

## **Сравнительная характеристика методов местного гемостаза при кровотечении из печени в эксперименте**

*Государственное учреждение «432 главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь» г. Минск, Республика Беларусь*

Достижения современной хирургии позволяют производить операции практически на любом органе человеческого организма. Однако опасность сильного кровотечения определенно сдерживает развитие хирургии. С особой остротой проблема гемостаза стоит в хирургии печени, что связано с анатомо-топографическими, физиологическими особенностями этого органа [6-8], с возросшей частотой повреждений печени [9], с увеличением количества оперативных вмешательств на них [1, 3, 11]. Повреждения печени при травме живота встречаются в 32,6% [2, 12] и по частоте занимают среди повреждений паренхиматозных органов 1 место [7, 8]. Уязвимость этого органа объясняется его анатомическим положением и особенностями строения: значительный вес и объем, большая поверхность соприкосновения с реберной дугой и прочность связочного аппарата, превосходящая прочность самого органа. Защитная роль скелета при травмах печени незначительна; чаще он усугубляет действие травмы, что выражается в дополнительном повреждении костными отломками и ушибами органа о твердые стенки [1, 14]. В целом, повреждения печени тяжелы еще и тем, что сопровождаются значительной кровопотерей, средний объем которой составляет 2,2 л [7].

Довольно часто повреждения печени встречаются при сочетанной травме грудной и брюшной полостей [14]. Повреждения печени в 0,5-5,0% случаев возникают при операциях на органах брюшной полости, особенно часто при высокой резекции желудка, ваготомии, а также вмешательствах на поджелудочной железе, толстой кишке [1, 9].

Послеоперационная летальность при повреждениях довольно высока и достигает 33%; при сочетанных травмах она повышается до 60% [6]. Общая летальность при ранениях и травмах печени колеблется от 20 до 40%, а в группе тяжелых травм особенно велика - 73% [13, 14]. Высокие цифры неудовлетворительных результатов лечения повреждений печени в первую очередь предопределены отсутствием надежных способов гемостаза.

Длительное неснижающееся кровотечение из ран печени объясняют плохой сократительной способностью паренхимы, отсутствием клапанов в венах органа, неспадающим просветом сосудов, местными расстройствами свертывающей системы крови, истечением желчи в образующую рану. Желчь сильно тормозит свертывание крови, обладает высокой фибринолитической активностью. Фибринолитические агенты растворяют в желчных путях фибрин и поддерживают проходимость желчных протоков, что крайне затрудняет достижение гемостаза при травмах органа [1, 7].

Первостепенной задачей при повреждении печени стоит достижение быстрого и надежного гемостаза. Для остановки паренхиматозного кровотечения предложены различные способы и методы: сдавление ткани

печени зажимом, кетгутовой сеткой, применение гемостатической губки, наложение гемостатических швов, электрокоагуляция, воздействие лазером, ультразвуком, различные фармакологические средства и др. Многочисленные способы местного гемостаза можно разделить на 2 группы (по основному воздействию фактору):

1. Физический:

- механический: тампонирование, прошивание, лигирование, клипирование сосуда гемостатическими клипсами;
- термовоздействие (прикладывание тампоном с горячими физиологическими растворами, криовоздействие, применения горячего пара и горячего воздуха);
- электрокоагуляция (монополярная, биполярная, мультиполярная);
- лазерная коагуляция.

2. Химический:

- орошение растворами (гемостатическими, сосудосуживающими, коагулирующими);
- нанесение плёнкообразующих гемостатических препаратов (клеевыми композициями).

Такое разграничение представляется рациональным, так как позволяет выявить общие преимущества и недостатки в каждом из конкретных видов гемостаза.

В настоящее время основным способом лечения ран печени является наложение швов, которое применяется по данным разных авторов в 60-80% операций. Гемостатический эффект его связан с тем, что завязываемая нить прорезает паренхиму печени и сосудистые образования собираются в пучок. Однако наложение швов на печень имеет ряд недостатков: 1) формирование полосы некроза дистальнее наложения шва, соответственно возможность абсцедирования в этой зоне; 2) вероятность кровотечения при недостаточном затягивании швов; 3) технические трудности и длительность наложения; 4) угроза вторичного кровотечения. Некоторые из перечисленных недостатков удастся уменьшить посредством применения современных шовных материалов - синтетических и аутодермальных нитей. Чтобы уменьшить вероятность прорезывания швов и укрыть раневую поверхность на печени применяют различные синтетические материалы, аутокани. Тем не менее они не избавляют от местных нарушений кровообращения и возникновения очагов некроза [1, 7, 9, 11].

Еще одним из часто используемых методов гемостаза является электрокоагуляция. Этот метод прочно завоевал важное место в практической хирургии. При воздействии ее отмечается интенсивное парообразование тканевой жидкости, при котором происходит оплавление и сварка кровеносных сосудов с обеспечением гемостатического эффекта. К достоинству данного метода относится уменьшение кровопотери и всасывающей способности раневой поверхности, абластичность, возможность оперирования в инфицированных тканях [7, 8]. После электрокоагуляции образуется струп с зоной некроза 3-5 мм, что служит субстратом для развития инфекционных

осложнений, вторичных кровотечений, желчных свищей. Раны с электроожогами заживают в более поздние сроки. Границы между коагулированными и здоровыми тканями носят нечеткий характер, иногда наблюдается повреждение электротоком органов и тканей, отдаленных от места оперативного вмешательства [7-11, 15].

В последние годы в Республике Беларусь предложено новое отечественное гемостатическое средство местного действия «Алюфер», представляющего собой раствор неорганических солей железа и алюминия, коагуляционные и сгусткообразующие свойства которого дают возможность рассматривать данное лекарственное средство в качестве препарата, потенциально пригодного для эффективного гемостаза при кровотечении из паренхиматозных органов [17].

Полезной альтернативой известным методам гемостаза может служить новое гемостатическое средство «Фибриностат». «Фибриностат» обладает выраженным местным гемостатическим эффектом. В состав нового средства входят два компонента: основной компонент - человеческий фибриноген, растворителем которого служит антифибринолитическое вещество (контрикал), второй компонент – раствор-активатор, содержащий различной степени активности тромбин и раствор кальция хлорида.

По механизму действия он дублирует конечную стадию каскада свертывания плазмы, которая заключается в образовании из растворимого плазменного белка фибриногена нерастворимого фибрина под воздействием тромбина и фактора XIII [5, 11, 16].

#### Цель исследования

Экспериментальное изучение эффективности гемостаза с применением гемостатических швов, электрокоагуляции, гемостатического препарата «Алюфер» и композиционного гемостатического средства «Фибриностат» при кровотечении из печени.

#### Материалы и методы

Эксперименты выполняли на 45 крысах линии Вистар обоего пола массой 230 + 25 г. Животные были разделены на 4 группы: первая группа – с наложением гемостатических швов, вторая группа – с применением электрокоагуляции, третья группа – с применением гемостатического средства «Алюфер» и четвертая группа – с применением гемостатического средства «Фибриностат», по 15 особей в каждой группе. Операции проводились под общим комбинированным внутрибрюшинным наркозом (реланиум 0,5 мг/кг и калипсол 3мг/кг). Крысам выполнялась верхнесрединная лапаротомия, в рану выводилась левая доля печени. После чего выполняли стандартную краевую резекцию размером 15 x 5 мм. В первой группе накладывали швы по Опелю. В качестве шовного материала использовали полипропилен 5/0, в среднем для достижения гемостаза потребовалось 3-4 шва, во второй группе – коагулировали монополярным электродом, в третьей и четвертой группе – на кровоточащую поверхность из шприца наносили «Алюфер» и «Фибриностат» соответственно. Время, затраченное на гемостаз, во всех трех группах измеряли

в секундах. Через 15 мин. после окончательной остановки кровотечения операционная рана ушивалась наглухо и животные выводились из наркоза.

Наблюдение за экспериментальными животными осуществляли в течение 7 суток после применения препарата. Через определенные интервалы времени (на 1, 3, 7 сутки) животным под наркозом производили релaparотомию и осуществляли забор тканей печени для гистологического исследования. В ходе гистологического исследования изучалась выраженность процессов альтерации, экссудации и пролиферации. Производилась оценка состояния прилежащих к зоне повреждения интактных тканей. На различных этапах послеоперационного периода прослеживали процесс заживления ран; при этом отмечалось преобладание той или иной стадии репаративного процесса и оценивалась их взаимосвязь.

#### Результаты и обсуждение

Сравнение результатов экспериментального исследования проводилось по двум направлениям: первое включало гемостатические аспекты проблемы, второе – оценку морфологических изменений, происходивших после применения изученных методов.

В ходе эксперимента наиболее трудоемкий в выполнении и длительный гемостаз отмечался в группе с применением гемостатического шва, окончательная остановка кровотечения потребовала в 8 раз больше времени чем в группе с применением электрокоагуляции, в 47 раз больше чем после применения «Алюфера» и почти в 90 раз больше чем в группе с применением «Фибриноста». Время, затраченное на гемостаз, в первой группе составило  $436 + 31,7$  с. При наложении швов зачастую шовный материал прорывал паренхиму печени и тем самым приводил к появлению нового источника кровотечения проксимальнее экспериментальной раны.

Применение электрокоагуляции позволило добиться окончательной остановки кровотечения при однократном применении в течении  $53,9 + 3,48$  с. Однако при данном способе гемостаза возникали некоторые трудности связанные с отрывом коагуляционного струпа в результате прилипания его к электроду и возникновение нового кровотечения. У 3 крыс потребовалось повторное применение вследствие просачивания крови из-под краев струпа.

Наиболее эффективный гемостаз был в группах животных, у которых в качестве воздействия на кровоточащую поверхность использовался «Алюфер» и «Фибриностат». В первом случае гемостаз наступал в течении  $9,8 \pm 0,46$  с., во втором – за  $5,26 + 0,17$  с. После воздействия «Алюфера» на кровоточащую поверхность образовывался плотный тонкий, прочно фиксированный к раневому дефекту слизистой оболочки желудка сгусток, вначале красного цвета, а через 5-7 с – темно-коричневого цвета. После нанесения «Фибриноста» на рану последняя покрывалась тонкой белесоватой фибриновой пленкой, плотно фиксированной к раневой поверхности, которая окончательно останавливала кровотечение.

Полнота гемостаза оценивалась в течение 15 минут после остановки кровотечения, в ходе которых в сравниваемых группах не было отмечено повторных кровотечений и отхождения коагуляционного струпа. Тем не менее,

легкое механическое воздействие на сформировавшийся сгусток, проводимое в этом временном интервале, у животных второй группы в 2 случаях сопровождалось подтеканием крови по краям струпа.

В ходе наблюдения за экспериментальными животными в послеоперационном периоде на 1 сутки все крысы живы. На аутопсии во всех исследуемых группах животных крови и желчи в брюшной полости не наблюдалось.

После наложения гемостатических швов на печень, исследуемый участок органа приобретал застойно-синюшную окраску и уменьшался в объеме. В зоне прорезания швов ткань печени имела рваные края; здесь же обнаруживались сгустки излившейся крови. При их удалении возникало небольшое кровотечение, которое останавливалось самостоятельно. В других отделах брюшной полости свободная кровь, желчь отсутствовали. К 3-м суткам ушитый участок печени, ограничивался большим сальником, пряди которого образовывали массивные рыхлые сращения вокруг поврежденного органа. При этом дистальнее линии швов удавалось рассмотреть полосу некротизированной ткани шириной до 0,4 см. Через 7 дней сращения становились настолько прочными, что попытка разделения их приводила к возобновлению кровотечения.

В группе с применением электрокоагуляции на 1 и 3 сутки визуально печень не была деформирована, поверхность ее гладкая обычного цвета. На всей поверхности раны определялся плотный струп черного цвета, толщиной до 0,2 см, отграниченный от неповрежденной ткани печени демаркационным воспалением. На 3 сутки наблюдался умеренно выраженный спаечный процесс с вовлечением большого сальника. К 7 суткам на раневой поверхности сохранялся струп с полоской демаркационного воспаления, сращения с большим сальником ограничивались зоной повреждения.

После применения «Алюфера» раневая поверхность была покрыта пленкой темно-коричневого цвета с шероховатой поверхностью; остальная часть печени имела обычный цвет и консистенцию; вблизи раны наблюдался умеренный отек, который к 7 суткам уменьшался. Спаечный процесс в брюшной полости был выражен умеренно и в основном ограничивался областью оперативного вмешательства.

В группе с применением гемостатического средства «Фибринолат» на 1 сутки печень была обычного цвета с гладкой, блестящей поверхностью. На раневом дефекте хорошо визуализировалась фибриновая пленка, которая возвышалась над краем раневого дефекта на 1-2 мм, кровь через нее не просачивалась, при тракциях была неподвижна. К 3-м суткам последняя становилась тоньше и прозрачней. Явления гемо- и холестаза были устойчивыми. На 7-е сутки спаечный процесс в брюшной полости был выражен незначительно и ограничивался зоной повреждения. Поверхность раны, подвергшейся клеевой герметизации, покрывалась сальником. При их разделении фибриновый сгусток не определялся. В последующем в зоне аппликации клея имелся почти незаметный белесоватый рубец.

В гистологических срезах биоптатов печени на первые сутки после наложения гемостатических швов наблюдалась ткань печени с четкой границей между неповрежденными клетками и клетками, находившимися в стадии некроза и некробиоза. На границе наложения швов отмечался выраженный лейкоцитарный вал с немногочисленными макрофагами и обломками ядер лейкоцитов. В зоне повреждения между некротизированными клетками визуализировались мелкоочаговые кровоизлияния.

На первые сутки после применения электрокоагуляции граница неповрежденных и некротизированных клеток была размыта, отмечались начальные явления формирования лейкоцитарного вала. На поверхности зоны повреждения имело место скопление некротизированных клеток, масс фибрина, пропитанных бурым пигментом. Наблюдалось очаговое скопление лейкоцитов в этой зоне.

В группе с применением «Алюфера» отмечался коагуляционный некроз печеночной ткани преимущественно лентовидного типа, контуры многих клеток были сохранены, встречались фрагменты ядер. Наблюдалось очаги кровоизлияний с выпадением мелких, компактно расположенных нитей фибрина. Была выражена воспалительная инфильтрация нейтрофилами в зоне некроза и на границе с сохранившейся печеночной тканью. Препарат проникал примерно на  $\frac{1}{2}$  толщины зоны некроза.

В группе с применением «Фибриноста» в те же сроки в центре раневого повреждения имелся дефект ткани печени с частичной потерей структурной организации ацинусов, но с сохранением контуров расширенных синусоидов. Поверхность раны покрывал фибрин. Наблюдалось многочисленное сливающиеся свежие кровоизлияния. Скопления эритроцитов выявлялись по краям, в центре и на поверхности раны в т.ч. и в составе фибрина. Лейкоцитарная реакция была выражена, носила диффузный характер, кроме сегментоядерных лейкоцитов встречались единичные гистиоциты.

На 3 сутки в первой группе животных гистологическая картина характеризовалась неравномерной интенсивностью лейкоцитарного вала на границе с поврежденной тканью, где преобладали обломки ядер лейкоцитов и околососудистая пролиферация фибробластов. Также наблюдалась выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью макрофагов, в цитоплазме которых содержались зерна бурого пигмента. Дистальнее наложения швов имелись выраженные некротические изменения, местами клетки были представлены единой бесструктурной массой.

После применения электрокоагуляции в те же сроки на границе некротизированных и неповрежденных тканей визуализировался узкий лейкоцитарный вал. Отмечалась преимущественно околососудистая пролиферация фибробластов и тонкостенных сосудов, а так же резкое полнокровие сосудов по периферии очага повреждения.

В третьей группе некротический детрит в основном был поглощен многочисленными макрофагами. Инфильтрация нейтрофилами была слабо выражена. В более крупных, клиновидных участках капсула отсутствовала, на поверхности определялись скопления буроватых масс, глубже – компактно

расположенные скопления фибрина, гемолизированные эритроциты. В переходной зоне – зоне, прилежащей к неповрежденной ткани, наблюдалось обилие макрофагов, в т.ч. и многоядерных. Препарат равномерно распределялся по всей зоне повреждения.

В четвертой сравниваемой группе к 3 суткам на границе с сохранившейся печёночной тканью появлялись молодые фибробласты и макрофаги. Сегментоядерная инфильтрация отсутствовала, была выражена макрофагальная реакция с фагоцитозом клеточного детрита. Отмечались скопления эритроцитов с признаками гемолиза: они были деформированы, с утратой формы, обесцвечиванием. На поверхности раны сохранялись в небольшом количестве плотно упакованные пучки фибрина.

К 7 суткам после операции у животных первой группы в гистологических срезах визуализировался практически тотальный некроз клеток дистальнее наложения швов. Отмечались неравномерность и очаговость лейкоцитарного вала (преимущественно представленные обломками ядер лейкоцитов). Наблюдалось расширение зоны пролиферации фибробластов с хорошо сформированными тонкостенными сосудами и выраженной макрофагальной реакцией с примесью гигантских многоядерных клеток инородных тел (рисунок 1).

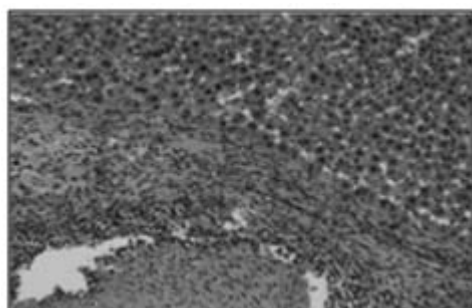


Рисунок 1 – Микрофото. Зона травматического повреждения - неравномерной интенсивностью лейкоцитарного вала на границе с поврежденной тканью. 7 сутки после наложения швов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120

Во второй группе в те же сроки имелась хорошо выраженная пролиферация фибробластов и тонкостенных сосудов в пограничной зоне с прорастанием в некротизированные ткани. По периферии наблюдалось формирование макрофагальных гранул с многоядерными гигантскими клетками «инородных тел». В некротизированных тканях обнаруживалось обилие лейкоцитов и обломков их ядер (рисунок 2).

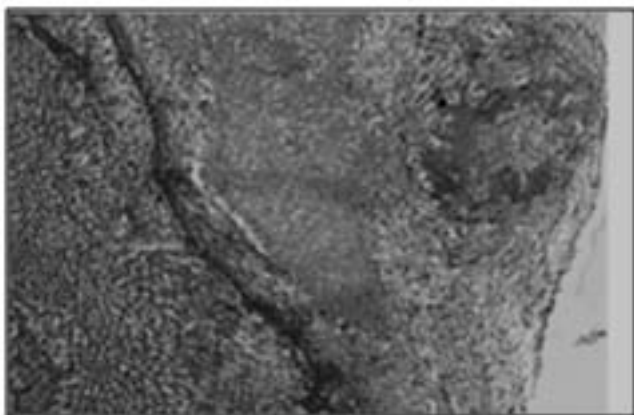


Рисунок 2 – Микрофото. Зона травматического повреждения – узкий лейкоцитарный вал на границе неповрежденных и некротизированных клеток. 7 сутки применения электрокоагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40

В третьей группе в зоне повреждения встречались клиновидные участки, где на месте некроза был сохранен препарат с частичной резорбцией его макрофагами и выраженной перифокальной фибробластической реакцией (рисунок 3).

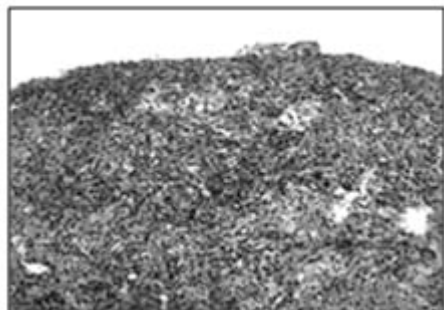


Рисунок 3 – Микрофото. Зона травматического повреждения - выраженная перифокальная фибробластическая реакция. 7 сутки после применения «Алюфера». Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 30

К 7 суткам в 4 группе животных место повреждения приобретало вид очагового, расположенного на поверхности печени соединительнотканного пролиферата. Вследствие усиленного роста фибробласты становились преобладающими клеточными элементами. Это сопровождалось появлением сформированных капилляров. В центре которых находилась гемолизированная кровь. Для данного временного интервала было характерно рыхлое расположение клеток из-за нарастания объёма основного (межуточного) вещества (рисунок 4).



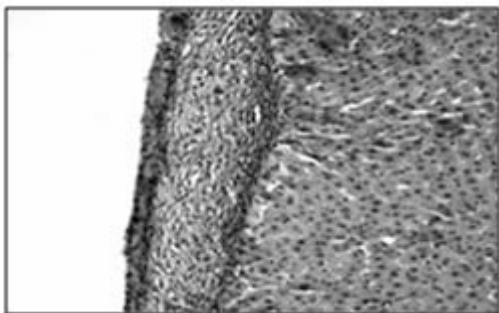


Рисунок 4 – Микрофото. Зона травматического повреждения – появление фибробластов и макрофагов в пограничной зоне. 7 сутки применения «Фбриностата». Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120

Обобщая результаты микроскопических изменений в зоне экспериментальной раны необходимо отметить, что во всех случаях течение раневого процесса соответствовало общим закономерностям. Учитывая сроки эксперимента, морфологические проявления в области раны включали, в основном, первую и вторую фазы раневого процесса. Однако, в отличие от «Фбриностата», особенностью применения гемостатического шва, электрокоагуляции и гемостатического препарата «Алюфер» являлось наличие различной степени выраженности некроза и некробиоза тканей в зоне травмы. В первой группе животных это было следствием нарушения кровоснабжения тканей дистальнее наложения швов, во второй и третьей - следствием воздействия высоких температур и агрессивного химического агента. После применения «Алюфера» степень некроза была ниже, чем в 1 и 2 группах. Гемостатический шов и электрокоагуляция являлись более агрессивными методами, так как на 1 и 3 сутки вызывали выраженную лейкоцитарную реакцию, которая характеризовалась появлением лейкоцитарного вала на границе с некротическими тканями. В то время как в 3 и 4 группах лейкоцитарная реакция носила диффузный характер. В группе «Алюфера» и «Фбриностата» была более выражена фаза новообразования соединительной ткани, раньше наступала активация фибробластической реакции и ангиогенез. Биодegradация «Фбриностата» наступала через семь суток после нанесения препарата на рану печени и происходила путем замещения фибриновой пленки соединительно-тканым пролифератом. «Алюфер» выявлялся в месте нанесения 1 по 7 сутки, причем отмечалось его распространение вглубь некротических тканей.

#### Выводы

1. Сопоставление результатов функциональных и морфологических исследований показало преимущества бесшовных методов остановки паренхиматозного кровотечения.

2. Гемостатические средства «Фбриностат» и «Алюфер» отличаются наибольшей гемостатической активностью, являются высокоэффективными способами достижения местного гемостаза и могут использоваться как самостоятельные способы при оперативных вмешательствах на печени. При их использовании нет необходимости в применении специальной аппаратуры, сложных устройств и приспособлений.

3. «Фибриностаг» наименее травматичный и достаточно эффективный способ местного гемостаза, является наиболее физиологическим гемостатическим средством, так как усиливает уже имеющуюся способность системы гемостаза к остановке кровотечения и оказывает стимулирующее влияние на регенераторные процессы.

#### **Литература**

1. Бунатян, А. Г. Проблемы гемостаза и герметизма при резекциях печени с использованием фибрин-коллагеновой субстанции / А. Г. Бунатян, З. С. Завенян, Н. Н. Багмет // Хирургия. 2003. № 9. С. 18–23.

2. Гаин, Ю. М. Неотложная хирургия органов брюшной полости / Ю. М. Гаин. Минск, 2004. 298 с.

3. Горский, В. А. Применение Тахокомба в абдоминальной хирургии / В. А. Горский, Б. К. Шукалин, И. В. Леоненко. М., 2003. 160 с.

4. Горский, В. А. Использование фибрин-коллагеновых пластин в абдоминальной хирургии / В. А. Горский // Вестник хирургии им. Грекова. 2001. Т. 160. № 4. С. 77–81.

5. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свирич. Тверь, 2005. 227 с.

6. Дундаров, З. А. Способы местного гемостаза в хирургии печени и селезенки / З. А. Дундаров, Г. Н. Цыбуляк, А. А. Литвин // Декабрьские чтения по неотложной хирургии. 1998. Т 3. С. 121–124.

7. Литвин, А. А. Местный гемостаз в хирургии повреждений печени и селезенки / А. А. Литвин // Хирургия. 2000. № 4. С. 74–76.

8. Литвин, А. А. Сравнительная оценка способов местного гемостаза в хирургии повреждений печени и селезенки / А. А. Литвин, Г. Н. Цыбуляк // Анналы хирургии. 1995. № 5. С. 71–75.

9. Литвин, А. А. Экспериментально-клиническое обоснование способов местного гемостаза при повреждениях печени и селезенки: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Литвин. СПб., 1994. 23 с.

10. Малиновский, Н. Н. История развития физических методов гемостаза в хирургии / Н. Н. Малиновский [и др.] // Хирургия. 2006. № 4. С. 75–77.

11. Maria, C. Tovar. Comparative Study of Air Coagulation, Fibrin Sealant, and Suture in Experimental Liver Injury/ Maria C. Tovar, Miguel A. Sanchez-Valverd // Eur j Surg. 1998. Vol. 164, P. 57–63.

12. Мюллер, М. Хирургия для изучения и практики / М. Мюллер; пер. с нем. А. Даунхауер / под ред. проф. С. Н. Шнитко. 1-е изд. Минск, 2006. 624 с.

13. Северцев, А. Н. Использование местных фармакологических средств для достижения окончательного гемостаза при резекции печени / А. Н. Северцев, Е. И. Брехов, Н. П. Миронов // Хирургия. 2001. № 1. С. 86–90.

14. Черкасов, М. Ф. Баллонно-компрессионный метод гемостаза при повреждении паренхиматозных органов / М. Ф. Черкасов [и др.] // Хирургия. 2005. № 3. С. 49–53.

15. Шукраин, Б. К. Перспективы использования клеевых субстанций в лапароскопической хирургии / Б. К. Шукраин [и др.] // эндоскопическая хирургия. 2000. № 6. С. 4–8.

16. Wan, H. L. Is the amount of fibrinogen in cryoprecipitate adequate for fibrin glue? Introducing an improved recycled cryoprecipitate method / H. L. Wan [et al.] // Transfusion. 1989. Vol. 29, № 7, suppl. P. 41S.

17. Гапанович, О. А. Коагуляционные свойства нового отечественного композиционного средства местного действия на основе неорганических солей / О. А. Гапанович [и др.] // Медицинские новости. 2005. № 12. С. 127–131.