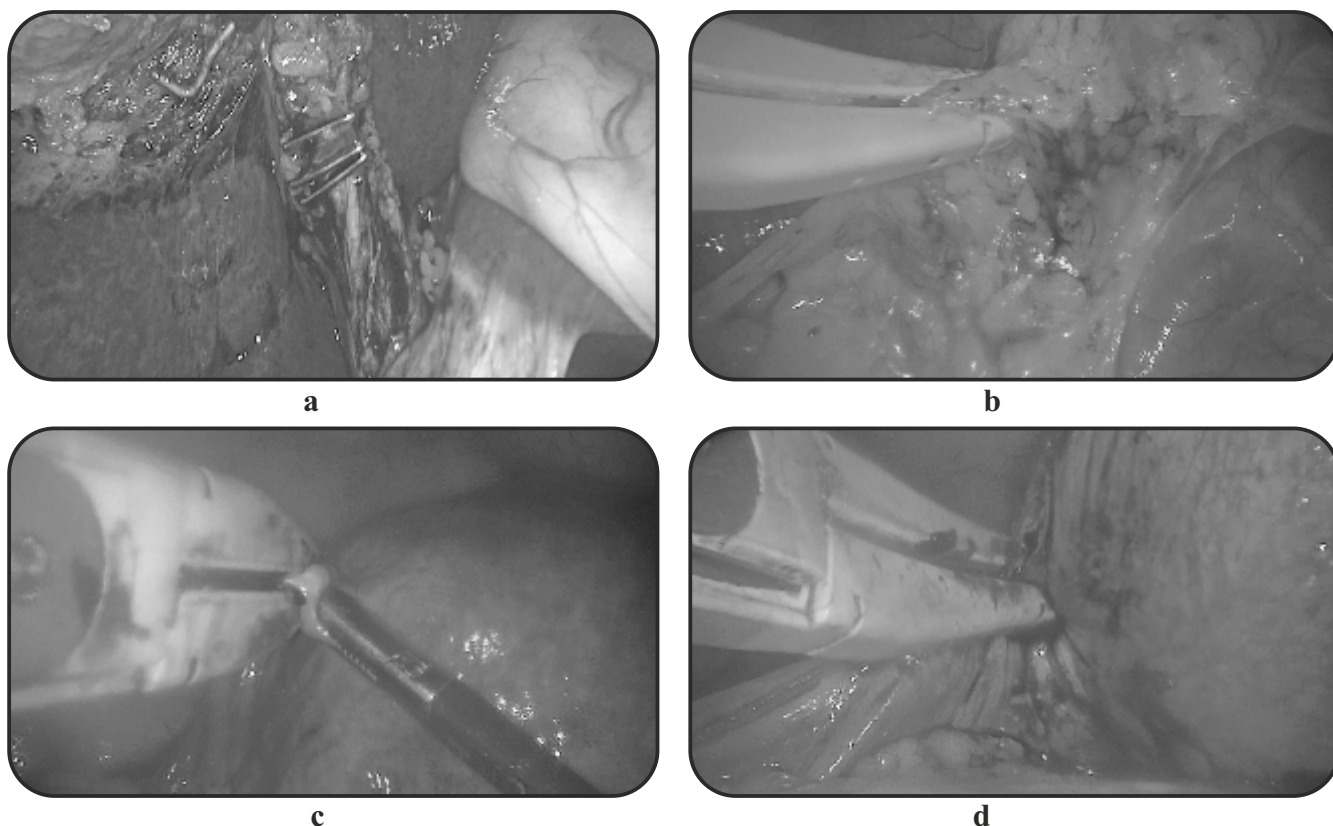


Рис. 1. Этапы симультанной ЛХЭ (а), адгезиолизиса малого таза (b) и лапароскопической ампутации матки с применением технологии «LigaSure» (c, d)

Диссекция и гемостаз при симультанных вмешательствах проведено технологией «LigaSure», что отличается минимальным изменением близлежащих тканей. Вместе с тем при работе технологии «LigaSure» не происходит образование дыма, что, следовательно, сокращает время симультанных операций. К дополнительным преимуществам можно отнести, случаи, когда процесс диссекции или гемостаза проводится в непосредственной близости от камеры, за счёт образования мелкодисперсной взвеси, при биполярной электрокоагуляции условия обзора области воздействия периодически ухудшается. Последнее практически не встречается при применении технологии «LigaSure». Как выше упомянуто, основную часть (71,8%) женщин составили сочетание острого аппендицита и спаечного процесса малого таза, т.е. наличие аднексальных спаек, что в частности являлись причинами вторичного бесплодия, у женщин детородного возраста.

Для оценки степени аднексальных спаек у данного контингента женщин, выявленных в ходе выполнения видеолaparоскопии, применялась классификация г-AFS (1985), представленная в таблице 3.

Таблица 3

Степень аднексальных спаек, сочетающиеся с острым аппендицитом (n=66)

| Органы гениталия | | Вид спайки | <1/3 прикрыто | 1/3 – 2/3 прикрыто | > 2/3 прикрыто |
|------------------|--------|------------|------------------|-----------------------|-------------------|
| Маточные трубы | правая | пленчатые | 1 | 2 | 4 |
| | | плотные | 4 | 8 | 16 |
| | левая | пленчатые | 1 | 2 | 4 |
| | | плотные | 4 | 8 | 16 |
| Яичники | правый | пленчатые | 1 | 2 | 4 |
| | | плотные | 4 | 8 | 16 |
| | левый | пленчатые | 1 | 2 | 4 |
| | | плотные | 4 | 8 | 16 |

Примечание: полное закрытие спайками фимбриального конца маточной трубы соответствует 16 баллам.

Согласно степени спаечного процесса малого таза, у 29 (43,9%) женщин установлено спаечный процесс I степени, у 30 (45,4%) - II, у 5 (7,6%) – III, и у 2 (3,1%) – IV степени спаечного процесса.

Во всех случаях было выполнено лапароскопический адгезиолизис с восстановлением нормальной анатомии внутренних половых органов.

В 38 (57,6%) случаях из 66, по показаниям проведено гистероскопия и хромоскопия. При этом типичная эндоскопическая картина хронического эндометрита установлено у 16 (42,1%) женщин указанной группы. Зачастую определялась бледно-розовая, неравномерной толщины и окраски слизистая оболочка, а участки истончения эндометрия - с выраженным сосудистым рисунком. Соскоб был умеренным или скудным. В 31 (81,6%) наблюдениях были выявлены синехии, в виде нежных белесых волокон, идущих от одной стенки матки к другой. Преобладающей локализацией синехий (n=29) была область устья маточных труб.

При констатации вышеуказанных патологий гистероскопическими ножницами и щипцами производилось механическое разрушение синехий, с контрастированием маточных труб. В случае проходимости маточной трубы контраст полностью поступал в ее устье, создавая так называемый эффект «воронки», слегка окрашивая данную зону матки.

Диагноз эндометрит во всех случаях выставлялся только при обнаружении микробиологической обсемененности материала, взятого из полости матки. При проведении бактериологического исследования содержимого полости матки в 94,7% (n=36) случаев были получены положительные результаты. Уровень обсемененности материала в основном составлял 10³-10⁴. При этом, как правило, имела место колонизация эндометрия аэробной микрофлорой, грибы рода *Candida*, хламидийная инфекция, уреаплазма и микст инфекция с участием 2-х и более микроорганизмов.

Осложнения после неотложных симультанных лапароскопических вмешательств отмечены у 8 (8,7%) женщин. Непродолжительное (в течение первых суток) выделение сукровичного отделяемого по контрольному дренажу отмечалось у 4 (4,3%) женщин, проведенные лапароскопический адгезиолизис с III и IV степени спаечного процесса малого таза, что были остановлены консервативными мероприятиями, не потребовавших повторных вмешательств. В 3 (3,4%) наблюдениях отмечено нагноение троакарных ран, и в 1 (1,1%) – выделение серомы из троакарной раны. Случаев конверсии не было. Послеоперационный койко-день составило 4,8±1,2.

Примечание: полное закрытие спайками фимбриального конца маточной трубы соответствует 16 баллам.

Согласно степени спаечного процесса малого таза, у 29 (43,9%) женщин установлено спаечный процесс I степени, у 30 (45,4%) - II, у 5 (7,6%) - III, и у 2 (3,1%) - IV степени спаечного процесса.

Во всех случаях было выполнено лапароскопический адгезиолизис с восстановлением нормальной анатомии внутренних половых органов.

В 38 (57,6%) случаях из 66, по показаниям проведено гистероскопия и хромокопия. При этом типичная эндоскопическая картина хронического эндометрита установлено у 16 (42,1%) женщин указанной группы. Зачастую определялась бледно-розовая, неравномерной толщины и окраски слизистая оболочка, а участки истончения эндометрия - с выраженным сосудистым рисунком. Соскоб был умеренным или скудным. В 31 (81,6%) наблюдениях были выявлены синехии, в виде нежных белесых волокон, идущих от одной стенки матки к другой. Преобладающей локализацией синехий (n=29) была область устья маточных труб.

При констатации вышеуказанных патологий гистероскопическими ножницами и щипцами производилось механическое разрушение синехий, с контрастированием маточных труб. В случае проходимости маточной трубы контраст полностью поступал в ее устье, создавая так называемый эффект «воронки», слегка окрашивая данную зону матки.

Диагноз эндометрит во всех случаях выставлялся только при обнаружении микробиологической обсемененности материала, взятого из полости матки. При проведении бактериологического исследования содержимого полости матки в 94,7% (n=36) случаев были получены положительные результаты. Уровень обсемененности материала в основном составлял 10³-10⁴. При этом, как правило, имела место колонизация эндометрия аэробной микрофлорой, грибы рода *Candida*, хламидийная инфекция, уреоплазма и микст инфекция с участием 2-х и более микроорганизмов.

Осложнения после неотложных симультанных лапароскопических вмешательств отмечены у 8 (8,7%) женщин. Непродолжительное (в течение первых суток) выделение сукровичного отделяемого по контрольному дренажу отмечалось у 4 (4,3%) женщин, проведенные лапароскопический адгезиолизис с III и IV степени спаечного процесса малого таза, что были остановлены консервативными мероприятиями, не потребовавших повторных вмешательств. В 3 (3,4%) наблюдениях отмечено нагноение троакарных ран, и в 1 (1,1%) - выделение серомы из троакарной раны. Случаев конверсии не было. Послеоперационный койко-день составило 4,8±1,2.

Заключение. Применение видеолапароскопии у женщин с сочетанными хирургическими и гинекологическими патологиями, при правильном индивидуальном подборе, позволяет значительно снизить травматичность хирургического вмешательства, что позволяет расширить объем оперативного пособия до 2-3 симультанных операций, не влияя на частоту послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Байгазаков А.Т. Перспективы применения эндохирургических технологий в лечении сочетанных хирургический гинекологических заболеваний // Вестник КРСУ. 2015. Т.15, №7. С.21-23.
2. Брехов Е.И., Савинова Е.Б., Лебедева Е.А. Опыт проведения симультанных лапароскопической холецистэктомии и гинекологических операций // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010. №12. С. 23-26.
3. Галимов О.В., Зиганшин Д.М., Туйсин С.Р. Лечение больных с сочетанной патологией органов малого таза с применением лапароскопических технологий // Эндоскопическая хирургия. 2012. №3. С.25-28.
4. Q.H. Yi et all. Evaluation of the clinical value of simultaneous hysterectomy and bilateral salpingectomy in perimenopausal women // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2012. Vol. 47, №2. P.110-114.
5. Hart S., Ross S., Rosemurgy A. Laparoendoscopic single-site combined cholecystectomy and hysterectomy // J. Minim. Invasive Gynecol. 2010. Vol. 17, №6. P.798-801.
6. Jocko J.A., Shenassa H., Singh S.S. The role of appendectomy in gynaecologic surgery: a canadian retrospective case series // J. Obstet. Gynecol. Can. 2013. Vol. 35, №1. P.44-48.
7. Uwaezuoke S., Udoye E., Etebu E. Endometriosis of the appendix presenting as acute appendicitis: a case report and literature review // Ethiop. J. Health Sci. 2013. Vol. 23, №1. P.69-72.

ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ И ОЖИРЕНИЕМ

ГАЛИМОВ О.В., ХАНОВ В.О., ИБРАГИМОВ Т.Р.,
МИНИГАЛИН Д.М.

Башкирский государственный медицинский университет, кафедра хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, Уфа, Россия

Ключевые слова: абдоминальная хирургия, бариатрическая хирургия, гастропликация.

Введение. Актуальность исследования. В последние годы отмечается мировая тенденция к росту интереса к проблеме ожирения со стороны врачей различных специальностей. По различным данным, около 7% взрослого населения земного шара страдают ожирением, что составляет около 250 млн человек. При этом, по данным ВОЗ, в развитых странах избыточную массу тела имеет порядка трети населения (33,3%) [6]. Стремительный рост числа больных ожирением объясняет необходимость использования мощного ресурса хирургических методов для коррекции патологических изменений сопутствующих ожирению [3,5,8]. Хирургическое лечение больных с морбидным ожирением, являясь самым эффективным способом в борьбе с ожирением, особенно на фоне метаболических нарушений, требует особого подхода, как в предоперационной подготовке, так и интра- и послеоперационном ведении, что связано с наличием неизменно выявляемой у них сопутствующей патологии жизненно важных органов и систем организма [1,4,7].

Избыточный вес и морбидное ожирение могут сочетаться с различными хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. Наиболее частыми из них являются вентральные грыжи, желчнокаменная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Эта патология требует хирургической коррекции, но проведение вмешательства на фоне морбидного ожирения довольно часто приводит к различным осложнениям в послеоперационном периоде и зачастую неудовлетворительным результатам в отдаленные сроки [1,8].

Цель исследования изучение результатов оперативного лечения различной хирургической патологии.

Материалы и методы. Наша клиника специализируется на лечении больных хирургического профиля на фоне избыточной массы тела и ожирения. За последние годы с 2013 по 2018 г.г. нами накоплен опыт лечения разнообразной хирургической патологии (холецистит, вентральные и внутренние грыжи, заболевания малого таза и т.д.) у 189 пациентов на фоне ожирения. У этих больных индекс массы тела был более 26 кг/м². Наиболее часто встречающимися при ожирении хирургическими заболеваниями органов брюшной полости и брюшной стенки явились желчнокаменная болезнь, хронический или острый холецистит, вентральные грыжи, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, причиной которой являлись грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и др.

Результаты и их обсуждение. Хирургическое лечение больных на фоне метаболических нарушений, требует особого подхода, как в предоперационной подготовке, так и интра- и послеоперационном ведении, что связано с наличием неизменно выявляемой у них сопутствующей соматической патологии жизненно важных органов и систем организма. При наличии желчнокаменной болезни в 78 случаях вмешательство выполнялось лапароскопически, 4 больным выполнены традиционные холецистэктомии. Опыт выполнения лапароскопических операций у пациентов с крайними формами ожирения показал, что удобнее в работе использовать удлиненные варианты троакаров, инструментов, оптики (специальные наборы для бариатрических операций).

Пациенты с морбидным ожирением относятся к наиболее сложной категории в лечении вентральных грыж, при этом многие авторы отмечают значительную частоту рецидивов. Основным этиопатогенетическим фактором в предупреждении возникновения рецидива вентральных грыж у пациентов с морбидным ожирением является снижение массы тела, что достигается выполнением бариатрических операций. К дискуссионным моментам проблемы относятся показания к сочетанным вмешательствам. Многие авторы предпочитают отдельно выполнять бариатрические вмешательства и манипуляции на брюшной стенке вследствие угрозы послеоперационных осложнений. Минимизация этапов оперативного вмешательства позволяет расширить показания к сочетанным вмешательствам.

Нами предложен оригинальный способ лапароскопической гастропликации, что позволяет снизить послеоперационные риски и расширять объемы сочетанных вмешательств (в частности выполнять одномоментную абдоминопластику) у больных с морбидным ожирением.

Talebrouq A. опубликовал 12-летний опыт применения им лапароскопической гастропликации в больницах Лалех и Сина (Тегеран, Иран) более чем у 800 пациентов. Гастропликация была выбрана для мотивированных пациентов с непрерывным соблюдением диеты и физической нагрузки после операции.

Пациентам нужен потенциальный триггер для похудения, как бариатрические операции, которые эффективны для сохранения рациона питания в течение нескольких лет. Суть методики заключается в уменьшении объема желудка за счет инвагинации в его просвет части желудочной стенки (создания складки за счет гофрирующих серозно-мышечных швов) вдоль всего желудка. При этом объем желудка значительно уменьшается, и пациент начинает испытывать чувство насыщения при приеме пищи значительно быстрее. На основании своего опыта автор заключает, что лапароскопическая гастропликация так же эффективна, как и другие рестриктивные методы по снижению веса. Ее преимущества: намного дешевле, меньше осложнений (0,6%), только 31% случаев с повторным набором веса за последние 12 лет, простой план восстановления. В случае необходимости метод обратимый и так же не исключает использование дополнительных методов мальабсорбции (двухэтапная операция) в случае недостаточной потери веса [9].

Хирургические методы коррекции морбидного ожирения в клинике хирургических болезней и новых технологий Башкирского государственного медицинского университета проводится с 2004 года. За этот период разнообразные инвазивные бариатрические процедуры выполнены 147 пациентам у которых ИМТ превышал 35 кг/м². В последние годы предпочтение отдавалось продольной резекции желудка в лапароскопическом варианте.

Альтернативой рукавной резекции желудка, направленной на уменьшение объема желудка является гастропликация. Нами предложен новый способ лапароскопической гастропликации в хирургическом лечении больных с морбидным ожирением (Патент на изобретение РФ № 2654572). Технический результат достигается тем, что желудок после мобилизации его по большой кривизне с помощью специального инструмента – кишечного зажима сворачивают в трубочку на калибровочном желудочном зонде до объема 50 мл и фиксируют на рассасывающейся нитю.

Лапароскопически операция выполняется следующим образом, в желудок устанавливают желудочный зонд диаметром 32 Fr., выполняют мобилизацию желудка вдоль большой кривизны до области пищеводно-желудочного перехода. С помощью специальных лапароскопических инструментов хирург захватывает большую кривизну зажимом, и, сворачивает стенку желудка в трубочку в виде «рулета». После этого осуществляется фиксация непрерывным швом сформированной желудочной трубки на калибровочном желудочном зонде, при этом объем просвета сформированного желудка составляет около 50 мл. Размеры сформированного желудочка определяются калибровочным устройством (Патент на полезную модель РФ № 160117).

После наложения серозно-мышечных швов на желудок не рассасывающимся шовным материалом зонд удаляется и выполняется контрольное эндоскопическое исследование. Инструменты извлекают, лапароскопические раны ушивают.

Результаты. Способ применен в клинической практике у 16 больных с морбидным ожирением. В рассматриваемой группе было 6 мужчин и 10 женщин в возрасте 41±2,4 года. Основным показанием к операции был ИМТ >35 кг/м². Очень важным считаем подбор больных для данной процедуры – пациенты должны быть с выраженной мотивацией, готовые к непрерывному соблюдению диеты и физическим нагрузкам в сроки наблюдения после операции.

Данное вмешательство симультанным этапом выполнено 5 пациентам, при проведении грыжесечения с липодермэктомией (2) и холецистэктомии (3). Во всех случаях не отмечено каких-либо интраоперационных осложнений, послеоперационное течение гладкое. Длительность операции составила 60 - 80 мин. В большинстве случаев -13 (81,25%) достигнуто стойкое снижение массы тела. Следует отметить, что у 3 (18,7%) пациентов не удалось добиться стойкого результата. После снижения массы тела на протяжении 3 мес была отмечена отрицательная динамика, пациенты снова начали набирать массу тела.

В послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось. При выполнении лапароскопических вмешательств раневых осложнений не было. Нагноение раны наблюдалось у 1 пациентки оперированной традиционным методом по поводу острого холецистита.

Выводы. Таким образом, наличие избыточной массы тела и ожирения отрицательно сказывается на результатах хирургического лечения патологии органов брюшной полости, наиболее часто сочетающихся с ожирением. Тщательная предоперационная подготовка, проведение профилактики угрожающих жизни осложнений в интра- и послеоперационном периоде, проведение профилактики тромбоземболических осложнений путем введения низкомолекулярных гепаринов, применение по показаниям сочетанных вмешательств, направленных на снижение массы тела дает возможность снизить количество осложнений, рецидивов и удовлетворяет эстетические потребности пациентов, повышает эффективность отдаленных результатов. Немаловажным фактором, предотвращающим развитие гнойно-воспалительных осложнений со стороны раны, является применение эндовидеотехнологий. Предложенная методика лапароскопической гастропликации при лечении больных морбидным ожирением проста, экономически эффективна, способствуют уменьшению числа осложнений, улучшению результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Анищенко В.В., Семёнов С.А., Хальзов А.В. Выбор метода операции при ожирении. //Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2012; 7 (1): 130–131. [Anishchenko V.V., Semenov S.A., Halzov A.V. Choice of the method of obesity surgery. //Almanah Instituta hirurgii A.V. Vishnevskogo. 2012; 7 (1): 130-131.]
2. Галимов О.В., Ханов В.О., Габдулсабирова З.Р. Результаты хирургических операций и качества жизни пациентов после различных вариантов бариатрических вмешательств // Креативная хирургия и онкология 2011;1; 39-44. [Galimov O.V., Khanov V.O, Gabdulsabirova Z.R. Results of surgery treatment and quality of life of patients after various bariatric interventions // Kreativnaya hirurgiya i oncologiya 2011;1; 39-44.]
3. Феденко В.В., Евдошенко В.В., Курганов И.А., Емельянов С.И., Матвеев Н.Л., Богданов Д.Ю., Мазикина Л.Н. Сравнительный анализ эффективности лапароскопической рукавной резекции желудка и лапароскопического желудочного шунтирования у больных с сахарным диабетом 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе. // Эндоскопическая хирургия. 2016; 2; 21-31. [Fedenko V.V., Evdoshenko V.V., Kurganov I.A., Emelianov S.I., Matveev N.L., Bogdanov Y.D., Mashkina L.N. Comparative analysis of the effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass in patients with diabetes mellitus 2nd type and impaired glucose tolerance. //Endoscopicheskaya hirurgiya. 2016; 2; 21-31.]
4. Яшков Ю.И., Луцевич О.Э., Бордан Н.С., Ивлева О.В. Эффективность лапароскопической продольной резекции желудка у больных ожирением // Ожирение и метаболизм. 2015; 12(1); 20-28. [Yashkov Y.I., Lutsevich O.E., Borden N.S., Ivlev O.V. Effectiveness of laparoscopic longitudinal gastric resection in obese patients // Ozhirenie i metabolism 2015; 12(1); 20-28.]
5. Brethauer SA, Harris JL, Kroh M, Schauer PR: Laparoscopic gastric plication for treatment of severe obesity. //Surg Obes Relat Dis 2011, 7:15–22.
6. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, Yashkov Y, Frühbeck G. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. //International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders—European Chapter (IFSO-EC) and European Association for the Study of Obesity (EASO Obes Surg. 2014 Jan;24(1):42-55. doi: 10.1007/s11695-013-1079-8.
7. Pujol Gebelli J, Garcia Ruiz de Gordejuela A, Casajoana Badia A, Secanella Medayo L, Vicens Morton A, Masdevall Noguera C. Laparoscopic Gastric Plication: a new surgery for the treatment of morbid obesity. //Cir Esp. 2011; 89(6); 356–361.
8. Ramos A, Galvao Neto M, Galvao M, Evangelista LF, Campos JM, Ferraz A: Laparoscopic greater curvature plication: initial results of an alternative restrictive bariatric procedure. //Obes Surg. 2010; 20; 913–918.
9. Talebpour A. et al. Twelve year experience of laparoscopic gastric plication in morbid obesity: development of the technique and patient outcomes. //Annals of Surgical Innovation and Research. 2012;6;7.

АБДОМИНАЛЬНЫЙ КОМПАРТМЕНТ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

МАНИЖАШВИЛИ З.И., ЛОМИДЗЕ Н.Б., АХАЛАДЗЕ Г.Г., ЦЕРЕТЕЛИ И.Ю.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент хирургии №1.
Первая университетская клиника ТГМУ; Н. Кетишидзе центральная клиника, Тбилиси, Грузия.
(E-mail: n_lomidze@mail.ru)

Abdominal Compartment Syndrome in Acute Pancreatitis.

Z. Manijashvili, N. Lomidze, G. Akhaladze, I. Tsereteli.

The long-term history of studying of a problem of acute pancreatitis in its different aspects, is fight against a pancreatic necrosis and a pancreatic infection. Technology progress in improvement of diagnostic methods and treatment of a pancreatic necrosis and its complications, changed a situation, but treatment of such patients remains the most difficult task for the doctors dealing with pancreatitis issues. The main factor of risk at a pancreatic necrosis are: gland necrosis volume, the severity of enzymatic endo intoxication, degree of intraabdominal hypertension, a translocation of microbes from intestines in the blood circulation and an abdominal cavity. The Abdominal Compartment Syndrome (ACS), at a pancreatic necrosis is connected with presence of multiorgan insufficiency, caused by intraabdominal hypertension. Definition of indications of a fasciotomy in the complex treatment of the abdominal compartment for pancreatic necrosis was our research objective. Management of intraabdominal hypertension and ACS consists of a maintenance therapy and if necessary, an abdominal decompression which is considered one of treatment methods. The difficulty of a decompression of an abdominal cavity at ACS which arose on the background of a pancreatic necrosis is that laparotomy in the first phase of its treatment is extremely undesirable and even harmful manipulation which is related to infecting necrotic zones that considerably aggravates the prognosis. These requirements are met by a fasciotomy i.e. broad section of an aponeurosis on the white line of a stomach. The volume of an abdominal cavity at this manipulation increases at the expense of a diastasis of rectus muscle and stretching of skin and peritoneum, while the abdominal cavity hermetism is maintained. We have performed subcutaneous fasciotomy in 6 patients for ACS treatment. The fasciotomy is a targeted mini invasive method for the complex treatment of pancreatic necrosis. Performing fasciotomy and use of a modern complex of an intensive care will allow to achieve improvement of results in the treatment of patients with pancreatic necrosis, without performance of traumatic laparotomy and a laparostomy.

Keywords: Intra-abdominal Hypertension (IAH), Abdominal Compartment Syndrome (ACS), Intra-abdominal Pressure (IAP), Acute Pancreatitis.

Абдоминальный компартмент синдром у больных острым панкреатитом Манижашвили З.И., Ломидзе Н.Б., Ахаладзе Г.Г., Церетели И.Ю.

Многолетняя история изучения проблемы острого панкреатита в разных ее аспектах в значительной степени, это борьба с панкреонекрозом и панкреатогенной инфекцией. Технологический прогресс в совершенствовании методов диагностики и лечения панкреонекроза и его осложнений, изменили ситуацию, но и сейчас лечение таких пациентов остается наиболее сложной и трудоемкой задачей для врачей, занимающихся вопросами панкреатита. Главным фактором риска при панкреонекрозе являются: объем некроза железы, тяжесть ферментативного эндотоксикоза, степень внутрибрюшной гипертензии, транслокация микробов из кишечника в системный кровоток и брюшную полость. Абдоминальный компартмент синдром (АКС), при панкреонекрозе связан с присутствием полиорганной недостаточности, вызванный внутрибрюшной гипертензией.

Целью исследования было определение показаний фасциотомии в лечении панкреонекроза, осложненным абдоминальным компартмент синдромом.

Управление внутрибрюшной гипертензией и АКС состоит из поддерживающей терапии и при необходимости, абдоминальной декомпрессии, которая считается одним из методов лечения. Сложность декомпрессии брюшной полости при АКС, возникшем на фоне панкреонекроза, заключается в том, что лапаротомия в первой фазе его течения является крайне нежелательной и даже вредной манипуляцией в связи с практически неизбежным инфицированием еще не подвергшихся секвестрации наркотизированных зон, что значительно усугубляет прогноз. Эти требования удовлетворяет фасциотомия т.е. широкое рассечение апоневроза по белой линии живота. Объем брюшной полости при этой манипуляции увеличивается за счет расхождения прямых мышц живота и растяжения кожи

и брюшины, герметичность брюшной полости сохраняется. В нашей клинической практике мы применили у 6 больных способ подкожной фасциотомии для лечения АКС при панкреонекрозе. Фасциотомии это целенаправленный, миниинвазивный метод в комплексном лечении панкреонекроза. Вовремя сделанная фасциотомия и использование современного комплекса интенсивной терапии позволят добиться улучшения результатов в лечении больных панкреонекрозом, без выполнения, травматичной лапаротомии и лапаростомии.

Многолетняя история изучения проблемы острого панкреатита в разных ее аспектах в значительной степени, это борьба с панкреонекрозом и панкреатогенной инфекцией.

Несмотря на успехи многокомпонентных методов лечения панкреатита летальность колеблется от 3% у пациентов отечным панкреатитом до 17% с некрозом панкреаса, а при панкреатогенном сепсисе и полиорганной дисфункции достигает до 70-80% [2,20].

Основным фактором риска при панкреонекрозе являются: объем некроза железы, степень внутрибрюшной гипертензии, тяжесть ферментативного эндотоксикоза, транслокация микробов из кишечника при синдроме кишечной недостаточности в портальную венозную систему и лимфатическое русло, возраст, иммунный статус [1,3,31,34].

В показателях летальности отмечается определенная закономерность: смерть наступает либо рано, в течение первых дней от начала заболевания на фоне прогрессирующего циркуляторно-токсического шока и развития полиорганной недостаточности, либо довольно поздно, после 3-4 недель заболевания на фоне развития гнойно-септических осложнений [1,3]. Тяжесть состояния пациентов и летальность при остром панкреатите связаны с присутствием полиорганной недостаточности (ПОН) [3].

В настоящее время одним из механизмов развития синдрома полиорганной недостаточности у больных острым панкреатитом считают внутрибрюшную гипертензию (ВБГ). Внутрибрюшная гипертензия и абдоминальный компартмент синдром (АКС), являются различными клиническими единицами и не должны использоваться взаимозаменяемо. ВБГ рассматривают отдельно от АКС, потому что ВБГ не всегда приводит к развитию АКС. АКС, это дисфункция органов, вызванная внутрибрюшной гипертензией. Панкреонекроз относят к одной из ведущих причин абдоминального компартмент синдрома.

Управление ВБГ и АКС состоит из поддерживающей терапии и при необходимости, абдоминальной декомпрессии которая считается одним из методов лечения [16]. Различные методы декомпрессии включают в себя: чрескожную декомпрессию брюшной полости, декомпрессию методом открытого живота, а также фасциотомию которая является эффективной и менее инвазивной техникой для лечения пациентов с АКС.

Цель исследования - определить показаний фасциотомии в лечении панкреонекроза, осложненным абдоминальным компартмент синдромом.

Материал и методы. 1) Внутрибрюшное давление (ВБД) - Intra-abdominal pressure (IAP) – это установленное давление в брюшной полости [21]. 2) Внутрибрюшная гипертензия (ВБГ) - Intra-abdominal hypertension (IAH) определяется как постоянное или периодическое (но не кратковременное) регистрируемое патологическое повышение внутрибрюшного давления (ВБД) ≥ 12 мм рт. ст. [21], что сопровождается начальными явлениями физиологических нарушений в организме [35]. 3) Абдоминальный компартмент синдром (АКС) - Abdominal Compartment Syndrome (ACS), это дисфункция органов, вызванная внутрибрюшной гипертензией. Абдоминальный компартмент синдром, это стойкое повышение внутрибрюшного давления более 20 мм рт.ст., которое связано с возникшей органной недостаточностью/дисфункцией [21,35]. 4) Внутрибрюшное давление (ВБД) - intra-abdominal pressure (IAP) может быть оценено следующим образом [21]: степень I = ВБД от 12 до 15 мм рт.ст.; степень II = ВБД от 16 до 20 мм рт.ст.; степень III = ВБД от 21 до 25 мм рт.ст.; степень IV = ВБД > 25 мм рт.ст. 5) Внутрибрюшное давление (ВБД) - должно выражаться в мм.рт.ст. (1 см.вод.ст.=0,735 мм.рт.ст.) 6) Внутрибрюшное давление (ВБД) измеряется у пациента в горизонтальном положении, лежа на спине, в конце выдоха, при отсутствии мышечного напряжения передней брюшной стенки, датчик должен быть обнулен на уровне средней аксилярной линии. 7) Для большинства критических больных ВБД считается нормой от 5 до 7 мм рт.ст. [30].

При измерении внутрипузырного давления не последнюю роль играют объем, скорость введения физиологического раствора и его температура. Быстрое введение холодного раствора может привести к рефлекторному сокращению мочевого пузыря и завышению уровня внутрипузырного, а следовательно и внутрибрюшного давления. Объем вводимой жидкости в настоящий момент считается равным 20–25мл теплого, стерильного физиологического раствора. У пациентов при измерении внутрибрюшного давления необходимо адекватное обезболивание, которое за счет расслабления мышц передней брюшной стенки позволяет получить наиболее точные значения [5].

Противопоказанием к применению измерения внутрипузырного давления является повреждение мочевого пузыря или сдавление его гематомой или опухолью. В такой ситуации ВБД оценивают, измеряя внутрижелудочное давление. В желудок вводят зонд и измеряют высоту столба жидкости в прозрачной трубке, подсоединенной к зонду. За нулевую отметку принимают уровень передней подмышечной линии [25]. Реже для контроля ВБД используют измерение давления в нижней полой вене [18].

В наших клиниках на лечении находились согласно классификации Атланты-2012 [4] с диагнозом острого панкреатита 74 больных. По степени тяжести подразделяли: легкий острый панкреатит-mild acute pancreatitis 29 больных, умеренно тяжелый острый панкреатит- moderately severe acute pancreatitis 29 больных и тяжелый острый панкреатит- severe acute pancreatitis 16 больных.

Почти все пациенты с панкреонекрозом имели напряженно вздутый живот. При физикальном обследовании живота было выявлено значительно повышенное внутрибрюшное давление >13-15 мм.рт.ст. у 45 больных.

Пациенты с умеренно тяжелым (n=29) и тяжелым (т=16) панкреатитом подвергаются повышенному риску ВБГ и АКС брюшной полости из-за агрессивной реанимации жидкостей, отека тканей, перипанкреатита, асцита и в отделении интенсивной терапии должны подвергаться мониторингу на предмет потенциального АКС с последовательными измерениями внутрибрюшного давления [12,27]. При этом следует отметить, что давление в брюшной полости необходимо оценивать только в совокупности с клинико-лабораторными показателями.

Управление абдоминального компартмент синдрома: назогастральный и ректальный зонд, простое временное средство для снижения внутрибрюшного давления у пациентов с растяжением кишечника. Однако только растяжение кишечника не является вероятной причиной АКС. Гемоперитонеум, асцит, внутрибрюшной абсцесс и забрюшинная гематома занимают пространство и могут повышать ВБД. Податливость брюшной стенки может быть улучшена с помощью адекватного контроля боли и седации. Гемодинамическая поддержка для пациентов с внутрибрюшной гипертензией, ограничение количества жидкости может снизить риск развития АКС. Некоторые клиницисты в этих условиях предпочитают использовать коллоиды, однако имеются данные о том, что кристаллоидная реанимация большого объема при шоке может привести к АКС [9]. Диуретическая терапия не играет роли в реанимации пациентов с АКС, даже несмотря на то, что давление в центральном венозном и легочном капилляре обычно повышено [24]. Следует обратить внимание на позиционирование пациента. Пациент должен находиться в положении лежа на спине, так как подъем головки кровати >20°, что обычно используется для снижения риска пневмонии, увеличивает внутрибрюшное давление, а также влияет на измерение ВБД [18].

Абдоминальная декомпрессия - податливость брюшной стенки изначально сводит к минимуму степень, в которой увеличивающийся объем живота может повысить внутрибрюшное давление. Но когда достигается критический объем живота, эластичность брюшной стенки резко снижается. Дальнейшее увеличение объема живота выше этого критического уровня приводит к быстрому повышению ВБД и АКС [33].

Впервые в нашей клинической практике мы применили у 6 больных способ подкожной фасциотомии для лечения АКС при панкреонекрозе, у 4 больных благоприятным результатом. По поводу прогрессирующего тяжелого панкреонекроза, у 2 больных после фасциотомии пришлось продолжить дренирование брюшной полости методом открытого живота.

Методика фасциотомии: под эндотрахеальным наркозом по средней линии живота производим три поперечных разреза длиной 4 см. Ниже мечевидного отростка на 10см., выше и ниже пупка на 5см., до апоневроза белой линии живота. Острым путем производим подкожную туннелизацию подкожно-жировой клетчатки из всех разрезов сверху и книзу. Затем, приподнимая крючками, края кожи и подкожной клетчатки скальпелем и ножницами рассекаем апоневроз на всем протяжении, строго придерживаясь при этом хода белой линии, достигая сверху мечевидного отростка, внизу лонного сочленения. Особое внимание уделяем сохранению целостности брюшины. После фасциотмии получаем диастаз шириной 10-12см. Убедившись в отсутствии кровотечения, разрезы кожи ушиваем отдельными швами, накладываем стерильную повязку. После фасциотомии внутрибрюшное давление у всех больных снижалось от 10 до 12 мм.рт.ст. После улучшения клинико-лабораторных данных у одного больного ушили апоневроз белой линии живота с целью профилактики образования вентральной грыжи. После реабилитации 2 пациентам произвели пластику вентральной грыжи. Мы отдаем предпочтение поперечным разрезам на коже передней стенки живота по сравнению с вертикальными разрезами по средней линии живота, так как туннелизацию проводить легче и напряжение на кожные швы меньше.

Результаты и их обсуждение: При панкреонекрозе-necrotizing acute pancreatitis наибольшее влияние на уровень ВБД оказывает массивная секвестрация жидкости в забрюшинную клетчатку, что значительно уменьшает объем брюшной полости, вследствие чего давление в ней возрастает, парез кишечника и асцит в этом случае играют значительно меньшую роль [15,34].

Пациенты с внутрибрюшным давлением ниже 10 мм рт. ст. обычно не имеют АКС, в то время как пациенты с ВБД выше 25 мм рт.ст. имеют АКС[32]. Пациенты с ВБД от 10 до 25 мм рт.ст. могут иметь или не иметь АКС, в зависимости от индивидуальных переменных изменений [8,22]. Нормальный диапазон, описанный выше, не применим для всех пациентов. Пациенты с увеличенным объемом живота, который развивался медленно, могут иметь более высокое исходное внутрибрюшное давление. Например, патологически страдающие ожирением и беременные женщины могут иметь хронически повышенное внутрибрюшное давление (до 10-15 мм рдст.) без неблагоприятных последствий [21].

АКС обычно возникает у пациентов, которые находятся в критическом состоянии ввиду широкого спектра медицинских и хирургических состояний [22]:

- Забрюшинные патологии, такие как панкреатит, разрыв аневризмы брюшной аорты, перелом таза с кровотечением [17].
- Состояния которые требуют обширной реанимации жидкостями (панкреатит, сепсис), которые могут вызвать отек тканей [28].
- Заболевания брюшной полости, массивный асцит, операции на брюшной полости или внутрибрюшинное кровотечение [25].
- Пациенты перенесшие операции, которым делают реанимацию в больших объемах переливанием особенно кристаллоидов.
- Внутрибрюшная гипертензия может нарушать функцию почти каждой системы органов, вызывая тем самым абдоминальный компартмент синдром.
- ВБГ снижает сердечный выброс, нарушая сердечную функцию и уменьшая венозный возврат. ВБГ смещает диафрагму высоко вверх, что приводит к сдавливанию сердца [10].
- Результатом ВБГ является прогрессирующее снижение клубочковой перфузии и выделения мочи. Олигурия обычно развивается при внутрибрюшном давлении приблизительно 15 мм рт.ст., в то время как анурия обычно развивается при внутрибрюшном давлении приблизительно 30 мм рт.ст.[6].
- Возвышение диафрагмы, вызывает внешнее сжатие легких. Компрессия легких приводит к ателектазу, отеку, снижению диффузии кислорода. Легочная инфекция чаще встречается у пациентов с ВБГ [26].
- Перфузия слизистой оболочки кишечника снижается при внутрибрюшном давлении приблизительно 20 мм рт.ст., [29]. ВБГ также сжимает тонкостенные брыжеечные вены, что ухудшает венозный отток из кишечника и вызывает отек кишечника. Кишечный отек еще больше повышает внутрибрюшное давление, иницируя порочный круг [28].

Изменениям, в первую очередь, подвергается пищеварительный тракт, при этом отёк слизистой кишечника и ацидоз развиваются раньше клинически выявляемых признаков АКС. При этом заметно снижается лимфатическое всасывание перитонеальной жидкости. Прогрессирующее падение сердечной деятельности и функции почек, а также интенсивная инфузионная терапия усугубляют секвестрацию жидкости в так называемое «третье пространство», отек кишечника ещё в большей степени повышает интраабдоминальную гипертензию и замыкает «порочный круг» [18]. Потеря ишемизированной слизистой кишки барьерной функции усугубляет явление транслокации бактерий, приводя к их прорыву в системный кровоток, в брюшную полость и инициирует развитие и прогрессирование абдоминального септического процесса [13,14]. Установлено, что существование внутрибрюшной гипертензии более 25 мм рт.ст. более одного часа приводит к ускоренному поступлению кишечных бактерий в лимфатические пути, портальный кровоток и брюшную полость [13].

Развитие ВБГ приходится на первую - стерильную фазу заболевания, точнее на первые 3-4 сутки его течения, когда происходит быстрое накопление экссудата в парапанкреатическом, параколическом, реже в паранефральном клетчаточных пространствах. С учетом морфологической концепции развития панкреонекроза становится ясным, что более обширная деструкция поджелудочной железы и забрюшинной жировой клетчатки значительно чаще может приводить к развитию ВБГ и соответственно АКС. Поэтому желателен распознать ВБГ на ранней стадии, чтобы ее можно было лечить до перехода в АКС. Измерение давления в мочевом пузыре является стандартным методом у пациентов с острым панкреатитом, который прост, минимально инвазивен и точен.

Существует общее согласие, что хирургическая декомпрессия показана для лечения АКС [18]. Хирургическая декомпрессия рекомендована для всех пациентов, у которых внутрибрюшное давление превышает 25 мм рт.ст. [7].

Сложность декомпрессии брюшной полости при АКС, возникшем на фоне панкреонекроза, заключается в том, что лапаротомия в первой фазе его течения является крайне нежелательной и даже вредной манипуляцией в связи с практически неизбежным инфицированием еще не подвергшихся секвестрации наркотизированных зон, что значительно усугубляет прогноз [11].

При выборе наиболее предпочтительного способа декомпрессии брюшной полости при АКС, возникшем у пациентов с панкреонекрозом, необходимо придерживаться следующих критериев:

• вмешательство по возможности должно быть минимально травматичным. • операция должна приводить к максимальному увеличению объема брюшной полости. • обязательно сохранение полной герметичности париетальной брюшины. Все перечисленные условия удовлетворяет фасциотомия т.е. широкое рассечение апоневроза по белой линии живота. Объем брюшной полости при этой манипуляции увеличивается за счет расхождения прямых мышц живота, и растяжения брюшины и кожи, герметичность брюшной полости сохраняется.

Вовремя сделанная фасциотомия и использование современного комплекса интенсивной терапии позволили добиться хороших результатов у находившегося в крайне тяжелом состоянии больных, без выполнения миниинвазивных вмешательств и травматичной некрэксеквестрэктомии.

Выводы:

1. Неспособность распознать внутрибрюшную гипертензию до развития АКС приводит к мультисистемной недостаточности органов и возможно к смерти. АКС может нарушить работу почти каждой системы органов.

2. Управление АКС изначально состоит из тщательного наблюдения и поддержки. Мы предлагаем декомпрессионную фасциотомию при более низком внутрибрюшном давлении (от 15 до 19 мм рт.ст.). Основываясь на убеждении, что фасциотомия выполняемая при внутрибрюшном давлении ниже 20 мм рт.ст., связана с улучшением перфузии органов, исходом для пациента, и профилактикой АКС.

3. Фасциотомия это целенаправленный, миниинвазивный метод в комплексном лечении панкреонекроза. Вовремя сделанная фасциотомия и использование современного комплекса интенсивной терапии позволят добиться улучшения результатов в лечении больных панкреонекрозом, без выполнения, травматичной лапаротомии и лапаростомии.

4. Хирургическая декомпрессия не должна задерживаться у пациентов с АКС. Мы оцениваем пациента на предмет возможной хирургической декомпрессии, когда внутрибрюшное давление составляет не более 20 мм рт.ст., и принимаем наше окончательное решение только после тщательного взвешивания потенциальных преимуществ декомпрессии по сравнению с рисками предлагаемого вмешательства для каждого отдельного пациента.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г. Панкреонекроз. *Анналы хирургической гепатологии*. 2007. №2. стр.46-52.

2. Мартов Ю. Б, Кирковский В. В, Мартов В. Ю. под ред. Ю. Б. Мартова. Острый деструктивный панкреатит. М.: Мед, лит., 2001. 79 с.

3. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2008. 264 с

4. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62:102.

5. Birkhahn B.H., Gaeta T.J. Abdominal compartment syndrome in a patient with congenital megacolon. *Pediat Emerg Care* 2000 Jun; 16(3): 176–178.

6. Bloomfield G.L., Blocher C.R., Fakhry I.F., et al. Elevated intra-abdominal pressure increases plasma renin activity and aldosterone levels. *J Trauma* 1997; 42:997.

7. Burch J.M., Moore E.E., Moore F.A., Franciose R. The abdominal compartment syndrome. *Surg. Clin North Am* 1996; 76:833.

8. Cheatham M.L., White M.W., Sagraves S.G., et al. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. *J Trauma* 2000; 49:621.

9. Cheatham M.L., Safcsak K. Percutaneous catheter decompression in the treatment of intraabdominal pressure. *Chest* 2011; 140:1428.

10. Cullen D.J, Coyle J.P, Teplick R, Long MC. Cardiovascular, pulmonary, and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients. *Crit Care Med* 1989; 17:118.

11. De Waele J.J., Kimball E., Malbrain M., et al. Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome. *Br J Surg* 2016; 103:709.

12. De Waele J.J, De Laet I, Kirkpatrick A.W., Hoste E. Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. *Am J Kidney Dis* 2011; 57:159.

13. Diebel L.N., Dulchavsky S.A., Brown W.J. Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 1997; 43:852.

14. Gargiulo N.J., Simon R.J., Leon W., Machiedo G.W. Hemorrhage exacerbates bacterial translocation at low levels of intra-abdominal pressure. *Arch. Surg.* 1998. Vol.133.P.1351-1355.

15. Gestring M. Abdominal compartment syndrome in adults. www.uptodate.com. Nov. 2018.
16. Hobson K.G, Young K.M, Ciraulo A., et al. Release of abdominal compartment syndrome improves survival in patients with burn injury. *J Trauma* 2002; 53:1129.
17. Karkos C.D., Menexes G.C., Patelis N. et al. A systematic review and meta-analysis of abdominal compartment syndrome after endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2014; 59:829.
18. Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., De Waele J. et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013; 39:1190.
19. Kopelman T., Harris C., Miller R., Arrillaga A. Abdominal compartment syndrome in patients with isolated extraperitoneal injuries. *J. Trauma. - 2000.- № 49. P.744-749.*
20. Lomidze N., Axaladze G., Manizhashvili Z., Modern Principles of Pancreonecrosis Management. XII Annual Meeting of the European Society of Surgery-ESS. P. 155-156. Erevan. Armenia. 26-28 September 2018.
21. Malbrain M.L., Cheatham M.L., Kirkpatrick A. et al. Results from the International Conference of Experts on Intra abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 2006; 32:1722.
22. Malbrain M.L, Chiumello D., Pelosi P., et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med* 2005; 33:315.
23. Manizhashvili Z., Axaladze G., Lomidze N., Kopadze G., Tsereteli I. Modern Principles of the Acutae Pancreatitis Management. *Experimental& Clinical Medicine* 2018 № 2 P 9-19.
24. Meldrum D.R., Moore F.A., Moore E.E., et al. Prospective characterization and selective management of the abdominal compartment syndrome. *Am J Surg* 1997; 174:667.
25. Morken J., West M.A. Abdominal compartment syndrome in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7:268.
26. Quintel M., Pelosi P., Caironi P., et al. An increase of abdominal pressure increases pulmonary edema in oleic acid-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:534.
27. Radenkovic D.V., Bajec D., Ivancevic N., et al. Decompressive laparotomy with temporary abdominal closure versus percutaneous puncture with placement of abdominal catheter in patients with abdominal compartment syndrome during acute pancreatitis: background and design of multicenter, randomized, controlled study. *BMC Surg* 2010; 10:22.
28. Regueira T., Bruhn A., Hasbun P., et al. Intra-abdominal hypertension: incidence and association with organ dysfunction during early septic shock. *J Crit Care* 2008; 23:461.
29. Samel S.T., Neufang T., Mueller A., et al. A new abdominal cavity chamber to study the impact of increased intra-abdominal pressure on microcirculation of gut mucosa by using video microscopy in rats. *Crit Care Med* 2002; 30:1854.
30. Sanchez N.C., Tenofsky P.L., Dort J.M., et al. What is normal intra-abdominal pressure? *Am Surg* 2001; 67:243.
31. Santvoort van H.C., Bakker O.J., Bollen T.L., et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011; 141:1254.
32. Schein M., Ivatury R. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Br J Surg* 1998; 85:1027.
33. Sugerman H.J., DeMaria E.J., Felton W.L., et al. Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudotumor cerebri. *Neurology* 1997; 49:507.
34. Swaroop S.V. Management of acute pancreatitis. www.uptodate.com. Nov. 2018.
35. Vidal M.G., Ruiz Weisser J., Gonzalez F., et al. Incidence and clinical effects of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:1823.

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РИСКОВ ОСТРОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК, СВЯЗАННОГО С РОЖИСТЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ

С.А. КЛИМУК, С.А. АЛЕКСЕЕВ

Кафедра общей хирургии, Учреждение образования Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
(E-mail: commonsurg@bsmu.by)

*Clinical and biochemical assessment of acute kidney injury risks in patients with erysipelas
S.A.Klimuk; DoM, professor S.A.Alexeev*

Summary Background: Erysipelas despite its prevalence in clinical practice and in most cases a mild course can lead to life-threatening conditions, such as acute kidney injury (AKI). Early AKI detection is important for improving treatment outcomes.

Material and methods: we analyzed the results of treatment of 100 patients diagnosed with erysipelas in the septic surgery department of 5th City Clinical Hospital of Minsk. Clinical and biochemical data of patients and the relationship between starting indicators of renal function and outcomes were evaluated, incl. AKI signs. We evaluated the dynamics of presepsin in erysipelas patients in intensive care units.

The results showed that in individuals with baseline significantly higher values of urea, creatinine and urine changes, the risks of dangerous complications of erysipelas such as AKI are higher. A tendency to more active increase and slower decrease (with clinical improvement) of the level of sepsis marker presepsin in patients with compromised renal function with erysipelas was noted.

Conclusion: the starting parameters of the kidney function and further - presepsin level assessment - are important prognostic markers; their timely and correct interpretation can positively influence the outcome of complicated erysipelas.

Keywords: erysipelas, acute kidney injury, presepsin

Ərizlər olan xəstələrdə kəskin böyrək zədəsi risklərinin klinik və biokimyəvi qiymətləndirilməsi
S.A.Klimuk; DoM, professor S.A.Alexeev

Xülasə. Ümumi məlumat: Ərizlər, klinik praktikada yayılmasına və əksər hallarda yüngül bir gediş kəskin böyrək zədəsi kimi həyati təhlükəli vəziyyətlərə səbəb ola bilər. Erkən kəskin böyrək zədəsi aşkarlanması müalicənin nəticələrini yaxşılaşdırmaq üçün vacibdir.

Material və metodlar: Minsk 5-ci Şəhər Klinik Xəstəxanasının septik cərrahiyyə şöbəsində eritrosel diaqnozu qoyulmuş 100 xəstənin müalicəsinin nəticələrini təhlil etdik. Xəstələrin klinik və biokimyəvi məlumatları və böyrək funksiyasının başlanğıc göstəriciləri ilə nəticələr arasındakı əlaqə qiymətləndirilmişdir. kəskin böyrək zədəsi əlamətləri. Reanimasiya şöbələrində olan iltihablı xəstələrdə presepsin dinamikasını qiymətləndirdik.

Nəticələr göstərdi ki, ilkin mərhələdə karbamid, kreatinin və sidik dəyişikliklərinin əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olduğu insanlarda kəskin böyrək zədəsi kimi eritrosellərin təhlükəli komplikasiyaları riski daha yüksəkdir. Ağız boşluğunda böyrək funksiyası pozulmuş xəstələrdə sepsis marker presepsin səviyyəsinin daha aktiv artmasına və yavaş azalmasına (klinik yaxşılaşma ilə) meyl qeyd edildi.

Nəticə: böyrək funksiyasının başlanğıc parametrləri və daha sonra - presepsin səviyyəsinin qiymətləndirilməsi - vacib proqnoz markerlərdir; onların vaxtında və düzgün şərh edilməsi mürəkkəb iltihabın nəticəsinə müsbət təsir göstərə bilər.

Açar sözlər: Ərizlər, kəskin böyrək zədəsi, presepsin

Введение. Рожистое воспаление, более известное как рожа, в русской редакции МКБ-10, имеет более чем 2000 историю. В 1882 Fehleisen была доказана инвазия стрептококком лимфатических капилляров, передающаяся другим лицам [1]. Наиболее часто при этом в процесс был вовлечен дермальный слой кожи лица и нижних конечностей [2], а наиболее типичным этиологическим фактором явился бета-гемолитический стрептококк группы А, несколько реже - стрептококки групп В, С и G. Прочие бактерии также играют определенную роль в патогенезе и этиологии рожи [3], среди них в 20% это - нестрептококковые патогены, типа: Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Hemophilus influenzae, Yersinia enterocolitica и Moraxella spp [4]. Угрожающее жизни в доантибиотическую эру, в настоящее время рожистое воспаление хорошо отвечает на лечение бета-лактамами и прочими антибактериальными препаратами и разрешается без осложнений у абсолютного большинства пациентов [5]. Тем не менее, рецидивы и осложненные формы, особенно при наличии факторов риска, все еще представляют собой серьезный вызов для медицинского сообщества [6]. При должном лечении смертность составляет не более 1% [7] и связана с осложнениями типа тромбоэмболии легочной артерии, сепсиса с развитием бактериально-токсического шока или острого повреждения почек.

Осложненными формами рожи считаются флегмонозная, геморрагическая и некротическая, составляющие около 5-8% всех описанных случаев [8]. Вероятность сепсиса, септического и инфекционно-токсического шока, влияющих на функцию почек крайне негативно, при этом достаточно высокая. В то же время буллезная форма, которая составляет, по данным разных авторов, около 5% случаев от всей популяции пациентов с рожой, в хирургических отделениях наиболее типична, и считается не угрожающей жизни. Вместе с тем, у пациентов женского пола и при сопутствующих заболеваниях печени и почек, с изначально компрометированной функцией этих органов, буллезная рожа сопровождается повышенной частотой инфекции с участием MRSA, и может потому также относиться к тяжелой, сочетающейся с рисками как органических поражений, так и местных осложнений, форме [9].

Материал и методы исследования. В поперечное одноцентровое проспективное исследование вошли 100 случаев пациентов с рожистым воспалением, проходивших лечение во 2 хирургическом отделении УЗ «Городская клиническая больница» г. Минска в 2016-2017 годах. Диагноз рожи устанавливался на основании клинико-бактериологических данных. При этом оценивались биохимические параметры почечной функции (мочевина, креатинин, уровень калия), и данные общего анализа мочи (наличие гематурии, протеинурии, цилиндрурии и лейкоцитурии). На основании наличия либо отсутствия изменений со стороны почек сформированы две группы сравнения – пациенты с признаками рожистой инфекции с изменениями функции почек и с его отсутствием. У пациентов, госпитализированных и/или переводимых в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТР), также была проведена оценка уровня маркера инфекционного воспаления и сепсиса – растворимого sCD14-ST – пресепсина (ПС), связанного с активацией эндотоксинами макрофагов и CD14+Т-лимфоцитов. Диагностически значимые уровни ПС (пг/мл) и диапазон значений в зависимости от тяжести состояния уточняли в спецификации к лабораторному анализатору: в норме они находились в пределах 294,2±121,4; при локальной инфекции - 721,0±611,0; при подтвержденном синдроме системного воспалительного ответа (ССВО) - 333,5±130,6; при подтвержденном диагнозе сепсиса – 817,9±572,7; при тяжелом сепсисе - 1992,9±1509,2 [10]. Полученные данные обрабатывались в программе Microsoft Excel.

Результаты исследования. Из 100 рассмотренных случаев с рожистым воспалением на долю женщин пришлось 53%, мужчин – 47%. По возрасту пациенты были представлены следующим соотношением: молодой возраст 10% (18-44 года), средний возраст 33% (45-59 лет), пожилой возраст 29% (60-74 года), старческий возраст 27% (75-90), долгожители 1% (старше 90 лет).

Отмечены отклонения от нормы в почечных показателях по уровню мочевины в 35% случаев (повышен у 35 из 98 обследованных), уровню креатинина в 42,2% (повышен у 38 из 90 обследованных пациентов), уровню калия - у 14,58% (14 из 96 обследованных) – Таблица 1.

Таблица 1

Параметры биохимического анализа крови у пациентов с РВ(N=98)

| | Мочевина | Креатинин | K⁺ |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | <i>(референтный интервал =</i> | <i>(референтный интервал =</i> | <i>(референтный интервал =</i> |
| | <i>2,8-7,2 ммоль/л)*</i> | <i>58-96 мкмоль/л)</i> | <i>3,1-5,1 ммоль/л)</i> |
| Пациенты с аномальным значением (%) | 35,70% | 42,20% | 14,58% |
| Пациенты с аномальным значением (n) | 35 из 98 | 38 из 90 | 14 из 96 |

**Здесь и далее: референтные интервалы лаборатории*

Примечание: число пациентов с результатом анализа не равно числу пациентов в выборке. Приведены расчеты с использованием первого лабораторного теста, забранного в пределах 48 часов от поступления.

Белок в моче обнаружен у 25 из 52 случаев (48%), плоский эпителий – у 29 из 53 (54,7%), аномальный уровень лейкоцитов в моче обнаружен у 9 из 31 случая среди женщин (29%) и у 5 из 24 случаев среди мужчин (20,8%), эритроциты в моче выявлены у 5 из 13 пациентов среди женщин (38,46%) и у 2 из 12 среди мужчин (16,7%) (Таблица 2).

Таблица 2.

Результаты общего анализа мочи у пациентов с РВ (N= 57)

| | Белок (до 0,033г/л) | Эпителий плоский (единицы в поле зрения) | Лейкоциты | | Эритроциты | |
|------------------------------------|---------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|
| | | | Ж | М | Ж | М |
| | | | (до 6 в поле зрения) | (до 3 в поле зрения) | (до 3 в поле зрения) | (единичные в поле зрения) |
| Пациенты саномальным значением (%) | 48% | 54,70% | 29% | 20,80% | 38,46% | 16,70% |
| Пациенты саномальным значением (n) | 25 из 52 | 29 из 53 | 9 из 31 | 5 из 24 | 5 из 13 | 2 из 12 |

Примечание: число пациентов с результатом анализа не равно числу пациентов в выборке. Приведены расчеты с использованием первого лабораторного теста, забранного в пределах 48 часов от поступления.

Нами изучено значение изменений почечных параметров как фактор, определяющий течение основного заболевания. Для этого все пациенты изучаемой популяции были разделены на подгруппу, имевшую средние сроки пребывания в стационаре, составившие 8+/- 2 суток, и подгруппу с более длительным пребыванием (более 10 суток): 42 из 100 случаев (42%), из которых у 1 пациента зарегистрирован летальный исход. Среди пациентов с более длительными сроками лечения повышение сывороточного креатинина было отмечено 55,6% (у 20 из 36 человек), в группе «до 10 дней» - у 33,3% (18 из 54 человек), повышение мочевины наблюдалось в 53,7% (у 22 из 41 человека) – в группе «свыше 10 дней» и в 36,84% (21 из 57 человек) в группе «до 10 дней» (Таблица 3).

Таблица 3.

Распределение пациентов с РВ и с аномалиями функции почек в зависимости от сроков пребывания в стационаре

| Параметр | Пребывание в стационаре | |
|-------------------------|-------------------------|--------------------|
| | Менее 10 суток | Более 10 суток |
| От числа всех пациентов | 58% | 42% |
| Повышение креатинина ** | 33,30% | 55,60% |
| | (18 из 54 случаев) | (20 из 36 случаев) |
| Повышение мочевины ** | 36,84% | 53,70% |
| | (21 из 57 случаев) | (22 из 41 случая) |

** $p < 0.05$ при сравнении между группами по критерию Краскела-Уоллиса

Различия по полу между группами были не существенны. В возрастных подгруппах максимальная разница – 6% - наблюдается среди пациентов старческого возраста. Осложненные формы течения РВ наблюдались в 5 раз чаще в группе со сроками лечения больше 10 дней.

В группе пациентов «более 10 дней» было выделено 10 пациентов, у которых был определен профиль ПС. Критериями включения в данную подгруппу явились: более 1 значения ПС в динамике, наличие данных определения функции почек на старте, известный исход предполагаемого почечного поражения. Внутри группы пациенты были разделены на подкатегории «с ОПП» и «без ОПП». Было установлено, что в подка-

тегории «с ОПП» динамика ПС отличалась более выраженным нарастанием (3 человека) и/или либо более плавным снижением на фоне лечения (4 человека). В подкатегории «без ОПП» подобные изменения не выявлены: у всех пяти пациентов отмечалось быстрое снижение от изначального уровня ПС после начала лечения. Полученные данные отражают известный эффект накопления ПС у пациентов с нарушенной почечной функцией на фоне более тяжелого течения рожистого воспаления (Таблица 5).

Таблица 4.

Особенности демографических параметров групп сравнения у пациентов с РВ в подгруппах «менее/более 10 дней»

| Параметр | | менее 10 дней | более 10 дней |
|----------|----------------|---------------|---------------|
| | | N=58, 58% | N=42, 42% |
| пол | м | 46,50% | 48% |
| | ж | 53,50% | 52% |
| возраст | молодой | 10,30% | 9,50% |
| | средний | 32,70% | 33,30% |
| | пожилой | 29,30% | 28,70% |
| | старческий | 22,53% | 28,50% |
| | долголетие | 5,17% | 0% |
| Формы РВ | Эритематозная | 67,20% | 47,60% |
| | Буллёзная | 29,30% | 35,70% |
| | Осложнённая ** | 3,50% | 16,60% |

** $p < 0.05$ при сравнении между группами по критерию Краскела-Уоллиса

Таблица 5.

Динамика уровня пресепсина у пациентов с РВ (n=10) и изменениями функции почек

| Подкатегория | Прирост ПС между двумя измерениями (временной интервал 3-5 сут), медиана | Снижение ПС между двумя измерениями (временной интервал 3-5 сут), медиана | Медиана уровня креатинина (мколь/л) |
|--------------|--|---|-------------------------------------|
| Без ОПП, n=5 | 10,11% (5 пациентов) | 35,75% (5 пациентов) | 85,17 |
| С ОПП, n=5 | 30,25% (3 пациента) | 35,33% (4 пациента) | 136,18* |

* разница между группами статистически значима по критерию Краскела-Уоллиса ПС - пресепсин

Обсуждение. Одним из редких, но опасных осложнений рожи является поражение почек, которое может проявляться как гломерулярное, так и – реже – по типу интерстициального поражения, приводящее к острой почечной недостаточности (острому повреждению почек). При этом в большинстве случаев гломерулонефрит обусловлен инфекционными патогенами, причем в ряде случаев – за счет инвазии бета-гемолитического стрептококка. Наиболее типичным вариантом данного течения будет постстрептококковый гломерулонефрит. Тропность стрептококка к почечным структурам в настоящее время не вызывает сомнений. Regeigade Godoy J.M. и соавторами¹⁶ были описаны пациенты с острой почечной недостаточностью на фоне стрептококковой рожи, в почечных биоптатах которых выявлен острый интерстициальный нефрит с преимущественно мононуклеарной инфильтрацией. При этом после курса бета-лактамов антибиотиков (без стероидной терапии) отмечено восстановление функции почек. В некоторых случаях также нельзя исключить связь ОПП с токсическим действием антибиотиков (антибиотикоиндуцированным эффектом), но те же авторы считают, что при роже следует считать такой подход не вполне верным, т.е. первопричина ОПП – рожа, и только во вторую очередь – нефротоксичность лекарств [11].

Несмотря на то, что рожистый сепсис – явление, редко описанное в руководствах, очевидно, что только его ранняя диагностика может снизить летальность, поскольку развитие сепсиса угрожает функции почек и усиливает тропность стрептококка к почечной паренхиме, с учетом возможных гемодинамические изменений, взаимно обостряющих угрозу жизни пациента. Для ранней диагностики сепсиса в настоящее время предложено более 200 маркеров, среди которых выраженное клиническое значение имеют определение уровней С-реактивного протеина, прокальцитонина и ПС. Последний маркер является наиболее чувствительным и специфичным из представленных, и находится в определенной зависимости от выделительной функции почек, аналогично прокальцитонину. Накамура и соавторы (2019) доказали, что при ОПП оптимальное пограничное значение уровня ПС в крови составляет 500 пг/мл, тогда как у пациентов без ОПП этот уровень соответствует 240 пг/мл [12]. Следовательно, наличие ОПП дополнительно увеличивает уровень маркера в крови пациента, самостоятельно определяя исход. Определение уровня ПС критически важно, т.к. исследование технически не отличается от обычной клинической биохимии, занимает короткое время (срок выполнения около 17 минут, без учета забора и транспортировки образца крови) и высокоинформативен с учетом поправочных коэффициентов. Полученные данные свидетельствуют о том, что пресеписин может быть ценным диагностическим инструментом, который не только играет роль в диагностике рожистого сепсиса, но и косвенно отражает тяжесть почечной дисфункции.

Безусловно, золотым стандартом диагностики ОПП, наряду с расчетными формулами вычисления скорости клубочковой фильтрации, является проведение нефробиопсии. Вместе с тем, данное инвазивное исследование не всегда доступно в клинической практике, а получение результата занимает более 24 часов, а потому уже не может повлиять на ведение «острого» пациента, обеспечивая отдаленный прогноз и определяя тактику ведения уже в периоде восстановления. В связи с этим, оценка функции почек по результатам рутинных тестов биохимии и общего анализа мочи критически важна в стратификации возможных рисков у пациентов с РВ. По данным литературы, среди пациентов с рожей только у 47% лабораторных аномалий со стороны мочевыделительной системы не наблюдается, в то время как у 11% имеет место изолированная протеинурия, у 13% протеинурия сочетается с гематурией, в 23% случаев гематурия может выступать изолированным симптомом, на фоне регистрируемого нефротического или нефритического синдромов [13], относящимся к факторам риска развития РВ, в том числе в детском возрасте [14].

Заключение. Выявление пациентов группы риска развития ОПП при РВ обосновано повышенной вероятностью летальных исходов. В связи с этим важное значение имеет ранняя диагностика и активное наблюдение в условиях отделений интенсивной терапии. При РВ, ввиду тропности стрептококка к почечной паренхиме, риск острого почечного повреждения с более тяжелым течением, требующим длительной госпитализации, возникает у значительного числа пациентов, особенно при наличии исходно компрометированной функции почек. Своевременное выявление таких пациентов с помощью тщательного мониторинга уровня пресеписина и параметров почечной дисфункции позволит улучшить прогноз при осложненном течении РВ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Delbanco E, Callomon F. Erysipel. In: Jadassohn J, editor. *Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten*, Vol IX.1. Berlin: Springer; 1929. p. 1–85.
2. Morris, A. Cellulitis and erysipelas. *Clin Evid* 2004;12:2271–7.
3. el Tayeb SH, el Soliman AA, el Sehrawy AS. Role of Streptococcus pyogenes in the etiology of erysipelas. *Adv Med Biol* 1997;418:95–7.
4. Davis L., Cole J.A., Benbenisty K., Erysipelas, *Medicine*. Updated: Jan. 11, 2010.
5. Kihiczak GG, Schwartz RA, Kapila R: Necrotizing fasciitis: a deadly infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:365–9.
6. Mossad, S. Common infections in clinical practice: dealing with the daily uncertainties. *Cleve Clin J Med* 2004;71:129–30, 133–8, 141–3
7. Bishara J, Golan-Cohen A, Robenshtok E et al. Antibiotic use in patients with erysipelas: a retrospective study. *Isr Med Assoc J* 2001;3:722–4.
8. Черкасов В.Л., Еровиченков А.А. Рожа: клиника, диагностика, лечение «РМЖ» №8 от 17.04.1999 стр. 2.
9. Krasagakakis K, Samonis G, Maniatakis P et al. Bullous erysipelas: clinical presentation, staphylococcal involvement and methicillin resistance. *Dermatology*. 2006;212(1):31-5.
10. Yaegashi Y. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as A marker for sepsis. / Y. Yaegashi, K. Shirakawa, N. Sato и др. // *J Infect Chemother* 2005;11:234–238.
11. de Godoy JM, Irikura MK, de Moura Álvares R, Quintino E. Association of erysipelas with acute renal failure. *Int Urol Nephrol* 2011;43:917-8
12. Nakamura Y, Hoshino K, Kiyomi F et al. Comparison of accuracy of presepsin and procalcitonin concentrations in diagnosing sepsis in patients with and without acute kidney injury. *Clin Chim Acta*. 2019 Mar;490:200-206. doi: 10.1016/j.cca.2018.09.013. Epub 2018 Sep 8.
13. Pereira de Godoy JM, Galacini Massari P, Yoshino Rosinha M, et al. Epidemiological data and comorbidities of 428 patients hospitalized with erysipelas. *Angiology* 2010;61:492-4.
14. Celestin R, Brown J, Kihiczak G, Schwartz RA. Erysipelas: a common potentially dangerous infection *Acta Dermatoven APA Vol* 16, 2007, No 3 p123-127.

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ ЧЕРЕЗ 3 И 6 МЕС. ПОСЛЕ ЭРАДИКАЦИИ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ

ГУРОВА М.М.^{1,3}, КУПРЕЕНКО В.В.²

¹ – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России

² – ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

³ - СПб ГБУЗ «Клинико-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург

Features of the immune system in children with chronic gastroduodenitis in 3 and 6 months after the eradication of Helicobacter pylori infection
Gurova M.M., Kupreenko V.V.

Summary: We evaluated dynamic changes in the immune system in adolescent children with morphologically proven chronic gastroduodenitis associated with *Helicobacter pylori* infection in the acute phase and remission of the disease (3 and 6 months after eradication). Initially, in the acute phase, 155 children were examined, and later, after 3 and 6 months, 100 people were observed. It was shown that in the exacerbation phase of chronic gastroduodenitis there was an increase in the level of immunoglobulins IgM, IgG, pro-inflammatory cytokines IL-1 β , tumor necrosis factor alpha, C3 and C4 of complement components, and decrease in the level of IgA total, IL-8. In the remission phase, a gradual decrease in the level of immunoglobulins, interleukins, and C3 and C4 complement components was noted. 19% of children after 6 months had moderately elevated levels of C3 and C4 components of the complement (2.89 ± 0.9 and 0.74 ± 0.1 g/l, respectively, versus 1.46 ± 0.5 and 0.25 ± 0.1 g/l in healthy children, $p < 0.05$), which positively correlated with the presence of the pathogenicity factor of *Helicobacter pylori* infection CagA ($r = 0.64$, $p < 0.01$).

Keywords: chronic gastroduodenitis, children, *Helicobacter pylori* infection, indicators of innate and adaptive immunity

Особенности состояния иммунной системы у детей с хроническим гастродуоденитом через 3 и 6 мес. после эрадикации хеликобактерной инфекции
Гурова М.М.^{1,3}, Купреенко В.В.²

Резюме: Проводилась оценка динамических изменений со стороны иммунной системы у детей подросткового возраста с морфологически доказанным хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с хеликобактерной инфекцией в фазе обострения и ремиссии заболевания (через 3 и 6 мес. после проведенной эрадикации). Исходно было обследовано 155 детей в фазе обострения, в последующем, через 3 и 6 мес., наблюдались 100 человек. Было показано, что в фазе обострения хронического гастродуоденита отмечалось повышение уровня иммуноглобулинов IgM, IgG, провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , фактора некроза опухоли альфа, С3 и С4 компонентов комплемента, снижение уровня IgA общ., ИЛ-8. В фазе ремиссии отмечалось постепенное снижение уровня иммуноглобулинов, интерлейкинов и С3 и С4 компонентов комплемента. У 19% детей через 6 мес. сохранялись умеренно повышенные уровни С3 и С4 компонентов комплемента ($2,89 \pm 0,9$ и $0,74 \pm 0,1$ г/л соответственно, против $1,46 \pm 0,5$ и $0,25 \pm 0,1$ г/л у здоровых детей, $p < 0,05$), положительно коррелировало с наличием фактора патогенности хеликобактерной инфекции CagA ($r = 0,64$, $p < 0,01$).

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, дети, хеликобактерная инфекция, показатели врожденного и адаптивного иммунитета

Хронический инфекционно-воспалительный процесс в желудке и двенадцатиперстной кишке (ДПК) – хронический гастродуоденит (ХГД), ассоциированный с хеликобактерной инфекцией (НР) – характеризуется развитием как местных, так и системных иммунных реакций [1,2]. В реализации местных иммунных реакций участвуют Т-лимфоциты, входящие в состав инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки желудка (СОЖ) [3, 4]. Выявлен существенный сдвиг в сторону Т-хелперов 2 типа, синтезирующих провоспалительный интерлейкин (ИЛ) - ИЛ-6 [5, 6]. Среди других медиаторов межклеточного взаимодействия отмечается изменение уровня провоспалительных цитокинов - ИЛ-1 β и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), варьирующих в широких пределах - от нормальных значений до существенно повышенных. По мнению ряда авторов, выявленные сдвиги могут поддерживать персистенцию возбудителя и хроническое воспаление в СОЖ и ДПК [7]. Помимо Т-хелперов 2 типа, у детей с НР ассоциированным ХГД, в собственной пластинке СОЖ выявлены CD8+ [8], функциональная активность которых направлена на ограничение воспалительной реакции при невозможности иммунокомпетентными клетками самостоятельно ликвидировать антигенный очаг.

Было показано, что особенности иммунного ответа во многом определяются генетическим полиморфизмом НР и наличием факторов патогенности, в частности, цитотоксин-ассоциированным геном (CagA), который приводит к изменениям иммунного ответа, позволяющим возбудителю (НР) длительно персистировать в СОЖ, обуславливая хроническое течение заболевания [6, 9]. Благодаря действию CagA, в эпителии СОЖ происходит стимуляция внутриклеточной сигнальной системы SHP-2, выработка провоспалительного хемокина ИЛ-8, активирующего миграцию нейтрофилов в СОЖ, способствующего транслокации ядерного фактора транскрипции каппа активированных В-клеток (NF-κB), и, как следствие, дальнейшую секрецию провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, TNFα и интерферона (ИФ) γ. В результате, запускаемый НР клеточный иммунный ответ, рассматривается не только как механизм защиты, но и как фактор, участвующий в реализации патологического процесса в СОЖ, поскольку ряд ИЛ и других компонентов межклеточного взаимодействия, вырабатываемых эпителиальными клетками, усиливают повреждения СОЖ [10].

Оценка состояния гуморального иммунного ответа при хеликобактерной инфекции показала, что НР стимулирует продукцию антител (АТ) классов IgA, IgM, IgG. Титр IgM, IgG имеет тенденцию к устойчивому повышению в зависимости от выраженности процессов воспаления (максимально при выраженном воспалении) [9, 11]. Первоначально, в ответ на инфицирование НР (острая фаза инфекции) в сыворотке крови определяются специфические антитела класса IgM, позднее, в процессе хронизации, нарастает титр специфических IgG, причем его увеличение зависит от тяжести морфологических изменений СОЖ [9]. В тоже время большинство исследователей подчеркивает несостоятельность гуморального иммунитета и отсутствие эрадикации под воздействием антихеликобактерных антител (АТ), объясняя это поверхностной персистенцией НР [6]. При оценке динамики IgA и секреторного иммуноглобулина А (sIgA), играющих основную роль в местной противоинойфекционной защите за счет нарушения адгезии НР к эпителию [], было выявлено, что при повреждении эпителия СОЖ наблюдается снижение концентрации sIgA. Это объясняется морфологическими изменениями эпителиоцитов, при которых мономерный иммуноглобулин IgA не может в достаточной мере взаимодействовать с секреторной транспортной системой для дальнейшего присоединения секреторного компонента, что существенно ослабляет защитную реакцию организма [2, 12]. Показана обратная корреляционная зависимость между снижением уровня иммуноглобулина А и степенью обсемененности СОЖ НР [2, 9].

Успешная эрадикация НР сопровождается снижением количества Т-регуляторных клеток в СОЖ, снижением уровня IgM, сохраняющимся повышенным уровнем IgG и сдвигами со стороны гастро-энтеропанкреатической эндокринной системы с увеличением количества G-клеток и дефицитом D-клеток в антральном отделе [9]. В то же время данные о характере изменений показателей иммунитета в фазе ремиссии ХГД отсутствуют, что важно для определения направления реабилитационных мероприятий у детей подросткового возраста.

Цель исследования. Изучить динамические изменения со стороны иммунной системы у детей с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с хеликобактерной инфекцией в фазе обострения и через 3 и 6 месяцев после эрадикационной терапии.

Материалы и методы. Исследование носило характер когортного, проспективного, контролируемого с проведением ретроспективного анализа. Все лица, вошедшие в исследование (и/или их законные представители), дали добровольное информированное согласие на проведение инвазивных методов обследования в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации.

В исследование было включено 155 детей в возрасте от 12 до 16 лет (средний возраст - 14,9±2,1 лет) с морфологически доказанным ХГД, ассоциированным с хеликобактерной инфекцией в фазе обострения (из них - 38% детей были инфицированы токсигенными штаммами, содержащими островок патогенности CagA+). В последующем, в фазе ремиссии, через 3 мес. и через 6 мес. после успешно проведенной эрадикации, обследовались 100 пациентов из 155. Группу сравнения составили 30 детей – студенты колледжа, сопоставимые с детьми основной группы по возрасту и полу, с 1 группой здоровья.

В фазе обострения ХГД дети получали 3-х компонентную эрадикационную терапию в течение 10 дней, включавшую ингибитор протонной помпы (омепразол), амоксициллин (флемоксин солютаб), кларитромицин (клацид) и пробиотик (живые ацидофильные лактобациллы 10⁷ КОЕ и полисахарид кефирного грибка 400 мкг) в стандартных возрастных дозировках. У всех детей проводилась оценка жалоб, физикальное обследование по стандартной методике. Дополнительно к рутинным обследованиям проводилась диагностика хеликобактерной инфекции с определением фактора патогенности CagA. Для его выявления определялись АТ IgA иммунохимическим методом с хемилюминесцентной детекцией (CLIA), ИФА, ELISA. Анализатор Immulite (Siemens AG), Германия; тест-система EUROIMMUN, Германия.

Инструментальные методы исследования включали: эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с гистологическим исследованием полученных биоптатов, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Эрадикация НР подтверждалась на основании негативных результатов трех методов исследования – «Хелик-теста», «Хелпил-теста» и гистологического метода. Для оценки показателей, характеризующих состояние врожденного и адаптивного иммунитета, нами определялось содержание C_3 , C_4 -компонентов комплемента, ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10, иммуноглобулинов классов М, G, А в плазме крови с помощью набора реагентов ProCon (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Исследование проводилось в день обращения, через 3 и 6 мес. после эрадикационной терапии.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Stat+Statistica и Microsoft Excel 7.0 для Windows-XP. Нами использовались методы описательной и вариационной статистики. В качестве основных характеристик описательной статистики использовалась средняя арифметическая (M) и стандартное отклонение (SD). Пороговая величина вероятности ошибки для статистически значимых различий соответствовала $p < 0,05$. Для выявления корреляционной зависимости вычислялся коэффициент корреляции рангов Спирмена (r).

Результаты. Характеристика ряда показателей иммунной системы у детей с ХГД в фазе обострения представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Показатели компонентов системы комплемента, цитокинов и иммуноглобулинов в плазме крови у детей с хроническим гастродуоденитом в фазе обострения.

| Показатели | Здоровые дети, n=30 (M \pm SD) | Дети с ХГД в фазе обострения, n=155, (M \pm SD) | P |
|----------------------|-------------------------------------|--|-------|
| C_3 (г/л) | 1,46 \pm 0,5 | 3,37 \pm 0,8 | 0,001 |
| C_4 (г/л) | 0,25 \pm 0,1 | 0,84 \pm 0,03 | 0,003 |
| IgM (г/л) | 1,14 \pm 0,6 | 2,37 \pm 0,5 | 0,001 |
| IgG (г/л) | 14,4 \pm 2,3 | 16,87 \pm 3,8 | 0,007 |
| IgA (г/л) | 2,39 \pm 0,4 | 1,36 \pm 0,2 | 0,006 |
| IgE (Ед/мл) | 57,2 \pm 10,8 | 67,8 \pm 13,6 | 0,001 |
| ИЛ-1 β (пг/мл) | 3,22 \pm 0,6 | 5,20 \pm 1,2 | 0,001 |
| ИЛ-8 (пг/мл) | 46,5 \pm 8,4 | 26,23 \pm 6,5 | 0,002 |
| ИЛ-10 (пг/мл) | 8,24 \pm 2,3 | 8,42 \pm 1,8 | 0,63 |
| ФНО α (пг/мл) | 2,66 \pm 0,4 | 3,51 \pm 0,7 | 0,004 |
| ЦИК Ед/мл | 9,77 \pm 2,4 | 18,7 \pm 4,1 | 0,001 |

В фазе обострения у детей с ХГД выявлено повышение в плазме крови уровня компонентов системы комплемента (C_3 более чем в 2 раза, а C_4 более чем в 3 раза), отмечалось повышение уровня иммуноглобулинов М и G со снижением значений IgA. Значения IgE у детей с ХГД, несмотря на то, что находились в пределах возрастной нормы (67,8 \pm 2,14 ед/мл), были достоверно выше, чем в группе здоровых детей. Изменения со стороны уровня цитокинов характеризовались повышением в 2 раза уровня ИЛ-1 β , умеренным увеличением значений ИЛ-10, фактора некроза опухоли альфа и снижением ИЛ-8.

После проведения стандартной трехкомпонентной схемы лечения ХГД у детей, через 3 и 6 мес. были выявлены изменения, представленные в таблице 2.

Таблица 2.

Показатели компонентов системы комплемента, цитокинов и иммуноглобулинов в плазме крови у детей с хроническим гастродуоденитом в фазе обострения и ремиссии.

| Показатели | Дети с ХГД в фазе обострения, n=155, (M \pm SD) | Дети с ХГД через 3 мес. после лечения, n=100, (M \pm SD) | Дети с ХГД через 6 мес. после лечения, n=100, (M \pm SD) | Здоровые дети, n=30, (M \pm SD) |
|-------------|--|---|---|--------------------------------------|
| C_3 (г/л) | 3,37 \pm 0,8 | 2,8 \pm 0,7* | 2,07 \pm 0,8**/** | 1,46 \pm 0,5 |
| C_4 (г/л) | 0,84 \pm 0,13 | 0,72 \pm 0,1 | 0,68 \pm 0,08** | 0,25 \pm 0,1 |
| IgM (г/л) | 2,37 \pm 0,5 | 1,86 \pm 0,7* | 1,38 \pm 0,5**/** | 1,14 \pm 0,6 |
| IgG (г/л) | 16,87 \pm 3,8 | 16,62 \pm 5,3 | 15,1 \pm 4,6**/** | 14,4 \pm 2,3 |

| | | | | |
|---------------|-----------|------------|----------------|-----------|
| IgA (г/л) | 1,36±0,2 | 1,58±0,5* | 1,74±0,6**/*** | 2,39±0,4 |
| IgE (Ед/мл) | 67,8±13,6 | 67,06±10,3 | 61,3±9,7**/*** | 57,2±10,8 |
| IL-1β (пг/мл) | 5,20±1,2 | 4,82±1,1* | 4,40±1,3** | 3,22±0,6 |
| IL-8 (пг/мл) | 26,23±6,5 | 29,7±7,4* | 36,5±6,6**/*** | 46,5±8,4 |
| IL-10 (пг/мл) | 8,42±1,8 | 8,35±2,1 | 8,34±1,5 | 8,24±2,3 |
| ФНОα (пг/мл) | 3,51±0,7 | 3,45±0,6 | 2,99±0,8** | 2,66±0,4 |
| ЦИК (Ед/мл) | 18,7±4,1 | 17,68±3,8* | 14,5±2,6**/*** | 9,77±2,4 |

*– различия между детьми с ХГД в фазе обострения и через 3 месяца после проведенного лечения достоверные, $p < 0,05$

**– различия между детьми с ХГД в фазе обострения и через 6 месяцев после проведенного лечения достоверные, $p < 0,05$

*** - различия между детьми с ХГД через 3 и 6 месяцев после проведенного лечения достоверные, $p < 0,05$

В динамике через 3 и 6 мес. после успешной эрадикации выявлены изменения, свидетельствующие о тенденции к нормализации измененных показателей врожденного и адаптивного иммунитета. Несмотря на положительную динамику со стороны исследуемых показателей, у детей сохранялся повышенный уровень C_3 и C_4 . При этом наиболее выраженные сдвиги с повышением уровня компонентов комплемента C_3 и C_4 выявлялись у 19% детей.

Принимая во внимание неоднозначность выявленных данных у детей через 6 мес. после проведенного лечения, мы провели ранжирование полученных данных в зависимости от наличия сохраняющихся воспалительных изменений в СОЖ (37 детей) - таблица 3.

Таблица 3.

Содержание компонентов системы комплемента, цитокинов и иммуноглобулинов в плазме крови у детей с хроническим гастроудоденитом в зависимости от сохраняющихся изменений в СОЖ в фазе ремиссии.

| Показатели | Дети с ХГД в фазе обострения, $n=155$, (M±SD) | Дети с ХГД, воспаление СОЖ (+), $n=37$ (M±SD) | Дети с ХГД, воспаление СОЖ (-), $n=63$, (M±SD) | Здоровые дети, $n=30$, (M±SD) |
|---------------|--|---|---|--------------------------------|
| C_3 (г/л) | 3,37±0,8 | 2,89±0,9*/** | 1,54±0,7 | 1,46±0,5 |
| C_4 (г/л) | 0,84±0,13 | 0,74±0,1*/** | 0,31±0,1 | 0,25±0,1 |
| IgM (г/л) | 2,37±0,5 | 1,45±0,7 | 1,28±0,5 | 1,14±0,6 |
| IgG (г/л) | 16,87±3,8 | 15,9±4,8* | 14,2±5,8 | 14,4±2,3 |
| IgA (г/л) | 1,36±0,2 | 1,58±0,5*/** | 2,06±0,6 | 2,39±0,4 |
| IgE (Ед/мл) | 67,8±13,6 | 61,5±8,4 | 54,3±7,6 | 57,2±10,8 |
| IL-1β (пг/мл) | 5,20±1,2 | 4,42±1,1* | 3,61±1,4 | 3,22±0,6 |
| IL-8 (пг/мл) | 26,23±6,5 | 38,6±6,9** | 44,7±7,2 | 46,5±8,4 |
| IL-10 (пг/мл) | 8,42±1,8 | 8,48±1,3 | 8,18±1,6 | 8,24±2,3 |
| ФНОα (пг/мл) | 3,51±0,7 | 3,02±0,6** | 2,74±0,8 | 2,66±0,4 |
| ЦИК (Ед/мл) | 18,7±4,1 | 15,06±5,4** | 11,2±4,7 | 9,77±2,4 |

*– различия между детьми с ХГД, воспаление СОЖ (+) и детьми с ХГД воспаление СОЖ (-) достоверные, $p < 0,05$

**– различия между детьми с ХГД, воспаление СОЖ (+) и здоровыми детьми достоверные, $p < 0,05$

*** - различия между детьми с ХГД, воспаление СОЖ (-) и здоровыми детьми достоверные, $p < 0,05$

Обсуждение. Таким образом, у пациентов с ХГД в фазе обострения выявлено повышение активности C_3 и C_4 компонентов системы комплемента, уровня иммуноглобулинов (IgM, IgG), уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α) и снижение уровня IgA, что характерно для инфекционно-воспалительного процесса. После проведенного лечения, через 3 и 6 мес. на фоне положительной динамики клинических и эндоскопических данных показано постепенное снижение повышенных показателей, которые, однако, не достигали нормативных значений, характерных для здоровых детей.

При сравнении иммунологических показателей у детей с сохраняющимися воспалительными изменениями в СОЖ по данным повторного морфологического исследования (37 детей) и детей с улучшением гистологической картины, через 6 мес. после успешной эрадикации хеликобактерной инфекции (63 ребенка) выявлено, что у детей с сохраняющимися воспалительными изменениями СОЖ определялись достоверно более высокие значения компонентов системы комплемента C_3 и C_4 и снижение уровня общего IgA, по сравнению со здоровыми детьми и детьми с отсутствием воспалительных изменений в СОЖ.

Повышение C_3 и C_4 компонентов комплемента положительно коррелировало с наличием фактора патогенности HP - CagA ($r=0,64$, $p<0,01$). Снижение уровня общего IgA имело умеренной силы отрицательную корреляцию с нарушением антро-дуоденальной координации ($r=-0,47$, $p<0,01$).

Выявленные сохраняющиеся повышенные уровни C_3 и C_4 компонентов комплемента через 3 и 6 мес. после проведенного лечения могут служить прогностическим фактором сохраняющихся морфологических изменений СОЖ. Выводы. Состояние иммунной системы в фазе обострения хронического гастродуоденита, ассоциированного с хеликобактерной инфекцией, характеризуется повышением в плазме крови уровня компонентов системы комплемента (C_3 более чем в 2 раза, а C_4 более чем в 3 раза), повышением уровня иммуноглобулинов М и G со снижением значений IgA. В фазе ремиссии (через 6 мес. после лечения) у 19% детей, с сохраняющимися воспалительными изменениями СОЖ, отмечались повышенные значения C_3 и C_4 компонентов комплемента ($2,89\pm 0,9$ и $0,74\pm 0,1$ г/л против $1,46\pm 0,5$ и $0,25\pm 0,1$ г/л у здоровых детей, $p<0,05$). Повышение C_3 и C_4 компонентов комплемента положительно коррелировало с наличием фактора патогенности CagA ($r=0,64$, $p<0,01$).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Щербачков П.Л., Кашников В.С., Корниенко Е.А. Лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Лечащий Врач. 2010; 7:6-11.
2. Евстигнеев И.В. Инфекция, обусловленная *Helicobacter pylori*: состояние, проблемы и перспективы. Клиническая иммунология, аллергология и инфектология. 2011;6:45.
3. Scotiniotis I.A. Altered gastric epithelial cell kinetics in *Helicobacter pylori*-associated intestinal metaplasia: implications for gastric carcinogenesis. Int. J. Cancer. 2000; 85 (2):192-200.
4. Selby W.S. Lymphocytes subpopulation in the human small intestine. The finding in normal mucosa. Clin. Exp. Immunol. 2003;52:219-228.
5. Щербак В.А. Динамика интерлейкинов при лечении детей, больных хроническим гастродуоденитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003;1:120-121.
6. Осадчук М.М., Купаев В.И., Осадчук А.М. Хеликобактериоз. Актуальные и нерешенные проблемы патогенеза и лечения. Практическая медицина. 2012; № 1 (56):16-21.
7. Щербак В.А., Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Цитокины при иммуномодулирующей терапии детей с хроническим гастродуоденитом. Иммунология. 2005; 6 (26):324-344.
8. Xia H.H. Antral-type mucosa in the gastric incisura, body, and fundus (antralization): a link between *Helicobacter pylori* infection and intestinal metaplasia? Am. J. Gastroenterol. 2012;95 (1):114-121.
9. Арминов С.Г. Иммунные нарушения в патогенезе хеликобактерного гастрита у детей. Современные тенденции развития науки и технологий. 2016;6 (4): 58-60.
10. Krzyżek P. Rola *Helicobacter pylori* w regulowaniu aktywności hormonów przewodu pokarmowego. Endokrynol. Ped. 2017. 1.16: 235-242.
11. Гурова М.М., Никитина Л.В., Новикова В.П. Состоянием микроэлементного и иммунного гомеостаза у детей с хроническими гастродуоденитами. Российский аллергологический журнал. 2010;5(S5):83-84.
12. Сидоренко Н.Д. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при хроническом гастродуодените у детей (обзор литературы). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015; 2: 59-61.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ДИАРЕИ НЕИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА В СТАЦИОНАРЕ

^{1,2}ПАВЛОВ А.И., ¹ФАДИНА Ж.В., ³ХОВАНОВ А.В.,
¹ШАМЕС А.Б., ⁴ПАВЛОВА А.А.

¹ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого», Красногорск, Россия

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Россия

³ООО «ТНК СИЛМА» Москва, Россия

⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

*To evaluate the effectiveness and safety of the use of enterosorbent Polymethylsiloxan polyhydrate (Enterosgel) in the treatment of non-infectious diseases with diarrhea.
Pavlov A.I., Fadina J.V., Khovanov A.V., Shames A.B., Pavlova A.A.*

Materials and methods. Examined 169 patients with a clinical picture of diarrhea of varying severity, admitted to the FGBU "3 Central military clinical hospital named. A.A. Vishnevsky" Russian Defense Ministry. All patients underwent conventional therapy. The patients were randomly divided into three groups: 62 patients were prescribed Enterosgel in the standard dose of 1 tbsp. 3 times a day between meals, 56 patients were prescribed dioctahedral smectitis, 51 patients were not prescribed enterosorbents. According to the etiology of diarrhea, patients were distributed as follows: 32 were diagnosed with antibiotic-associated diarrhea, 8 with irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D) and ulcerative colitis, 6 patients with diverticular disease and chronic pancreatitis with extracurricular insufficiency, 2 patients with NSAIDs enteropathy. The bowel movements frequency (number of stools per day) and duration of inpatient treatment were evaluated.

Results. The study showed that the inclusion of enterosorbents in the complex therapy of non-infectious diarrhea can shorten the treatment period and contribute to the acceleration of normalization of the stool. The effect of Enterosgel and Smekty is comparable. The maximum effect was obtained using Enterosgel for the treatment of antibiotic-associated diarrhea and irritable bowel syndrome with diarrhea.

Conclusion. The results of Enterosgel enterosorbent application in the treatment of diarrhea of non-infectious genesis of various origin prove the effectiveness of its inclusion in the complex therapy of these diseases
Key words: diarrhea, diarrhea syndrome, enterosorbents, Enterosgel, Smekta.

Тактика лечения диареи неинфекционного генеза в стационаре
Павлов А.И., Фадина Ж.В., Хованов А.В.,
Шамес А.Б., Павлова А.А.

Резюме. Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности применения энтеросорбента полиметилсилоксана полигидрата (Энтеросгель) при лечении неинфекционных заболеваний, протекающих с диареей.

Материал и методы. Обследовано 169 пациентов с клинической картиной диареи различной степени тяжести, поступивших в ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России. Всем пациентам проводилась конвенциональная терапия. Пациенты случайным образом были разделены на три группы: 62 пациентам (1 группа) назначался Энтеросгель в стандартной дозе 1 ст.л. 3 раза в день между приемами пищи, 56 пациентам (2 группа) назначался диоктаэдрический смектит, 51 пациенту (3 группа) энтеросорбенты не назначались. По этиологии диареи пациенты 1 группы распределились следующим образом: у 32 диагностирована антибиотикоассоциированная диарея, по 8 с синдромом раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д) и язвенным колитом, по 6 пациентов с дивертикулярной болезнью и хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью, 2 пациента с НПВС-энтеропатией. Оценивалась частота стула (количество дефекаций в течение суток) и длительность стационарного лечения. Результаты сравнивались с пациентами 2 и 3 групп.

Результаты. Исследование показало, что включение энтеросорбентов в комплексную терапию неинфекционной диареи независимо от её генеза позволяет сократить сроки лечения и способствует ускорению нормализации стула. Эффективность полиметилсилоксана полигидрата и диоктаэдрического смектита сопоставима. Максимальный эффект получен при использовании Энтеросгеля для лечения антибиотикоассоциированной диареи и синдрома раздраженного кишечника с диареей.

Заключение. Полученные результаты применения энтеросорбента Энтеросгель при лечении диареи неинфекционного генеза различного происхождения доказывают эффективность его включения в комплексную терапию этих заболеваний.

Ключевые слова: неинфекционная диарея, энтеросорбенты, лечение.

Диарея (от греч. *diarrhea* – истекаю) – клинический синдром различной этиологии и патогенеза, подразумевающий частое или однократное опорожнение кишечника с выделением жидких или водянистых каловых масс в объеме более 200-300 г в сутки (тип 6-7 по Бристольской шкале). При этом содержание воды в кале достигает 85-95% (в норме 60-70%) [2, 4]. Однако произвести количественный анализ этого показателя в рутинной практике довольно трудно. В практической работе обычно используют установление частоты и/или массы стула [2]. Диагностические критерии диареи представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Диагностические критерии диареи [1, 2]

| | |
|-------------------------|--|
| Обязательные критерии | Увеличение каловых масс за счёт жидкого компонента |
| | Изменение консистенции фекалий от неоформленной (мягкий, кашицеобразный) до водянистой |
| Подтверждающие критерии | Увеличение суточного объема каловых масс (масса стула более 200г.) |
| | Увеличение частоты актов дефекации (более 3-х раз в сутки) |
| | Ургентный характер позывов к дефекации |

Водянистый стул трудно удержать, позывы на дефекацию при диарее носят императивный характер, что существенно снижает качество жизни пациентов и заставляет их обратиться к врачу.

Острой называют диарею продолжительностью не более 2-3 недель. Сочетание диареи с лихорадкой, симптомами интоксикации, эксикозом требует прежде всего исключения ее инфекционной природы.

Диарея длительностью более 3 недель считается хронической и чаще имеет неинфекционный генез [4]. Часто встречающиеся причины неинфекционной диареи представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Наиболее частые причины неинфекционной диареи [1, 2, 5]

| | |
|--------------|--|
| Частые | синдром раздражённого кишечника |
| | приём лекарств (в том числе антибиотики, слабительные) |
| | воспалительные заболевания кишечника |
| | экскреторная недостаточность поджелудочной железы |
| | недостаточность желчных кислот |
| | колоректальный рак |
| | гиполактазия |
| Менее частые | синдром избыточного бактериального роста |
| | целиакия, амфинодоз, тиреотоксикоз |
| | карциномы, виномы, гастриномы |
| | микроскопический и ишемический колиты |
| | пищевая аллергия, пострезекционный синдром |

Механизмы развития диарей

- *Осмотическая диарея*: увеличение осмолярности кишечного содержимого вследствие скопления избытка неабсорбируемых веществ (прием лактулозы, солевых слабительных, антацидов, содержащих магний, нарушение полостного и мембранного пищеварения, лактазная недостаточность).

- *Экссудативная диарея*: секреция воды и электролитов в просвет кишки через поврежденную слизистую оболочку одновременно с экссудацией белка (воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), туберкулез, лимфома, ишемия, правожелудочковая недостаточность).

- *Секреторная диарея*: повышение секреции электролитов и воды энтероцитами (карциноид, вилома).

- *Гипереркинетическая диарея*: ускорение транзита кишечного содержимого, уменьшение объема абсорбированной в кишечнике жидкости (СРК-Д, тиреотоксикоз, функциональная диарея, резекция участка кишки, ваготомия, диабетическая энтеропатия, склеродермия).

Во многих случаях диарея развивается сразу по нескольким механизмам.

Например, при ВЗК имеют место экссудативный (секреция воды и электролитов в просвет кишки через поврежденную слизистую оболочку одновременно с экссудацией белка), секреторный (воспалительная экссудация альбумина, высвобождение из поврежденных энтероцитов провоспалительных цитокинов, активизирующих секреторные процессы), осмотический (увеличение осмолярности кишечного содержимого вследствие нарушения полостного и мембранного пищеварения) механизмы. Однако выделение патогенетических вариантов диареи позволяет выбрать оптимальный вариант лечения [2, 7, 17]. Методы обследования пациентов с диареей представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Методы обследования при диарее [2, 4]

| | |
|------------------------------|--|
| Анализ крови | общеклинический, белки и белковые фракции, биохимический, электролиты, иммуноглобулины, С-реактивный белок, pANCA, ASCA |
| Анализ кала | общеклинический анализ, на яйца гельминтов и простейших, кальпротектин, посев, эластаза-1, токсины А и В <i>Cl. difficile</i> |
| Эндоскопические исследования | гастроскопия, дуоденоскопия с биопсией, илеоколоноскопия, ректороманоскопия, капсульная эндоскопия, двухбаллонная энтероскопия |
| Инструментальные методы | КТ, МРТ, УЗИ сосудов брюшной полости, энтерография, ирригоскопия |

В комплексной терапии заболеваний, протекающих с диарейным синдромом, традиционно используются **энтеросорбенты** [10-13].

Энтеросорбенты (гр. enteron – кишка; лат. sorbens – поглощающий) – вещества, обладающие высокой сорбционной емкостью, не разрушающиеся в ЖКТ, эффективно связывающие и выводящие из организма эндогенные и экзогенные токсичные соединения, надмолекулярные структуры и клетки, используемые с целью лечения и профилактики болезней [12, 13, 15].

Энтеросорбенты как лечебные средства известны с глубокой древности. Еще врачеватели Древнего Египта, Индии, Греции использовали внутрь древесный уголь, глину, растертые туфы, пережженный рог для лечения отравлений, диареи, желтух и других заболеваний, а также и наружно – для лечения ран. Лекари Древней Руси применяли березовый или костный уголь. Авиценна (Абу Али ибн Сина) в своем Каноне врачебной науки из семи постулатов искусства сохранения здоровья на третье место ставил метод, соответствующий современному пониманию энтеросорбции [18]. В России Т.Е. Ловиц, изучая химические свойства древесного угля, обосновал его применение для этих же целей [19].

Важнейшими медицинскими требованиями к современным энтеросорбентам являются высокая сорбционная емкость по отношению к удаляемым компонентам и способность сорбировать разного размера и массы молекулы и бактериальные клетки, отсутствие токсического и травматического воздействия на слизистые оболочки ЖКТ; они должны хорошо эвакуироваться из кишечника и не вызывать потери полезных ингредиентов, не оказывать отрицательное воздействие на процессы секреции и кишечную микрофлору. По мере прохождения по кишечнику связанные компоненты не должны подвергаться десорбции. Энтеросорбенты не должны проникать через слизистую ЖКТ, следовательно, не имеют системной фармакокинетики. Препараты для энтеросорбции должны иметь удобную лекарственную форму и обладать хорошими органолептическими свойствами [13, 15, 16].

В таблице 4 представлены основные группы медикаментов, применяемых для лечения диареи.

Таблица 4.

Основные группы препаратов, используемые при лечении заболеваний, протекающих с диарейным синдромом [1, 2, 4, 6-9]

| |
|--|
| препараты, замедляющие моторику |
| энтеросорбенты |
| вяжущие и обволакивающие средства |
| антибиотики и антисептики |
| противовоспалительные препараты |
| пре-, про-, син-, эубиотики |
| ферменты |
| регидранты |
| препараты для коррекции солевого и электролитного обмена |
| препараты для энтерального и парентерального питания |

При некоторых заболеваниях, протекающих с диареей, энтеросорбенты включены в стандарты терапии. Так, в стандарты лечения СРК с диареей включены адсорбирующие кишечные препараты (А07ВС) [6]. Традиционно с этой целью используется диоктаэдрический неосмектит [20]. Кроме того, были получены хорошие результаты при использовании неосмектита в комплексной терапии антибиотик-ассоциированного колита у детей, используя способность сорбентов нейтрализовать токсины *Cl. difficile* и *B. Fragilis* [16, 21, 22]. Имеются данные о высокой эффективности Энтеросгеля в комплексном лечении колитов, синдрома избыточного бактериального роста [14].

Механизмы действия полиметилсилоксана полигидрата (Энтеросгеля)

Пористая структура гелеобразующей матрицы Энтеросгеля определяет поглотительные способности по механизму молекулярной адсорбции и позволяет преимущественно адсорбировать среднемолекулярные токсические вещества (например, билирубин, продукты распада белков) [13].

Гелевидная структура: поглощение высокомолекулярных токсических веществ, например, бактериальные токсины (суточная доза полиметилсилоксана полигидрата связывает 410 мг эндотоксина); эластичные гелевидные вязкие частички препарата образуют защитный слой и предохраняют ткани от воздействия различных повреждающих факторов [13].

Высокая вязкость Энтеросгеля позволяет прочно связывать и удерживать поглощенные субстраты.

Взаимодействие с микрофлорой

Энтеросгель обладает высокой способностью к адгезии (фиксации) на слизистой патогенной микрофлоры, тем самым фиксируя её на своей поверхности. В дальнейшем, электростатическое взаимодействие энтеросгеля с патогенной микрофлорой приводит к её разрушению. В то же время, нормальная микрофлора не взаимодействует с Энтеросгелем из-за низкой способности к электростатической адгезии [14].

Все эти характеристики позволили нам предположить, что применение препарата Энтеросгель в комплексной терапии при неинфекционных диареях различного генеза позволит снизить частоту дефекаций у пациентов и уменьшить длительность стационарного лечения.

Нами проведено открытое рандомизированное проспективное исследование применения энтеросорбента полиметилсилоксана полигидрата при лечении неинфекционных заболеваний, протекающих с диареей.

Цель нашего исследования состояла в оценке эффективности и безопасности применения энтеросорбента полиметилсилоксана полигидрата (Энтеросгеля) при лечении неинфекционных заболеваний, протекающих с диареей.

В период с февраля по август 2017 г. в отделениях центра гастроэнтерологии и гепатологии нашего многопрофильного стационара с применением препарата Энтеросгель пролечено 62 пациента с синдромом диареи неинфекционного генеза. Преобладали мужчины – 65%, на долю женщин приходилось 35%. К числу критериев включения относилось отсутствие клинических, лабораторных (отрицательный анализ кала на токсины А и В *Clostridium difficile*) и инструментальных признаков псевдомембранозного колита. Распределение пациентов по нозологическим формам представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Группы пациентов по нозологии

| Нозологии | Всего | | Мужчин | | Женщин | |
|---------------------------------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Антибиотикоассоциированная диарея | 32 | 51 | 26 | 81,2 | 6 | 19 |
| Хронический панкреатит | 6 | 10 | 2 | 33,3 | 4 | 67 |
| СРК-Д | 8 | 13 | 2 | 25 | 6 | 75 |
| Дивертикулярная болезнь толстой кишки | 6 | 10 | 2 | 33,3 | 4 | 67 |
| ВЗК | 8 | 13 | 6 | 75 | 2 | 25 |
| Прочее | 2 | 3 | 2 | 100 | 0 | 0 |
| Всего | 62 | 100 | 40 | 65 | 22 | 34 |

Ведущей нозологией являлась антибиотикоассоциированная диарея (51%), из них мужчин 81% (средний возраст 62.7 лет), женщин 19% (средний возраст 59.8 лет). СРК-Д и ВЗК (язвенный колит) встречались в 13%, при ВЗК преобладали мужчины – 75%, а при СРК-Д такой же процент составляли женщины (при СРК-Д средний возраст мужчин 36.5 лет, женщин 39.3 лет, а при ВЗК средний возраст мужчин 47.2 лет, женщин 35.3 лет). Дивертикулярная болезнь и хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью диагностированы с одинаковой частотой – 10%, при этом и дивертикулярной болезнью, и панкреатитом чаще болели женщины – в 67% (при дивертикулярной болезни средний возраст женщин 79 лет, мужчин 78 лет, а при хроническом панкреатите средний возраст женщин 70.5 лет, мужчин – 65 лет).

Кроме того, в исследование были включены ранее пролеченные в нашем многопрофильном стационаре 56 пациентов с неинфекционной диареей, которым в схеме комплексного лечения назначался смектит, и 55 пациентов, лечение которым проводилось без применения энтеросорбентов.

Всем пациентам проводилось рутинное обследование, которое включало сбор жалоб, анамнеза, физикальных данных, выяснение сопутствующих заболеваний, а также общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, исследование острофазовых реакций (СОЭ, С-реактивный белок, фибриноген), посев кала на возбудители кишечных инфекций, исследование сыворотки крови для определения кишечного эндотоксина, УЗИ органов брюшной полости, кишечника, по показаниям – КТ органов брюшной полости с болюсным усилением или контрастированием кишечника, гастроскопия, илеоколоноскопия с биопсией, ирригоскопия. После установления диагноза проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия согласно принятым для данной нозологической формы стандартам.

Пациентам с антибиотикоассоциированной диареей назначались ванкомицин 1-2 г/сут. и/или метронидазол 1-1,5 г/сут. в зависимости от тяжести состояния. При дивертикулярной болезни толстой кишки в случае развития клинических симптомов, в том числе диареи, назначались рифаксимин 800 мг/сут. и/или метронидазол 1 г/сут. При язвенном колите применялись месалазин 3-4 г/сут., гидрокортизон 250 мг/сут. ректально. При обострении хронического панкреатита – ингибиторы протонной помпы, ферментные препараты (в средней дозировке 60-75 тыс. ед/сут.). При наличии избыточного бактериального роста назначались пре- и пробиотики, при спастической боли – спазмолитики. В случае развития тяжелой интоксикации, эксикозе, синдроме мальабсорбции проводилась инфузионная заместительная и дезинтоксикационная терапия (парентеральное питание, инфузии растворов альбумина, электролитов, глюкозы). В основной группе пациентов с диарейным синдромом использовался Энтеросгель 1 ст.л. 3 раза в день между приемами пищи, для лечения 2-й группы пациентов назначался смектит по 2 пакета 3 раза в день между приемами пищи. Для лечения пациентов из группы контроля энтеросорбенты не применялись. Это нашло отражение в таблице 6.

Таблица 6.

Сравнительные данные по частоте стула и длительности госпитализации при использовании различных энтеросорбентов и без их применения

| Препарат | | ААД ¹ | ДБ ² | СРК-Д ³ | ВЗК ⁴ | ХП ⁵ |
|----------------------------------|---------------------|------------------|-----------------|--------------------|------------------|-----------------|
| Полиметилсилоксана полигидрат | п | 32 | 6 | 8 | 8 | 6 |
| | Койко-день (сут.) | 13,6* | 12,7* | 8,4* | 20,1 | 9,7* |
| | частота стула (раз) | поступ. | 8,5 | 4,9 | 3,4 | 6,2 |
| вып. | | 2,4 | 1 | 1,6 | 2,8 | 1 |
| Диоктаэдрический смектит | п | 29 | 5 | 10 | 7 | 5 |
| | Койко-день (сут.) | 14,2 | 13,3 | 8,6 | 19,4 | 10,5 |
| | частота стула (раз) | поступ. | 7,7 | 5,2 | 3,7 | 7,2 |
| вып. | | 1,8 | 1 | 1,7 | 2,9 | 1,2 |
| Без использования энтеросорбента | п | 14 | 9 | 5 | 12 | 15 |
| | Койко-день (сут.) | 16,9 | 15,3 | 13,5 | 20,6 | 11,8 |
| | частота стула (раз) | поступ. | 7,9 | 4,7 | 3,3 | 6,1 |
| вып. | | 2 | 1,5 | 2,3 | 2,6 | 2 |

- 1 ААД – антибиотикоассоциированная диарея;
 2 ДБ – дивертикулярная болезнь ободочной кишки;
 3 СРК-Д – синдром раздражённого кишечника с диареей;
 4 ВЗК – воспалительные заболевания кишечника;
 5 ХП – хронический панкреатит.
 * $p < 0,05$

В результате проводимого лечения удавалось добиться урежения стула у пациентов независимо от генеза диареи, при этом с применением энтеросорбентов клинический эффект, как правило, достигался быстрее: при антибиотикоассоциированной диарее на 13-е сут. (без энтеросорбентов на 17-е сут.). При дивертикулярной болезни – на 12-13-е сут. (без энтеросорбентов на 16-е сут.), при хроническом панкреатите – на 9-10-е сут. (без энтеросорбентов на 12-е сут.). Наилучший эффект был достигнут при СРК-Д: на 9-е сут. лечения с применением Энтеросгеля или Смекты удалось практически нормализовать стул (без энтеросорбентов стул уредился до 1-2 р/сут. на 14-е сут.). При лечении пациентов с ВЗК использование энтеросорбентов не способствовало более быстрой нормализации стула.

На рисунках 1-5 представлены графики, отражающие влияние терапии энтеросорбентами на продолжительность лечения.

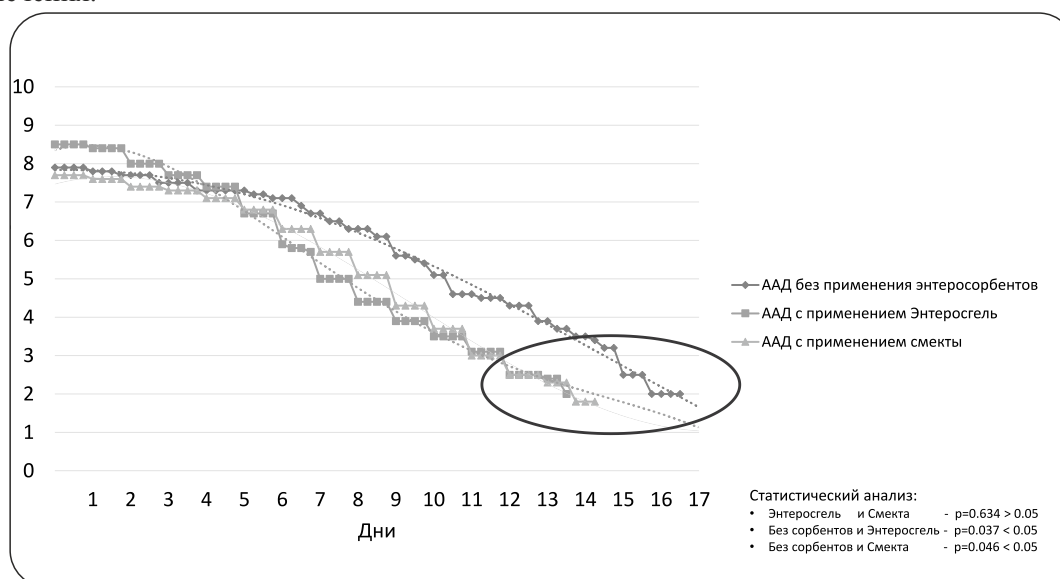


Рис. 1. Анализ влияния энтеросорбентов на продолжительность лечения больных ААД.

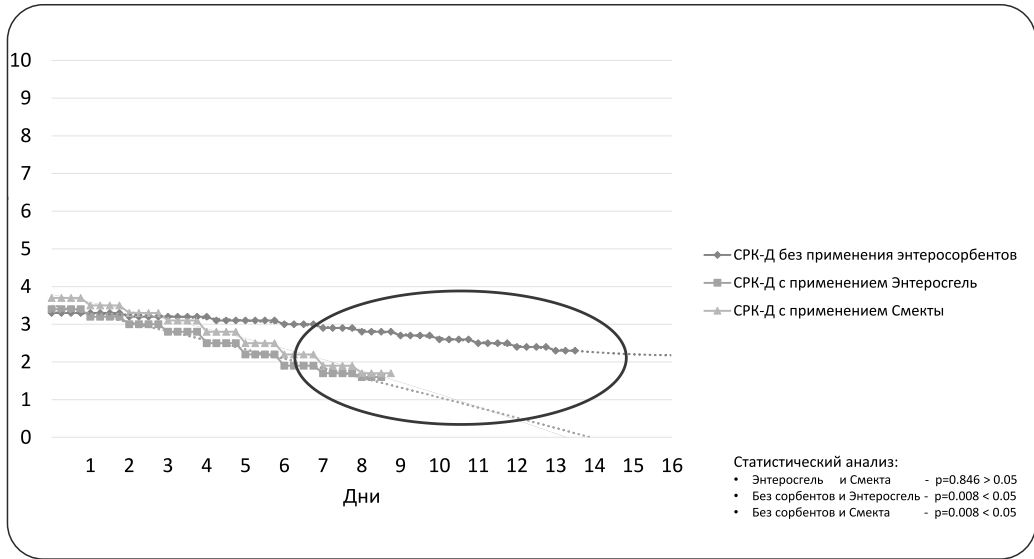


Рис. 2. Анализ влияния энтеросорбентов на продолжительность лечения больных СРК-Д.

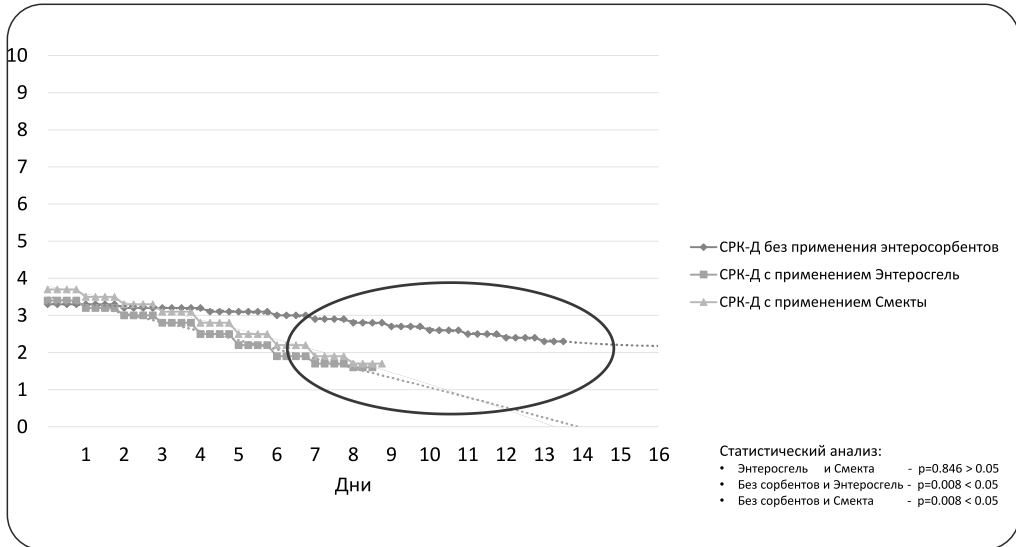


Рис. 3. Анализ влияния энтеросорбентов на продолжительность лечения больных ВЗК.

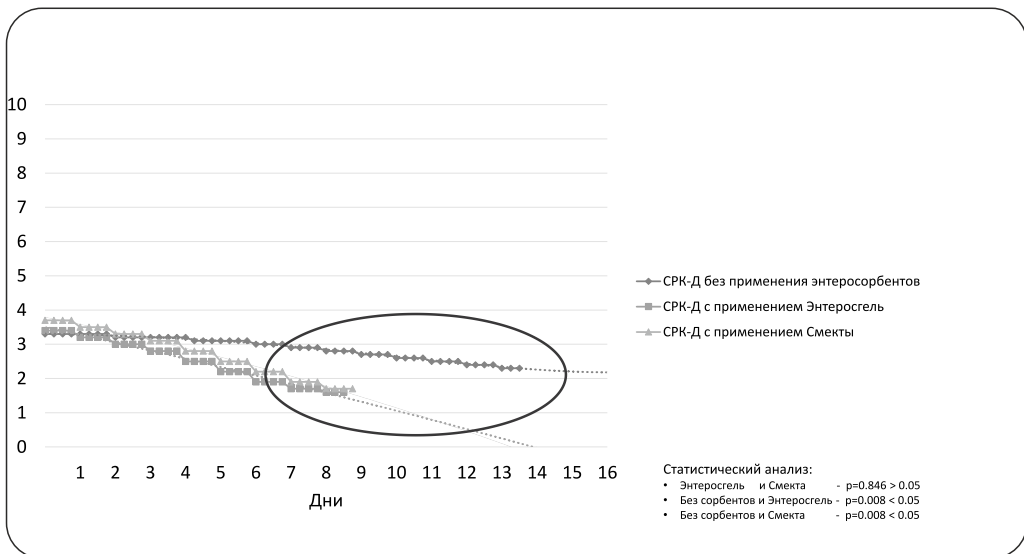


Рис. 4. Анализ влияния энтеросорбентов на продолжительность лечения больных ДБ.

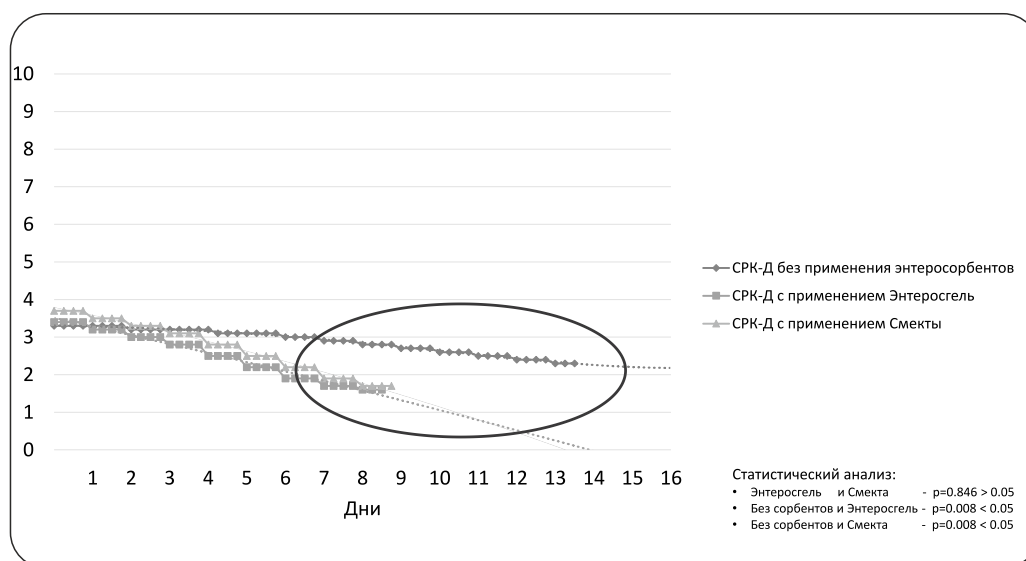


Рис. 5. Анализ влияния энтеросорбентов на продолжительность лечения больных ХП.

Заключение

1. Неинфекционная диарея часто встречается в практике врача многопрофильного стационара. Различные механизмы развития диареи, как правило, тесно связаны и дополняют друг друга.
2. Неинфекционная диарея требует патогенетической терапии.
3. В комплексном лечении диареи важное место занимают энтеросорбенты. Полиметилсилоксана полигидрат, благодаря своей структуре, является эффективным и безопасным препаратом для лечения диареи неинфекционного генеза.
4. Эффективность полиметилсилоксана полигидрата при лечении неинфекционных диарей сопоставима с эффективностью диоктаэдрического смектита.
5. Применение полиметилсилоксана полигидрата в комплексной терапии неинфекционной диареи позволяет ускорить достижение клинического эффекта и уменьшить сроки госпитализации.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Синдром диареи // М., Гэотар, Медицина, 2000. – С. 135.
2. Буторова Л.И., Токмулина Г.М. Синдром хронической диареи в практике терапевта: тактика обследования, основные принципы лечения. Учебное пособие // М., ПримаПринт, 2014.
3. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Добрынин В.М., Захарченко М.М., Богданов И.В. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике // СПб., 2003.
4. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Краткое руководство по гастроэнтерологии // М., Издательский дом «М-Вести», 2001.
5. Симаненков В.И., Лугаенко В.А. Лечение СРК с позиций доказательной медицины // СПб., 2008.
6. Парфенов А.И. Энтерология // М., Триада X, 2002.
7. Васильев Ю.В., Морозов И.А., под ред. Л.Б. Лазебника. Избранные главы клинической гастроэнтерологии // М., Анахарис, 2005.
8. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов. Лечение больных с синдромом раздраженного кишечника. Клинические рекомендации // М., 2016.
9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Кучерявый Ю.А. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – №4. – С. 70-97.
10. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Антибиотикоассоциированная диарея. // Consilium medicum, приложение Гастроэнтерология. – 2007. – № 1. – С. 45-49.
11. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Аспекты клинического применения энтеросорбента Неосмектин // Рус. мед. журн. 2008. – Приложение №2. – С. 62.
12. Бондарев Е.В. и др. Применение энтеросорбентов в современной практике // Провизор. 2008. – № 13.
13. Гебеш В.В. и др. Влияние препарата энтеросгель на уровень провоспалительных цитокинов при лечении больных острыми кишечными инфекциями и корью // Клиническая иммунология. – 2007. – №1 (6). – С. 76-78.

14. Гриценко Е. Н., Шевченко Ю. Н., Семенов В. Г. Применение препарата «Энтеросгель», обладающего сорбционно-детоксикационным действием, в комплексном лечении заболеваний органов ЖКТ // Провизор. – 2001. – №15. – С. 37.
15. Нагорная Н.В., Дубовая А.В., Детоксикационные свойства и клиническая эффективность энтеросорбента Энтеросгель в комплексном лечении различных заболеваний у детей // Здоровье ребенка. – 2010. – №3 (24).
16. Щербаков П.Л., Цветков П.М., Нечаева Л.В. Профилактика диареи, связанной с приемом антибиотиков у детей. Вопросы современной педиатрии 2004. — т.3. – №2. – С. 55-58.
17. Урсова Н. И., Горелов А. В. Современный взгляд на проблему энтеросорбции. Оптимальный подход к выбору препарата. РМЖ. – 2006. – №19. – С. 1391–1396.
18. Абу Али ибн Сина (Авиценна). Канон врачебной науки. Перевод с арабского М.А. Салье, У.И. Каримова, А. Расулева, П. Булгакова. // Ташкент. Издательство «Фан», 1979.
19. Т.Е. Ловиц. Избранные труды по химии и химической технологии // М., АН СССР, 1955. - 622 с.
19. Caprili R., Latella Q., Viscido F. Chronic diarrhea / In: Chronic gastrointestinal disorders // Milano, 2000. – 584 p.
20. Khediri F., Mrad A.I., Azzouz M., Doughi H. et al. Efficacy of diosmectite (smecta) in the treatment of acute watery diarrhoea in adults: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. Gastroenterol. Res. Pract. – Vol. 2011 (2011), Article ID 783196, p. 8
21. Chang F.Y., Lu C.L., Chen C.Y., Luo J.C. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 22, N12. – P. 2266-2272.
22. Martirosian G., Rouyan G., Zaiewski T., Meisel-Mikolajczyk F. Dioctahedral smectite neutralization activity of Clostridium difficile and Bacteroides fragilis toxins in vitro. Act. Microbiol. Pol. – 1998. – Vol. 47, N2. – P. 177-183.
23. Narkeviciute I., Rudzeviciene O., Leviniene G., Mociskiene K., Eidukevicius R. Management of Lithuanian childrens acute diarrhoea with Gastrolit solution and dioctahedral smectite. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 14, N4. – P. 419-424.

GASTRIC MICROBIOTA IN GASTRIC CARCINOGENESIS: BEYOND *HELICOBACTER PYLORI*DEBORA COMPARE, ALBA ROCCO, PIETRO COCCOLI, COSTANTINO SGAMATO,
CRESCENZO ELMO, GERARDO NARDONE*Department of Clinical Medicine and Surgery, Gastroenterology Unit, University Federico II of Naples,
Naples, Italy
(E-mail:nardone@unina.it)*

Abstract. After a long period during which the stomach was believed a sterile organ, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) was isolated in vitro from gastric biopsies, revolutionizing the fields of microbiology and gastroenterology. The advent of culture-independent techniques, based on 16S rRNA gene sequencing, showed a very complex landscape in which several bacterial species coexist in the human stomach.

The interaction between the pre-existing gastric microbiota and *H. pylori* infection might influence an individual's risk of gastric disease, including gastric cancer, introducing the emerging dimension of the microbiome into the pathogenesis of this highly incident and deadly disease. Although data from animal studies provide biological plausibility for the concept that the gastric microbiota can influence the type and timing of gastric lesions, human studies are far from producing conclusive results. Here, we summarize the knowledge about the gastric microbiome in the context of *H. pylori*-associated gastric carcinogenesis.

Introduction. Interest in the microbiological composition of the normal digestive tract started in the 19th century, with Louis Pasteur and Élie Metchnikoff who stated that life would be impossible without bacteria and that bacteria are capable of promoting longevity. However, the scientific community ignored this topic for a long time. Only recently it has been universally accepted that the microbiome plays a major role in the maintenance of the health of the host, through the participation in trophic, immunological and metabolic functions. An alteration of the microbiome composition named dysbiosis, may induce a chronic inflammatory state that underlies numerous diseases, including cancer [1]. Therefore, the research on the human microbiome is becoming a hot topic worldwide.

In the last years, a huge amount of data on human microbiome has been produced but it prevalently concerned the “gut” microbiota. Indeed, the gastric microenvironment was long believed to be hostile for bacterial survival, although, bacteria can be ingested into the stomach with the food and from the upper airways or regurgitated in it from small intestine [2]. The discovery in 1982 of *Campylobacter pyloridis*, later named *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), by Robin Warren and Barry Marshall demolished the dogma that “the stomach is a sterile organ” and opened the way to the study of gastric microbiota [3].

Here we review the latest findings related to the composition of the gastric microbiota in the context of gastric carcinogenesis.

Gastric Microbiota and *H. pylori*. Culture-dependent studies on the gastric microbiota composition gave an incomplete and biased picture of the gastric microenvironment because of the difficulty of cultivating most bacteria. The advent of culture-independent techniques, based on 16S rRNA gene sequencing, showed a very complex landscape in which several bacterial species coexist.

However, even after the introduction of sophisticated sequencing methods and analytical techniques, the microbiota of the healthy human stomach has not been extensively studied, mainly because of the difficulty of obtaining gastric samples from healthy individuals. Indeed, most studies of the microbiota composition of the healthy stomach have been done on gastric mucosa samples from patients undergoing endoscopy for medical reasons.

Only two studies were conducted in healthy volunteers. Zilberstein *et al.* identified 18 different bacterial taxa the most abundant being *Veillonella sp.*, *Lactobacillus sp.*, and *Clostridium sp.* in cultures of mucus aspirate from 20 healthy individuals [4]. Subsequently, using 16S rRNA pyrosequencing of gastric mucosa from three healthy subjects, Andersson *et al.*, identified 262 phylotypes, of which only 33 were found in all samples and most of these belonged to the *Proteobacteria* phylum [5]. In all other studies, the “healthy controls” were *H. pylori*-negative subjects with a macroscopically normal gastric mucosa. Bik *et al.* identified 1,056 non-*H. pylori* clones, 127 phylotypes and five dominant genera (*Streptococcus*, *Prevotella*, *Rothia*, *Fusobacterium*, and *Veillonella*) in the gastric mucosa of 23 healthy adults of Caucasian, Hispanic, and Afro-American ethnicity [6]. Similar findings were obtained in subjects of Chinese ancestry [7]. These data suggest the unicity of the gastric microbiota, dominated by five major phyla (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, and *Proteobacteria*), and support the idea of a “core gastric microbiota” different from that of the oral cavity and the esophagus, and independent of ethnic origin [8].

The studies focusing on the interaction between gastric microbiota and *H. pylori* reported conflicting results. In a study done with a high-density 16S rRNA gene microarray, 28% of the total variance in the gastric microbiota was attributable to *H. pylori* status, which shows that the presence of *H. pylori* dramatically reduced bacterial diversity [9]. By contrast, the analysis of gastric mucosa samples from 131 *H. pylori*-positive and 84 *H. pylori*-negative individuals, did not find significant differences in the diversity of the gastric microbiota between the two groups [10].

More recently, a study of gastric mucosal microbiota in *H. pylori*-negative compared to *H. pylori*-positive gastritis and *H. pylori*-negative non-gastritis group, confirmed that the *H. pylori*-positive group had significantly lower bacterial richness compared to *H. pylori*-negative gastritis or controls. In addition, in the age-adjusted multivariate analysis, *Streptococcus sp.*, *Haemophilus parainfluenzae* and *Treponema sp.* were candidate pathogenic bacterial species for *H. pylori*-negative gastritis [11].

These conflicting results could reflect the different methods used to identify *H. pylori* infection. Indeed, in patients classified as *H. pylori* negative by conventional methods such as the rapid urease test, serum antibody tests, or histopathology, *H. pylori* sequences were frequently detected by high-throughput techniques [12]. Changes induced by *H. pylori* infection in the stomach—namely, atrophy, ammonia, and bicarbonate production from urea, and gastric motility impairment, might generate special ecological niches for the survival and colonization of other bacteria in the stomach. Additionally, although a decrease of acid secretion facilitates gastric bacterial colonization, most studies missed the correlation between gastric microbiota composition and acid suppressive therapy. Oropharyngeal-like bacteria and fecal-like bacteria counts were higher in patients on proton-pump inhibitors therapy than in those given H₂ antagonists and untreated controls [13]. Furthermore, two weeks of treatment with proton-pump inhibitors was sufficient to enable gastric bacterial colonization in healthy volunteers, and the number of culturable bacteria increased with duration of treatment [14,15]. Notably, alteration of the intragastric milieu during proton-pump inhibitor therapy favoured the bacterial synthesis of N-nitroso compounds more markedly in people who are *H. pylori* positive than in those who are *H. pylori* negative [16]. Moreover, the presence, type, and extension of gastric lesions, which can affect the composition of the gastric microbiota, are not reported in most of these studies.

Interestingly, the structure of the gastric microbiota was significantly changed after the eradication of *H. pylori* with increased alpha diversity over time. The relative abundance of *H. pylori* sharply decreased from more than 70% to nearly 0% after treatment, while some beneficial bacteria, such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, were increased. Thus, the composition of gut microbiota after *H. pylori* eradication trends toward healthy status instead of becoming dysbiotic [17].

Gastric microbiota in carcinogenesis. Back to 1863, Rudolf Virchow asserted that cancer may be considered the result of a chronic inflammatory process triggered by an adverse toxic environment such as infection. The concept that bacterial infections could lead to cancer was first proposed in the late 19th century following the pioneering work of Robert Koch and Louis Pasteur based on the discovery of bacteria at the sites of tumors. Evidence accumulated over time demonstrates that the relationship between microbes and cancers exists. In 2012, of 14 million new cancer cases, 2.2 million (15.4%) were attributable to infections [18].

A universally recognized example of the association between bacterial infection and gastrointestinal malignancies is *H. pylori* infection with gastric cancer (GC) [19].

Colonization of the human stomach by *H. pylori* induces a complex inflammatory and immunological response that promotes a cascade of morphological events starting with chronic gastritis in virtually all infected individuals and progresses from atrophy to intestinal metaplasia (IM), to dysplasia and finally to GC [20]. Epidemiological evidence strongly supports the association between *H. pylori* infection and GC incidence. However, only a minority of infected people develop GC and the stomach was home to *H. pylori* for millennia [21]. The lack of overt disease in most individuals suggests that the *H. pylori* might have played some positive role in the evolution of human beings and may even be a commensal [22]. Therefore, it is conceivable that several variables influence the outcome of *H. pylori* infection and the different disease risk. In this context non-*H. pylori* bacteria may play a causative role in the pathogenesis of gastric diseases that derive from a synergistic or competitive interaction with *H. pylori* or even irrespective of it.

In a study by Aviles-Jimenez *et al.*, bacterial diversity gradually decreased going from non-atrophic gastritis to IM and to intestinal-type GC. However, microbiota composition differed significantly only between non-atrophic gastritis and GC [23]. On the contrary, Eunet *et al.* demonstrated a higher evenness and diversity of the gastric microbiota in patients with GC than in patients with chronic gastritis or IM, especially in *H. pylori*-positive subgroups [24]. *Helicobacteraceae* were significantly less abundant in patients with GC than in those with chronic gastritis or IM, while the relative abundance of *Streptococcaceae* was significantly higher in GC patients than in patients with chronic gastritis or IM [25].

The phylogenetic diversification of microbial communities in GC was confirmed by Wang *et al* who demonstrated the dominance of the phyla *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, and *Actinobacteria*, and of the genera *Lactobacillus*, *Escherichia-Shigella*, *Nitrospirae*, *Burkholderia fungorum*, and *Lachnospiraceae* in patients affected by GC [26]. Notably, *Nitrospirae spp.*, which play a role in the metabolism of nitrate to nitrite, were present in all patients with GC, but absent in patients with chronic gastritis [27]. N-nitroso compounds derived from the metabolism of nitrate to nitrite are potent gastric carcinogens. Since the level of nitrite is usually high in GC and in gastric precancerous lesions, it is conceivable that these bacteria may participate in gastric carcinogenesis [28]. Interestingly, *Propionibacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, and *Corynebacterium spp.* were significantly less abundant, while *Clostridium spp.* and *Prevotella spp.* were significantly more abundant in GC tissues than in normal mucosa [23]. The different microbiota composition between cancerous and non-cancerous tissue from the same patient suggests that gastric microbes are directly involved in the development of GC.

A shotgun metagenomic sequencing on gastric wash samples from 6 patients with GC and 5 patients with superficial gastritis revealed reduced species richness, enrichment of 13 bacterial taxa and depletion of 31 taxa in GC. Each of the three genera associated to GC could separate cancer from gastritis completely [29]. In particular, *Sphingobium yanoikuyae*, a bacterium capable of degrading carcinogenic compounds, was depleted in GC [29].

The gastric microbiota was retrospectively investigated in 54 patients with GC and 81 patients with chronic gastritis. The GC microbiota was characterized by reduced microbial diversity, by decreased abundance of *Helicobacter* and by the enrichment of other bacterial genera, mostly represented by intestinal commensals [30]. The combination of these taxa into a microbial dysbiosis index revealed that dysbiosis has excellent capacity to discriminate between gastritis and GC. Analysis of the functional features of the microbiota was compatible with the presence of a nitrosating microbial community in GC [30].

In a cohort of 276 GC patients without preoperative chemotherapy the analysis of normal, peritumoral and tumoral gastric mucosa by 16S rRNA gene by MiSeq sequencing, showed that specific stomach microhabitats, not GC stages or types, determine the composition and diversity of the gastric microbiota [31]. Most notably, bacterial richness was decreased in peritumoral and tumoral microhabitats. *H. pylori*, *Prevotellacopri* and *Bacteroides uniformis* were significantly decreased, whereas *Prevotellamelaninogenica*, *Streptococcus anginosus* and *Propionibacterium acnes* were increased in tumoral microhabitat. Higher *H. pylori* colonisation influenced the overall profile of the gastric microbiota in normal and peritumoral microhabitats, thus providing insights into the roles of gastric microbiota in *H. pylori*-related gastric carcinogenesis [31].

Notably, the gastric microbiota can affect the immunobiology of the gastric mucosa, however, how and to what extent a pre-existing gastric microbiota can impact on the outcome of *H. pylori*-related diseases remains poorly explored. In this light a recent study analyzed the composition of gastric microbiota in inhabitants of Túquerres in the Colombian Andes who have a 25-fold higher risk of GC than inhabitants of the coastal town Tumaco, despite similar *H. pylori* prevalence and genotype. The study identified *Leptotrichia wadei* and *Veillonella* sp. more abundant in gastric biopsies of individuals from a Túquerres than in those from Tumaco, while low-risk subjects had a significantly greater abundance of *Staphylococcus* sp [32]. Interestingly, neither the phylogeographic population of *H. pylori* nor cagPAI carriage affected the microbiota composition [32]. Despite the associative nature of the findings, the Colombian study may shed light on the environmental factors that contribute to GC risk [32]. However, the mechanistic link of microbiota to cancer has yet to be clarified.

Animal model studies tried to establish a causative role of the microbiota in gastric carcinogenesis

The rate of inflammation, gastritis, and metaplasia, in C57BL/6N mice infected with the same strain of *H. pylori* but grown in different environments was found to be significantly higher in mice from Charles River Laboratories than in those from Taconic Farms, which suggests that mice from different vendors harbor different stomach microbiota. This is supported by the finding that the rate of gastric colonization by *Lactobacillus* strains differs significantly between the two groups of mice [33]. In addition, germ-free transgenic insulin-gastrin (INS-GAS) mice infected with *H. pylori* alone developed gastric intraepithelial neoplasia with a marked time delay than mice infected with *H. pylori* plus a normal complex gastric microbiota [34]. Similarly, in male INS-GAS mice infected with *H. pylori*, the incidence of gastric intraepithelial neoplasia was 69% higher if the stomach was colonized by an artificial intestinal microbiota (*altered Schaedler's Flora*, namely, the *Clostridium* spp, *Lactobacillus murinus*, and *Bacteroides* spp) [35].

In a recent study aiming to investigate the combinatorial effects of gastric microbiota and *H. pylori*, Mongolian gerbils were infected with the carcinogenic cag⁺ *H. pylori* strain 7.13 or with a 7.13 cagA isogenic mutant. Infection with *H. pylori* significantly increased gastric inflammation and injury, decreased α -diversity, and altered microbial community structure, thus providing evidence for gastric dysbiosis to be consequence of *H. pylori* infection [36]. Although data from animal studies provide biological plausibility for the concept that the gastric microbiota can influence the type and timing of gastric lesions, human studies are far from producing conclusive results [37].

Conclusions and perspectives. The discovery of *H. pylori* demolished the historical dogma of medicine that “the stomach is a sterile organ”. Current data suggest that the healthy human stomach holds a specific core microbiome different from that of the oral cavity and the esophagus, however, it is still unclear its interplay with *H. pylori* in the development of gastric disease, including GC. In this context, animal models could be useful to understand the specific role of bacteria in inducing gastric diseases.

A possible causative role of the bacterial microenvironment in human gastric diseases cannot be inferred from the profile of the gastric microbiota at the time of diagnosis. On the other hand, given the long natural history of gastric diseases, it is not feasible to conduct longitudinal studies aimed at correlating specific bacterial signatures with different disease outcomes.

Future studies based on modern molecular technologies such as metabolomics, proteomics and transcriptomics, will be welcome to understand the casual relationship between bacteria and host in disease outcome.

REFERENCES:

1. Compare D, Nardone G. Contribution of gut microbiota to colonic and extracolonic cancer development. *Dig Dis* 2011;29(6):554-61.
2. Nardone G, Compare D. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? *United European Gastroenterol J* 2015;3(3):255-60.
3. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-15.
4. Zilberstein B, Quintanilha AG, Santos MA, et al. Digestive tract microbiota in healthy volunteers. *Clinics* 2007;62:47-54.
5. Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, Bäckhed F, Nyrén P, Engstrand L. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS One* 2008;3:e2836.
6. Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:732-37.
7. Li XX, Wong GL, To KF, et al. Bacterial microbiota profiling in gastritis without *Helicobacter pylori* infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use. *PLoS One* 2009;4:e7985.
8. Nardone G, Compare D, Rocco A. A microbiota-centric view of diseases of the upper gastrointestinal tract. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(4):298-312.
9. Maldonado-Contreras A, Goldfarb KC, Godoy-Vitorino F, et al. Structure of the human gastric bacterial community in relation to *Helicobacter pylori* status. *ISME J* 2011;5:574-79.
10. Khosravi Y, Dieye Y, Poh BH, et al. Culturable bacterial microbiota of the stomach of *Helicobacter pylori* positive and negative gastric disease patients. *Sci World J* 2014;2014:610421.
11. Gantuya B, El-Serag HB, Matsumoto T, Ajami NJ, Oyuntsetseg K, Azzaya D, Uchida T, Yamaoka Y. Gastric Microbiota in *Helicobacter pylori*-Negative and -Positive Gastritis Among High Incidence of Gastric Cancer Area. *Cancers (Basel)* 2019;11(4). pii: E504.
12. Yang I, Nell S, Suerbaum S. Survival in hostile territory: the microbiota of the stomach. *FEMS Microbiol Rev* 2013;37:736-61.
13. Sanduleanu S, Jonkers D, De Bruine A, Hameeteman W, Stockbrügger RW. Non-*Helicobacter pylori* bacterial flora during acid-suppressive therapy: differential findings in gastric juice and gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:379-88.
14. Vesper BJ, Jawdi A, Altman KW, Haines GK 3rd, Tao L, Radosevich JA. The effect of proton pump inhibitors on the human microbiota. *Curr Drug Metab* 2009;10:84-89.
15. Del Piano M, Pagliarulo M, Tari R, et al. Correlation between chronic treatment with proton pump inhibitors and bacterial overgrowth in the stomach: any possible beneficial role for selected lactobacilli? *J Clin Gastroenterol* 2014;48:S40-46.
16. Mowat C, Williams C, Gillen D, et al. Omeprazole, *Helicobacter pylori* status, and alterations in the intragastric milieu facilitating bacterial N-nitrosation. *Gastroenterology* 2000;119:339-47.
17. He C, Peng C, Wang H, Ouyang Y, Zhu Z, Shu X, Zhu Y, Lu N. The eradication of *Helicobacter pylori* restores rather than disturbs the gastrointestinal microbiota in asymptomatic young adults. *Helicobacter* 2019;24(4):e12590.
18. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016;4(9):e609-16.
19. Compare D, Rocco A, Nardone G. Risk factors in gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14(4):302-8.
20. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133:659-72.
21. Maixner F, Krause-Kyora B, Turaev D, et al. The 5300-year-old *Helicobacter pylori* genome of the Iceman. *Science* 2016;351:162-65.
22. Wang LL, Yu XJ, Zhan SH, Jia SJ, Tian ZB, Dong QJ. Participation of microbiota in the development of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:4948-52.
23. Aviles-Jimenez F, Vazquez-Jimenez F, Medrano-Guzman R, Mantilla A, Torres J. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer. *Sci Rep* 2014;4:4202.
24. Eun CS, Kim BK, Han DS, et al. Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods. *Helicobacter* 2014;19:407-16.
25. Tsuda A, Suda W, Morita H, et al. Influence of proton-pump inhibitors on the luminal microbiota in the gastrointestinal tract. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6:e89.
26. Wang L, Zhou J, Xin Y, et al. Bacterial overgrowth and diversification of microbiota in gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:261-66.

27. Yang I, Woltemate S, Piazuelo MB, et al. Different gastric microbiota compositions in two human populations with high and low gastric cancer risk in Colombia. *Sci Rep* 2016;6:18594.
28. Rolig AS, Cech C, Ahler E, Carter JE, Ottemann KM. The degree of *Helicobacter pylori*-triggered inflammation is manipulated by preinfection host microbiota. *Infect Immun* 2013;81:1382-89.
29. Hu YL, Pang W, Huang Y, Zhang Y, Zhang CJ. The Gastric Microbiome Is Perturbed in Advanced Gastric Adenocarcinoma Identified Through Shotgun Metagenomics. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:433.
30. Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, Costa JL, Carneiro F, Machado JC, Figueiredo C. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut.* 2018;67(2):226-236.
31. Liu X, Shao L, Liu X, Ji F, Mei Y, Cheng Y, Liu F, Yan C, Li L, Ling Z. Alterations of gastric mucosal microbiota across different stomach microhabitats in a cohort of 276 patients with gastric cancer. *EBioMedicine.* 2019;40:336-348.
32. Yang I, Woltemate S, Piazuelo MB, et al. Different gastric microbiota compositions in two human populations with high and low gastric cancer risk in Colombia. *Sci Rep* 2016;6:18594.
33. Rolig AS, Cech C, Ahler E, Carter JE, Ottemann KM. The degree of *Helicobacter pylori*-triggered inflammation is manipulated by preinfection host microbiota. *Infect Immun* 2013;81:1382-89.
34. Lofgren JL, Whary MT, Ge Z, et al. Lack of commensal flora in *Helicobacter pylori*-infected INS-GAS mice reduces gastritis and delays intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology* 2011; 140: 210–20.
35. Lertpiriyapong K, Whary MT, Muthupalani S, et al. Gastric colonisation with a restricted commensal microbiota replicates the promotion of neoplastic lesions by diverse intestinal microbiota in the *Helicobacter pylori* INS-GAS mouse model of gastric carcinogenesis. *Gut* 2014;63:54-63.
36. Noto JM, Zackular JP, Varga MG, Delgado A, Romero-Gallo J, Scholz MB, Piazuelo MB, Skaar EP, Peek RM Jr. Modification of the Gastric Mucosal Microbiota by a Strain-Specific *Helicobacter pylori* Oncoprotein and Carcinogenic Histologic Phenotype. *MBio.* 2019;10(3).
37. Peng C, Li NS, Hu Y, Lu NH. Impact factors that modulate gastric cancer risk in *Helicobacter pylori*-infected rodent models. *Helicobacter.* 2019;24(4):e12580.

ANOREXIA-CACHEXIA SYNDROME AND SUPPLEMENTAL NUTRITION IN MALIGNANT PATIENTS

RENATA DOBRILA-DINTINJANA*, MARIN GOLČIĆ*, MARIJAN DINTINJANA**

*Clinical Hospital Center Rijeka, Rijeka, Croatia

**Center Medico-Social, Pointe Noire, Republic of Congo

Although the advances in the diagnosis and treatment of malignant diseases has led to longer survival of patients and allow observation of cancer patients as chronic patients, malignant tumors still can cause life-threatening conditions that require immediate diagnosis and immediate treatment (1,2).

Oncologic emergencies can be systemic or general and encouraged by certain organs or systems. The most common oncological emergencies originate from the central nervous system, cardiovascular system or from general metabolic disorders caused by tumor itself (1,2,3,4).

Oncology emergencies caused by solid tumors can be reflecting in whole body, but also, can be reflecting in abdomen and vice versa gastrointestinal tumors per se, can give symptoms reflecting in abdomen, but also in whole body (2,4).

Oncology emergencies can be divided in several groups: Cardiovascular (Pericardial Tamponade, Superior Vena Cava Syndrome), Central Nervous System (Increased Intracranial Pressure, Spinal Cord Compression), Gastrointestinal (Obstruction and Perforation, Bleeding, Pancreatitis, Cholangitis, Ascites, Acute abdomen, Neutropenic Enterocolitis, Appendicitis in the Leukemic Patient, Hepatic Encephalopathy, Postoperative Complications), Treatment side effects (Febrile neutropenia, Emesis, Diarrhea), Symptomatic (Pain, Vomiting, Mucositis, Dyspnea), Hematologic (DIC, Leukostasis, Thrombocytopenia and Leukopenia), Thromboembolic Disorders (Superficial and Deep vein thrombosis, Arterial thrombi, Pulmonary Embolism), Infectious (Sepsis and Septic Shock in the Leukopenic patient, Disseminated Viral Infections, Fungal and Parasitic Diseases), Metabolic (Hyperuricemia, Hypercalcaemia, Hypoglycemia, Lactic Acidosis, Tumor Lysis Syndrome), Orthopedic (Pathologic Fracture), Renal (Ureteral Obstruction – Pelvic Tumors), Respiratory (Airway Obstruction, Pneumothorax, Effusion), Breakthrough Pain ect (1,2,3,4).

But between them, only some of them are life threatening emergencies where medical intervention must be done promptly (within hours). Those are Pericardial Tamponade, Pulmonary embolism, Increased Intracranial Pressure, Spinal Cord Compression, Acute abdomen, Bleeding, Septic Shock, Airway Obstruction and Metabolic emergencies (3,4).

Pulmonary embolism is not uncommon event in oncology patients. In a prospective series of 2,482 patients treated in clinical trials at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center during a 2-year period, Asmis et al. found a rate of VTE of 8.6% among GI cancer patients, vs 3.3% in patients with non-GI cancers ($P < .0001$). It is likely that the true rate of VTE is in the range of 10% to 20% for patients with GI cancers in advanced stages, with the highest rates in cancers of the pancreas, stomach, and colon. The risk of VTE in cancer patients undergoing surgery has been estimated to be as high as 50% without prophylaxis. The exact risk varies with the type of surgery, but anticoagulants are generally effective in reducing the risk by 50%–80% (2,4,5).

Neutropenic fever is result of systemic antitumor therapy and its characterised with Neutropenia ($ANC < 500$ or < 1000 w/ a predicted nadir of < 500 cells) and Fever (Single temp of $38.3C$ or Sustained Temp of $38.0C$ for more than 1 hour). Common infections can be present atypically and the most common infections are bacterial (*Ps. Aeruginosa*, gram+organisms) and Fungal (*Candida*, *Aspergillus*...). Viral infections are also common, but there is problem with isolation and cultivation, so statistically, there is only 3% of viral infections in oncology patients. The consequences of neutropenic fever (sepsis or septic shock) can be avoided with proper preparation of patients before and during chemotherapy administration (3,4,6).

Tumor lysis syndrome is metabolic emergency and is consequence of massive and abrupt release of cellular components into the blood after the rapid lysis of malignant cells (increased Phosphor, Potassium, Uric Acid, and decrease in Calcium values). Most common, tumor lysis syndrome occurs in haematologic malignancies, 12-72 hours after chemo, but can also occur after chemo/radiotherapy in Gastrointestinal Malignancies, especially in tumors with high burden. Tetania, Seizures, Arrhythmia are clinical manifestations leading to acute renal failure and death. Chemoembolisation and intrathecal administration of chemotherapy can also cause this metabolic emergency (4,7,8).

Superior vena cava syndrome (VCI) is mechanical obstruction of venous return from head and neck. In 60-85% of cases is caused by malignancy (lung cancer most common between solid tumors) and lymphomas are responsible for VCI syndrome in 95% of all malignant causes. Clinical presentation of VCI are dyspnea, facial swelling, 'fullness' in head, chest pain and symptoms are often positional, worsened by leaning forward or lying down. In physical examination evidence of collateral circulation around anterior chest wall can be found (1,2,9,10).

Pericardial tamponade means fluid accumulation in pericardial sac due to metastatic tumor, but also can be caused by radiation treatment. Dyspnea, confusion, coma, distended neck veins, pulses paradoxes are signs of pericardial tamponade, and on X-ray enlarged (sac-like) heart can be found. Diagnosis is often confirmed with cardiac ultrasound. Signet-ring cell carcinoma of the stomach tends to spread transversely even in early gastric cancer but once it invades the submucosal region, it shows high potential to metastasize and is one of main gastrointestinal malignancies causing pericardial tamponade (1,2,3,4,11).

Increased intracranial pressure can be caused by primary or metastatic brain tumor and can be characterized as solid mass or leptomeningeal involvement. Brain metastases occur in <4% of all tumors of the GI tract and can cause increased intracranial pressure (1% colorectal cancer, 1.2% of esophageal cancer, 0.62% of gastric cancer, and 0.33% of pancreatic cancer cases). Between gastrointestinal malignancies, gastric cancer can cause leptomeningeal involvement. Headaches, lethargy, coma, papilledema are clinical signs of elevated intracranial pressure and fixed pupil is sign of tentorial herniation (2,4,12).

Spinal Cord compression is epidural invasion and compression with neoplastic invasion of space between vertebrae and spinal cord. Thoracic spine is affected in 60% of cases, lumbosacral spine in 30% and cervical spine in 10% of cases. Spinal Cord Compression is not immediately life threatening unless it involves C3 part of spine or above but is emergency due to irreversible loss of neurological functions (24-48 hours). 75% of patients treated correctly while ambulatory will remain ambulatory but only 10% of patients presenting with paraplegia will regain ambulatory status. GI cancers are cause of spinal cord compression in 6,6% (range 0-23%) but 6-30% of Gastric Cancer patients have spinal mets, and only 2-8% are symptomatic. Colorectal cancer patients develop spinal cord compression in 3,4% cases, while pancreatic cancer patients in 6% of cases with survival rate of about 4 months (2,4,13).

Acute gastrointestinal emergencies caused by tumor can be divided according the affected part of gastrointestinal system. In oesophagus most common are acute dysphagia and bleeding, in stomach / duodenum bleeding, in gallbladder/biliary tract obstructive jaundice, in pancreas acute pancreatitis, in small intestine obstruction, mesenteric infarct, diarrhoea, in large bowel + appac. appendicitis, in lower GI bleeding, perforation, obstruction and in peritoneal cavity peritonitis and intraabdominal abscess (1,2,3,4).

Obstructing Cancer : 8-29% of cancers can cause condition of „obstructing cancer“. Most patients are elderly, over 70 years old, and 25% of them have distant metastases. Perforation can occur at tumor site or for egz. in dilated colon. Dehydration, electrolyte disbalance and toxemia are major consequences of obstruction. Overall mortality rate is more than 20%, and if obstruction is followed by perforation that mortality rate can reach 40%. Other obstructive emergencies are gastric outlet obstruction, obstruction of colon, biliary tract obstruction and ureteral obstruction (2,4,15).

Gastrointestinal bleeding caused by tumor appears in 12-17% of patients while peptic ulcer disease is responsible for bleeding in 22-27% of cases and 15-20% of all pts with gastrointestinal lymphoma will present with bleeding. When we have patient with cancer in GI system and gastrointestinal bleeding, the main question is the bleeding caused by tumor? (2,4,16).

The main sign of acute abdomen is pain. Its very important to understand the origin and duration of pain, degree of pain and tenderness. Despite negative diagnostic tests if peritoneal signs are present, patients may still need surgical intervention (2,3,4).

Neutropenic enterocolitis (typhlitis, ileocecal syndrome, necrotising enteropathy) is a life threatening condition with survival rate of 50-80%. In etiology of this condition we can find acute leukemia, anaplastic anemia, solid tumors, but mostly is caused by chemotherapy. Pathogenesis is different, there can be found leukemic infiltration of the bowel wall, direct toxic effects of chemotherapy and bacterial invasion of the bowel wall. Patients are presenting with abdominal distension, watery diarrhea, fever, thrombocytopenia, right-sided abdominal tenderness and the syndrome starts during/after a week of severe neutropenia. In differential diagnosis we must think about ac. appendicitis, pseudomembranous enterocolitis or diverticulitis. Plain abdominal roentgenograms are showing ileus and distended cecum, and on CT scan we can see thickened bowel containing air and abscess if present. Condition is treating with conservative medical approach but if there is no recovery after 2-3 days, surgery is recommended. Perforation, severe hemorrhage, abscess, uncontrolled sepsis are complications of disease. Prior next chemotherapy, prophylactic appendectomy and ileostomy are strongly advised. Up to 100% pts who had NE and were treated medically without surgery had a subsequent occurrence with the next course of Cht with 40% of pts requiring emergency surgery (4,17,18).

In the era of new drugs (biologics, targeted therapy, immunotherapy) we are faced with new side effects which can also be life threatening. Drugs blocking VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) pathway (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab ect) can cause gastrointestinal bleeding, abdominal perforation, wound dehiscence after surgery, also pulmonary embolism and stroke. Cetuximab and panitumumab during EGFR (Epidermal Growth

Factor Receptor) blockade are causing acneiform rash, which is severe in 10% of cases. Imatinib (Bcr-Abl tyrosine-kinase inhibitor) can cause acute tumor necrosis with severe consequences as bleeding and perforation, heart failure and bone marrow suppression 3,4,19).

In conclusion we can say that with prolongation of life of oncology patients we are faced with more different and more common oncology emergencies. And with development in medicine, we are able not only to make a diagnostic of those early (sometimes also prevent them), but we also have a spectrum of therapeutic possibilities to save a life of oncology patient and to preserve his/her Quality of Life. Therefore, not only oncologists, but also specialists of other fields (Gastroenterology, Surgery, Anesthesiology ect) must be capable to recognise, diagnostic and treat Oncology Emergencies. Multidisciplinary approach to each patient is highly recommended.

REFERENCES:

1. Lewis MA, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: Pathophysiology, presentation, diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin* 2011;61:287-314.
2. Behl D, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic emergencies. *Crit Care Clin* 2010;26:181-205.
3. Intervencije i hitna stanja u onkologiji. *In: Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika.* Šamija M, Nemet D (eds). Zagreb: Medicinska naklada, 2010;225-315.
4. Sanja Pleština, R.Dobriša-Dintinjana, Stjepko Pleština. Emergencies in oncology. *Medicina fluminensis* 2015, Vol 51, No 3, p.360-369.
5. Tetzlaff ED, Cheng JD, Ajani JA. Thromboembolism in gastrointestinal cancers. *Gastrointest Cancer Res.* 2008 Nov;2(6):267-72.
6. Legrand, Matthieu MD; Max, Adeline MD; Peigne, Vincent MD et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Critical Care Medicine: January 2012 - Volume 40 - Issue 1 - p 43–49*
7. Spinazzé S, Schrijvers D. Metabolic emergencies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;58:79-89.
8. Howard, SC; Jones, DP; Pui, CH (12 May 2011). "The tumor lysis syndrome". *The New England Journal of Medicine* 364 (19): 1844–54.
9. Colen FN. Oncologic emergencies: superior vena cava syndrome, tumor lysis syndrome, and spinal cord compression. *J Emerg Nurs* 2008;34:535-7.
10. Nickloes TA, Lopez Rowe V, Kallab AM, Dunlap AB (28 March 2018) "Superior Vena Cava Syndrome". *MedscapeWebMD LLC.*
11. Bodson, L; Bouferrache, K; Vieillard-Baron, A (October 2011). "Cardiac tamponade". *Current Opinion in Critical Care* 17 (5): 416–24.
12. Jiali Pu, PhD, Lingjia Xu, BS, Xinzhen Yin, MD, and Baorong Zhang, MD. Intracranial hypertension as the primary symptom of gastric signet-ring cell carcinoma. A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug; 95(35): e4687. Published online 2016 Sep 2.
13. Flavio Tancioni, Piera Navarra, Federico Pessina et al. Assessment of prognostic factors in patients with metastatic epidural spinal cord compression (MESCC) from solid tumor after surgery plus radiotherapy: a single institution experience. *Eur Spine J*. 2012 May; 21(Suppl 1): 146–148. May 2012, Volume 21, Supplement 1, pp 146–148.
14. Lilley EJ, Scott JW, Goldberg JE, Cauley CE, et al . Survival, Healthcare Utilization, and End-of-life Care Among Older Adults With Malignancy-associated Bowel Obstruction: Comparative Study of Surgery, Venting Gastrostomy, or Medical Management. *Ann Surg*. 2018;267(4):692.
15. Henry John Murray Ferguson, Claire Irene Ferguson, John Speakman , Tariq Ismail. Management of intestinal obstruction in advanced malignancy. *Emerg Med Clin North Am*. 2009 Aug;27(3):363-79.
16. Yarris JP, Warden CR. Gastrointestinal bleeding in the cancer patient. *Emerg Med Clin North Am*. 2009 Aug;27(3):363-79
17. Marcus Gorschlüter , Ulrich Mey , John Strehl et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Cancer*. 2011 Aug 15;117 (16) :3630-40.
18. Gil L, Poplawski D, Mol A, Nowicki A, Schneider A, Komarnicki M. Neutropenic enterocolitis after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors, and outcome. *Transpl Infect Dis* 2013 Feb. 15 (1):1-7 *J Gastrointest Oncol*. 2017 Jun; 8(3): 485–498.
19. Nivedita Arora, Arjun Gupta, Preet Paul Singh. Biological agents in gastrointestinal cancers: adverse effects and their management *J Gastrointest Oncol*. 2017 Jun; 8(3): 485–498.

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН: ОТ ИСТОКОВ ДО НАСТОЯЩЕГО

МАГОМЕДОВ А.Г.

*ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Научно-клиническое объединение «Дагестанский центр кардиологии и сердечно – сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Республики Дагестан*

Цель: Показать возможность развития высокотехнологической медицинской помощи, как сердечно - сосудистой хирургия в регионе со сложными социально-экономическими условиями (на примере республики Дагестан, Российская Федерация).

Хронология основных этапов становления и развития сердечно - сосудистой хирургической службы в Республике Дагестан

Первый этап - начало пути (1958 г. - 1980 г.) – Формирование школы хирургии член – корреспондента АМН СССР Р.П. Аскерханова. Основным научным и практическим направлением школы станет флебохирургия. Результаты хирургической работы, достижения, внедрения обобщены в научных диссертациях, выполненных под руководством Р.П. Аскерханова (всего 38 кандидатских и 11 докторских диссертаций). Школа флебохирургии, созданная Р.П. Аскерхановым, сыграла значительную роль в развитии отечественной хирургии периферических сосудов. Создание отделения торакально - сосудистой хирургии на базе Республиканской клинической больницы (далее РКБ), и выполнена первая операция на сердце при лечении приобретенного порока без использования аппарата искусственного кровообращения.

Первый этап (1958-1980гг.) Истоки. Школа хирургии члена – корреспондента АМН СССР, д.м.н., профессора Р.П.Аскерханова (1920-1987гг.). Основным научным и практическим направлением школы станет флебология. Результаты хирургической работы, достижения, внедрения обобщены в научных диссертациях, выполненных под руководством профессора Р.П.Аскерханова (38 кандидатских и 11 докторских диссертаций).

В 1958 году, член-корреспондент АМН СССР (1974), профессор Рашид Пашаевич Аскерханов выполнил первые несколько операций на сердце, больным с приобретенными пороками сердца. Это были больные со стенозом митрального клапана сердца, вызванного ревматизмом. Операция заключалась в проведении закрытой - пальцевой комиссуротомии на работающем сердце.

В 60-е годы прошлого века, профессор Р.П. Аскерханов открывает специализированное отделение торакально–сосудистой хирургии на базе Республиканской клинической больницы. В эти годы начинает формироваться, признанная в мире, флебологическая школа профессора Р.П. Аскерханова.

В 1976 году, по инициативе и под непосредственным руководством профессора Р.П.Аскерханова, завершается строительство современного хорошо оснащенного хирургического корпуса с 4 операционными. Новое здание примыкало к «старому» хирургическому корпусу, где располагались 3 хирургических отделения: торакально-сосудистое, проктологическое и абдоминальной хирургии. В новом строении располагалась и хирургическая реанимация с лабораторией, оснащенная современным оборудованием и подготовленными кадрами. Это позволило расширить объем и диапазон хирургических вмешательств, уменьшить количество послеоперационных осложнений.

К началу 1980 года в отделении выполнялись операции больным с варикозной болезнью нижних конечностей, посттромбофлебитическим симптомокомплексом, врожденной патологией вен, лимфостазом, а также больным с острой и хронической артериальной патологией нижних конечностей. Широко применялись инвазивные рентгеноконтрастные методики диагностики заболеваний вен нижних конечностей.

Второй этап (1981-1991гг.) открытие специализированного отделения сосудистой хирургии. В начале 1981 года из отделения торакально-сосудистой хирургии выделилось самостоятельное отделение сосудистой хирургии на 40 коек (первый заведующий отделением А.Н.Кичиев, в последующем А.М.Зубаиров, С.Г.Адилханов, а куратором отделения от кафедры хирургии был к.м.н., доцент С.М.Мусаев). Сотрудники отделения (работники кафедры и больничные ординаторы) в эти годы: Г.Р.Аскерханов, К.М.Ашурлаев, Э.С.Атаева, Р.Д.Джамбулатов, З.К.Балигишиев, А.А.Магомедов, Г.М. Махатиллов, А.К.Кадиев, М.Г.Чумчалов, Г.Н.Эмиров.

Начиная с 1983 года в отделении выполняются реконструктивно - восстановительные операции по поводу: аневризм инфраренального отдела аорты, хронической и острой артериальной недостаточности нижних конечностей (аорто-бедренное линейное и бифуркационное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование реверсированной подкожной аутовеной, экстраанатомические реконструкции - перекрестное бедренно-бедренное шунтирование, подключично-бедренное линейное и бифуркационное шунтирование, подвздошно-подколенное шунтирование через запирающее отверстие малого таза), хронической сосудисто-мозговой недостаточности, обусловленной окклюзионно-стенозическими поражениями экстра-

краниальных отделов артерий головного мозга (каротидная эндартерэктомия, различные экстраторакальные реконструктивные операции, удаление каротидной хемодектомы), синдрома верхней грудной апертуры (скаленотомия, резекция шейного ребра, первого ребра), другой врожденной и приобретенной артериальной и венозной патологии (тромбэктомия из глубоких вен, коррекция клапанов глубоких вен). Сотрудниками отделения с диагностической целью применяются методики пункционной транслюмбальной аорто-артериографии, пункционной артериографии н/конечностей, пункционной восходящей и ретроградной флебографии. Внедряются методики трансфеморальной аорто-артериографии по Сельдингеру для визуализации патологии аорты, брахиоцефальных артерий, артерий верхних и нижних конечностей. Начиная с 1991 года имплантируются электрокардиостимуляторы для постоянной трансвенозной эндокардиальной стимуляции сердца больным с синдромом ССУ и А-В блокадой.

[В 2003 году за цикл работ по сосудистой хирургии профессор Г.Р.Аскерханов с сотрудниками получил Госпремию РД]

Третий этап (1992-2008) Открытие кардиохирургического центра при РКБ. В 1992 году на уровне руководства Республики Дагестан принимается решение о создании полноценной кардиохирургической службы в столице Дагестана. Возглавил организационную и хирургическую деятельность кардиохирургического центра, д.м.н., профессор А.Г. Магомедов, приглашенный из Воронежского медицинского университета, ученик заслуженных деятелей науки РСФСР проф. В.П.Радушкевича, Л.Ф.Косоногова, В.И.Бульнина.

В первые годы работы в РКБ (на базе отделения сосудистой хирургии, реорганизованного в отделение сердечно-сосудистой хирургии) профессором А.Г. Магомедовым выполняются операции на сердце и аорте: субтотальная перикардэктомия доступом продольной стернотомии при констриктивном перикардите; перевязка открытого артериального протока (ОАП), закрытая инструментальная трансжелудочковая митральная комиссуротомия; резекция коарктации аорты (с восстановлением целостности аорты анастомозом конец в конец, протезированием аорты, устранение коарктации выполнением боковой истмопластики) в условиях общей умеренной гипотермии и др. (250 первых операций выполняется с уровнем послеоперационной летальности 0%).

В 1995 году проф. А.Г.Магомедову, как новатору хирургии Дагестана, доверяется кафедра госпитальной хирургии ДГМА, проводится дальнейшая реорганизация службы и открывается Дагестанский кардиохирургический центр при РКБ. В состав центра входят: отделение кардиохирургии, отделение анестезиологии и реанимации, отделение рентгеноконтрастных методов исследования сердца и сосудов. Реорганизация службы в РКБ даёт новый импульс развитию сердечно-сосудистой хирургии в Дагестане: выполняются операции на сердце в условиях искусственного кровообращения, сочетанные и гибридные операции, маммарно-коронарное шунтирование на работающем сердце, а также реконструктивно - восстановительные операции на почечных артериях при вазоренальной гипертензии. Сотрудниками центра внедряются в клиническую практику коронарография, чрезкожные транскатетерные вмешательства для лечения врождённых пороков сердца (вальвулопластика клапана лёгочной артерии, окклюзия ОАП, пластика коарктации аорты без стентирования), врождённой и приобретенной патологии магистральных артерий. Параллельно идут операции при аневризмах брюшного отдела аорты. В общей сложности выполняется более 1500 операций с уровнем послеоперационной летальности 0,4%. Профессор А.Г. Магомедов, и возглавляемый им коллектив центра, удостоиваются Государственной премии РД за развитие хирургии сердца и аорты в Дагестане (1999 год).

Четвертый этап – открытие «Научно-клинического объединения» Дагестанский центр кардиологии и сердечно – сосудистой хирургии» (2009 г. – по настоящее время). Директором лечебного учреждения нового типа, построенного на берегу Каспийского моря, становится профессор А.Г. Магомедов (организатор и руководитель строительства Центра в 2002-2008 годах).

В этот период выполняются операции по поводу хронической цереброваскулярной недостаточности, вазоренальной гипертензии (каротидная эндартерэктомия, удаление каротидной хемодектомы, аорто-почечное шунтирование, реимплантация почечной артерии в аорту). Стентирование коронарных артерий, почечных артерий и артерий нижних конечностей, эмболизация мозговых артерий при аневризмах интракраниальных артерий мозга. Выполняются операции на открытом сердце при ВПС (ДМПП, ОАП, коарктация), коронарное шунтирование на бьющемся сердце без искусственного кровообращения, с искусственным кровообращением и кардиopleгией. Коллектив центра становится лауреатом Общероссийской Национальной премии «Созидатели России 2010».

В апреле 2013 года, «Дагестанский центр кардиологии и сердечно – сосудистой хирургии» возглавил кардиохирург, ученик Национального медицинского исследовательского центра сердечно – сосудистой хирургии им А.Н. Бакулева профессор О.А. Махачев. Под руководством которого объем оказываемой сердечно – сосудистой хирургической помощи с каждым годом растет в геометрической прогрессии (за 2017 год выполнено 2069 оперативных вмешательств на сердце и сосудах, при уровне госпитальной леталь-

ности 0,05). Впервые в республике стали выполняться: диагностические электрофизиологические исследования сердца, интервенционные катетерные абляции аритмогенных зон сердца, стентирование брахиоцефальных артерий, эндоваскулярное лечение врожденных пороков сердца у детей и взрослых, эмболизация гонадных вен и маточных артерий, стентирование коронарных артерий со сложной анатомией и высоким риском. Центр стал принимать пациентов с острым коронарным синдромом. Титанические усилия в развитии сердечно – сосудистой хирургии в республике, внедрение столь многого за малый срок это во многом и определило, что коллектив под руководством профессора О.А. Махачева был удостоен Государственной премии Республики Дагестан в 2017 г. за внедрение высокотехнологичных рентгенэндоваскулярных методов в лечении заболеваний сердца и сосудов. Развитие службы сердечно – сосудистой хирургии - это прежде всего кадры, которые требуют профессионального совершенствования именно для этого в 2014 году по инициативе О.А. Махачева была открыта кафедра кардиологии и сердечно - сосудистой хирургии факультета последипломного образования ДГМУ, заведующим которой он и стал.

На сегодняшний день сердечно – сосудистая хирургия республики Дагестан представлена кардиохирургическим центром, специализированным диспансером, множеством отделений сосудистой хирургии, располагаемые на базе городских и районных больниц. В шести учреждениях на современных ангиографических - установках выполняются эндоваскулярные процедуры по федеральным и территориальным программам оказания помощи больным с сердечно – сосудистыми заболеваниями.

**HBV-RELATED PATHOGENESIS AND MANAGEMENT:
LIMITATION OF ANTI-VIRAL DRUGS AND INSIGHTS FOR DEVELOPMENT OF
INNOVATIVE THERAPY(S)**

SHEIKH MOHAMMAD FAZLE AKBAR

*Department of Pathology Proteo-Science Center, Ehime University Graduate School of Medicine,
Ehime, Japan*

(E-mail:sheikhmohammadfazle@gmail.com)

Keywords: *Hepatitis B, Antivirals, Evidences, Innovative therapy, NASVAC*

Abstract. Hepatitis B virus (HBV) has infected about 2 billion people and about 291 million are chronic HBV-infected. About 94 million patients require treatment to reduce or contain progression of complications like cirrhosis of liver (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC), however, only 4.8 million patients are in touch of anti-HBV therapy. Most of the developed and rich countries have designed multiple means to block further progression of HBV infection and treatment for chronic HBV-infected patients. But, most of the developing and resource-constrained countries, although harbor more than 80% chronic HBV-infected patients, lacking proper designing of therapy. Epidemiological studies have shown that although HBV is one of the smallest DNA viruses, it possesses considerable heterogeneity regarding viral genome, genotypes, pathogenesis and response of therapy on the basis of the regional diversity. In this review, we would discuss why commercially available antiviral drugs could not stand the test of time even though they are endowed with considerable antiviral capacities. Also, a design has been provided how innovative therapy for CHB may be developed by retrieving evidences.

Hepatitis B Virus and Natural Course. Hepatitis B virus (HBV) is the prototype of the Hepadnaviridae family and infects human and higher primates. Animal hepadnaviruses are found in woodchucks, ground squirrels, tree squirrels, Peking ducks, and herons, however, the animal strains do not establish infections in human. The natural course of HBV infection differs considerably among individuals that seem to be dependent on several viral-derived and host-derived factors. About 2 billion people are infected with HBV, and out of them about 291 million are chronically infected by HBV (express hepatitis B surface antigen [HBsAg] in the blood). It is also estimated that about 94 million of chronic HBV-infected subjects would eventually chronic hepatitis B (expression of HBsAg plus evidence of liver damages)(1,2). It has been well recognized that CHB patents remain at greater risk of development of HBV-related complications like cirrhosis of liver (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC); about 0.6 to 1.2 million people die each year from HBV-related LC and HCC (3).

Expression proteins: HBV, one of the most delicate viruses, express four open reading frames. The preS-S (presurface-surface) region of the genome encodes the three viral surface antigens HBsAg, the M protein (preS2) and the L (or preS1) proteins. The preC-C (precore-core) region encodes two important antigens of HBV; hepatitis B core antigen (HBcAg) and hepatitis B e antigen (HBeAg). The P coding region encodes polymerase, a multifunctional enzyme involved in DNA synthesis and RNA encapsidation. The X open reading frame encodes the viral X protein (HBx). Different proteins and antigens of HBV have been detected in almost all HBV-infected persons in different proportions at different states of pathological processes, however, direct roles of these antigens to induce liver damages have not been substantiated. (4,5)

Covalently closed circular DNA (cccDNA). One area of HBV virology that requires due attention is the existence of covalently closed circular DNA (cccDNA). cccDNA, a highly specific form of HBV DNA, is found within the nucleus of infected hepatocyte and remain in silent form in hepatocytes for decades. However, it can act as a template for HBV replication even when replicating HBV DNA is not available. The major limitations of HBV management remain in the fact that eradication of HBV is not a feasible option as cccDNA cannot be eliminated completely by any available drug. One of the factors that has not been properly addressed about mutations of cccDNA, however, this may be a critical factor to develop evidence-based therapy for HBV (6-8).

Therapy of Chronic HBV: Patients with chronic hepatitis B (Patients with replicating HBV and variable levels of liver damages) are treated by antiviral drugs based on recommendations of liver organizations of USA, Europe and Asia-Pacific regions (AALSD, EASL and APASL) (9-11). The fundamentals of antiviral therapy depend on the fact that persistent control of HBV replication would have impact on liver damages and development of complications. The goals of therapy in patients with HBV infection are a reduction in the level of viremia and amelioration of hepatic dysfunction. Most clinical studies have focused on chronically HBV-infected patients with elevated aminotransferase levels. There has been a clear indication for therapy of HBeAg-positive patients as studies have found an increased risk of early progression to chronic active hepatitis and cirrhosis. By contrast, asymptomatic HBeAg-negative chronic carriers with viral loads below 2000 IU/ml with normal alanine aminotransferase values are not recommended for therapy. It remains elusive if HBeAg negative patients with elevated ALT patients would

be benefitted by antiviral drugs or not. The usual markers of successful therapy are the loss of HBeAg, seroconversion to anti-HBe antibodies, and reduction of the circulating viral load. However, even if the patients achieve these parameters, they are not protected from genesis of LC and HCC. Recently, emphasis has been given on clearance or reduction of quantitative HBsAg as a therapeutic end point. However, this is not usually achieved by commercially available antiviral drugs. In addition to the limited efficacy of presently available antiviral drugs, most of these drugs are required to be used for prolonged period or even for life. In fact, effective antiviral drugs capable of containing cccDNA with more immune modulatory properties may have better therapeutic effects for CHB patients (12-14).

How to rationalize liver damage and progressive liver damage like LC and HCC progression by a non-cytopathic virus like HBV. About 20% chronic HBV-infected patients allow persistent HBV replication and exhibit features of liver damages; many of these patients eventually develop complications like LC and HCC. On the other hand, about 80% chronic HBV-infected patients although harbor HBV DNA and various HBV-related antigen such as HBsAg, and hepatitis B e antigen (HBeAg), they do not show evidences of liver damages (15). Thus, it became important to clarify how liver damages are induced and maintained in CHB patients. HBV is a non-cytopathic virus and the direct role of HBV in damaging the liver could not be substantiated in animal model of HBV infection or in patients with CHB. Although several lines of HBV transgenic mice (HBV TM) with variable levels of HBV DNA, HBsAg, and HBeAg have been developed, none of the HBV TM express of liver damages (16-18). Also, in patients with CHB, the levels of HBV DNA also do not express any relation with extent of liver damage. Chu et al. have shown that the level of HBV DNA is not an indicator of the extent of liver damages in chronic HBV-infected patients (19). Kumar et al. analyzed the natural course of 1387 HBsAg-positive patients that contained 189 patients with persistently normal ALT and 1198 patients with persistently or intermittently elevated ALT. The study indicated that there was no specific correlation among the levels of HBV DNA, HBeAg-positivity or HBeAg-negativity with extents of liver damages (20). In fact, chronic HBV-infected patients with high levels of HBV DNA have been found in both patients with severe liver damages and in inactive HBV carrier with almost no liver damages (21,22).

Host immunity in HBV infection. As a direct role of HBV and its antigens could not be accounted for variable levels of liver damages of CHB patients, attention about HBV-induced liver damage was diverted to host-derived factors. Circumstantial evidences and experimental data indicate that the immune responses of HBV-infected hosts may be implicated in causing liver damages in CHB patients. On the other hand, general consensus indicates that host immunity play a pivotal role for controlling viral replication in most of the microbial infections. Bringing these two facts in same run, it appears that host immunity may have broadly classified into two major parts in chronic HBV infection; (1) Pathogenic Immunity and (2) Protective/Therapeutic Immunity. Development of proper insights about nature and properties of Pathogenic Immunity versus Protective/Therapeutic Immunity are vital to develop therapy against CHB and also for containment of HBV-related complications and deaths (23).

Pathogenic role of non-antigen-specific immune modulators in CHB patients. Circumstantial evidences indicate that non-antigen-specific immunocytes have pathogenic role in CHB patients. However, these are based on observational studies and there is paucity of information about the functional implications of pathogenic immunity in CHB patients. To gain have more insights about this, the role of non-antigen-specific immune modulators was checked in CHB patients to develop insights if these are pathogenic or protective in nature. Different non antigen-specific immune modulators could not exhibit therapeutic effects in CHB patients (24-28). Interleukin (IL)-2 was unable to exhibit their effect on HBV DNA replication and liver damages. Similarly, inefficacy of IL-12, combination therapy of levamisole with interferon (both non-antigen-specific immune modulators) was associated with severe side effects. Woltman et al conducted a phase I/II randomized placebo-controlled trial with alpha-galactosylceramide in CHB and concluded that alpha-galactosylceramide was poorly tolerated and is unlikely to be suitable therapeutic regimen for these patients. Although more information is needed to develop a firm conclusion about the role of non-antigen-specific immune modulators in CHB patients, these clinical trials indicate that non antigen-specific immune modulators are mainly endowed with Pathogenic Immunity; even when moderate doses of these agents were used in patients with CHB. In fact, very high doses of these immune modulators are not practical options as severe adverse events are taken place.

Protective/Therapeutic Immunity in CHB. Although high prevalence of antigen-specific immunocytes have been detected in the liver of CHB patients who controlled HBV replication and contained liver damages, a direct proof of this concept is required to develop important insights about these. In fact, several investigators have checked the safety and therapeutic potentials of HBV antigen-specific immune modulation in CHB patients. Pol et al. in 1994 showed that administration of HBsAg in CHB patients was safe and this approach caused down regulation of HBV DNA and containment of liver damages in some, but not in all, patients with CHB (29). Subsequently, clinical trials were accomplished in different clinical set ups and all these trials showed that induced immunity by HBV antigen-specific immune modulators was safe for CHB patients. Administration of HBV antigen-specific-antigens was also capable of limiting HBV DNA replication and containment of liver damages in some reports (30-32). In fact, several types of HBV antigen-specific immune modulators have been used in CHB patients to induce antigen-specific immunity. Apart from HBsAg, an immune complex preparation containing both HBsAg and anti-HBs has also been used in China (33, 34) Combination therapy of antiviral drug and therapeutic vaccines were used by other to induce

antigen-specific immunity in CHB patients and these were safe and showed limited therapeutic efficacy to contain HBV replication and control liver damages in CHB patients (35-38). An HBV antigen-specific immune modulator that contained DNA construct containing HBsAg was also safe and down regulated HBV DNA and caused normalization of ALT in CHB patients (39,40).

Use of multiple HBV-related antigens for immunotherapy. HBsAg-based immunotherapy was first reported by Pol et al. 25 years ago, and several clinical trials of HBsAg-based vaccines have been performed in CHB patients to date. These studies have shown that, although these vaccines are safe and resulted in reduced HBV DNA levels, HBeAg-negativity and anti-HBe-seroconversion in some CHB patients, no sustained therapeutic effect was found. Furthermore, there is a paucity of information regarding the effects of vaccination in these patients during the follow-up period. Most of these were pilot studies and exhibited considerable heterogeneity in the dose and composition of the vaccine and the treatment duration.

Recently, new insight has been gained into the importance of hepatitis B core antigen (HBcAg)-based immunity in CHB patients with regard to the control of HBV replication and the containment of liver damage. Patients with CHB who control HBV replication and contain progressive liver damage harbor significantly higher numbers of HBcAg-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) in the liver compared with patients with CHB who are unable to control HBV replication and exhibit liver damage (41,42). Additionally, Vandepapelière et al. suggested the importance of induction of HBcAg-specific immunity in CHB patients, as they found that combination therapy with an antiviral drug and HBsAg-based vaccine did not induce a therapeutic benefit in CHB patients (43).

Therapeutic vaccines for treating CHB have undergone further development. As both HBsAg and HBcAg-specific immunity are essential for the control of HBV replication and the containment of liver damage in CHB patients, a therapeutic vaccine containing both HBsAg and HBcAg (HBsAg/HBcAg) has been used in CHB patients. A phase-I/II clinical trial reported that the HBsAg/HBcAg-based therapeutic vaccine was safe and induced HBV DNA negativity in 50% of CHB patients. Additionally, persistent normalization of ALT was recorded in all patients in this study (44). A phase-III clinical trial of the HBsAg/HBcAg-based combined vaccine administered nasally and subcutaneously with CHB is in progress in 80 patients. The clinical outcome of these patients was compared with those of 80 patients receiving pegylated IFN for 48 weeks [Registered; ClinicalTrials.gov; NCT01374308]. One year after end of treatment, the HBsAg/HBcAg-based therapeutic vaccine (NASVAC) was deemed to be safe for human use and showed moderate therapeutic efficacy in CHB patients (45).

Cell-based therapies for CHB patients. Following the development of cell-based therapy for chronic infection and cancer in the late 1990s, antigen-presenting dendritic cells (DC) were loaded with HBV-related antigens to produce antigen-pulsed DC; these were then administered to CHB patients. Although safe and somewhat efficacious, this therapy did not induce long-term sustained effects in CHB patients (46-48). Use of DCs with enhanced immunogenicity may be effective as an immunotherapy for CHB patients.

Summary of novel insights into the immunotherapy of CHB patients

The following information has been obtained regarding the immunotherapy of CHB patients:

A. The immune response of CHB patients is neither diminished nor increased, rather the nature of immunity is distorted. Various parameters of host immunity exhibit marked heterogeneity in CHB patients. Thus, immunotherapy aimed at modulating host immunity by positive or negative manner may not serve the purpose.

B. Induction of both innate and adaptive immunity in CHB patients may be of therapeutic benefit. However, the safety and therapeutic efficacies of these agents in CHB patients should be determined.

C. The purpose of immunotherapy for CHB patients is not only to induce an immune response. The principal aim is to evaluate whether the immune responses induced by immunotherapy translate into sustained control of HBV replication and long-term containment of liver damage.

D. HBsAg-based formulations seem to have a limited therapeutic role, but further research may reveal more information regarding this issue. The use of HBcAg-based therapeutic vaccines or combined vaccines containing both HBsAg and HBcAg or other HBV-related antigens may be better approach to immunotherapy for CHB patients.

Compilation. Immunotherapy for CHB remains at its infancy. More than 25 years after acceptance of the concept of immune therapy for CHB patients, the scopes and limitations of immunotherapy for CHB patients are to be properly realized. Although clinical trials and pilot studies have inspired considerable optimism about this approach, evidence that would enable rational design of immunotherapies for the majority of CHB patients is lacking. More information about the mechanism of the pathogenesis of CHB is required. Specifically, whether the immunity induced by immunotherapy can control the activation of cccDNA and containing the liver damage and carcinogenesis in CHB would be important end points. Patients with CHB exhibit specific defects in host immunity, which may have evolved due to the interaction between the virus and its host for prolonged period. The main question is whether the distorted immunity of CHB patients is reversible or not. Moreover, if it is reversible, is it at sustainable? The answers to these questions will enable development of novel immunotherapy strategies for CHB patients.

1. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2014 Dec 6;384(9959):2053-63.
2. Lee HM, Banini BA. Updates on Chronic HBV: Current Challenges and Future Goals. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019 Jun;17(2):271-291.
3. The Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study [published online March 26, 2018]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6
4. Block TM¹, Guo H, Guo JT. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. *Clin Liver Dis*. 2007 Nov;11(4):685-706
5. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiology & Molecular Biology Reviews* 2000;64:51–68.
6. Allweiss L, Dandri M. The Role of cccDNA in HBV Maintenance. *Viruses*. 2017 Jun 21;9(6).
7. Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut*. 2015 Dec;64(12):1972-84.
8. Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017 Jun;31(3):249-255
9. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(1):261-83.
10. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-398.
11. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Chen DS, Chen HL, Chen PJ, Chien RN, Dokmeci AK, Gane E, Hou JL, Jafri W, Jia J, Kim JH, Lai CL, Lee HC, Lim SG, Liu CJ, Locarnini S, Al Mahtab M, Mohamed R, Omata M, Park J, Piratvisuth T, Sharma BC, Sollano J, Wang FS, Wei L, Yuen MF, Zheng SS, Kao JH. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016 Jan;10(1):1-98.
12. Thiele M, Gluud LL, Dahl EK, Krag A. Antiviral therapy for prevention of hepatocellular carcinoma and mortality in chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013 Aug 14;3(8).
13. Abu-Amara M, Feld JJ. Does antiviral therapy for chronic hepatitis B reduce the risk of hepatocellular carcinoma? *Semin Liver Dis*. 2013 May;33(2):157-66.
14. Taylor BC, Yuan JM, Shamliyan TA, Shaikat A, Kane RL, Wilt TJ. Clinical outcomes in adults with chronic hepatitis B in association with patient and viral characteristics: A systematic review of evidence. *Hepatology*. 2009 May;49(5 Suppl):S85-95.
15. Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017 Jun;31(3):249-255.
16. Farag MM, Tedjokusumo R, Flechtenmacher C, et al. Immune tolerance against HBV can be overcome in HBV transgenic mice by immunization with dendritic cells pulsed by HBVsvp. *Vaccine* 2012; 30(42): 6034-9
17. Buchmann P, Dembek C, Kuklick L ,et al. A novel therapeutic hepatitis B vaccine induces cellular and humoral immune responses and breaks tolerance in hepatitis B virus (HBV) transgenic mice. *Vaccine*. 2013;31(8):1197-203.
18. Akbar SM, Chen S, Al-Mahtab M, Abe M, Hiasa Y, Onji M.. Strong and multi-antigen specific immunity by hepatitis B core antigen (HBcAg)-based vaccines in a murine model of chronic hepatitis B: HBcAg is a candidate for a therapeutic vaccine against hepatitis B virus. *Antiviral Res*. 2012;96(1):59-64.
19. Chu CM, Chen YC, Tai DI, Liaw YF. Level of hepatitis B virus DNA in inactive carriers with persistently normal levels of alanine aminotransferase. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(6):535-40.
20. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008;134(5): 1376-84
21. Al-Mahtab M, Akbar SM, Rahman S, Kamal M, Khan MSI. Biochemical, virological, immunological and histopathological features of 702 incidentally detected chronic hepatitis B virus carriers in Bangladesh. *Digestion* 2012;86(1):1-5
22. Al-Mahtab M, Rahman S, Akbar SM, Kamal M, Khan MS. Clinical use of liver biopsy for the diagnosis and management of inactive and asymptomatic hepatitis B virus carriers in Bangladesh. *J Med Virol*. 2010 Aug;82(8):1350-4.
23. Akbar SM, Al-Mahtab M, Khan MS. Non-antigen-specific and antigen-specific immune therapies for chronic hepatitis B: evidences from laboratory benches and patient's bedsides. *Expert Opin Biol Ther*. 2013 Jul;13(7):1063-74.
24. Tilg H, Vogel W, Tratkiewicz J et al. Pilot study of natural human interleukin-2 in patients with chronic hepatitis B. Immunomodulatory and antiviral effects. *J Hepatol* 1993; 19(2):259-67.

25. Artillo S, Pastore G, Alberti A, et al. Double-blind, randomized controlled trial of interleukin-2 treatment of chronic hepatitis B. *J Med Virol* 1998; 54:167-172
26. Carreño V, Zeuzem S, Hopf U, et al. A phase I/II study of recombinant human interleukin-12 in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2000; 32(2):317-324
27. Ruiz-Moreno M, García R, Rua MJ, et al. Levamisole and interferon in children with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1993; 18(2):264-9
28. Woltman AM, Ter Borg MJ, Binda RS et al. Alpha-galactosylceramide in chronic hepatitis B infection: results from a randomized placebo-controlled Phase I/II trial. *Antivir Ther* 2009; 14(6), 809-18
29. Pol S, Driss F, Michel ML, et al. Specific vaccine therapy in chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1994; 344(8918): 342
30. Senturk H, Tabak F, Akdogan M et al. Therapeutic vaccination in chronic hepatitis B. *J. Gastroenterol. Hepatol* 2002; 17(1), 72–76
31. Wang XY, Zhang XX, Yao X et al. Serum HBeAg sero-conversion correlated with decrease of HBsAg and HBV DNA in chronic hepatitis B patients treated with a therapeutic vaccine. *Vaccine* 2010; 28(51), 8169-8174
32. Sprengers D, Janssen HL. Immunomodulatory therapy for chronic hepatitis B virus infection. *Fund. Clin. Pharmacol* 2005; 19(1),17–26.
33. Wen YM, Wu XH, Hu DC et al. Hepatitis B vaccine and anti-HBs complex as approach for vaccine therapy. *Lancet* 1995; 345(8964), 1575–1576.
34. Xu DZ, Zhao K, Guo LM et al. A randomized controlled phase IIb trial of antigen-antibody immunogenic complex therapeutic vaccine in chronic hepatitis B patients. *PLoS. ONE* 2008; 3:e2565
35. Dahmen A, Herzog-Hauff S, Böcher WO et al. Clinical and immunological efficacy of intradermal vaccine plus lamivudine with or without interleukin-2 in patients with chronic hepatitis B. *J. Med. Virol.* 66(4),452-460 (2002).
36. Horiike N, Fazle Akbar SM, Michitaka K et al. In vivo immunization by vaccine therapy following virus suppression by lamivudine: a novel approach for treating patients with chronic hepatitis B. *J. Clin. Virol.* 32(2),156-161 (2005).
37. Helvacı M, Kizilgunesler A, Kasirga E et al. Efficacy of hepatitis B vaccination and interferon-alpha-2b combination therapy versus interferon-alpha-2b monotherapy in children with chronic hepatitis B. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 19(7), 785-791 (2004)
38. Hoa PT, Huy NT, Thu le T et al. Randomized controlled study investigating viral suppression and serological response following pre-S1/pre-S2/S vaccine therapy combined with lamivudine treatment in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 53(12), 5134-5140 (2009)
39. Yang FQ, Yu YY, Wang GQ et al. A pilot randomized controlled trial of dual-plasmid HBV DNA vaccine mediated by in vivo electroporation in chronic hepatitis B patients under lamivudine chemotherapy. *J. Viral. Hepat.* 19(8),581-593 (2012).
40. Michel ML, Mancini-Bourgine M. Therapeutic vaccination against chronic hepatitis B virus infection. *J. Clin. Virol.* 34 Suppl 1:S108-114 (2005).
41. Maini MK, Peppas D. NK cells: a double-edged sword in chronic hepatitis B virus infection. *Front Immunol* 2013;4:57
42. Bertoletti A, Maini MK. Protection or damage: a dual role for the virus-specific cytotoxic T lymphocyte response in hepatitis B and C infection? *Curr Opin Microbiol* 2000;3(4):387-92.
43. Vandepapelière P, Lau GK, Leroux-Roels G, et al. Therapeutic vaccination of chronic hepatitis B patients with virus suppression by antiviral therapy: a randomized, controlled study of co-administration of HBsAg/AS02 candidate vaccine and lamivudine. *Vaccine* 2007; 25(51); 8585-8597
44. Al-Mahtab M, Akbar SM, Aguilar JC, Uddin MH, Khan MS, Rahman S. Therapeutic potential of a combined hepatitis B virus surface and core antigen vaccine in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol. Int.* 7(4), 981-989 (2013).
45. Al Mahtab M, Akbar SMF, Aguilar JC, Guillen G, Penton E, Tuero A, Yoshida O, Hiasa Y, Onji M. Treatment of chronic hepatitis B naïve patients with a therapeutic vaccine containing HBs and HBc antigens (a randomized, open and treatment controlled phase III clinical trial). *PLoS One.* 2018 Aug 22;13(8):e0201236
46. Wei MJ, Pan XN, Wei KP et al. Efficacy of HBV-pulsed DCs in combination with entecavir in patients with chronic hepatitis B infection. *Int. Immunopharmacol.* 27(2),238-243 (2015)
47. Akbar SM, Furukawa S, Horiike N, Abe M, Hiasa Y, Onji M. Safety and immunogenicity of hepatitis B surface antigen-pulsed dendritic cells in patients with chronic hepatitis B. *J. Viral. Hepat.* 18(6), 408-414 (2011).
48. Luo J, Li J, Chen RL et al. Autologous dendritic cell vaccine for chronic hepatitis B carriers: a pilot, open label, clinical trial in human volunteers. *Vaccine.* 28(13), 2497-2504 (2010).

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА В ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИИ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

Е.Ю.ПЛОТНИКОВА, А.С.СУХИХ

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Кемерово, Россия
(E-mail: eka-pl@rambler.ru)

Ursodeoxycholic acid in treatment of various pathology of a biliary tract
E. Yu. Plotnikova, A.S. Suhikh

Summary: *Chronic diseases of a gall bladder and biliary tract in connection with prevalence, tendency to progressing with development of a cholelithiasis, high frequency of surgical interventions and big losses in disability gain all big importance among pathology of digestive organs. In article pathogenetic aspects of formation and treatment of pathology of a biliary tract are considered. The main place is given to asymptomatic cholelithiasis, the strategy of its conservative treatment is proved by medicines of ursodeoxycholic acid.*

Key words: *biliary tract, cholelithiasis, biliary sludge, ursodeoxycholic acid.*

Урсодезоксихолевая кислота в лечении различной патологии билиарного тракта
Е.Ю.Плотникова, А.С.Сухих

Резюме: Хронические заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей в связи с широкой распространенностью, склонностью к прогрессированию с развитием холелитиаза, высокой частотой хирургических вмешательств и большими потерями по нетрудоспособности приобретают всю большую значимость среди патологии органов пищеварения. В статье рассматриваются патогенетические аспекты формирования и лечения патологии билиарного тракта. Основное место уделено бессимптомной желчнокаменной болезни, обосновывается стратегия ее консервативного лечения препаратами урсодезоксихолевой кислоты.

Ключевые слова: билиарный тракт, желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, урсодезоксихолевая кислота.

Заболевания желчного пузыря (ЖП) и желчных путей весьма распространены, хотя статистические данные по этому вопросу немногочисленны и противоречивы. В последние 10 лет частота этой патологии резко увеличилась. Она занимает 11% из общего числа заболеваний органов пищеварения (в структуре всех заболеваний заболевания органов пищеварения составляют 35–37%). Тем не менее хронические заболевания ЖП и желчевыводящих путей в связи с широкой распространенностью, склонностью к прогрессированию с развитием холелитиаза, высокой частотой хирургических вмешательств и большими потерями по нетрудоспособности приобретают все большую значимость среди патологии органов пищеварения. Многие авторы высказывают точку зрения, что заболевания желчевыводящих путей занимают одно из первых мест среди патологии органов пищеварения, проявляя устойчивую тенденцию к росту. Таких больных в 2 раза больше, чем больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, а среди женщин – в 10 раз. В структуре хронических заболеваний желчевыводящих путей первое место занимает хронический холецистит (бескаменный), который диагностируется в 53–63% случаев, желчнокаменная болезнь – ЖКБ (холелитиаз), включая хронический холецистит с калькулезом ЖП, функциональные и другие заболевания ЖП и протоков встречаются в 2–3 раза реже (21–25%). Эти заболевания редко остаются изолированными длительное время, в патологический процесс вовлекаются другие органы пищеварения (наиболее часто – поджелудочная железа и печень) [1–3].

В 1966 г. М.Я. Студеникин предложил рабочую классификацию, согласно которой выделяются функциональные (дискинезии), воспалительные (холецистит, холангит, холецистохолангит), обменные (ЖКБ), паразитарные (описторхоз, фасциолез, аскаридоз) заболевания, опухоли и аномалии развития желчных путей. Существует более 40 разных классификаций патологии билиарного тракта, но принципиально все они повторяют приведенную классификацию [4]. По механизму развития все функциональные нарушения билиарного тракта подразделяют на первичные и вторичные. При этом в структуре функциональных билиарных расстройств первичные нарушения занимают сравнительно небольшое место, их частота колеблется в пределах 10–15%. Значительно чаще (85–90%) встречаются вторичные функциональные расстройства, возникающие в результате развития органической билиарной патологии [5].

Основные причины возникновения билиарной патологии:

- ❖ первичные нарушения нейрогуморальной регуляции, аномалии развития желчевыводящих путей;
- ❖ нарушения синтеза компонентов желчи;
- ❖ заметные изменения (уменьшения) давления в протоковой системе и ЖП;
- ❖ постоянное спастическое сокращение сфинктера Одди;
- ❖ застой желчи в ЖП;
- ❖ дисфункции ЖП;
- ❖ камнеобразование;
- ❖ хронический воспалительный процесс;
- ❖ повышение экспрессии циклооксигеназы-2 в гладкомышечных клетках билиарного тракта.

Наиболее часто эти причины сочетаются, приводя к формированию ЖКБ. ЖКБ является полиэтиологическим заболеванием. Снижение сократительной способности ЖП является предрасполагающим фактором для камнеобразования, поскольку небольшие кристаллы холестерина (ХС) могут свободно поступать с током желчи в кишечник до того, как они трансформируются в конкременты. Снижение сократительной способности связывают с нарушением нейрогуморальной регуляции в опорожнении ЖП и непосредственным влиянием ХС на гладкую мускулатуру стенки ЖП. В перенасыщенной ХС желчи происходит нуклеация – конденсационный и агрегационный процесс, при котором образуются микроскопические кристаллы моногидрата ХС. Муцин-гликопротеиновый гель, постоянно секреторирующийся ЖП, плотно прилегает к его слизистой, захватывает кристаллы ХС, образуя суспензию жидких кристаллов. При снижении сократительной способности ЖП из везикул, пересыщенных ХС, образуются твердые кристаллы. Обтурация шейки ЖП и пузырного протока билиарным песком или камнем приводит к гипертензии в ЖП. С момента возникновения такой гипертензии появляются благоприятные условия для развития инфекции.

Факторы риска возникновения ЖКБ:

- ❖ женский пол;
- ❖ пожилой и старческий возраст;
- ❖ ожирение;
- ❖ беременность (высокий уровень эстрогенов усиливает секрецию ХС в желчь);
- ❖ снижение массы тела или длительное голодание;
- ❖ длительное парентеральное питание;
- ❖ некоторые лекарственные препараты;
- ❖ заболевания (например, гепатиты, цирроз печени, сахарный диабет, заболевания двенадцатиперстной и подвздошной кишки).

У женщин, использующих противозачаточные средства, желчные камни возникают в 2 раза чаще. Прием эстрогенсодержащих препаратов в период менопаузы увеличивает риск образования желчных камней в 2,5 раза. На литогенные свойства желчи влияет прием и других препаратов. Так, клофибрат увеличивает экскрецию ХС и повышает литогенные свойства желчи. Лечение октреотидом у больных акромегалией приводит к перенасыщению желчи ХС, снижению двигательной активности ЖП и формированию желчных камней у 13–60% пациентов [6].

Существуют формулы Дивера (пять «F») и Торека (семь «F»), согласно которым с большой степенью вероятности можно заподозрить больных, имеющих желчные камни [4]:

- 1) Female (женщина);
- 2) Fat (полная);
- 3) Forty (40 лет и старше);
- 4) Fertile (имевшая беременность);
- 5) Fair (блондинка);
- 6) Flabby (с отвислым животом);
- 7) Flatulent (страдающая от газов).

Безымянный врач Византийской империи впервые описал наличие камней в печени человека, но самое раннее свидетельство наличия желчных камней у человека – 30 камней в неповрежденном ЖП – найдено у мумифицированной египетской жрицы, жившей примерно в 1500 г. до н.э. В давние времена для лечения и растворения желчных камней использовались многочисленные методы лечения, включая молитву, магию, травы и зелья [7].

Общая распространенность ЖКБ сегодня в большинстве развитых стран, включая США, Великобританию, Италию и скандинавские страны, составляет от 10 до 20%. Распространенность увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин. В возрасте 65 лет около 30% женщин имеют камни ЖП, а к 80 годам их имеют 60% мужчин и женщин. Подавляющее большинство камней ЖП (70–85%) бессимптомны [8]. М. Khuroo и соавт. Из Индии [9] сообщили о распространенности ЖКБ у 6,1% (мужчины – 3,1% и женщины – 9,6%) лиц старше 15 лет из Кашмира в Северной Индии; 94% из них были бессимптомными во время диагностики.

«Лечить или не лечить» – это шекспировская дилемма, с которой большинство хирургов сталкиваются очень часто.

В руководстве Всемирной гастроэнтерологической организации по бессимптомной ЖКБ (Global Guidelines: Asymptomatic Gallstone Disease) приводится определение бессимптомных желчных камней: наличие желчных камней выявляется случайно у пациентов, у которых не было никаких абдоминальных симптомов или же имеющиеся симптомы не связывали с наличием желчных камней. Диагноз устанавливается во время обычного ультразвукового исследования, проводимого по поводу какой-либо другой патологии брюшной полости, а время от времени при пальпации ЖП во время операции. Далее описывается симптоматика ЖКБ [10–12]: боль в правом подреберье или эпигастральной области, иррадирующая в правое плечо и заставляющая пациента лечь, боль не ослабевает после дефекации. Чаще боль имеет постоянный, а не схваткообразный характер. Датское исследование распространенности желчных камней указывает, что «ночная боль в правом верхнем квадранте» является самым отчетливым симптомом у мужчин, а «сильная и угнетающая боль, спровоцированная жирной пищей», является симптомом, который лучше всего коррелирует с наличием желчных камней у женщин [13]. Многие пациенты указывают на неотчетливое нарушение пищеварения, вздутие живота и боли, которые чаще имеют отношение к синдрому возбужденной кишки. Однако в некоторых случаях бывает очень трудно решить вопрос о том, вызывают желчные камни эти симптомы или не вызывают. Так, например, местом локализации боли часто является подложечная область, и эта ситуация может быть неправильно интерпретирована как наличие язвенной болезни, особенно в тех случаях, когда боль возникает после еды и ночью [14].

ЖКБ сама по себе несет неотъемлемые риски. Потенциальные опросы населения выявили повышенную общую смертность у пациентов с ЖКБ, особенно от сердечно-сосудистых заболеваний и рака [15, 16]. Кроме того, по мере развития ЖКБ происходит сопутствующее увеличение осложнений, таких как, например, билиарнозависимый панкреатит [17]. Симптоматическая болезнь ЖП или острый холецистит являются первичными показаниями к холецистэктомии, которая в настоящее время считается «золотым стандартом» в лечении ЖКБ.

Современное медико-терапевтическое лечение ЖКБ зависит прежде всего от клинической стадии: бессимптомной, симптоматической (типичная желчная колика) и осложненного заболевания. Бессимптомные желчные камни редко требуют лечения, поскольку они обычно имеют доброкачественное течение, прогрессирование симптоматики ЖКБ относительно невелико – от 10 до 25% [18]. У людей с бессимптомным холелитиазом в конечном итоге могут развиваться симптомы, которые требуют лечения с довольно низким риском, составляя в среднем от 2 до 3% в год, 10% за 5 лет [19, 20]. Еще реже, от 1 до 2% в год, развиваются более серьезные осложнения – острый холецистит, перфорация или гангрена ЖП, острый панкреатит и т.п. [21, 22]. Таким образом, выжидательная тактика является подходящим выбором для бессимптомных желчных камней среди населения в целом. Исключением являются пациенты с высоким риском для осложнений желчных путей:

1. Большие желчные камни (>3 см) или ЖП, переполненный камнями, которые несут более высокий риск развития рака ЖП, что предполагает профилактическую холецистэктомию [23, 24].

2. Серповидноклеточная анемия, которая связана с развитием пигментных желчных камней, часто требующих холецистэктомии. При выполнении на ранней стадии, вне чрезвычайной ситуации, холецистэктомия при данном заболевании уменьшает хирургические риски, но по-прежнему характеризуется высокой смертностью (1%) и послеоперационными осложнениями (>30%) [25].

3. Трансплантация паренхиматозных органов (сердце, легкие, почки, поджелудочная железа), более проблематичными являются последствия трансплантации тех органов, в которых развиваются желчные камни, часто прогрессирующие до клинических симптомов и осложнений, таких как калькулезный холецистит, главным образом в течение первых 2 лет. При пересадке печени ЖП удаляется во время гепатэктомии [26].

4. Хирургические операции в брюшной полости, выполненные по другим причинам, могут сопровождаться одновременной холецистэктомией в ситуациях, когда риск образования желчных камней и осложнений высок. Профилактическую холецистэктомию следует рассматривать у пациентов с болезненным ожирением при бариатрических операциях [27].

Согласно докладу Конференции по консенсусу Национального института здоровья США, «наличие лапароскопической холецистэктомии не должно расширять показания к удалению ЖП» [28]. Более того, наблюдение 279 пациентов с бессимптомными желчными камнями выявило, что естественное течение данного заболевания является доброкачественным и только у 20% этих пациентов появились боль или осложнения в течение 24 лет [22]. Таким образом, у большинства пациентов не будет развиваться симптоматика: 80% из них никогда не будут испытывать билиарной боли или других осложнений, таких как острый холецистит, холангит или панкреатит [29]. Большинство желчных камней клинически «молчат» и часто случайно обнаруживаются во время ультразвукового исследования брюшной полости, которое выполняется по другой причине.

Поскольку в большинстве случаев ЖКБ протекает бессимптомно, важно точно определить, какие симптомы вызваны желчными камнями: настоящая билиарная боль и/или осложнения – и дифференцировать их с неспецифическими абдоминальными жалобами, включая диспепсию [30–32]. Боль при калькулезном холецистите имеет определенный характер у большинства пациентов [33, 34]. В настоящее время холецистэктомия не устраняет «билиарные» боли у 10–33% людей с документированными желчными камнями [35, 36]. Путаница с другими функциональными расстройствами кишечника, такими как синдром раздраженной толстой кишки и функциональная диспепсия, не приводит к благоприятным результатам после холецистэктомии [37, 38]. Отказ от ненужной холецистэктомии становится очень актуальным в эпоху эскалации темпов хирургических вмешательств.

При функциональных заболеваниях ЖП (бескаменном заболевании ЖП, дискинезии ЖП или дискинезии желчных путей) механизм боли может быть обусловлен препятствием, расположенным на выходе из ЖП, несогласованностью между сокращением ЖП и расслаблением сфинктера Одди или висцеральной гиперчувствительностью. Ключом к существованию описанных нарушений является ослабление опорожнения ЖП, достоверно определяемое холецистографией с холецистокинином [39, 40]. Удаление ЖП в данной ситуации чревато проблемами, недостаточно доказательств для проведения холецистэктомии при функциональном заболевании ЖП [41].

При рассмотрении лечения бессимптомных желчных камней нельзя забывать, что целью является не облегчение хронического изнурительного состояния, а предотвращение потенциальной будущей проблемы – желчной колики и/или осложнений (включая рак ЖП). Следовательно, на самом деле это «профилактика». Как и во всех профилактических вмешательствах, ожидаемый риск для пациента должен быть почти нулевым. В большинстве западных стран большинство пациентов с бессимптомными желчными камнями остаются бессимптомными на протяжении всей своей жизни и не требуют никакого лечения. Исследования аутопсии показывают, что более 90% пациентов с камнями в ЖП умерли от не связанных с ними причин. Смерть от осложнений ЖКБ очень редко встречается у пожилых людей как следствие осложнений или послеоперационных проблем. Продольное наблюдение пациентов с бессимптомными желчными камнями показало, что в течение 20-летнего периода только у 18% людей развивалась билиарная боль, а средняя годовая вероятность развития боли в ЖП составляла 2% в течение первых 5 лет, 1% – во время следующих 5 лет и 0,5% и 0,1% – в течение третьего и четвертого 5-летнего периода соответственно; ни один из этих людей не умер от болезни ЖП [42].

Основным терапевтическим методом профилактики и лечения заболеваний билиарного тракта, в том числе ЖКБ, является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Литолиз с помощью УДХК остается сегодня основным для тех пациентов, которым не показана или противопоказана холецистэктомия. Это показание оставалось основным для применения УДХК до 1985 г., когда U. Leuschner и соавт. впервые сообщили о биохимических улучшениях при хроническом активном гепатите у пациентов, перенесших лечение желчных камней УДХК [43].

I. Makino и соавт. [44] впервые сообщили о растворении желчных камней при применении УДХК, которую использовали прежде всего для лечения холестериновых камней ЖП в качестве альтернативы холецистэктомии [45, 46]. В некоторых популяциях УДХК может эффективно растворять холестериновые камни ЖП путем солюбилизации ХС в желчи.

Метаанализ G. Maу и соавт. показал, что УДХК успешно растворяла радиолюминесцентные камни у 37% пациентов. Эффективность увеличивалась с уменьшением размеров камней [47]. Другой анализ показал, что растворимость холестериновых камней при приеме УДХК составляла 30–50% [48]. Однако камни часто рецидивируют после растворения на фоне УДХК. Одиночные камни имеют самый низкий уровень их повторного образования [49]. Показатели рецидивов в исследовании N. Villanova и соавт. составили 12,5% в 1-м году и 61% на 11-м году после лечения УДХК [50].

Хотя желчные камни в основном состоят из ХС, только небольшое число пациентов (<10% от общего числа) можно лечить системной терапией с использованием УДХК до полного растворения камней [51]. Кан-дидаты на лечение УДХК должны обладать холестериновыми некальцинированными желчными камнями диаметром менее 20 мм и сохраненным кистозным протоком. Рекомендуемая доза УДХК для лечения камней ЖП составляет 8–10 мг/кг в день, большие дозы не дают дополнительных преимуществ. Частота растворения составляет 30–60% (около 1 мм уменьшения в диаметре камня в месяц), а первоначальный диаметр камня является наиболее важным фактором, влияющим на скорость растворения [46, 50, 52].

Клиническое исследование P. Portincasa и соавт. продемонстрировало полное растворение мелких камней (<5 мм) с помощью УДХК после 6 мес (90% примерно в 90% случаев). После полного растворения прием УДХК следует продолжить еще 3 мес, чтобы устранить микроскопические камни, которые не были обнаружены с помощью ультразвукового исследования. Отсутствие динамики или минимальное изменение диаметра ЖП в течение 6–12 мес на фоне лечения УДХК представляет собой плохой прогностический признак. Вероятность растворения камня большого размера (>20 мм в диаметре) или

Билиарный сладж является другой терапевтической мишенью для УДХК. Образование осадка в желчной системе может быть, например, при быстрой потере массы тела, беременности, общем парентеральном питании и трансплантации паренхиматозных органов. Микролитиаз уже давно считается причиной боли у пациентов с дисфункцией сфинктера Одди билиарного типа, особенно после холецистэктомии. В исследовании N.окого и соавт. 12 пациентов с микролитиазом были отобраны из 118 пациентов с билиарной болью после холецистэктомии. Эти пациенты принимали УДХК в течение 6 мес в рандомизированном двойном слепом проспективном исследовании. В результате было получено значительное уменьшение боли на фоне лечения. Большинство пациентов (11/12) не имели рецидивов боли 29 мес [53].

УДХК, микролитиаз играет в этом определенную роль [54]. Благоприятное влияние УДХК было показано в клиническом исследовании, в котором идиопатический острый панкреатит был связан с микроскопическими желчными камнями или желчным сладжем. Пациентам назначалась УДХК в течение 3–6 мес, что предотвратило рецидивы эпизодов панкреатита в течение последующих 44 мес [52]. В другом небольшом исследовании 4 из 5 пациентов с билиарным сладжем и микролитиазом на фоне приема УДХК достигли долгосрочного эффекта по профилактике повторного панкреатита [55, 56]. Однако из-за риска рецидива острого панкреатита пациентам с билиарным сладжем обычно рекомендуется холецистэктомия [57].

УДХК снижала частоту возникновения желчных камней у пациентов с быстрым снижением массы тела, после бариатрической операции желудочного шунтирования. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с использованием 600 мг УДХК в сутки в течение 6 мес показало уменьшения образования желчных камней в течение 6 лет после желудочного шунтирования у 2% пациентов с плацебо в сравнении с 32% при приеме УДХК [58]. В метаанализе 13 рандомизированных контролируемых исследований протективного эффекта УДХК во время снижения массы тела с участием 1791 пациента 1217 рандомизированных пациентов принимали УДХК, а 574 – плацебо. В результате было подтверждено, что УДХК (в диапазоне 300–1200 мг в день) может предотвратить формирование камней ЖП во время диеты или после бариатрической хирургии [59]. Прием УДХК (диапазон 500–600 мг в день) должен продлиться, пока масса тела не стабилизирована. Эффективность лечения является лучшей в период потери массы тела, уменьшается риск камнеобразования до стабилизации массы тела. Анализ стоимости профилактики образования желчных камней у описанных пациентов показал, что прием УДХК понижает затраты на лечение в последующем [58].

Долгосрочное исследование с применением УДХК у 527 пациентов с симптоматическими желчными камнями уменьшало частоту билиарной боли и острого холецистита по сравнению с пациентами, у которых отсутствовало лечение в течение 18 лет [60]. Интересно, что этот терапевтический эффект не зависел от растворения желчных камней. УДХК продемонстрировала эти эффекты, восстанавливая нормальную среду ЖП, которая, как было показано, в более поздних исследованиях при ЖКБ характеризуется воспалительным статусом. S.Tomida и соавт. сообщили о снижении частоты рецидивов до менее 10% у пациентов после 4 лет применения УДХК по сравнению с 40% у пациентов на плацебо [60].

Применение УДХК восстанавливает функции мышц ЖП и уменьшает уровень биохимических маркеров окислительного стресса и воспаления, что может частично объяснить положительные эффекты у пациентов с симптоматическими камнями ЖП, которые не зависели от растворения желчных камней [61]. M.Guarino и соавт. Подтвердили этот специфический положительный эффект УДХК в двойном слепом рандомизированном 4-недельном исследовании, они сравнивали эффекты УДХК с результатами плацебо у пациентов, которые планировали холецистэктомию при симптоматических камнях ЖП. Это исследование показало, что предварительный прием УДХК восстанавливает нормальное сокращение мышечных клеток ЖП за счет влияния на содержание ХС в плазматических мембранах и уровней H_2O_2 , липидное окисление, а также продукцию простагландина E2 (ПГЕ2) и активность каталазы [61]. Эти результаты согласуются с данными исследования, в котором показано улучшение мышечного сокращения ЖП у пациентов, 3 нед. получавших УДХК, по сравнению с пациентами, не получающими лечение [62]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что литогенная желчь, содержащая избыточный ХС, создает благоприятную среду в ЖП, изменяющую нормальный баланс между гидрофобными желчными кислотами и защитными механизмами ЖП. Желчные кислоты стимулируют образование активных форм кислорода, способных инициировать воспалительные процессы и холецистит. Таким образом, УДХК путем снижения избыточного ХС и нейтрализации гидрофобных желчных кислот восстанавливает баланс между агрессивными желчными факторами и защитными механизмами ЖП [60].

Двойное слепое рандомизированное 4-недельное исследование, сравнивающее эффекты УДХК с результатами плацебо у пациентов с симптоматическими камнями ЖП, которые планировали холецистэктомию, показало, что эта гидрофильная желчная кислота приводила к уменьшению числа активированных макрофагов и уменьшению продукции ПГЕ2 в мышце ЖП [63]. ПГ являются каталитическими продуктами циклооксигеназы-2 и являются хорошо известными модуляторами гладкомышечной функции желудочно-кишечного тракта [64, 65]. Хотя незначительное влияние других типов клеток, таких как тучные клетки и мышечные клетки, в которых продукция ПГЕ2 вносит вклад в механизмы цитозащиты, однозначно не исключает, что противовоспалительный эффект УДХК может быть следствием уменьшения числа активированных макрофагов, которые являются основным источником продуцирования ПГ [66]. Этот вывод добавляет еще одно доказательство противовоспалительного эффекта этой гидрофильной желчной кислоты.

Становится очевидным, что тактика «санации» при ЖКБ, на которой часто настаивают хирурги, не оправдана при бессимптомном или мягком течении заболевания. Руководство Всемирной гастроэнтерологической организации по бессимптомной ЖКБ в отношении холецистэктомии гласит: «Соотношение риска/пользы проявляется в следующем: предположительно из 10 тыс. пациентов с бессимптомными камнями у 200 в течение 10 лет разовьются острые осложнения с уровнем смертности в 2,5% (5 пациентов), у 100 пациентов появится острый панкреатит с 10% смертельных исходов (10 пациентов). Таким образом, 15 пациентов умрут от осложнений желчных камней. Если же все 10 тыс. подвергнутся холецистэктомии, то умрут от хирургических осложнений от 10 до 50 пациентов. При этом смертельные исходы от осложнений растянутся на 10 лет. А стоимость профилактической хирургии, установленная на основании широкой распространенности желчных камней, будет очень высокой. По расчетам, основанным на средней стоимости в британских госпиталях, она достигнет почти 4 млн фунтов на 10 тыс. пациентов с бессимптомными камнями» [14].

Большое количество исследований, посвященных применению УДХК при патологии билиарного тракта, опубликованных в литературе, ясно указывают на благоприятные эффекты этой желчной кислоты [67]. Они подтверждены более поздними достижениями в понимании ее эффектов с точки зрения противовоспалительного препарата. Действительно, поскольку только небольшое число пациентов могут извлечь выгоду из применения УДХК в плане терапии растворения желчных камней, его специфический положительный эффект связан также с предотвращением осложнений у пациентов с симптоматическими желчными камнями. Эта гидрофильная желчная кислота может быть альтернативным терапевтическим подходом у пациентов с высоким уровнем хирургического риска с симптоматическими камнями ЖП. Кроме того, УДХК является одним из менее дорогих, наиболее проверенных и безопасных препаратов, доступных в настоящее время [68].

Таким образом, последствия изменения факторов экологического риска предсказывают увеличение числа людей с желчными камнями. Стареющее население, а также растущая эпидемия ожирения и метаболического синдрома, несомненно, увеличат частоту и осложнения ЖКБ. Выявление факторов риска, которые могут быть изменены (экстремальное ожирение, быстрая потеря массы тела, малоподвижный образ жизни и ключевые факторы питания), должны дать возможность предотвратить холелитиаз. По этим причинам история применения УДХК при билиарной патологии, похоже, не заканчивается, а заслуживает дальнейшего внимания и исследования.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2011.
2. Галкин В.А. Заболевание желчного пузыря и желчевыводящих путей. Ростов-на-Дону: Феникс, 2014.
3. Буеверов А.О. Хронические заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей: краткое руководство для практикующих врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2015.
4. Желчнокаменная болезнь. Учебно-методическое пособие. Под ред. А.А.Щеголева. М.: РНИМУ, 2015.
5. Ильченко А.А., Быстровская Е.В. Опыт применения Дюспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2002; 4: 21–2.
6. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. Лечащий врач. 2004; 4: 27–32.
7. Tait N, Little JM. The treatment of gallstones. *BMJ* 1995; 311: 99–105.
8. Sakorafas HG, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1313–25.
9. Khuroo MS, Mahajan R, Zargar SA et al. Prevalence of biliary tract disease in India: a sonographic study in adult population in Kashmir. *Gut*. 1989;30(2):201–205.
10. Berger MY, van-der-Velden JJM, Lijmer JG et al. Abdominal symptoms: Do they predict gallstones? A systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35 (1): 70–6.
11. Jørgensen T, Kay L, Hougaard Jensen K. Which abdominal symptoms are due to stones in the gallbladder. *Gastroenterology* 1994; 106: A342.
12. Heaton KW, Braddon FEM, Mountford RA et al. Symptomatic and silent gall stones in the community. *Gut* 1991; 32 (3): 316–20.
13. Jørgensen T. Abdominal symptoms and gallstone disease: An epidemiological investigation. *Hepatology* 1989; 9 (6): 856–60.
14. WGO Practice Guideline – Asymptomatic Gallstone Disease. <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/asymptomatic-gallstonedisease>.

15. Ruhl CE, Everhart JE. Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States. *Gastroenterology* 2011; 140: 508–16.
16. Grimaldi CH, Nelson RG, Pettitt DJ et al. Increased mortality with gallstone disease: results of a 20-year population-based survey in Pima Indians. *Ann Intern Med* 1993; 118: 185–90.
17. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Borgström A. Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: is there really an increase? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 831–7.
18. Guarino MP, Cocca S, Altomare A et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (31): 5029–34.
19. Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM et al. The natural history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study. *Ann Intern Med* 1984; 101: 171–5.
20. Ransohoff DF, Gracie WA, Wolfenson LB, Neuhauser D. Prophylactic cholecystectomy or expectant management for silent gallstones. A decision analysis to assess survival. *Ann Intern Med* 1983; 99: 199–204.
21. Gibney EJ. Asymptomatic gallstones. *Br J Surg* 1990; 77: 368–72.
22. Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. *Am J Surg* 1993; 165: 399–404.
23. Schirmer BD, Winters KL, Edlich RF. Cholelithiasis and cholecystitis. *J Long Term Eff Med Implants* 2005; 15: 329–38.
24. Kapoor VK. Cholecystectomy in patients with asymptomatic gallstones to prevent gall bladder cancer: the case against. *Indian J Gastroenterol* 2006; 25: 152–4.
25. Ebert EC, Nagar M, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic complications of sickle cell disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 483–9.
26. Kao LS, Kuhr CS, Flum DR. Should cholecystectomy be performed for asymptomatic cholelithiasis in transplant patients? *J Am Coll Surg* 2003; 197: 302–12.
27. Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM et al. Gallstone formation after rapid weight loss: a prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1000–5.
28. Gallstones and laparoscopic cholecystectomy. NIH Consensus Statement 1992; 10: 1–28.
29. Sakorafas GH, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1313–25.
30. Stiehl A, Czygan P, Kommerell B et al. Ursodeoxycholic acid versus chenodeoxycholic acid. Comparison of their effects on bile acid and bile lipid composition in patients with cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 1978; 75: 1016–20.
31. Traverso LW. Clinical manifestations and impact of gallstone disease. *Am J Surg* 1993; 165: 405–9.
32. Fenster LF, Lonborg R, Thirlby RC, Traverso LW. What symptoms does cholecystectomy cure? Insights from an outcomes measurement project and review of the literature. *Am J Surg* 1995; 169: 533–8.
33. Festi D, Sottili S, Colecchia A et al. Clinical manifestations of gallstone disease: evidence from the multicenter Italian study on cholelithiasis (MICOL). *Hepatology* 1999; 30: 839–46.
34. Berhane T, Vetrhus M, Hausken T et al. Pain attacks in non-complicated and complicated gallstone disease have a characteristic pattern and are accompanied by dyspepsia in most patients: the results of a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 93–101.
35. Weinert CR, Arnett D, Jacobs D Jr, Kane RL. Relationship between persistence of abdominal symptoms and successful outcome after cholecystectomy. *Arch Intern Med* 2000; 160: 989–95.
36. Vetrhus M, Berhane T, Søreide O, Søndena K. Pain persists in many patients five years after removal of the gallbladder: observations from two randomized controlled trials of symptomatic, noncomplicated gallstone disease and acute cholecystitis. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 826–31.
37. Mertens MC, Roukema JA, Scholtes VP, DeVries J. Risk assessment in cholelithiasis: is cholecystectomy always to be preferred? *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1271–9.
38. Thistle JL, Longstreth GF, Romero Y et al. Factors that predict relief from upper abdominal pain after cholecystectomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 891–6.
39. Shaffer E. Acalculous biliary pain: new concepts for an old entity. *Dig Liver Dis* 2003; 35 (Suppl 3): S20–S25.
40. DiBaise JK, Richmond BK, Ziessman HH et al. Cholecystokinin-cholescintigraphy in adults: consensus recommendations of an interdisciplinary panel. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 376–84.
41. Gurusamy KS, Junnarkar S, Farouk M, Davidson BR. Cholecystectomy for suspected gallbladder dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD007086.
42. Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol* 1989; 42 (2): 127–36.
43. Leuschner U, Leuschner M, Sieratzki J et al. Gallstone dissolution with ursodeoxycholic acid in patients with chronic active hepatitis and two year follow-up: a pilot study. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 642–9.

44. Makino I, Tanaka H. From a choleric to an immunomodulator: historical review of ursodeoxycholic acid as a medicament. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 659–64.
45. Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clin Sci (Lond)* 2011; 121: 523–44.
46. Tint GS, Salen G, Colalillo A et al. Ursodeoxycholic acid: a safe and effective agent for dissolving cholesterol gallstones. *Ann Intern Med* 1982; 97: 351–6.
47. May GR, Sutherland LR, Shaffer EA. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7 (2): 139–48.
48. Rubin RA, Kowalski TE, Khandelwal M et al. Ursodiol for hepatobiliary disorders. *Ann Intern Med* 1994; 121 (3): 207–18.
49. Petroni ML, Jazrawi RP, Pazzi P et al. Risk factors for the development of gallstone recurrence following medical dissolution. The British-Italian Gallstone Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12 (6): 695–700.
50. Villanova N, Bazzoli F, Taroni F et al. Gallstone recurrence after successful oral bile acid treatment. A 12-year follow-up study and evaluation of long-term post dissolution treatment. *Gastroenterology* 1989; 97 (3): 726–31.
51. Portincasa P, Ciaula AD, Bonfrate L, Wang DQ. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012; 3: 7–20.
52. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol* 2001; 35: 134–46.
53. Okoro N, Patel A, Goldstein M et al. Ursodeoxycholic acid treatment for patients with postcholecystectomy pain and bile microlithiasis. *Gastrointest Endosc* 2008; 68 (1): 69–74.
54. Ros E, Navarro S, Bru C et al. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991; 101 (6): 1701–9.
55. Saraswat VA, Sharma BC, Agarwal DK et al. Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: response to therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19 (10): 1206–11.
56. Testoni PA, Caporuscio S, Bagnolo F et al. Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (7): 1702–7.
57. Gamboa A, Tian C, Massaad J et al. The Therapeutic Role of Ursodeoxycholic Acid in Digestive Diseases. *Ann Gastroenterol Hepatol* 2011; 2 (1): 43–9.
58. Sugerman HJ, Brewer WH, Shiffman ML et al. A multicenter, placebo- controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss. *Am J Surg* 1995; 169 (1): 91–6; discussion 96–7.
59. Shoheiber O, Biskupiak JE, Nash DB. Estimation of the cost savings resulting from the use of ursodiol for the prevention of gallstones in obese patients undergoing rapid weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 1038–45.
60. Tomida S, Abei M, Yamaguchi T et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology* 1999; 30: 6–13.
61. Guarino MP, Cong P, Cicala M et al. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut* 2007; 56: 815–20.
62. Van de Heijning BJ, van de Meeberg PC, Portincasa P et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on in vitro gallbladder contractility in patients with cholesterol gallstones. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 190–6.
63. Guarino MP, Carotti S, Morini S et al. Decreased number of activated macrophages in gallbladder muscle layer of cholesterol gallstone patients following ursodeoxycholic acid. *Gut* 2008; 57: 1740–1.
64. Schwarz NT, Kalf JC, Türler A et al. Prostanoid production via COX-2 as a causative mechanism of rodent postoperative ileus. *Gastroenterology* 2001; 121: 1354–71.
65. Rebolgar E, Arruebo MP, Plaza MA, Murillo MD. Effect of lipopolysaccharide on rabbit small intestine muscle contractility in vitro: role of prostaglandins. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14: 633–42.
66. Xiao ZL, Biancani P, Behar J. Role of PGE2 on gallbladder muscle cytoprotection of guinea pigs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G82–G88.
67. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Урсодезоксихолевая кислота вчера и сегодня. *Терапевт.* 2012; 7: 23–33.
68. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Урсодезоксихолевая кислота на отечественном фармацевтическом рынке. *Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2019; 1: 36–42.

UPDATE OF LIVER TRANSPLANTATION 2019-NEWER ASPECTS

OLGA METIN MD, AHMET GURAKAR MD

*Division of Gastroenterology and Hepatology
Johns Hopkins University School of Medicine
Liver Transplant Program, Baltimore, Maryland, USA*

Since the first liver transplantation (LT) was performed by Thomas E Starzl in 1960's, it is still considered as the gold standard treatment for end-stage liver disease (ESLD) and acute liver failure (ALF) as well as for certain early-stage liver tumors. Post-liver transplantation survival has also improved with time, although the average of the donors and the recipients have increased and more marginal organs have been accepted into the system. Currently, the overall 1 year post transplant survival has been reported as 85 to 90%, while the 10 years survival rate is ~50% (<http://www.unos.org>). Progress in surgical techniques, peri - postoperative care and the advent of new immunosuppressive agents are considered as the main contributors.

Prior to February 27, 2002, organ allocation in Northern America for LT was prioritized based on the child-turcotte-pugh (CTP) score. This scoring system was using subjective parameters, such as ascites and encephalopathy, to estimate the short-term risk of death. The system was also relying on the waiting times for organ allocation. Ultimately the MELD was introduced since it used more objective parameters and it has significantly reduced the mortality on the waiting list.

Patients should be considered for liver transplantation if they have evidence of fulminant hepatic failure, a liver-based metabolic defect, complications of chronic liver disease; such as hepatic encephalopathy, ascites, hepatocellular carcinoma, hepatorenal syndrome, portal hypertensive bleed. While the complications can often be managed effectively, they cause an alteration in the progression of the disease, therefore LT should be in consideration. Referral to a liver transplant center is followed by a detailed medical evaluation to ensure the technical and medical appropriateness and is also to the best interest of both the patient and society. Following the approval process, the patients are placed on a national transplant wait list, although donor organs are allocated regionally. However, there may be some special conditions that correlate with survival but are not directly accounted for in the MELD scoring system. Some of these conditions, such as HCC, hepatopulmonary syndrome, primary hyperoxaluria, familial amyloid polyneuropathy, cystic fibrosis with progressive pulmonary compromise, portopulmonary syndrome, and cholangiocarcinoma (after receiving an approved chemoradiation protocol) have been identified and termed 'MELD exception points'. Other considerations such as donor age (D-MELD), frequent cholangitis episodes in those with primary sclerosing cholangitis have been discussed to be important factors that predict prognosis, but they are still not considered standard MELD exception points by international consensus. Currently, serum sodium concentration (especially in those with low MELD scores), is routinely calculated and used in North America as MELD-Na value.

Pre-transplant screening and management is considered as an important component. The evaluation process should cover underlying risk factors that predispose recipients to cardiovascular disease (CAD). Multiple studies have shown associations between CAD and ESLD, and some have reported an increased incidence of up to 27%.

The greatest challenge facing liver transplantation today is the lack of adequate donor supply of livers for all the patients that are listed for liver transplantation. There are >14,000 patients waiting for a liver transplant in the United States, and yet only about 8000 transplants are performed on a yearly basis. Despite the expansion of donor pool to include the live donors, organ shortage is a major problem other countries too. The criteria of marginal liver grafts or extended criteria donor (ECD) have not been definitely determined, but in general, any liver graft with an increased risk of initial poor function, primary non-function or even late graft loss is considered marginal.

Therefore, extended criteria donors are sometimes used for LT, and these include steatotic livers, older donors, donors with positive serology, split livers, and donation after cardiac death (DCD). It is known that liver transplant patients with HCV often experience HCV recurrences in the graft. Approximately 50% of transplanted livers will develop cirrhosis at 10 years. Therefore, especially in view of DAA HCV drugs, transplants from the HCV+ donor pool to HCV+ recipients are now routinely performed. Results from some previous studies suggest that there is no statistical difference between recipients with HCV, using HCV positive or HCV negative allografts. From the same token, transplantation of non-HCV recipients with HCV viremic donors has been demonstrated to be safe in several reports and the long term outcomes are pending.

Transplantation of grafts from HBsAg-/HbcAb+ donors can be safely used to expand the donor pool, and their use in HBV-naive recipients does not increase mortality or graft loss. However, prophylactic antiviral therapy should be used in these cases to prevent the potential development of *de novo* HBV caused by latent infection that can be reactivated in the setting of immunosuppression, especially among HBsAg-/ HbcAb- recipients, almost universally it causes a recurrence without prophylaxis.

HIV-infected persons who achieve undetectable viral loads on antiretroviral therapy currently have near-normal lifespans. Liver disease is a major cause of non-AIDS-related deaths. HIV-infected persons undergoing organ transplantation generally achieve comparable patient and graft survival rates compared to their HIV-uninfected counterparts, despite a nearly threefold increased risk of acute rejection. Based on the success of this program, the HIV Organ Policy Equity (HOPE) Act was signed into law in 2013 in, which has legalized the transplant of HIV positive organs in the USA, first such liver transplant being performed on March 19, 2016 at Johns Hopkins.

Donor quality is one of the most important factors in peri-transplantation and post-transplantation organ function. Deceased heart-beating donor (DBD) grafts were used in most of the liver transplants in the 1990s. Recently, donor after circulatory death (DCD) are widely used as well. It is important to remember that donation occurs after the declaration of death in these cases and is based on cardiorespiratory criteria. Therefore warm ischemia complications, such as biliary issues, may be more often encountered among DCDs. Split liver transplantation (SLT), which is the sharing of a donor liver from a cadaveric adult between a pediatric recipient and an adult recipient, is an irresistible option for expanding the donor organ pool, although not widely used due to varying surgical experience.

Recent reports have advocated expanding living donor (LDLT) selection criteria to further increase utilization from older live donors. Potentially, older live donors have decreased regeneration capacity, hypertension, atherosclerosis, cardiac risks and diabetes mellitus. According to computerized tomography volumetric data following LDLT at postoperative 7th day, older donors (≥ 50 yrs) had impaired remnant liver regeneration at 3 and 6 months in right-lobe LDLT. The selection criteria for elderly donor should also be preservation of middle hepatic vein remnant liver volume $\geq 35\%$ and no or mild fatty liver.

The increased prevalence of obesity worldwide threatens the pool of living liver donors. Although the negative effects of graft steatosis on liver donation and transplantation are well known, the impact of obesity in the absence of hepatic steatosis on outcome of living donor liver transplantation (LDLT) is still debated. Recent reports demonstrated that highly selected live donors with BMI ≥ 30 but ≤ 35 with no evidence of hepatic steatosis and no other cardiovascular comorbidities including hypertension, diabetes and dyslipidemia can safely proceed to live donor liver hepatectomy. Short- and long-term outcomes of donors with BMI >30 and their mutual recipients are similar to those for donors with BMI <30 .

Alcohol-related liver disease (ALD) is one of the most common indications for liver transplantation (LT) in Europe and in North America. Acute alcoholic hepatitis is a syndrome of jaundice and hepatic decompensation that occurs with excessive alcohol consumption. Corticosteroids may have short-term benefit in this group of patients if there are no contraindications; however, a subset of patients do not respond to steroids. Liver transplantation for alcoholic liver disease was traditionally only considered in patients who have achieved

6 months of abstinence, in part due to social and ethical concerns regarding the use of a limited resource. However, the majority of patients with severe alcoholic hepatitis who fail medical therapy will not live long enough to meet this requirement. Recent studies have demonstrated that early liver transplantation in carefully selected patients with severe alcoholic hepatitis

who fail medical therapy can provide a significant survival benefit and yields survival outcomes comparable to liver transplantation for other indications, with 6-month survival rates ranging from 77% to 100%. Alcohol relapse post transplantation remains an important challenge, and heavy consumption can contribute to graft loss and mortality.

REFERENCES:

1. S. Dogan, A. Gurakar. Liver Transplantation Up Date 2014. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*, July-December 2015;5(2):98-106
2. O'Leary JG, Lepe R, Davis G. Indications for Liver Transplantation. *Gastroenterology* 2008 May;134(6):1764-76
3. Humar A, Ganesh S Y, Jorgensen D. Adult Living Donor Versus Deceased Donor Liver Transplant (LDLT Versus DDLT) at a Single Center. Time to Change Our Paradigm for Liver Transplant. *Annals of Surgery*. Volume 20, Number 20, Month 2019
4. Badawy A, Toshimi K, Uemoto S. Current Status of Liver Transplantation Using Marginal Grafts. *Journal of Investigative Surgery*, 0: 1–12, 2018
5. Haidar G, Singh N. The Times They are a-Changing : HOPE for HIV to HIV Organ Transplantation. *Transplantation* 2017;101: 1987–1995)
6. Akamatsu N, Sugawara Y. Impact of live donor age (≥ 50) on liver transplantation . *Transplantation Proceedings*,39, 3189–3193 (2007)

7. Knaak M, Goldaracena N, Doyle A. Donor BMI > 30 Is Not a Contraindication for Live Liver Donation . *American Journal of Transplantation* 2017; 17: 754–760
8. J.A. Perez-Daga, J Santoyo, M.A.Suarez. Influence of Degree of Hepatic Steatosis on Graft Function and Postoperative Complications of Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 38, 2468–2470 (2006)
9. Addolorato G, Battaler R, Burra P. Liver Transplantation for Alcoholic Disease. *Transplantation* 2016;100:981-987
10. Ma M, Fallon K, Chen P. The Role of Liver Transplantation in Alcoholic Liver Hepatitis. *Journal of Intensive Care Medicine* 2019. Vol. 34(4) 277-291



Professor
İSAYEV HİDAYƏT BİLAL OĞLU

YUBİLEY-75

İsayev Hidayət Bilal oğlu 4 sentyabr 1944 cü ildə Qərbi Azərbaycanın Amasiya rayonunun İbiş kəndində ziyalı ailəsində anadan olubdur. Orta məktəbi gümüş medalla bitirdikdən sonra 1961-ci ildə Azərbaycan Dövlət Tibb İnstitutunun müalicə-profilaktika fakültəsinə qəbul olmuşdur.

1967-ci ildə Tibb İnstitutunu fərqlənmə diplomu ilə bitirdikdən sonra Sovet Silahlı qüvvələrində həkim-zabit kimi xidmət etmişdir. Hərbi qulluq etdiyi dövrdə ümumi cərrahiyyədən ilkin ixtisaslaşma keçərək hərbi qospitallarda cərrah çalışmağa başlamışdır. Sonralar neyrocərrahiyyədən bir illik hərbi internaturanı və cərrahiyyə üzrə Hərbi Tibb

Akademiyasında 2 illik təkmilləşmə fakültəsini bitirmişdir. O, 1974-cü ilin yanvar ayından Azərbaycan Səhiyyə Nazirliyinin Respublika Klinik xəstəxanasının neyrot travmatologiya, neyrocərrahiyyə şöbələrinə rəhbərlik etmiş xəstəxanasının ümumi cərrahiyyə şöbəsinə müdir təyin edilmişdir.

H.B.İsayevin 1978-ci ildən sonrakı fəaliyyəti A.V.Vişnevski adına Cərrahiyyə İnstitutu ilə bağlı olmuşdur. Belə ki o, 1982 ci ildə həmin institutda “Kəskin xolesistitin və kəskin appendisitinin diabetli xəstələrdə cərrahi müalicəsinin xüsusiyyətləri” müvzusunda namizədlik və 1991- ci ildə “Kəskin irinli peritonitin cərrahi müalicəsi” mövzusunda doktorluq dissertasiyasını müdafiə etmişdir.

Onun təşəbbüsü ilə respublikamızda ilk dəfə olaraq akad.M.A.Topçubaşov adına Elmi Tədqiqat Eksperimental Cərrahiyyə institutunun nəzdində irinli-septik cərrahiyyə laboratoriyası yaradılmış və ona rəhbərlik etmişdir. Həmin laboratoriyada irinli cərrahi xəstəliklərin müasir müalicəsi istiqamətində geniş miqyaslı elmi tədqiqat işləri aparılmağa başlanmışdır. Aparılan elmi -tədqiqat işlərinin nəticəsi olaraq professor H.B.İsayevin rəhbərliyi altında irinli-septik cərrahiyyənin aktual məsələlərinə həsr edilmiş 16 namizədlik və 3 doktorluq dissertasiyaları müdafiə edilmişdir.

1999-cu ilin noyabr ayından bu günə kimi professor H.B.İsayev akad.M.A.Topçubaşov adına Elmi Cərrahiyyə Mərkəzinin elmi işlər üzrə direktor müavini vəzifəsində çalışmaqdadır.

Professor H.B.İsayev 2 dərslinin, 3 monoqrafiyanın, 22 metodik tövsiyyənin, 9 ixtiranın, 18 səmərələşdirici təklifin və 290 elmi məqalə və tezis müəllifidir. O Türkiyə respublikasının uzman cərrahi, Türkiyə Cərrahlar Cəmiyyətinin Və Ümumdünya cərrahlar cəmiyyətinin həqiqi üzvüdür.

Professor H.B.İsayev şərəfli həyat yolu keçmişdir. Həyat və yaradıcılığının bütün dövrlərində yüksək mədəniyyət, milli ictimai şüur, prinsiplilik, tükənməz əmək qabiliyyəti, sadəlik, təvazökarlıq və humanistlik, eyni zamanda özünə və tələbələrinə yüksək tələbkarlıq kimi insanı keyfiyyətlərə fərqlənən bir insandır. O həyatının 75 ilini vicdanla və namusla yaşamış, bundan sonra da öz həyat prinsiplərini rəhbər tutaraq, ona xas olan enerji ilə yaradıcılığını davam etdirmək əzmindədir.

Azərbaycan Cərrah və Qastroenteroloqlar Assosiasiyasının və “**Cərrahiyyə**” jurnalının redaksiya heyətinin üzvləri professor Hidayət İsayevi 75 illiyi münasibəti ilə təbrik edir, ona can sağlığı və elmi-praktiki fəaliyyətində yeni-yeni nailiyyətlər arzulayır.

**Профессор
МАМЕДОВ МАГЕРРАМАЛИ**

ЮБИЛЕЙ-55

Мамедов Магеррамали Мубатович родился 28 июля 1954 года в селе Мамаевка Арысского района, Чимкентской области Республика Казахстан. После окончания средней школы, поступил в Ленгерское медицинское училище. В 1973 году поступил в Алма-Атинский медицинский институт и в 1979 году окончил Алма-Атинский государственный институт Республика Казахстан. В 1979 году прошел интернатуру в Научно Исследовательском Институте Клинической и Экспериментальной хирургии им. А.Н. Сызганова. С 1979 года по 1982 год работал в отделении хирургии печени



В 1982 году поступил в очную аспирантуру во 2 МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова на кафедру общей хирургии. В 1985 году успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Использование высокоэнергетических лазеров в хирургии внепеченочных путей».

С 1986 года по 1988 годы старший научный сотрудник отделения хирургии печени. С 1990 года заведующий отделением лазерной хирургии.

В 1992 году переехал в Республику Азербайджан и . В 2004 году защитил докторскую диссертацию на тему «Комплексное хирургическое лечение полостных образований печени».

С 1996 года член лазерной ассоциации России. С 2005 года академик Лазерной Академии Наук Российской Федерации,

С 1995 по 2005 работал заведующий отделением гнойно-септической хирургии в Научном центре хирургии им. М.А. Топчибашева. С 2006 года старший научный сотрудник отделения хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы. С 2011 года профессор, заведующий отделом хирургической колопроктологии. Опубликовано в печати 187 научных работ, 5 монографий, 11 патентов и 23 рационализаторских предложений.

Научный руководитель 5 кандидатских и одной докторской диссертаций. Член редакционной коллегии журнала «Вестник Хирургии Казахстана», член редакционного совета Центрально-Азиатского медицинского журнала. Бишкек. Киргизстан, член редакционного совета журнала «Лазерная медицина» Москва, член редакционного совета журнала Хирургия им. Н.И. Пирогова. Москва до февраля 2017г

CONTENTS
СОДЕРЖАНИЕ

Baranski A.G., Lam D
*A new rapid and safe technique of kidney only procurement from donors after circulatory and brain death (DCD, DBD)-with or without thoracotomy: step by step.....*3

Грицинская В.Л., Сенди С.С.
*Распространенность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у школьников коренного и пришлого населения республики тыва.....*9

Enver Zerem, Zlatko Guzin, Kenan Selmanović, Mirza Omerović, Dina Zerem, Omar Zerem
*Percutaneous biliary drainage for obstructive jaundice in patients with inoperable, malignant biliary obstruction.....*17

И.В.П.Новикова, В.А. Калашикова, Н.Н.Смирнова
*Диагностика неалкогольной жировой болезни печени у детей с ожирением.....*25

José M.Schiappa, Alessandro Paganinni
*Transanal endoscopic microsurgery (tem) videosurgical techniques of resection of rectal tumours.....*29

Hasan Özkan, Mesut Gümüşsoy Aysun, Çalışkan Kartal, Salim Demirci, Elif Özgür
*Menetrier disease.....*34

Айдемиров А.Н., Кутищева Н.Г., Вафин А.З., Градинар А.О.
*Применение нового приспособления для возврата желчи в пищеварительный тракт в двухэтапном лечении больных механической желтухой.....*37

Е.В. Жилинский, Д.С. Алексеев*, Д.М.Н., С.А. Алексеев
*Прогностические предикторы у пациентов с ожоговым сепсисом.....*40

Ryska M, Dusek L.
*Current situation with the management and treatment of pancreatic cancer in Czech Republic.....*43

CONTENTS
СОДЕРЖАНИЕ

Голубев А.А., Шепель Е.В., Ситкин С.И., Еремеев А.Г.
*Оригинальный способ монополярной газоплазменной коагуляции в эксперименте и клиническом применении.....*48

Sabah Jalal Shareef
*Prospective study on effect of helicobacter Pylori on gastroesophageal reflux disease.....*51

Yagublu V, Tajjiou M., Wild W., Manner H., Schwarzbach M.
*Surgical treatment of large hiatal hernia with cameron lesions as a cause of recurrent anaemia.....*55

М.М. Магомедов, А.А. Магомедов, И.Г. Ахмедов
*Эффективность местного применения эрбиевого лазерного облучения в сочетании с арговитом в комплексном лечении трофических венозных язв нижних конечностей.....*58

З.Б. Халилов
*Лапароскопические операции могут быть методом выбора при новообразованиях толстого кишечника у больных старших возрастных групп.....*64

Раджабова Г.К., Аишурова Г.Н., Махмадов Ф.И.
*Современная малоинвазивная технология в лечении неотложных сочетанных патологий органов брюшной полости и гениталия.....*68

Галимов О.В., Ханов В.О., Ибрагимов Т.Р., Минигалин Д.М.
*Оперативные вмешательства у пациентов с абдоминальной патологией и ожирением.....*73

Манижашвили З.И., Ломидзе Н.Б., Ахаладзе Г.Г., Цертели И.Ю.
*Абдоминальный компартмент синдром у больных острым панкреатитом.....*76

С.А. Климук, С.А. Алексеев
*Клинико-биохимическая оценка рисков острого поражения почек, связанного с рожистым воспалением.....*82

Гурова М.М., Купреенко В.В.
*Особенности состояния иммунной системы у детей с хроническим гастродуоденитом через 3 и 6 мес. после эрадикации хеликобактерной инфекции.....*87

Павлов А.И., Фадина Ж.В., Хованов А.В., Шамес А.Б., Павлова А.А.
*Тактика лечения диареи неинфекционного генеза в стационаре.....*92

Literature review

Debora Compare, Alba Rocco, Pietro Coccoli, Costantino Sgamato, Crescenzo Elmo, Gerardo Nardone
*Gastric microbiota in gastric carcinogenesis: beyond helicobacter pylori.....*101

Literature review

Renata Dobrila-Dintinjana, Marin Golčić, Marijan Dintinjana
*Anorexia-cachexia syndrome and supplemental nutrition in malignant patients.....*106

Literature review

Магомедов А.Г.
*История развития сердечно-сосудистой хирургии в Республике Дагестан: от истоков до настоящего.....*109

Literature review

Sheikh Mohammad Fazle Akbar
*HBV-Related pathogenesis and management: limitation of anti-viral drugs and insights for development of innovative therapy(S).....*112

Literature review

Е.Ю.Плотникова, А.С.Сухих
*Урсодезоксихолевая кислота в лечении различной патологии билиарного тракта.....*117

Literature review

Olga Metin MD, Ahmet Gurakar MD
*Update of liver transplantation 2019-newer aspects.....*125

Jubilee

Professor Isayev Hidayat.....128

Jubilee

Professor Mamedov Magerammali.....129