

УДК 616.36-002.951.21-089.193.4.197.5:615.832.9

## ПАЛЛИАТИВНЫЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КРИОДЕСТРУКЦИИ У БОЛЬНЫХ, ПОВТОРНО ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ АЛЬВЕОКОККОЗА

Альперович Б.И., Зайцев И.С.

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

### РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценить влияние паллиативной резекции печени с применением криодеструкции и без такового на отдаленные результаты лечения больных, повторно оперированных по поводу альвеококкоза.

Проведен анализ хирургического лечения 14 больных, оперированных повторно по поводу альвеококкоза печени. Больные были оперированы в осложненную стадию заболевания при наличии прорастания паразита в кавальные и (или) портальные ворота органа. Первичные вмешательства были различными – диагностическая лапаротомия, кускование и марсупиализация паразита, резекции печени. Всем больным при повторном вмешательстве были выполнены паллиативные резекции печени. Резекции проводились по методике клиники с наложением блоковидных лигатур на остающуюся ткань печени на расстоянии 2–3 см от удаляемого паразитарного узла с учетом сегментарного строения органа. У всех больных на «опасных зонах» (зоны ворот печени, гепатодуоденальной связки) оставлялись пластинки паразитарной ткани различных размеров – от 1 × 2 до 2 × 4 см. У 10 пациентов они подвергались криодеструкции. Экспозиция в одной точке составляла 1–2 мин при температуре –196 °С. В послеоперационном периоде пациентам назначался альбендазол в дозе 10 мг/кг.

Развитие печеночной недостаточности после паллиативных резекций печени отмечено в одном случае. Летальных исходов не было.

Все пациенты для удобства анализа были разделены на две группы: группа больных без применения криотехнологий (4 человека) и группа больных, оперированных с применением криодеструкции (10 человек). Эффективность паллиативных резекций оценивали по медиане выживаемости пациентов. Расчет выживаемости выполняли методом Каплана–Мейера. Медиана выживаемости в группах составила 12 и 17 лет соответственно. При сравнении выживаемости пациентов по критерию Гехана с поправкой Йейтса различие выживаемости в двух выборках было статистически значимым ( $z = 2,94$ ;  $p < 0,005$ ).

В настоящем исследовании среди пациентов, повторно оперированных по поводу альвеококкоза, при вовлечении в паразитарный процесс ворот печени, отсутствии возможности протезирования сосудистых структур и развития компенсаторной гипертрофии непораженных отделов органа паллиативная резекция позволила добиться выживаемости более 16,8 лет для 50% больных.

Криодеструкция является эффективным и безопасным методом, позволяющим увеличить выживаемость пациентов после паллиативной резекции печени путем разрушения оставленных в зоне ворот печени участков паразитарной ткани.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** альвеококкоз, паллиативная резекция печени, криодеструкция.

### Введение

Актуальность проблемы альвеококкоза определяется его широким распространением и значительным социально-экономическим ущербом. Заболева-

ние протекает хронически и тяжело, ведет к инвалидизации вследствие длительного бессимптомного течения, диагностируется, как правило, поздно, при наличии осложненных форм, когда оперативное вмешательство уже носит паллиативный характер. Операбельность при альвеококкозе остается низкой. В настоящее время она варьирует от 38,1 до 67,3% [1–3].

✉ Зайцев Иван Сергеевич, тел. 8-923-409-1271;  
e-mail: Zaytsevan@yandex.ru

Высока частота летальных исходов. По данным статистик разных авторов она составляет от 6,5 до 18,5% [4].

Части больных альвеококкозом выполнение радикальных вмешательств невозможно вследствие инвазии паразита в зону порталных или кавальных ворот печени. Операция у таких пациентов заканчивается либо диагностической лапаротомией либо марсупиализацией или кускованием паразита [5]. Нередко эти больные впоследствии направляются в специализированные гепатологические центры, где оперируются повторно. С целью максимально возможного удаления тканей паразита у части больных этой группы выполняется паллиативная резекция печени.

С развитием криотехнологий появилась возможность воздействовать на остающиеся после резекции участки паразитарной ткани низкими температурами. Это позволило расширить объем оперативного вмешательства без риска повреждения важных сосудистых структур печени [6, 7].

Цель исследования – оценить влияние паллиативной резекции печени с применением криодеструкции и без такового на отдаленные результаты лечения больных, повторно оперированных по поводу альвеококкоза.

## Материал и методы

В клинике хирургических болезней педиатрического факультета Сибирского государственного медицинского университета, расположенной на базе МАУЗ «Городская клиническая больница № 3» г. Томска, за период с 1969 по 2013 г. повторные оперативные вмешательства по поводу альвеококкоза печени выполнены 88 больным, из них 16 пациентам (6 мужчинам и 10 женщинам) – паллиативные резекции печени. Возраст больных варьировал от 19 до 68 лет, средний возраст составил  $(42,3 \pm 3,8)$  года.

Критерием включения в исследование являлось выполнение пациенту при повторных операциях по поводу альвеококкоза паллиативной резекции печени. Двое из 16 больных исключены из исследования в связи с тем, что отдаленные результаты их лечения неизвестны.

В стационаре всем больным проводились стандартные методы исследования, включающие в себя сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр и лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма. Среди инструментальных исследований – эзофагогастродуоденоскопия, рентгенография органов грудной клетки и гепатограмма, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (иссле-

дование проводится в клинике с 1985 г., в связи с чем оно не было выполнено перед операцией двум больным, оперированным ранее), компьютерная томография (выполнена четырем больным).

Все пациенты оперированы в стадию осложнений. Прорастание только кавальных ворот имело место у двух больных, прорастание обоих ворот печени – у двух, поражение порталных и (или) кавальных ворот печени с прорастанием паразита в соседние органы и ткани (желчный пузырь, диафрагму, забрюшинное пространство, гепатодуоденальную связку, поперечно-ободочную кишку) – у 10. Лишь у одного из 14 больных паразит не имел полости распада.

Всем больным были выполнены при повторных вмешательствах паллиативные резекции печени по методике клиники с наложением блоковидных лигатур на остающуюся ткань печени на расстоянии 2–3 см от удаляемого паразитарного узла с учетом сегментарного строения органа. У всех пациентов на «опасных зонах» (зоны ворот печени, гепатодуоденальной связки) оставались пластинки паразитарной ткани различных размеров – от  $1 \times 2$  до  $2 \times 4$  см. При их криодеструкции экспозиция в одной точке составляла

1–2 мин при температуре  $-196^\circ\text{C}$ . Криодеструкции подвергалась и культя печени с целью уменьшения кровопотери и разрушения возможно находящихся здесь паразитарных элементов. В послеоперационном периоде пациентам назначался альбендазол в дозе 10 мг/кг массы тела.

Пациенты были разделены на две группы: группа больных без применения криотехнологий (4 человека) и группа больных, оперированных с применением криодеструкции (10 человек).

При сравнении однородности выборок полученные результаты выражали как выборочное среднее значение  $X$  и ошибку среднего  $m$ . Для анализа имеющихся выборок использовали гипотезу нормальности распределения (критерий Колмогорова–Смирнова). Для оценки достоверности количественных различий выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения, применяли критерий Манна–Уитни  $U$ , для оценки частот – критерий Фишера  $\phi$ . Различия считались статистически значимыми при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

Эффективность паллиативных резекций оценивали по медиане выживаемости пациентов. Расчет выживаемости выполняли методом Каплана–Мейера. Сравнение выживаемости в двух группах проводили по

$z$ -критерию Гехана с поправкой Йейтса.

За нулевую гипотезу принимали утверждение, что выживаемость в обеих группах была одинаковой. За альтернативную гипотезу принимали утверждение, что выживаемость больных различается. Нулевая гипотеза отклонялась при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Четырем больным, оперированным без применения криотехнологий, ранее выполнены различные паллиативные и диагностические операции. Двум пациентам осуществлена диагностическая лапаротомия, произведена биопсия. Одному пациенту ранее выполнена паллиативная резекция левой доли печени. Одной пациентке при первом вмешательстве произведено кускование, марсупиализация, транспеченочное дренирование.

Криодеструкция у данных пациентов не выполнялась по техническим причинам. Повторные операции производились в различные сроки: через 2, 4 мес, 1 и 4 года после первого вмешательства.

Объем паллиативных резекций был следующим: в одном наблюдении произведена левосторонняя гемигепатэктомия, в другом – правосторонняя расширенная гемигепатэктомия, в третьем – сегментэктомия, в четвертом – резецировано 2 сегмента.

В послеоперационном периоде после паллиативных резекций печени отмечалось развитие печеночной недостаточности в одном случае. Летальных исходов не было. Один больной был впоследствии оперирован в связи с метастатическим поражением правого легкого. Явления механической желтухи развились у двух больных через 8 и 12 лет, что потребовало проведения повторных желчеотводящих операций.

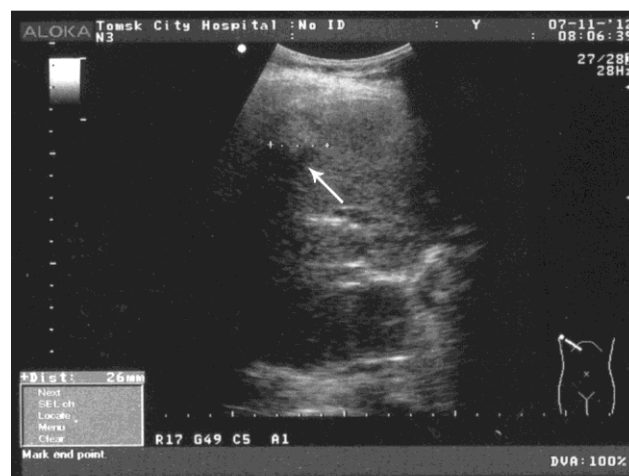
Периоды наблюдения после паллиативной резекции печени в этой группе составили от 6 до 15 лет. Двое больных к 2013 г. живы и чувствуют себя удовлетворительно, продолжительность жизни составляет 12 и 15 лет (рис. 1). Медиана выживаемости в этой группе больных – 12 лет.

В группе больных, оперированных с применением криодеструкции, 4 пациентам ранее выполнены диагностические лапаротомии с биопсией, 2 – кускование паразита, 4 больным в связи с наличием больших полостей произведены операции марсупиализации.

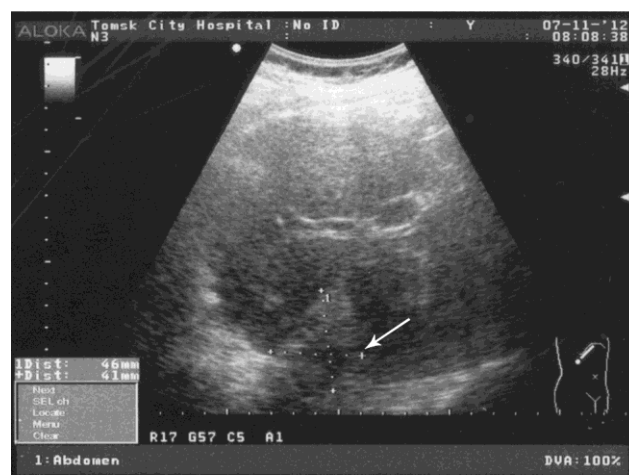
Паллиативные резекции выполнялись через различные периоды времени после первых операций – от 1 года до 6 лет.

Объем паллиативных резекций печени во время повторных вмешательств был следующим: правосторонняя расширенная гемигепатэктомия – 1, правосто-

ронная гемигепатэктомия – 3, левосторонняя гемигепатэктомия – 2, бисегментэктомия – 2, трисегментэктомия – 1, резекция 4 сегментов печени – 1.



а



б

Рис. 1. УЗИ печени через 14 лет после паллиативной резекции: а – очаговое образование в V сегменте печени; б – очаговое образование в VIII сегменте печени

Приводим клинический пример.

**Больная К.** (история болезни № 5779), 43 года, впервые поступила в Томский гепатологический центр 17.09.87 г. На момент поступления предъявляла жалобы на периодические боли в эпигастральной области. Считает себя больной с 1973 г., когда впервые почувствовала боли в правом подреберье. В 1978 г. на коже появилась мелкоточечная сыпь, поставлен диагноз «цирроз печени». В 1981 г. пациентке с целью верификации диагноза сделана лапароскопия. Диагноз цирроза печени был отвергнут, очаговых образований в печени не выявлено. До 1986 г. пациентка не лечилась. В том же году после прохождения медицинского осмотра было заподозрено очаговое образование

в печени. Оперирована по месту жительства, в г. Челябинске, выполнена лапаротомия, очаговый процесс в печени ошибочно расценен как эхинококкоз, произведена марсупиализация.

В 1987 г. женщина обратилась в Томский гепатологический центр, где у нее был заподозрен альвеококкоз печени. Оперирована 08.10.87 г. После разделения спаек обнаружен большой узел альвеококка  $12 \times 10 \times 8$  см с полостью распада, расположенный в 4–5–6–7-м сегментах печени, прорастающий в диафрагму, грудную и брюшную стенки, портальные ворота. После изолированного пересечения пузырного протока произведена паллиативная резекция 4–5–6–7-го сегментов печени с желчным пузырем. Оставленные три пластинки паразитарной ткани размером  $1 \times 1,5$  см в зоне ворот подвергнуты криодеструкции (2 криоцикла по 1 мин, температура  $-196^\circ\text{C}$ ). Тампон и дренаж к культе печени. Послеоперационный период протекал гладко.

Вновь поступила в Томский гепатологический центр 07.02.94 г. в связи с появлением инфильтрата в правом подреберье.

По данным УЗИ: в подреберной области справа визуализируется полость, связанная с печенью, с неправильными неровными контурами, толстой стенкой, с экзогенным содержимым. Поперечник полости 35 мм, длинник – 100 мм. Левая доля печени увеличена, контуры ее ровные, четкие, структура паренхимы однородная. У правого края ее по нижней поверхности определяется гиперэхогенное объемное образование  $35 \times 21$  мм с неоднородной структурой.

Заключение: осложненный альвеококкоз печени.

29.02.94 г. пациентка вновь оперирована. После резекции VII ребра на протяжении 8 см вскрыта гнойная полость. Стенки ее представлены плотной рубцовой тканью, иссечены электроножом по окружности. Тампон к месту операции.

По данным гистологического исследования: в резецированных стенках полости обнаружены участки ткани альвеококка различной степени зрелости.

Послеоперационный период протекал гладко. Выписана через 19 сут.

Вновь поступила 14.11.02 г. с жалобами на умеренные боли в правом подреберье. Объективно: в правом подреберье – инфильтрат до 5 см в диаметре, плотной консистенции, несмещаемый, умеренно болезненный (рис. 2).

28.11.02 г. пациентка оперирована. Вскрыта большая гнойная полость с толстыми стенками (альвеококк), исходящая из печени и прорастающая в брюшную стенку. Полость опорожнена, стенка ее частично иссечена. Оставшаяся часть подвергнута аргон-

новой коагуляции и криодеструкции (3 криоцикла по 2 мин, температура  $-196^\circ\text{C}$ ), изолирована от остальной брюшной полости. В нее введены тампон и дренаж.

Выписана через 20 сут в удовлетворительном состоянии. В течение последующих 4 лет чувствовала себя удовлетворительно. Затем связь с пациенткой потеряна.

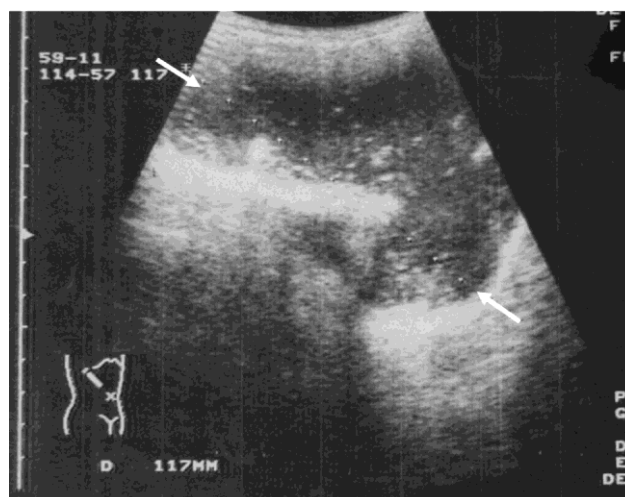


Рис. 2. Прорастание паразитом передней брюшной стенки через 15 лет после паллиативной резекции печени. Стрелками указана полость распада

Послеоперационные осложнения возникли у четверых пациентов: у троих больных после резекции печени сформировались наружные неполные желчные свищи; у одной пациентки после операции развилось кровотечение из культи печени, купировано проведением гемостатической терапии, тугой тампонадой раны. Летальных исходов не было. Одному больному в связи с альвеококкозом селезенки через 3 года выполнена спленэктомия, одному – фистулоэнтеростомия, троим больным – операции марсупиализации (через 7, 8 и 10 лет после паллиативной резекции). Периоды наблюдения в группе больных, которым паллиативная резекция печени дополнялась криодеструкцией, составили от 3 до 26 лет. Пятеро больных осмотрены в 2013 г.: четверо чувствуют себя удовлетворительно, у одного больного имеются явления портальной гипертензии. Медиана выживаемости составляет 17 лет.

Для оценки однородности двух выборок проведено сравнение их по полу, возрасту пациентов, объему выполненных операций. Статистически значимых различий между выборками не обнаружено (таблица).

При сравнении выживаемости больных по критерию Гехана с поправкой Йейтса различия между выборками статистически значимы ( $z = 2,94; p < 0,005$ ).

Медиана выживаемости всех больных, перенесших при повторных операциях паллиативные резек-

ции печени, составила 16,8 лет.

**Сравнительный анализ паллиативных резекций печени с применением и без применения криодеструкции у больных, повторно оперированных по поводу альвеококкоза**

Показатель	Пациенты, оперированные с использованием криотехнологий (n = 10)	Пациенты, оперированные без использования криотехнологий (n = 4)	Значение статистических критериев
Средний возраст, лет	43 ± 5,3	42,5 ± 5,7	U = 19,5
Пол (мужчины/женщины)	4/6	1/3	φ = 0,544
Объем резекций (сегментэктомии/большие и предельно большие резекции)	3/7	2/2	φ = 0,695
Медиана выживаемости	17	12	z = 2,94*

\* Достоверные результаты при  $p < 0,05$ .

## Обсуждение

Паллиативные резекции при повторных вмешательствах позволяют удалить большую часть паразитарной ткани с оставлением ее участков в зоне портальных и кавальных ворот печени. Выполнение их сопряжено с определенными трудностями в связи с нарушением архитектоники сосудисто-протоковых структур, развитием спаечного процесса в верхнем этаже брюшной полости, обусловленных как прогрессированием самого паразитарного процесса, так и перенесенными ранее вмешательствами.

Перед выполнением паллиативной резекции печени необходима оценка степени гипертрофии непораженных отделов органа с целью прогнозирования возможности развития в послеоперационном периоде печеночной недостаточности. Во всех описанных случаях степень гипертрофии оценивалась по данным УЗИ и интраоперационно. Развитие печеночной недостаточности было зафиксировано лишь в одном случае, летальных исходов после операций не было.

Выполнение паллиативных резекций при повторных операциях позволило добиться выживаемости свыше 16,8 лет для 50% больных.

Воздействие криодеструкцией на оставленные в зоне ворот пластинки альвеококка позволяет уничтожить дополнительное количество жизнеспособной паразитарной ткани, что увеличивает выживаемость больных этой группы. Кровотечения из области ворот печени, тромбозы воротной вены не были зафиксированы ни в одном случае, что подтверждает безопасность криовоздействия в зоне крупных сосудистых образований печени. Во всех случаях после криовоздействия отмечалось прогрессирование заболевания, так как в зоне ворот оставались участки жизнеспособной паразитарной ткани. Это требует совершенствования как самих методик криовоздействия, так и методов

интраоперационной диагностики, позволяющих судить о глубине и температуре замораживания тканей.

## Заключение

Среди пациентов, повторно оперируемых по поводу альвеококкоза, при вовлечении в паразитарный процесс ворот печени, отсутствии возможности протезирования сосудистых структур и развития компенсаторной гипертрофии непораженных отделов органа паллиативная резекция позволяет добиться выживаемости более 16,8 лет для 50% больных.

Криодеструкция является эффективным и безопасным методом, позволяющим увеличить выживаемость пациентов после паллиативной резекции печени путем разрушения оставленных в зоне ворот этого органа участков паразитарной ткани.

## Литература

1. Бебезов Х.С., Бебезов Б.Х., Мамашев Н.Д., Уметалиев Т.М., Белекбаев Т.М., Ажибеков С.Ж. Результаты хирургического лечения осложненного альвеококкоза печени // XIX международный Конгресс хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». Иркутск, 2012. С. 89–90.
2. Журавлев В.А., Русинов В.М., Сухоруков В.П., Булдаков В.В., Попырин И.А., Южанин В.Б. Радиальное лечение альвеококкоза с вовлечением магистральных сосудов и нижней полой вены // XVII международный Конгресс хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». Уфа, 2010. С. 263–264.
3. Шойхет Я.Н., Капитулин С.Ю., Фокеев С.Д., Казанцева Е.С. Влияние распространенности альвеококкоза печени на объем хирургического лечения // XIX международный Конгресс хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». Иркутск, 2012. С. 97–98.
4. Альперович Б.И. Хирургия печени. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 352 с.
5. Альперович Б.И., Мерзлик Н.В. Резекции печени при повторных операциях. Томск: Изд-во Сибирского медицинского университета, 1992. 214 с.
6. Альперович Б.И., Комкова Т.Б., Мерзлик Н.В. и др. Основы криохирургии печени и поджелудочной железы /

под ред. Б.И. Альперовича. Томск: Изд-во «Печатная  
мануфактура», 2006. 232 с.

7. *Atlas of Cryosurgery* / eds. N. Korpan. N.Y., Wien: Springer,  
2002. 579 p.

Поступила в редакцию 27.12.2013 г.

Утверждена к печати 07.05.2014 г.

**Альперович Борис Ильич** – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, почетный зав. кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета СибГМУ (г. Томск).

**Зайцев Иван Сергеевич** (✉) – аспирант кафедры хирургических болезней педиатрического факультета СибГМУ (г. Томск).

✉ **Зайцев Иван Сергеевич**, тел. 8-923-409-1271; e-mail: Zaytsevvan@yandex.ru

## PALLIATIVE RESECTIONS OF A LIVER USING CRYODESTRUCTION FOR THE PATIENTS WHO HAVE BEEN REPEATEDLY OPERATED FOR ALVEOCOCCOSIS

**Alperovich B.I., Zaytsev I.S.**

*Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

The purpose of work was the assessment of influence of a palliative resection of a liver with application of cryodestruction and without cryodestruction application on the remote results of treatment of the patients who have been repeatedly operated for alveococcosis.

The analysis of surgical treatment of 14 patients operated repeatedly for alveococcosis of a liver is carried out. Patients were operated in the complicated stage of a disease in the presence of germination of a parasite in caval and/or portal gate of organ. Primary interventions were various – a diagnostic laparotomy, a cytoreduction and a marsupialization of a parasite, a liver resection. All patient at repetition intervention executed palliative resections of a liver. Resections were carried out by a clinic technique with imposing the ginglymoid of ligatures on remaining tissue of a liver at distance of 2–3 cm from the deleted parasitic knot taking into account a segmentary structure of organ. At all patients on "dangerous zones" (a zones of gate of a liver, a hepatoduodenal ligament) plates of parasitic fabric of various sizes from 1 × 2 cm to 2 × 4 cm were left. At 10 patients they were exposed to cryodestruction. The exposition in one point made from 1 to 2 minutes at a temperature –196 °C. Postoperatively, patients received a dose of 10 mg/kg albendazole.

Development of hepatic insufficiency after palliative resections of a liver is noted in one case. Lethal outcomes weren't.

All patients for convenience of the analysis were divided into two groups: group of patients without application of cryotechnologies ( $n = 4$ ) and group of the patients operated with application of cryodestruction ( $n = 10$ ). Efficiency of palliative resections estimated on a median of survival of patients. Calculation of survival carried out Kaplan–Meier's method. The survival median in groups made 12 and 17 years respectively.

When comparing survival of patients by Gehan's test with Yates's correction distinction of survival in two selections are statistically significant ( $z = 2,94; p < 0,005$ ).

Among patients repeatedly operated for alveococcosis when involving in parasitic process of gate of a liver, lack of possibility of prosthetics of vascular structures and developments of a compensatory hypertrophy of not struck departments of body the palliative resection allows to achieve survival of 50% of patients more than 16,8 years.

Cryodestruction is the effective and safe method, allowing to increase survival of patients after a pallia-

tive resection of a liver, through the destruction left in the area of the liver gate parasitic tissue sections.

**KEY WORDS:** alveococcosis, palliative liver resection, cryodestruction.

*Bulletin of Siberian Medicine*, 2014, vol. 13, no. 3, pp. 25–31

#### References

1. Bebezov Kh.S., Bebezov B.Kh., Mamashev N.D., Umetaliyev T.M., Belekbaev T.M., Azhibekov S.Zh. Results of surgical treatment of complicated alveococcosis liver. *XVII International Congress of Surgeons hepatologists CIS "Actual problems of surgical hepatology"*. Irkutsk, 2012. Pp. 89–90 (in Russian).
2. Zhuravlev V.A., Rusinov V.M., Sukhorukov V.P., Buldakov V.V., Popyrin I.A., Yuzhanin V.B. Radical treatment alveococcosis magistalnyh involving vessels and inferior vena cava. *XVII International Congress of Surgeons hepatologists CIS "Actual problems of surgical hepatology"*. Ufa, 2010. Pp. 263–264 (in Russian).
3. Shoykhet Ya.N., Kapitulin S.Yu., Fokeev S.D., Kazantseva E.S. Influence the prevalence of liver volume alveococcosis surgery. *XIX International Congress of Surgeons hepatologists CIS "Actual problems of surgical hepatology"*. Irkutsk, 2012. Pp. 97–98 (in Russian).
4. Al'perovich B.I. *Liver surgery*. Moscow, GEOTAR Media Publ., 2010. 352 p. (in Russian).
5. Al'perovich B.I., Merzlikin N.V. *Hepatectomy repeating*. Tomsk, Siberian State Medical University, 1992. 214 p. (in Russian).
6. Al'perovich B.I., Komkova T.B., Merzlikin N.V. *Cryosurgery and other basics of the liver and pancreas*. Ed. B.I. Alperovich. Tomsk, Print Manufacture Publ., 2006. 232 p. (in Russian).
7. *Atlas of Cryosurgery*. Eds. N. Korpan. N.Y., Wien, Springer, 2002. 579 p.

**Alperovich Boris I.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Zaytsev Ivan S.** (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Zaytsev Ivan S.**, Ph. +7-923-409-1271; e-mail: Zaytsevvan@yandex.ru