

Репникова Р.В.

*Кемеровская государственная медицинская академия,
г. Кемерово*

ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА РИСК РАЗВИТИЯ ИНТРА- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Цель данного исследования состояла в оценке влияния артериальной гипертензии при проведении лапароскопической холецистэктомии на развитие периоперационных осложнений.

Плановой лапароскопической холецистэктомии подверглись 145 пациентов среднего возраста (от 45 до 59 лет), из них были сформированы две группы в зависимости от наличия артериальной гипертензии. Группы больных были сопоставимы по половому, возрастному составу и индексу массы тела.

У пациентов с отсутствием достижения целевых значений артериального давления в периоперационном периоде выявлена достоверная связь частоты развития кардиологических и гнойно-септических осложнений. Также достоверно увеличивалась длительность койко-дней в до- и послеоперационном периодах и, соответственно, продолжительность самой госпитализации у больных, не достигших целевых значений артериального давления в дооперационном периоде. Результаты настоящего исследования подчеркивают значимость у хирургических больных синдрома артериальной гипертензии, являющегося фактором, повышающим риск развития сердечно-сосудистых и гнойно-септических осложнений при выполнении плановой лапароскопической холецистэктомии.

Ключевые слова: лапароскопическая холецистэктомия; артериальная гипертензия; послеоперационные осложнения.

Repnikova R.V.

Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo

INFLUENCE OF THE ARTERIAL HYPERTENSION ON RISK OF DEVELOPMENT OF INTRA- AND POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AFTER THE LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

The objective of this research consisted in an estimation of influence of the arterial hypertension on development perioperative complications after laparoscopic cholecystectomy.

To planned laparoscopic cholecystectomy 145 patients of middle age have undergone (from 45 till 59 years). All patients have been allocated two groups depending on presence of the arterial hypertension. Groups of patients were comparable on sexual, age structure and body mass index.

Patients with a decompensation of the arterial hypertension in perioperative period authentic communication of frequency of development of cardiovascular and purulent-septic complications is revealed. Duration of the hospital period at patients with decompensation of the arterial hypertension authentically increased.

Results of the present research underline the importance of the arterial hypertension at surgical patients which is the factor raising risk of development both cardiovascular and purulent-septic complications at performance planned laparoscopic cholecystectomy.

Key words: laparoscopic cholecystectomy; blood pressure; postoperative complications.

Желчный пузырь до настоящего времени остается частым объектом хирургических вмешательств [1, 2]. Высокая распространенность желчнокаменной болезни делает проблему лечения этих больных наиболее актуальной. В наши дни методом выбора у пациентов с желчнокаменной болезнью, встречающейся у каждой пятой женщины и каждого десятого мужчины, является лапароскопическая холецистэктомия [3, 4], как «золотой стандарт» в лечении данной патологии. К достоинствам этой операции относятся техническая простота выполнения, короткий период стационарного лечения и реабилитации, хороший косметический эффект.

Однако, в связи с увеличением количества лапароскопических холецистэктомий, возрастает число больных с послеоперационными осложнениями [5]. По данным некоторых авторов стало очевидным, что

лапароскопическая холецистэктомия, несмотря на привлекательность малоинвазивного вмешательства, может давать тяжелые и даже смертельные осложнения [2]. Отмечено снижение частоты осложнений и переходов на лапаротомию при лапароскопической холецистэктомии [1]. Показана высокая эффективность лапароскопической холецистэктомии в лечении заболеваний желчевыводящих путей [4].

В настоящее время лапароскопическая холецистэктомия выполняется в условиях карбоксиперитонеума, что сопряжено со сложным комплексом изменений, связанных, прежде всего, с повышением внутрибрюшного давления. Известно, что абдоминальная гипертензия приводит к механическому сдавлению нижней полой вены, вызывающему снижение венозного возврата и, как следствие, уменьшению сердечного выброса [5]. Однако дискуссионным остается вопрос о влиянии карбоксиперитонеума на гемодинамику у лиц с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Само по себе оперативное вмешательство, которое, по сути, является «управляемой травмой», сопровождается определенным риском сердечно-сосу-

Корреспонденцию адресовать:

РЕПНИКОВА Рената Витальевна,
650061, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22.
Тел.: 8 (3842) 39-65-12; +7-905-070-23-25.
E-mail: rvrkem@mail.ru

дистых осложнений, независимо от состояния пациента. В соответствии с риском развития осложнений выделяют несколько «категорий риска». Плановая лапароскопическая холецистэктомия относится ко второй категории риска (промежуточный риск) по классификации ASA [6].

Известно, что в качестве сопутствующей патологии у больных общехирургического профиля достаточно часто встречается артериальная гипертензия (АГ). Основную долю среди них составляют пациенты с АГ 1-2 степеней, однако и у таких пациентов повышен риск периоперационных гемодинамических расстройств [3]. Вместе с тем, до сих пор АГ не является критерием, определяющим риск развития периоперационных осложнений.

По данным Самойленко В.В. (2008), в России процент пациентов, эффективно контролирующей АГ, составляет не более 17 % [6]. В связи с этим, **целью исследования** явился анализ частоты развития осложнений в периоперационном периоде у пациентов при выполнении плановой лапароскопической холецистэктомии в зависимости от степени компенсации АГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 145 пациентов в возрасте от 45 до 59 лет, подвергшихся плановой лапароскопической холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни, из них 13 мужчин (9 %) и 132 женщины (91,1 %).

Критерии включения в исследование: больные в возрасте от 45 до 59 лет; согласие больного на проведение исследования; отсутствие в анамнезе заболеваний центральной нервной системы, а также наличие онкологического заболевания, острого или обострения хронического воспалительного заболевания любой локализации; отсутствие ожирения (Индекс Кетле < 30 кг/м²).

В зависимости от наличия АГ пациенты были разделены на две группы. I группу составили 84 больных (57,9 %) с наличием АГ, среди которых впервые выявленная АГ зарегистрирована у 8 пациентов (9,5 %). Из них, 77 женщин (91,7 %) и 7 мужчин (8,3 %). Во II группу вошли пациенты (61 человек или 42,1 %) с отсутствием АГ в анамнезе, из которых 55 женщин (90,2 %) и 6 мужчин (9,8 %). Артериальная гипертензия диагностирована в соответствии с рекомендациями ВНОК (2008). Средний возраст пациентов I группы составил 53,9 года (52,9;54,8), II группы – 51 год (50,0;52,0; p = 0,6). Обе группы больных были уравнены по индексу массы тела, половому, возрастному составу и сопутствующей патологии.

Клиническая характеристика пациентов с АГ представлена в таблице 1.

Курение выявлено у 15 пациентов (17,9 %) с АГ и у 10 (16,4 %) – без АГ.

Таблица 1
Клинико-anamnestическая характеристика
пациентов на момент включения в исследование

Клинико-anamnestические факторы	Группа больных с АГ, n = 84
По степени АГ, n (%):	
- 1 степень	7 (8,3)
- 2 степень	56 (66,7)
- 3 степень	21 (25,0)
По стадии АГ, n (%):	
- I стадия	12 (14,3)
- II стадия	53 (63,1)
- III стадия	19 (22,6)
По степени компенсации АГ, n (%):	
- с достижением целевых значений АД	59 (70,2)
- без достижения целевых значений АД	25 (29,8)
ИБС, n (%):	19 (22,6)
- ФК I	6 (7,1)
- ФК II	13 (15,5)
ПИКС, n (%)	3 (3,6)
ОНМК, n (%)	3 (3,6)
ХСН по NYHA, n (%):	
- I	18 (21,4)
- II	1 (1,2)
Риск 1, n (%)	8 (9,5)
Риск 2, n (%)	20 (23,8)
Риск 3, n (%)	35 (41,7)
Риск 4, n (%)	21 (25,0)
Нарушения ритма сердца, n (%):	3 (3,6)
- мерцательная аритмия	2 (2,4)
- АВ-блокада 1 степени	1 (1,2)

Примечание: АД - артериальное давление; АГ - артериальная гипертензия; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ПИКС - постинфарктный кардиосклероз; ОНМК - острые нарушения мозгового кровообращения; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; АВ-блокада - атриовентрикулярная блокада.

Из 84 пациентов I группы регулярно антигипертензивную терапию получали 44 человека (52,4 %), нерегулярно – 19 (22,6 %); терапию не получали 21 пациент (25 %).

Всем пациентам проводилась плановая лапароскопическая холецистэктомия по стандартной методике под эндотрахеальным наркозом в условиях карбоксиперитонеума. Для создания карбоксиперитонеума во всех группах использовали инсуффлятор, внутрибрюшное давление поддерживали автоматически – 12 мм рт. ст. Продолжительность операции у пациентов I группы составила 32,26 мин. (30,64;33,88), II группы – 32,54 мин. (31,18;33,89).

Обследование пациентов, помимо традиционно предоперационного исследования, включало измерение артериального давления (АД) в первые сутки госпитализации и за 24 часа до оперативного вмешательства. В интраоперационном периоде во всех группах оценивались следующие показатели: систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС),

Сведения об авторах:

РЕПНИКОВА Рената Витальевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра факультетской терапии с клинической иммунологией, профпатологией и эндокринологией, ГБОУ ВПО «КемГМА МЗ и СР РФ», г. Кемерово, Россия. E-mail: rvrkem@mail.ru

сатурация и электрокардиография (ЭКГ). Фиксировали показатели до и после премедикации, во время интубации, в самый травматичный период операции — наложение карбоксиперитонеума, при завершении операции. Оценивалась частота развития сердечно-сосудистых и хирургических (локальных гнойных и неинфекционных) осложнений в течение периоперационного периода.

Анализ полученных результатов проводили с помощью стандартного пакета программ Statistica 8,0. Количественные признаки представлены в виде медианы с межквартильным интервалом. Две независимые группы по количественному признаку оценивали методом Колмогорова-Смирнова. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ послеоперационного периода у пациентов с наличием и отсутствием АГ показал, что у пациентов с АГ регистрировалось большее количество осложнений в данном периоде (23,81 %), по сравнению с пациентами без АГ (8,19 %; $p = 0,01$). Кардиологические, хирургические (локальные гнойные и неинфекционные) и прочие осложнения у пациентов с АГ составили: 4 (4,76 %), 4 (4,76 %), 5 (5,95 %) и 7 (8,33 %), у пациентов без АГ — 1 (1,64 %), 0 (0 %), 1 (1,64 %) и 3 (4,92 %), соответственно. Среди кардиологических осложнений по частоте выявляемости у пациентов с АГ: 2 (2,38 %) — нарушение ритма (пароксизм фибрилляции предсердий и АВ-блокада) и по 1 случаю (1,19 %) — декомпенсация АД и ишемические изменения на ЭКГ. Что касается пациентов без АГ, то только у 1 больного (1,64 %) был выявлен тромбоз вен нижних конечностей.

Из хирургических осложнений у пациентов с АГ: среди локальных гнойных осложнений диагностированы абсцесс ложа желчного пузыря и нагноение послеоперационной (параумбиликальной) раны — по 2 случая (2,38 %) на каждый; среди неинфекционных — у 3 пациентов (3,57 %) неинфицированная гематома подпеченочного пространства и по 1 случаю (1,19 %) — биллома и желчеистечение из культи пузырного протока.

Все случаи локальных гнойных осложнений развились в группе пациентов с АГ, у пациентов без синдрома АГ гнойных хирургических осложнений со стороны области хирургического вмешательства не было, а среди локальных неинфекционных хирургических осложнений в 1 случае (1,64 %) зарегистрировано желчеистечение из культи пузырного протока. Таким образом, у пациентов с АГ регистрируется

достоверно большее число послеоперационных осложнений, по сравнению с пациентами без АГ.

Кроме того, выявлены различия в частоте развития кардиологических, хирургических (гнойные осложнения со стороны области хирургического вмешательства и неинфекционные осложнения) и прочих осложнений у пациентов в зависимости от компенсации АГ в периоперационном периоде. Так, в целом, у пациентов, достигших целевых значений АД, в 1,5 раза чаще встречались послеоперационные осложнения, а у пациентов без достижения целевых значений АД в дооперационном периоде — в 6,3 раза чаще, по сравнению с пациентами без АГ (11,9 % против 8,2 %; $p = 0,04$ и 52 % против 8,2 %; $p < 0,001$, соответственно).

Известно, что общее состояние больных после лапароскопической операции в большинстве случаев позволяет выписать пациентов из стационара на 2-е сутки [4]. Подобная ранняя выписка, если принимать в расчет не только финансовую сторону вопроса, вряд ли оправдана. Послеоперационные осложнения могут возникнуть или проявиться только на 3-4 сутки (острый панкреатит, подпеченочный или параумбиликальный инфильтраты и др.) [1], и тогда существует опасность, что больному не будет произведен своевременный врачебный осмотр и, следовательно, не назначено соответствующее лечение. По данным большинства авторов, оптимальной является выписка на 4-5 сутки после операции [2-5], однако подробно не рассматривалось влияние сопутствующей АГ и степени ее компенсации у пациентов при лапароскопической холецистэктомии на длительность их пребывания в стационаре.

В данном исследовании установлено, что длительность пребывания в стационаре пациентов с АГ достоверно превышает средние значения койко-дней, по сравнению с пациентами без АГ. Так, дооперационный период у пациентов с АГ составил 3 койко-дня (2,0;5,0) против 2,5 койко-дней (2,0;3,5; $p = 0,04$); общая продолжительность госпитализации у пациентов с АГ, по сравнению с лицами без АГ, была больше в 1,3 раза — 10,0 койко-дней (8,0;15,0) против 8,0 (7,0;12,0; $p = 0,02$). У больных с отсутствием достижения целевых значений АД на момент госпитализации дооперационный период и общая длительность госпитализации достоверно превышали аналогичные периоды у пациентов без АГ — 3,0 койко-дня (2,0;6,0) против 2,5 койко-дней (2,0;3,5; $p < 0,001$) и 12,0 койко-дней (8,0;20,0) против 8,00 (7,0;12,0; $p = 0,01$), соответственно.

При оценке динамики средних показателей артериального давления и ЧСС у пациентов с АГ в периоперационном периоде выявлено достоверное повышение показателей САД, ДАД и ЧСС в 1-е сутки госпитализации и во время операции (период интубации). Установлено, что в группе больных с АГ, по сравнению с пациентами без АГ, имели место более

Information about authors:

REPNIKOVA Renata Vitaljevna, candidate of medical sciences, assistant, the department of faculty therapy with clinical immunology, professional pathology and endocrinology, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: rvrkem@mail.ru

высокие показатели: САД в 1-е сутки госпитализации – 124,0 мм рт. ст. (116,0;132,0) против 128,0 мм рт. ст. (121,0;135,0; $p = 0,02$); САД за 24 часа до операции – 121,0 мм рт. ст. (110,0;133,0) против 131,0 мм рт. ст. (121,0;142,0; $p < 0,001$); САД в 1-е сутки после операции – 130,0 мм рт. ст. (122,0;138,0) против 140,0 мм рт. ст. (132,0;148,0; $p = 0,02$); ДАД в 1-е сутки после операции – 79,0 мм рт. ст. (72,0;84,0) против 79,0 мм рт. ст. (73,0;85,0; $p = 0,02$); ДАД за 24 часа до операции – 77,0 мм рт. ст. (68,0;87,0) против 81,0 мм рт. ст. (72,0;91,0; $p < 0,001$); ЧСС в период интубации – 83,0 уд. в мин. (77,0;89,0) против 92,0 уд. в мин. (85,0;99,0; $p = 0,02$).

Большинство пациентов (59 человек или 70,2 %) поступали в стационар с АД, достигшим целевых значений в дооперационном периоде. Отсутствие достижения целевых значений АД выявлено у 25 пациентов (29,8 %). Средние значения САД, ДАД, ЧСС у пациентов с отсутствием достижения целевых значений АД также достоверно превышали показатели при сравнении с пациентами, достигшими целевых значений АД в дооперационном периоде (табл. 2).

Сама по себе АГ, без поражения органов-мишеней и адекватно контролируемая, в периоперационном периоде сопровождается низким риском разви-

тия сердечно-сосудистых осложнений [7-11]. Вместе с тем, по данным Maddox Т.М., при увеличении степени и стадии АГ риск развития периоперационных осложнений повышается [12].

Данные настоящего исследования демонстрируют, что пациенты с АГ, особенно с отсутствием контроля артериального давления, имеют более высокие значения показателей систолического и диастолического АД и ЧСС, а также больший риск развития кардиологических и гнойно-септических осложнений при выполнении плановой лапароскопической холецистэктомии, что определяет и более длительное пребывание пациентов в стационаре. Для решения данной проблемы необходимо соблюдение основных стандартов по ведению пациентов с АГ и обязательным достижением целевых значений АД, особенно у пациентов с планируемыми хирургическими вмешательствами.

Во многих странах мира процедура предоперационного обследования и медикаментозной подготовки четко регламентирована и основана на принципах доказательной медицины. Появилась даже новая специальность – периоперационная медицина [11]. В России, к сожалению, этому вопросу уделяется недостаточное внимание. В данном исследовании отме-

Таблица 2
Средние значения показателей артериального давления, ЧСС в периоперационном периоде у обследованных пациентов с отсутствием достижения целевых значений АД (А) и достигших целевых значений АД в дооперационном периоде (Б) (М, нижний и верхний квартили, р)

Состояние компенсации АГ	1-е сутки госпитализации (1)	За 24 часа до операции (2)	Во время операции (период интубации) (3)	1-е сутки после операции (4)	р
САД мм рт. ст.					
А	135,0 (130,0;140,0)	145,0 (140,0;150,0)	143,0 (138,0;147,0)	150,0 (143,0;156,0)	1-2 < 0,001 1-4 < 0,001 1-3 < 0,001
Б	126,0 (124,0;133,0)	127,0 (125,0;130,0)	132,0 (130,0;135,0)	132,0 (128,0;137,0)	2-3 < 0,001 1-4 < 0,001 2-4 = 0,02
р	< 0,001	< 0,001	0,01	< 0,001	
ДАД мм рт. ст.					
А	82,0 (77,0;87,0)	87,0 (83,0;91,0)	82,0 (78,0;85,0)	81,0 (75,0;86,0)	1-2 = 0,03 2-4 = 0,01 1-3 < 0,001
Б	77,0 (76,0;79,0)	79,0 (78,0;81,0)	82,0 (80,0;85,0)	71,0 (67,0;76,0)	1-4 = 0,03 2-4 = 0,01 3-4 < 0,001
р	< 0,001	< 0,001	0,52	0,02	
ЧСС уд. в мин					
А	79,0 (77,0;82,0)	76,0 (74,0;79,0)	85,0 (82,0;88,0)	85,0 (79,5;91,0)	1-3 < 0,001 2-3 < 0,001 1-4 = 0,01 2-4 < 0,001 1-3 < 0,001
Б	75,0 (74,0;76,5)	76,0 (75,0;78,0)	82,0 (80,0;85,0)	81,0 (77,0;86,0)	2-3 < 0,001 1-4 < 0,001 2-4 < 0,001
р	< 0,001	0,95	0,12	0,06	

Примечание: АД - артериальное давление; САД - систолическое артериальное давление; ДАД - диастолическое артериальное давление; ЧСС - частота сердечных сокращений.

чена значимая связь между наличием АГ, уровнем повышения АД в предоперационном периоде с наличием послеоперационных осложнений, в том числе гемодинамических нарушений, и длительностью пребывания пациента на хирургической койке. Следовательно, и в нашей стране при лучшей подготовке пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией на амбулаторном этапе к плановому хирургическому вмешательству возможно снизить процент возникновения осложнений в периоперационном периоде, тем самым сократить средние сроки пребывания пациента на хирургической койке, уменьшить затраты на предоперационную компенсацию АГ и коррекцию нарушений в послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ:

1. Для пациентов с АГ при проведении плановой лапароскопической холецистэктомии характерны более высокие значения показателей гемодинамики, оцененные в пред-, интра- и в раннем послеоперационном периодах, по сравнению с пациентами без АГ.

2. У пациентов с наличием АГ, по сравнению с пациентами без АГ, зарегистрировано в 2,5 раза большее количество развившихся послеоперационных осложнений, в том числе кардиологических, частота возникновения которых зависела от степени компенсации АГ.
3. При проведении плановой лапароскопической холецистэктомии длительность пребывания пациентов с АГ в стационаре достоверно больше, чем у пациентов без АГ, что также зависит от исходной степени компенсации АГ. Более длительные сроки дооперационного периода у пациентов с АГ связаны с необходимостью более тщательной предоперационной подготовки данной категории больных, в том числе с необходимостью адекватной компенсации АГ. Наиболее длительный послеоперационный период был отмечен у пациентов с неадекватно регистрируемой на момент поступления в стационар АГ, по сравнению с пациентами, имеющими удовлетворительную компенсацию АГ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Галлингер, Ю.И. Лапароскопическая холецистэктомия: опыт 3165 операций /Ю.И. Галлингер, В.И. Карпенкова //Эндоскопическая хирургия. – 2007. – № 2. – С. 3-7.
2. Callery, M.P. Avoiding biliary injury during laparoscopic cholecystectomy: technical Considerations /M.P. Callery //Surg. Endosc. – 2006. – V. 20. – P. 1654-1658.
3. Процаев, К.И. Стратегия и тактика подготовки пациентов с повышенным артериальным давлением к хирургическим вмешательствам /К.И. Процаев, А.Н. Ильницкий //РМЖ. – 2004. – Т. 12, № 15. – С. 57-64.
4. Bile duct injuries associated with laparoscopic and open cholecystectomy: An 11-year experience in one Institute /T. Diamantis, C. Tsigris, A. Kiriakopoulos et al. //Surg. Today. – 2005. – V. 35. – P. 841-845.
5. Сердечно-сосудистые осложнения хирургических вмешательств: современные подходы к прогнозированию и предупреждению /В.А. Мелешко, М.А. Лукьянова, Е.А. Войновский и др. //Хирург. – 2006. – № 4. – С. 10-15.
6. Самойленко, В.В. Предоперационное обследование и подготовка к некардиологическим операциям пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями /В.В. Самойленко //Сердце. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 99-107.
7. Auerbach, A.D. Assessing and reducing the cardiac risk of noncardiac surgery /A.D. Auerbach, L. Goldman //Circulation. – 2006. – V. 113, N 10. – P. 1361-1376.
8. Brett, A. Coronary assessment before noncardiac surgery current strategies are flawed /A. Brett //Circulation. – 2008. – V. 117. – P. 3145-3151.
9. ACC/AHA 2007 Guidelines on preoperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary /L.A. Fleisher, J.A. Beckman, K.A. Brown et al. //Circulation. – 2007. – V. 116. – P. 1971-1996.
10. Freeman, W.K. Perioperative cardiovascular assessment of patients undergoing noncardiac surgery /R.J. Gibbons, W.K. Freeman //Mayo Clin. Proc. – 2009. – V. 84, N 1. – P. 79-90.
11. Poldermans, D. Task force for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in noncardiac surgery, European Society of Cardiology; European Society of Anaesthesiology /D. Poldermans, J.J. Bax, E. Boersma et al. //Eur. Heart J. – 2009. – V. 30. – P. 2769-2812.
12. Maddox, T.M. Preoperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. The Mount Sinai /T.M. Maddox //J. Medicine. – 2005. – V. 72, N 3. – P. 185-192.