



А. А. Никоненко

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АНЕВРИЗМЫ БРЮШНОЙ АОРТЫ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: аневризма брюшного отдела аорты, стабилизирующая терапия, патогенез аневризмы, циклофилин А.

Профилактика и медикаментозное лечение аневризмы брюшного отдела аорты – актуальная тема современной сосудистой хирургии, поскольку нет определенной тактики ведения и лечения пациентов с малой аневризмой брюшного отдела аорты (до 45 мм). Проанализированы данные 48 больных аневризмой брюшного отдела аорты. На основании результатов собственных исследований и сведений специализированной литературы установили ключевую роль циклофилина А в прогрессировании роста аневризмы брюшного отдела аорты. Таким образом, на основании биохимических показателей крови, результатов морфологических исследований, проведенных в нашей клинике, и данных других авторов разработана схема стабилизирующей терапии при аневризме брюшного отдела аорты. Эффективность терапии подтверждается контрольными исследованиями через один год после лечения.

Медикаментозне лікування аневризми черевного відділу аорти

А. О. Никоненко

Профілактика та медикаментозне лікування аневризми черевного відділу аорти є актуальною темою сучасної судинної хірургії, оскільки немає певної тактики ведення і лікування пацієнтів із малою аневризмою черевного відділу аорти (до 45 мм). Проаналізовано дані 48 хворих на аневризму черевного відділу аорти. На підставі результатів власних досліджень і відомостей спеціалізованої літератури встановили ключову роль циклофіліну А в прогресуванні зростання аневризми черевного відділу аорти. Отже, на основі біохімічних показників крові, результатів морфологічних досліджень, котрі здійснені у нашій клініці, і даних інших авторів розробили схему стабілізуючої терапії при аневризмі черевного відділу аорти. Ефективність терапії підтверджується контрольними дослідженнями через один рік після лікування.

Ключові слова: аневризма черевного відділу аорти, стабілізуюча терапія, патогенез аневризми, циклофілін А.**Pharmacological treatment of abdominal aortic aneurysm**

А. А. Nykonenko

Prevention and drug treatment of aneurysm of the abdominal aorta is a vital topic of modern cardiovascular surgery, for the reason of absence of specific treatment for patients with small abdominal aortic aneurysm (45 mm). This paper analyzes the data of 48 patients with abdominal aortic aneurysm. According to original research and published data there has been established the key role of cyclophilin A in the progression of the growth of abdominal aortic aneurysm. Thus, based on the results of blood biochemical parameters, morphological researches which were carried out in our clinic, and the data of other authors there has been developed a scheme of stabilizing treatment for an aneurysm of the abdominal aorta. The effectiveness of therapy confirmed by control studies in one year after treatment.

Key words: abdominal aortic aneurysm, stabilizing therapy, the pathogenesis of the aneurysm, cyclophilin A.

Аневризмы брюшной аорты (АБА) – распространенное заболевание с высокой смертностью у пожилых мужчин. Хирургическое или эндоваскулярное лечение аневризмы брюшной аорты выполняется в плановом порядке при размере более 5 см. Малые аневризмы брюшной аорты имеют низкий риск разрыва. В настоящее время нет четко определенной стратегии их лечения, хотя медикаментозный метод малых аневризм перспективен, учитывая низкий риск осложнений и медленный естественный рост аневризмы. Ряд медикаментов показали эффективность в стабилизации АБА в эксперименте, а некоторые прошли клинические испытания, но не получили достаточного распространения в практике. В нашем исследовании оценивали эффективность стабилизации роста малых аневризм с помощью комплексной медикаментозной терапии.

АБА – это расширение аорты более 3 см в диаметре [1]. Скрининговые ультразвуковые исследования показывают, что распространенность АБА составляет 5% среди взрослого населения старше 60 лет [1,2]. Несмотря на улучшение хирургического лечения, АБА остается одной из ведущих причин смерти в США [3]. Высокая смертность от АБА связана, в основном, с разрывом аневризмы. Поскольку

пациенты с размерами АБА не менее 5,5 см в диаметре имеют повышенный риск разрыва, им назначают плановое хирургическое или эндоваскулярное лечение для предотвращения разрыва [4,5]. АБА диаметром <5,5 см (малые аневризмы) имеют низкий риск разрыва, но в настоящее время нет четко определенной стратегии их лечения, хотя при скрининговом обследовании у 90% больных аневризмой брюшной аорты ее размер был менее 5 см в диаметре [6,7]. В двух крупных исследованиях сообщается, что показатели выживаемости не повысились при плановых хирургических вмешательствах на малых АБА [8,9]. По всей вероятности, для этих больных требуется разработка эффективной медикаментозной терапии.

На основе возрастающего количества данных о патогенезе аневризмы брюшной аорты, в которых основное значение уделяется оксидативному стрессу, хроническому воспалению в стенке брюшной аорты, появились реальные возможности разработки комплексной медикаментозной терапии, которая должна быть направлена на ингибирование протеолитической активности и воспалительной реакции, подавление окислительного стресса и регуляцию синтеза белков внеклеточной матрицы.



ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На основании анализа данных специализированной литературы и собственных исследований разработать комплексную медикаментозную терапию аневризм брюшной аорты.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировали клинические данные 48 больных, проходивших обследование или лечение в отделении сосудистой хирургии Запорожской областной клинической больницы в период с 2011 по 2013 года. Среди них – 41 мужчина и 7 женщин, средний возраст больных – 69,2 (54–87) лет, индекс массы тела – 28,8 (22,45–45,26).

В большинстве случаев заболевание диагностировали случайно при обследовании органов брюшной полости. В 25 случаях жалобы относительно аневризмы отсутствовали, 18 пациентов отмечали пульсирующее образование в животе. Остальные жалобы были связаны с наличием сопутствующей патологией (табл. 1).

Таблица 1

Сопутствующие заболевания (n=48)

Сопутствующая патология	Количество больных (абс., %)
Гипертоническая болезнь	36 (75%)
ИБС	26 (54,16%)
Атеросклероз экстракраниальных артерий	12 (25%)
Сердечная недостаточность	13 (27,08%)
ПИКС	10 (20,83)
Болезни ЖКТ	5 (10,41%)
Частые легочные заболевания	5 (10,41%)
Инсульт	2 (4,17%)

Как видно из представленных данных, у больных диагностирована клинически значимая сопутствующая патология, которая в той или иной степени может способствовать прогрессированию роста аневризмы, вызывать тяжелые интра- или послеоперационные осложнения, так как у большинства больных был высокий кардиоваскулярный риск.

Все виды анализа выполняли с использованием программы статистического анализа «STATISTICA 7,0» for Windows (StatSoft.Inc., США).

Всех пациентов обследовали согласно протоколу, в частности, взяты общеклинические и биохимические анализы, дополнительно определяли гомоцистеин, интерлейкин-6, ТНФ. Основные инструментальные методы включали ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных и артерий нижних конечностей, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости и аорты, коронароангиографию или МСКТ коронарных артерий, ЭКГ и ЭХОКС.

Проанализировали данные морфологических исследований стенки аневризмы брюшной аорты, взятой во время протезирования аорты у 50 пациентов (2005–2013 гг.), оперированных в нашей клинике. Материал фиксировали в 10% формалине, заливали в парафин, готовили срезы толщиной 4 мкм, срезы окрашивали гематоксилином-эозином и иммуногистохимически для определения циклофилина А.

Компьютерную томографию выполнили 40 больным на 4-детекторном аппарате Toshiba Asteon и 64-детекторном –

GE Optima 660. Диаметр аорты над почечными артериями – 26,64 (17–34) мм. В среднем максимальное расширение брюшного отдела аорты составило 52,27 мм (32–94 мм) с протяженностью от 45 до 145 мм, тромб в просвете аневризмы обнаружен у 40 больных, у 14% – стенозы висцеральных ветвей аорты, у 77,8% – кисты почек. При ультразвуковом дуплексном сканировании экстракраниальных артерий в большинстве случаев обнаружено атеросклеротическое поражение, начиная от гемодинамически незначимых бляшек, до клинически значимых стенозов у 6 больных (12,5%). Коронароангиография проведена 10 больным, из них у 8 обнаружены показания для эндоваскулярного вмешательства. МСКТ коронарных артерий выполнена 3 больным, у одного из них диагностировали тяжелое многососудистое поражение. Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей было у 7 больных (14,5%).

Проанализировали данные биохимических показателей крови. Во всех случаях отметили повышение уровня ТНФ, который составил 9,83 (7,8–13,9) пг/мл, уровень интерлейкина 6 был повышен и в среднем составил 5,4 (2,00–17,46) пг/мл. У всех больных обнаружили также повышение уровня гомоцистеина – 18,39 (11,6–29,6) мкмоль/л. Клинически значимые изменения на липидограмме отмечены у 44 пациентов (91,67%).

Данные клинического обследования свидетельствуют, что практически все больные аневризмой имеют тяжелые сопутствующие заболевания, повышение уровней гомоцистеина, интерлейкина-6, фибриногена, практически у всех больных были изменения липидограммы. Все это необходимо учитывать при разработке протокола медикаментозного лечения аневризмы.

Открытая хирургическая коррекция выполнена 6 больным, 2 пациентам – эндоваскулярное протезирование аорты при аневризмах более 5,5 см в диаметре. Стабилизирующую терапию назначили 40 больным, 17 из них – с малой аневризмой (до 45 мм).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Стратегию медикаментозного лечения аневризмы брюшной аорты необходимо разрабатывать на основании патогенеза аневризмы с учетом сопутствующих заболеваний.

Как свидетельствуют данные морфологического исследования, стенка аневризмы брюшной аорты имела выраженное воспаление и была истончена. Интима во многих участках была некротизирована, с фрагментами прикрепленного тромба или изъятых атеросклеротических бляшек, вокруг которых определяли круглоклеточные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, ГМК и макрофагов, слабо экспрессирующих циклофилин А. Медия истончена, в ней отмечали атрофию и дистрофические изменения эластических волокон, которые подвергались фрагментации, разрушению и частичному или полному замещению коллагеновыми. Воспалительные изменения в меди были в виде инфильтратов, состоящих из лейкоцитов, макрофагов и ГМК. Клетки инфильтратов интенсивно экспрессировали циклофилин А. Основными морфологическими изменениями в адвентиции были воспаление и фиброз, выраженная инфильтрация лимфоцитами и макрофагами. Отмечены



мелкие лимфоидные фолликулы со светлыми центрами, содержащие В-лимфоциты (CD20+).

Таким образом, в стенке аневризмы брюшной аорты имеют место воспалительные изменения, но степень выраженности и локализация их разная, наиболее выражена в адвентиции и меди, где определялась высокая концентрация циклофилина А.

Исследования последних лет показали, что хроническое воспаление играет основную роль в патогенезе формирования аневризмы [11]. Окислительный стресс стимулирует и поддерживает локальный воспалительный процесс [12]. В 1987 Dubick et al [13] выяснили, что в стенке аневризмы аорты по сравнению с другими участками аорты резко снижен уровень антиоксидантной активности, а уровень продуктов перекисного окисления повышен. Окислительный стресс способствует привлечению в стенку аорты воспалительных клеток, которые являются основным источником металлопротеиназ, разрушающих эластин [14].

По данным специализированной литературы, ангиотензин II индуцирует в стенке аорты окислительный стресс, воспаление, дегенерацию матрикса, апоптоз гладкомышечных клеток и способствует формированию аневризм. В последние годы стали понятны молекулярные механизмы реализации действия ангиотензина в формировании аневризмы. D. Bruemmer, A.R. Collins et al [15] на экспериментальной модели показали следующий механизм формирования аневризмы брюшного отдела аорты. Ангиотензин II через индукцию окислительного стресса стимулирует выработку гладкомышечными клетками циклофилина А, который обладает хемотаксическим действием [16], регулирует миграцию в эту зону моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов, Т-лимфоцитов, макрофагов, запуская тем самым воспалительный каскад, приводящий к деструкции стенки аорты. Активированные макрофаги выделяют в окружающую среду большое количество циклофилина А, еще более усиливая воспалительный процесс [17]. В последующих экспериментах подтверждена роль циклофилина А как основного фактора, т. к. блокада его циклоспорином останавливала развитие аневризмы [18]. При исследовании стенки аневризмы брюшного отдела аорты у человека также обнаружено высокое содержание циклофилина А, который запускает сразу три процесса, способствующих развитию аневризмы: окислительный стресс, воспаление, разрушение внеклеточного матрикса в стенке аорты [19]. Интралюминальный тромб полости аневризмы участвует в прогрессировании роста аневризмы и представляет значимый источник протеолитических энзимов, которые

способствуют повреждению стенки аневризмы [20]. В последние годы определенное значение придают гиповитаминозу D как фактору, участвующему в патогенезе аневризмы брюшной аорты [21].

При разработке комплексного лечения основывались на известных на сегодня звеньях патогенеза.

Наиболее перспективными препаратами в лечении аневризмы брюшной аорты, исходя из последней теории патогенеза, мог бы быть циклоспорин, который блокирует циклофилин А, однако вряд ли возможно его широкое применение из-за выраженного токсического действия. Как показали некоторые исследования, статины, наряду с противовоспалительным и антиоксидантным действием, оказывают влияние на концентрацию циклофилина А в стенке аневризмы, что может способствовать регрессу аневризмы [22,23], то есть статины могут действовать на два ключевых момента патогенеза аневризмы – циклофилин и окислительный стресс. В экспериментальных исследованиях симвастатин подавлял развитие АБА у мышей, что сопровождалось уменьшением матричных металлопротеиназ-9 и увеличением тканевого ингибитора металлопротеиназ [18,19]. Несколько обзорных исследований показали положительное влияние статинов у пациентов с АБА [24,25].

По данным специализированной литературы, ингибиторы АПФ подавляли развитие АБА у крыс [26]. Эти терапевтические эффекты ингибиторов АПФ отмечены независимо от их гипотензивного эффекта и воспалительной реакции в артериальной стенке. Все это позволяет предположить, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II могут быть полезными для лечения АБА.

Известно также, что назначение нестероидных противовоспалительных препаратов было ассоциировано с более медленными темпами роста аневризмы [27], селективный ингибитор ЦОГ-2 снижал рост аневризмы брюшной аорты [28]. Таким образом, селективное ингибирование ЦОГ-2 с помощью фармакологических средств, как ожидается, будет полезным для лечения АБА.

На основании собственных наблюдений (результатов обследования больных) и анализа данных научной литературы разработали комплексную медикаментозную терапию, рассчитанную на стабилизацию роста малых и больших аневризм, хирургическое лечение которых невозможно, профилактику разрыва аневризматического мешка после эндоваскулярного протезирования аорты. В состав комплексной терапии вошли препараты, оказывающие непосредственное действие на патогенез аневризмы. Комплексная терапия (табл. 2) рассчитана на динамический прием и ежегодный контроль за размером аневризмы.

Таблица 2

Схема медикаментозной стабилизации

Препарат	Действие на АБА	Периодичность (год)
Статины	Непосредственное воздействие на окислительный стресс, снижение концентрации циклофилина А	Длительно
Нестероидные противовоспалительные препараты	Противовоспалительный эффект, ингибирование ЦОГ-II	3 раза в год
Ингибиторы АПФ	Снижение уровня ангиотензина II	Длительно
Антиоксиданты	Снижение окислительного стресса, воспалительной реакции	Длительно
Антикоагулянты	Предупреждение тромбообразования в мешке аневризмы	Длительно
Фолиевая кислота	Снижение концентрации гомоцистеина	Длительно
Витамин D	Компенсация гиповитаминоза D	Длительно



ВЫВОДЫ

Комплексная медикаментозная терапия дает возможность стабилизировать рост аневризмы – прирост размера на фоне консервативной терапии, по нашим данным, в отдаленный период (до 1 года) не отмечен, а у 6 больных, которые ежегодно наблюдались у сосудистого хирурга по поводу АБА и не получали стабилизирующую терапию, прирост размера АБА составил 5,54 мм/год (3,1–15,0).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on reporting standards for arterial aneurysms / K.W. Johnston, R.B. Rutherford, M.D. Tilson, D.M. Shah, L. Hollier et al. // Ad Hoc Committee on reporting standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. – J. Vasc. Surg. – 1991. – № 13. – P. 5452–5819.
2. McFarlane M.J. The epidemiologic necropsy for abdominal aortic aneurysm / M.J. McFarlane // JAMA. – 1991. – Vol. 265. – P. 2085–2088.
3. Cherry aneurysm in the high-risk patient: a plea for abandonment of nonresective treatment / L.H. Hollier, M.M. Reigel, F.J. Kazmier, P.C. Pairolero et al. // JVascSurg. – 1991. – Vol. 5. – P. 491–499.
4. Recommended indications for operative treatment of abdominal aortic aneurysms: report of a subcommittee of the Joint Council of the Society for Vascular Surgery and the North American Chapter of the International Society for Cardiovascular Surgery / L.H. Hollier, L.M. Taylor, J. Oschner // JVascSurg. – 1992. – Vol. 15. – P. 1046–1056.
5. Early elective open surgical repair of small abdominal aortic aneurysms is not recommended: results of the UK Small Aneurysm Trial / R.M. Greenhalgh, J.F. Forbes, F.G. Fowkes, J.T. Powell, C.V. Ruckley, A.R. Brady, L.C. Brown, S.G. Thompson // Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg. – 1998. – Vol. 16. – P. 462–464.
6. Pharmacological treatment of abdominal aortic aneurysm / Takashi Miyake, Ryuichi Morishita // Cardiovascular Research. – 2009. – № 83. – P. 436–443.
7. Halle JW Jr. Management of abdominal aortic aneurysms / JW.Jr. Halle // Mayo Clin Proc. – 2000. – № 75. – P. 395–399.
8. Is surgery necessary for abdominal aortic aneurysm less than 6 cm in diameter? / R.A. Scott, N.M. Wilson, H.A. Ashton et al. // Lancet. – 1993. – Vol. 342. – P. 1395–1396.
9. The UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms // Lancet. – 1998. – № 352. – P. 1649–1655.
10. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms / F.A. Lederle, S.E. Wilson, G.R. Johnson, D.B. Reinke, F.N. Littooy, Acher C.W. et al. // N. Engl. J. Med. – 2002. – № 346. – P. 1437–1444.
11. Increased turnover of collagen in abdominal aortic aneurysms, demonstrated by measuring the concentration of the aminoterminal propeptide of type III procollagen in peripheral and aortal blood samples / J. Satta, T. Juvonen, K. Haukipuro, M. Juvonen, M. Kairaluoma // J VascSurg. – 1995. – № 22. – P. 155–160.
12. Increased amount of type III pN-collagen in human abdominal aortic aneurysms: evidence for impaired type III collagen fibrillogenesis / M.K. Bode, Y. Soini, J. Melkko, J. Satta, L. Risteli, J. Risteli // JVascSurg. – 2000. – № 32. – P. 1201–1207.
13. Elastogenesis in human arterial disease: a role for macrophages in disordered elastin synthesis / A. Krettek, G.K. Sukhova, P. Libby // ArteriosclerThrombVascBiol. – 2003. – № 23. – P. 582–587.
14. Oxidative stress in human abdominal aortic aneurysms: a potential mediator of aneurysmal remodeling / F.J. Miller, W.J. Sharp, X. Fang, L.W. Oberley, T.D. Oberley, N.L. Weintraub // ArteriosclerThrombVascBiol. – 2002. – № 22. – P. 560–565.
15. Reactive oxygen species produced by macrophage derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro / S. Rajagopalan, X.P. Meng, S. Ramasamy, D.G. Harrison, Z.S. Galis // J Clin Invest. – 1996. – № 98. – P. 2572–2579.
16. Reactive oxygen species induce apoptosis of vascular smooth muscle cell / Li P.F., Dietz R., von Harsdorf R // FEBS Lett. – 1997. – № 404. – P. 249–252.
17. Inducible nitric oxide synthase is present in human abdominal aortic aneurysm and promotes oxidative vascular injury / J. Zhang, J. Schmidt, E. Ryschich, M. Mueller-Schilling, H. Schumacher, J.R. Allenberg // JVascSurg. – 2003. – № 38. – P. 360–367.
18. Steinmetz EF. Treatment with simvastatin suppresses the development of experimental abdominal aortic aneurysms in normal and hypercholesterolemic mice / EF. Steinmetz, C. Buckley, M.L. Shames, T.L. Ennis, S.J. Mao, D. Vanvickle-Chavez et al // Ann Surg. – 2005. – Vol. 241. – P. 92–101.
19. Simvastatin suppresses experimental aortic aneurysm expansion / A. Kalyanasundaram, J.R. Elmore, J.R. Manazer, A. Golden, D.P. Franklin, S.W. Galt et al. // JVascSurg. – 2006. – № 43. – P. 117–124.
20. Innocent by standard Intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm / K. Yoshimura, Y. Ikeda, H. Aoki // Atherosclerosis. – 2011. – № 218. – P. 285–286.
21. Is Hypovitaminosis D associated with abdominal aortic aneurysm, and is there a dose response relationship / Y.Y.E. Wong, L. Flicker, B.B. Yeap, K.A. McCaul, G.L. Hankey, P.E. Norman // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2013. – V. 45. – № 6. – P. 656–663.
22. Decreased Tissue Levels of Cyclophilin A Target and Phospho ERK1/2 in Simvastatin Patients with Abdominal Aortic Aneurysm / A. Piechota-Polanczyk, S. Demyanets, O. Nykonenko, I. Huk, Mittlboeck, C.M. Domenik, Neumayer, J. Wojta, J. Nanobachvili, M. Klinger // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2013. – V. 45. – № 6. – P. 682–688.
23. A 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses production of matrix metalloproteinase-9 in human abdominal aortic aneurysm wall / H. Nagashima, Y. Aoka, Y. Sakomura, A. Sakut, S. Aomi, N. Ishizuka et al. // JVascSurg. – 2002. – № 36. – P. 158–163.
24. Mortality and size of abdominal aortic aneurysm at long-term follow-up of patients not treated surgically and treated with and without statins / R. Sukhija, W.S. Aronow, R. Sandhu, P. Kakar, S. Babu // AmJCardiol. – 2006. – № 97. – P. 279–280.
25. Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm growth / O. Schouten, J.H. vanLaanen, E. Boersma, R. Vidakovic, H.H. Feringa, M. Dunkelgrun et al. // EurJVascEndovascSurg. – 2006. – № 32. – P. 21–26.
26. Suppression of experimental abdominal aortic aneurysms in the rat by treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors / S. Liao, M. Miralles, B.J. Kelley, J.A. Curci, M. Borhani, R.W. Thompson // JVascSurg. – 2001. – № 33. – P. 1057–1064.
27. Inhibition of prostaglandin E2 synthesis in abdominal aortic aneurysms: implications for smooth muscle cell viability, inflammatory processes, and the expansion of abdominal aortic aneurysms / L.J. Walton, I.J. Franklin, T. Bayston, L.C. Brown, R.M. Greenhalgh, G.W. Taylor et al // Circulation. – 1999. – № 100. – P. 48–54.
28. Selective cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib decreases angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation in mice / V.L. King, D.B. Trivedi, J.M. Gitlin, C.D. Loftin // ArteriosclerThrombVascBiol. – 2006. – № 26. – P. 1137–1143.

Сведения об авторе:

Никоненко А. А., к. мед.н., доцент каф. госпитальной хирургии ЗГМУ.

Поступила в редакцию 25.06.2013 г.