

Пигарева А.Е., Цап Н.А.

ЭНДОУРОЛОГИЯ В ПРОБЛЕМЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА У ДЕТЕЙ

ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России

Актуальность проблемы. Хроническое воспаление мочевого пузыря (МП) занимает важное место в структуре урологических заболеваний у детей, а проблема диагностики и лечения хронического цистита (ХЦ) по-прежнему остаётся весьма актуальной [2]. Дети с ХЦ составляют значительную часть (19–21%) от общего числа госпитализированных больных [1]. Риск развития инфекции мочевыделительной системы в течение первых 10 лет жизни возникает у 1% мальчиков и 3% девочек [42]. Критерием хронического течения является либо сам факт возникновения периодических обострений воспалительного процесса в стенке МП без учёта их количества, либо развитие и более обострений в год [1, 20, 24, 35, 41].

В 60% случаев от всех форм ХЦ выявляется плоскоклеточная метаплазия эпителия слизистой МП [11]. Романенко А.М. (1985) и Клименко И.А. (1986) отнесли плоскоклеточную метаплазию эпителия в раздел неопухолевых изменений эпителия, и большинство авторов считают, что «лейкоплакия мочевого пузыря» не склонна к малигнизации [16].

Этиология и патогенез. Ведущее место при возникновении первичного ХЦ у девочек принадлежит анатомо-топографическим особенностям их мочеполовой системы, присоединению гинекологических заболеваний (женская гипоспадия, вульвит, вульвовагинит), гормональные особенности растущего женского организма, в частности, уровень гонадотропных гормонов и эстрадиола [1, 6, 20, 22, 24, 40, 41, 47]. Важную роль в развитии ХЦ играют функционально-обструктивные нарушения уродинамики, врожденные пороки развития и приобретенные заболевания верхних и нижних мочевых путей, таких как пузырно-мочеточниковый рефлюкс, уретерогидронефроз, гидронефроз, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, клапан уретры [1, 5, 9, 24, 25, 47].

Выделяют следующие пути инфицирования мочевых путей: гематогенный, лимфогенный и восходящий, а также *per continuitatem* [5, 6, 24, 32, 35, 40]. Необходимым условием развития бактериального цистита является адгезия зна-

чительного количества бактерий к уротелию и последующая их инвазия, которая происходит вследствие разрушения или изменения защитного мукополисахаридного слоя, покрывающего поверхность клетки и обладающего антиаггезивным фактором, нарушением кровообращения в стенке МП, повышением содержания рецепторов для бактериальной адгезии на уротелий [39, 41].

В большинстве случаев источником инфекции является кишечная палочка. Штаммы *E.coli* составляют от 32% до 80% случаев [29, 43]. Этиологическая структура других видов возбудителей представлена: *Ps.aeruginosae* от 7,2% до 35,7%, *Enterococcus spp.* от 5,6% до 16,4%, *Proteus spp.* – от 7,4% до 9,4% случаев, различная микробная ассоциация (кишечная палочка, стрептококк фекальный, стафилококк эпидермальный и другие) до 26% случаев, отсутствие бактериального роста от 5% до 24% детей [1, 5, 27, 29, 32, 36, 41, 46].

Клиника. Клинические проявления ХЦ определяются, прежде всего, его формой и течением, а также возрастом ребенка. Симптоматика от незначительного дискомфорта при мочеиспускании и легких болевых ощущений внизу живота до резко выраженных болей в проекции МП, поллакиурии, дизурии и императивных позывов на мочеиспускание. Боль при мочеиспускании носит терпимый характер, а частота позывов на мочеиспускание позволяет больным сохранять обычный образ жизни. Хроническое течение цистита обусловлено не инфекцией как таковой, а наступившими воспалительно-дистрофическими изменениями в тканях [1, 5, 24, 46]. Дети старшего возраста отмечают боли в нижних отделах живота, над лоном с иррадиацией в промежность, усиливающиеся при пальпации и наполнении МП. В ряде случаев наблюдается дневное и ночное недержание мочи [19, 31].

В зависимости от степени выраженности симптомов у пациентов с ХЦ их можно разделить на две группы. Первая группа характеризуется «волнообразным» течением заболевания с периодами обострения, которые протекают

по типу острого или подострого цистита с различной периодичностью рецидивов и периодов ремиссии (отсутствие клинических, лабораторных и бактериологических данные об активном воспалительном процессе). Вторая группа – это больные с относительно постоянным стабильным клинико-лабораторным течением заболевания [32, 45].

Диагностика. Диагностика больных с инфекцией нижних мочевых путей выполняется поэтапно и будет точной, если врач основывается на комплексной оценке жалоб и анамнеза болезни, данных клинико-лабораторных исследований. Лабораторный диагностический этап включает общий анализ крови и мочи, биохимию крови, посев мочи, пробы мочи по Нечипоренко и Зимницкому, регистрацию ритма спонтанных мочеиспусканий [5, 8, 17, 18, 31, 36, 48]. Современная детская урология включает широкий спектр инструментальных методов исследования, что и выполняется детям с ХЦ:

1. УЗИ почек и МП с доплерографией, с определением остаточного объема мочи [3, 12].

2. Функциональные методы исследования с целью выявления нейрогенной дисфункции МП, как одного из факторов развития ХЦ. Выполняется урофлоуметрия с обязательным определением остаточной мочи, цистометрия, электромиография мышц промежности и профилометрия уретры [4, 25].

3. Микционная цистоуретрография выполняется для выявления косвенных признаков ХЦ и нейрогенной дисфункции мочевого пузыря [9, 24].

4. Экскреторная урография уточняет наличие сочетанной патологии мочевыводящих путей [6, 35].

5. Цистоскопия с биопсией слизистой МП является основным и обязательным эндоскопическим методом исследования. Данное исследование рекомендуется выполнять только вне обострения хронического процесса, под общим наркозом у детей младшего возраста и местным обезболиванием у подростков, что позволяет объективизировать патологические изменения слизистой МП, оценить степень, характер её поражения, состояние устьев мочеточников, наличие пороков развития МП, выполнить биопсию слизистой. При ХЦ в патологический процесс вовлекается обычно вся слизистая оболочка МП. В большей степени, поражается

область мочепузырного треугольника и шейки МП [15, 18, 30, 37, 38].

Лечение. Комплексное и патогенетическое лечение детей с ХЦ подразумевает и общее и местное воздействие на патологический процесс: антибактериальную и противовирусную терапию, антимикотики, противовоспалительные препараты, устранение органических и функциональных нарушений уродинамики, препараты, улучшающие микроциркуляцию, иммунотерапию, коррекцию функции желудочно-кишечного тракта, витаминотерапию и фитотерапию [1, 5, 6, 19, 29, 39, 40, 46, 47]. Лечение детей с ХЦ – многотрудный процесс, все авторы отмечают необходимость систематических и многократных курсов лечения [9, 14, 16, 20, 31, 35, 41].

Местное лечение хронического цистита. Одним из основных методов лечения является местная терапия, в качестве которой используются инстилляциии МП [9, 14, 20, 35, 41]. История внутривезикулярных инстилляций с лекарственными препаратами начинается с применения ляписа и сулемы (Сперанский Г.Д., 1927, Тонган А.Б., 1955), после введения которых отмечались болезненные мочеиспускания, явления дизурии. В 1936 году Алапин Г.Я. представил материал о применении рыбьего жира при лечении ХЦ у детей в качестве обволакивающего средства слизистой МП. Голигорский С.Д. (1958) применял для промывания МП растворы фурацилина 1:5000, борной кислоты 4:100 с последующим внутривезикулярным введением 2%-го раствора колларгола, 2%-го раствора протаргола или 1%-го раствора метиленового синего. В настоящее время доказано, что активное использование в лечении ХЦ в середине XX века 1 до 3% растворы протаргола, колларгола, привело к усилению подслизистого фиброза стенки, в ряде случаев привело к формированию сморщенного МП [22, 27].

Ешмуханбетов С.Н. (1978) рекомендовал в детской практике при катаральном и геморрагическом циститах применение 5–10% раствор синтомициновой эмульсии, масел шиповника и облепихи. При буллезном, гранулярном и фибриозном хронических циститах показал, что эффективны инстилляциии раствором нитрата серебра по 20–30 мл в возрастающих концентрациях, ежедневно, курс до 10–15 процедур.

Коган А.С и его коллеги (1983) достигли положительного результата лечения ХЦ путем введения протеолитического фермента – про-

фезима у 17 больных. В 1992 году сообщили о применении препарата томицид, являющегося продуктом метаболизма непатогенного стрептококка. Инстилляци томицидом проведены 18 детям с хроническим циститом в объеме 20–40 мл, ежедневно, курс лечения составлял 10–12 дней. Цистоскопическая картина после лечения показала положительный результат лечения 6 детей с катаральным циститом, уменьшение (7 детей) и исчезновение (4 ребенка) буллезных разрастаний. Купирование бактериурии достигнуто в 88,8% [9, 35].

В 1998 году в НИИ гриппа был разработан препарат чигаин (пастеризованное и стерилизованное фильтрацией молозиво, очищенное от жира), 1 мл чигаина разводили в 9 мл физиологического раствора натрия хлорида, подогретого до 35 градусов, и вводили в МП при помощи шприца 1 раз в день утром № 5–7, повторные курсы лечения требуются при буллезном и гранулярном цистите. Применение данного препарата показало хороший клинический эффект и положительную динамику цистоскопической картины [23].

Филипов А.В. и соавторы (2008) отметили положительный результат лечения ХЦ эндoveзикальным введением гидрогеля метилкремниевой кислоты (энтеросгель). Результаты лечения показали быструю клинико-лабораторную ремиссию, позволили снизить в два раза количество применения антибиотиков и уроантисептиков [28, 29].

В НИИ Урологии (Лоран О.Б., 2010) используется следующая схема внутривезикулярной терапии: раствор гепарина (25000 ЕД на одну процедуру) в сочетании с 2% раствором лидокаина 2,0 мл, с разведением физиологическим раствором до общего объема 20 мл. Инстилляци проводятся 2–3 раза в неделю, курс лечения составляет 1–3 месяца [16, 22]. Внутривезикулярное введение гепарина применяется как в виде монотерапии, так и в сочетании с ДМСО [27].

Курносова Н.В. (2011) применила в комплексном лечении ХЦ у женщин иммуномодулятор (генферон) и озонотерапию. Курс лечения составляет 10 дней и включает использование генферона 1 млн. МЕ, одна свеча 2 раза в день ректально, и внутривенного и внутривезикулярного введения озонированного раствора NaCl 0,9%. Данной схемой лечения достигнут стойкий клинический эффект, коррекция иммунодефицитных состояний [14].

Многие авторы указывают на применение деструкции зоны плоскоклеточной метаплазии эпителия слизистой МП с помощью трансуретральной резекции, аргонеплазменной коагуляции. Мы не нашли информации об использовании данных методов лечения в детской урологии [16, 26, 44, 45].

Изучение информационного поля по данной проблеме показало, что препаратов, применяемых для местного лечения ХЦ, множество, но они должны обладать свойствами, приводящими к санации мочи, восстановлению гликозаминогликанового слоя и микроциркуляции, к уменьшению бактериальной адгезии, к восстановлению уродинамики нижних мочевых путей [1, 9, 23, 47, 48]. Детские урологи указывают, что препарат, вводимый в полость МП, должен обладать антисептическими, противовоспалительными, анальгетическими, противоотечными свойствами, но не должен обладать раздражающим, обжигающим действием. Инстилляци МП проводится после мочеиспускания путем введения раствора в МП через уретральный катетер, в объеме от 10–20 мл. Экспозиция лекарственного препарата должна составлять не менее 1–2 часов [20, 31, 32, 47].

Инстилляци мочевого пузыря композицией 40% водного раствора тизоля с 0,1% раствором диоксида титана как препарат выбора местного лечения хронического цистита у детей. Тизоль (Tisolum, Р№001667/01 - 010807) – аквакомплекс глицеросольвата титана. Гелеобразное гидрофильное лекарственное вещество: нетоксичное, противовоспалительное, противоотечное, улучшающее трофику и регенерацию тканей препарат, не имеет побочных действий, не вызывает аллергических реакций. Обладает уникальной трансканальной проводимостью в 2–3 раза лучше, чем ДМСО. Хорошо совмещается с медикаментозными добавками, является консервантом, обеспечивает длительные сроки хранения лекарственных средств, повышает их терапевтическую активность и способствует проведению их к патологическому очагу, полностью высвобождает субстанцию. Не аккумулируется в организме [15, 21, 33].

При использовании тизоля с физическими факторами установлено, что ультразвук разрушает тизоль и позволяет создавать депо лекарственного вещества в большем объеме на значительной глубине, электрический ток не изменяет фармакодинамику и фармакокинетику, усиливает диффузную подвижность тизоля

в 2–3 раза, глубину проникновения до 2–3 см [13, 34].

Композиция тизоль с диоксидином – это 40% водный раствор тизоля с 0,01 % раствором диоксида. Данное лекарственное средство готовится экстенпорально. В 2003 году (Ларионов Л.П.) проведены экспериментальные исследования на белых крысах, которым ежедневно в МП вводили композицию тизоль с диоксидином, в объеме 0,5 мл в течение 10 дней. В процессе курсового введения препарата наблюдали за поведением животных. При этом оценивали: активность питания, питья, чистки, шерстистый покров, двигательную активность, массу тела – особенностей состояния и поведения белых крыс не отмечено. После десятидневного курса введения препарата животных декапетировали под эфирным наркозом и провели оценку макроструктуры МП, мочевыводящего протока и влагалища, в ходе чего не выявлено каких – либо отличий органов опытных групп от контрольной. Гистоструктура МП, уретры, влагалища под влиянием раствора тизоля с диоксидином не отличается от морфологической структуры контрольной группы животных. Эти результаты исследований являются подтверждением безопасности применения тизоля с диоксидином при введении в МП [7, 21]. Замятин А.В. и его коллеги (2008) доказали безопасное и эффективное лечение больных немышечно-инвазивным раком МП внутрипузырным введением композиции 40% водного раствора тизоля с 0,1% раствором доксорубина [10].

Заключение

Хронический цистит у детей остается одной из важнейших проблем урологии детского возраста, встречается у девочек в 3–5 раз чаще, преобладающий возраст от 4 до 12 лет. Детям с хроническим циститом требуется проведение полного рентгенурологического обследования, цистоскопии с биопсией слизистой МП и её морфологическим исследованием, как до, так и после лечения. Препаратов, применяемых для местного лечения хронического цистита, множество, но каждый метод имеет свои преимущества и недостатки. Согласно публикациям за последние 5 лет препаратами выбора для местного лечения хронического цистита путем внутрипузырных инстилляций являются: гидрогель метилкремниевой кислоты (энтеросгель), раствор гепарина с 2% раствором лидокаина,

ДМСО, генферон и озонотерапия, 40% водный раствор тизоля с 0,1% раствором диоксида [7, 10, 14, 16, 21, 22, 27, 28, 29].

Литература

1. Алфёров С.М. Рецидивирующие циститы у девочек: автореф. дис. ... д –ра мед. наук / С.М. Алфёров. – М., 2005. – 60 с.
2. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Д.А. Бешлиев и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010.- №1. - С. 4 – 11.
3. Васильев А.Ю. Ультразвуковая диагностика в детской практике / А.Ю. Васильев, Е.Б. Ольхова. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2007 - 160с.
4. Вишневский Е.Л. Урофлоуметрия / Е.Л. Вишневский, Д.Ю. Пушкар, О.Б. Лоран.- М.: Печатный город, 2004. - 220 с.
5. Возианов А.Ф. Основы нефрологии детского возраста / А.Ф. Возианов, В.Г. Майданник, И.В. Багдасарова. – Киев: Книгашлюс, 2002. - 347 с.
6. Воробьева В.А. Инфекции мочеполовой системы у детей. Учебное пособие / В.А. Воробьева. – Н. Новгород, 2008. - 53 с.
7. Гаврилов А.С. Исследование водных растворов лекарственного препарата тизоль геля / А.С. Гаврилов // Материалы ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье». - Екатеринбург: УГМА, 2011. - С. 61 - 63.
8. Гиперактивный мочевой пузырь: учеб. – метод. пособие / С.Л. Коварский, Л.Б. Меновщикова, С.Н. Николаев, З.З. Соттаева. – М., 2009. – 36 с.
9. Диагностика и лечение пиелонефрита у детей: пособ. для врачей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Э.Б. Мумладзе и др. - М, 2011. – 60 с.
10. Замятин А.В. Совершенствование адьювантной внутрипузырной химиотерапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Замятин. – Уфа, 2008. – 27 с.
11. Ильинская Е.В. Клинико-лабораторные особенности лейкоплакии слизистой оболочки мочевого пузыря у женщин / Е.В. Ильинская // Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири: Материалы научно- практической конференции. - Красноярск, 2007. - С. 197 - 199.

12. Капустин С.В. Ультразвуковое исследование мочевого пузыря, мочеточников и почек / С.В. Капустин, С.И. Пиманов. – Витебск: Белмедкнига, 1998. – 122 с.
13. Комплексное использование гелевого препарата Тизоль и лечебных физических факторов: пособ. для врачей / Екатеринбург: УГМА, 2001. - 11 с.
14. Курносова Н.В. Оптимизация лечебной и диагностической тактики у женщин с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Курносова. – Саратов, 2011. – 23 с.
15. Ларионов Л.П. Влияние тизоля и его сочетанных комбинаций, в том числе с химиотерапевтическими препаратами, применяемыми в онкологии, на слизистые мочевого пузыря./ Л.П. Ларионов. - Екатеринбург, 2003. – 15 с.
16. Лопаткин Н.А. Урология: национальное руководство / Н.А. Лопаткин. - М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 656 с.
17. Лоран О.Б. Алгоритм диагностики и лечения инфекций мочевых путей у беременных: пособие для врачей / О.Б. Лоран, Л.А. Сняжкова, И.В.Косова. – М., 2010. – 30 с.
18. Методы диагностики состояния слизистой оболочки мочевого пузыря / О.С. Стельцова, Е.В. Загайнова, В.Н. Крупин, Н.Д. Гладкова и др. – Н.Новгород, 2007. – 56 с.
19. Морфологические предпосылки развития рецидивирующего цистита у детей / Н.А. Лопаткин, Ю.В. Кудрявцев, А.Г. Пугачев и др. // Урология. - 2000. - №1. - С. 3 -5.
20. Назарова Л.С. Циститы / Л.С. Назарова. – М.: Крон-Пресс, 2000. - 57 с.
21. Новые технологии в медицине и фармации. Тизоль. / Сборник научных статей // Материалы межрегиональной научно – практической конференции. - Екатеринбург, 2010. – 160 с.
22. Ошибки в диагностике и лечении рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей у женщин: пособие для врачей / О.Б. Лоран, Л.А. Сняжкова, И.В. Косова, В.Е. Охриц. – М., 2010. – 31 с.
23. Показатели местного иммунитета при лечении хронического цистита у детей чигайном / П.К. Яцык, В.В. Ботвиньева, Т.Б. Сенцова и др. // Урология и нефрология. - 1993. - №5. - С.13 -15.
24. Пугачев А.Г. Детская урология. Руководство для врачей / А.Г. Пугачев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 832 с.
25. Рудакова Э.А. Дисфункции мочевого пузыря у детей раннего возраста: автореф. дис. ...д-ра мед. наук / Э.А. Рудакова. – М, 1995. – 28 с.
26. Смирнов Д.С. Особенности диагностики и лечения больных с лейкоплакией мочевого пузыря: дис. ... канд. мед. наук. / Д.С. Смирнов. – СПб., 2008. – 109 с.
27. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома болезненного мочевого пузыря / А.В. Зайцев, Д.Ю. Пушкарь, И.Л. Корсунская и др. // Русский медицинский журнал. Хирургия. Урология. - 2010. – Т.18. - №17(381). – С. 1084 – 1089.
28. Современные методы местной терапии хронического цистита у детей / А.В. Филиппов, О.Л. Чугунова, Е.В. Мелёхина, М.Б. Сагалович // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. - №3. – С. 1 – 5.
29. Филиппов А.В. Клинические особенности, диагностика и лечение хронических циститов у детей: дис. ... канд. мед. наук / А.В. Филиппов. – М., 2008. – 101 с.
30. Фрумкин А.Н. Цистоскопический атлас. Издание второе / Фрумкин А.Н. – Москва, 1995. - 119 с.
31. Циститы: учеб. пособие / Г.Н. Скрыбин, В.П. Александров, Д.Г. Кореньков, Т.Н.Назаров. – СПб., 2006. – 146 с.
32. Циститы у детей: этиология, клиника, диагностика и лечение /Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Э.Б. Мумладзе и др. - М.:Медицина, 2003. - 35 с.
33. Цап Н.А. Применение гелевого препарата Тизоль и его лекарственных композиций при лечении хирургических заболеваний детского возраста: метод. рекомендации для врачей / Н.А. Цап. - Екатеринбург: УГМА, 2009. - 33 с.
34. Щеколдин П.И. Возможности клинического применения препарата тизоль / П.И. Щеколдин // Вестник первой областной клинической больницы. - 2011. - №1. - С. 22-24.
35. Этиология, патогенез и лечение циститов у детей / П.К. Яцык, Ю.М. Ахмедов, С.М. Шарков, С.Н. Зоркин // Рукопись деп. В ЦНМБ. - 1992.- 22 с.
36. Яковлев С.В. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей: комментарии к возможности практического использования в России / С.В. Яковлев // Эффективная Фармакотерапия в урологии. – 2006. – №3. – С. 1 – 12.

37. An Atlas of Sigmoidoscopy and Cystoscopy / Brigitte E. Miller // CRS Press Luc. – 2001. – P.104.
38. Atlas of Urogynecological Endoscopy / Peter L. Dwyer // Informa Healthcare. – 2007. – P.200.
39. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women / T.M. Hooton, D. Scholes, J.P. Hughes et al. // N. Engl. J. Med. -1996. - Vol. 335. - P. 468 - 474.
40. Bacheller C.D. Urinary tract infections / C.D. Bacheller, J.M. Bernstein // Med. Clin. North Amer. 1997. - V. 81. - P. 719 - 729.
41. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections / J. Zorc, D. Kiddoo, K. Shaw // Clin. Microbiol. Rev. – 2005. - №18. – P. 417 – 422.
42. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic cost / B. Foxman // Am. J. Med. - 2002. - Vol. 113. P. 5 – 13.
43. Escherichia coli bind to urinary bladder epithelium through nonspecific sialic acid mediated adherence / S. Sakarya, G.T. Ertem, S. Oncu et al. // Immunol Med Microbiol. – 2003. – Vol. 39. - №1. – P. 45 - 50.
44. Nieder A.M. The role of the surgeon and transurethral resection in the treatment of superficial bladder cancer / A.M. Nieder, M. Manoharan // The Scientific World JOURNAL. – 2006. – Vol. 6. – P. 2626 – 2631.
45. Parsons C.L. Interstitial cystitis. Chronic pelvic pain and low urinary tract symptoms: pathogenesis, diagnosis and management / C. L. Parsons // In: 98 Annual Meeting AUA. Chicago. – 2003. – P. 142 – 147.
46. Piedrola A.G. Bacterial adherence in pathogenesis of urinary tract infections / A.G. Piedrola, R. An. // Acad Nac Med (Madr). - 2003. – Vol. 120. - №3. – P. 409 – 425.
47. Shlager T. Urinary tract infections in infants and children / T. Shlager // Infect. Dis. Clin. – 2003. - №17. – P.353 – 365.
48. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review / G. Schmiemann, E. Kniehl, K. Gebhardt, et al. // Dtsch Arztebl Int. – 2010. – Vol.107. - №21. – P. 361-367.