

«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра Анестезиологии и реаниматологии ИПО

РЕФЕРАТ

Тема: Анестезия у пациентов с «полным желудком»

Автор: ординатор 2 года Пузаков А.А.
кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО

Красноярск 2018

ВВЕДЕНИЕ

Безопасность анестезиологического пособия одна из главных забот анестезиолога. Аспирационный синдром (АС) во время вводного наркоза достаточно частое осложнение. Он развивается в результате аспирации желудочного содержимого при проведении общей анестезии у больных с «полным желудком». Среди причин анестезиологической летальности аспирация желудочного содержимого составляет 14%. По данным МЗ РФ за 2001 год каждый двадцатый случай материнской смертности был обусловлен осложнениями общей анестезии. Её основной причиной становится невозможность интубации трахеи с последующей гипоксемией либо аспирация желудочного содержимого с развитием синдрома Мендельсона. Проблема профилактики аспирационного синдрома является весьма актуальной. Вопрос о клинической эффективности различных методов профилактики в комплексной подготовке больных к проведению общей анестезии в неотложной хирургии находится в стадии клинического изучения. Обращает внимание малое количество отечественных исследований по рассматриваемой проблеме. Несмотря на модернизацию технологий интенсивной терапии, летальность при тяжелых формах АС остается высокой, и проблема профилактики синдрома не теряет своей актуальности.

«ПОЛНЫЙ ЖЕЛУДОК» КАК ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ФАКТОР ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ

Проблема полного желудка в экстренной анестезиологии:

Сложности проведения обезболивания у пациентов, оперируемых по экстренным показаниям, связаны с целым рядом причин.

Во-первых, время контакта анестезиолога с больным до операции и возможность проведения дополнительных исследований бывают ограничены, очень часто возникает необходимость одновременного проведения диагностических и лечебных мероприятий, иногда носящих реанимационный характер.

Во-вторых, острый характер течения патологического процесса снижает возможности адаптации организма, что быстро приводит к системным расстройствам, которые начинают играть доминирующую роль в определении тяжести состояния пациента. Наконец, постоянно висящий над анестезиологом «дамоклов меч» — это проблема полного желудка, которая редко встречается при проведении плановых операций.

Первый контакт анестезиолога с больным, которому предполагается экстренное оперативное вмешательство, происходит в сложных ситуациях уже в операционном блоке, куда поступают пациенты в самом тяжелом состоянии, у которых планируемое оперативное вмешательство является звеном в цепи реанимационных мероприятий. Более благоприятна ситуация, когда анестезиолог знакомится с пациентом в отделении реанимации и интенсивной терапии, где пострадавшим и заболевшим проводится интенсивная предоперационная подготовка. В случаях хорошего контакта между службами анестезиологии и интенсивной терапии врач-анестезиолог может получить исчерпывающую информацию о пациенте и внести необходимые коррективы в предоперационную подготовку. Меньшая часть

больных проходят подготовку к операции в профильных хирургических отделениях. Как правило, это наиболее легкий контингент, хотя в экстренной анестезиологии не существует таких ситуаций, когда бы жизнь больного и репутация анестезиолога не подвергались серьезному риску.

Проблема полного желудка является чрезвычайно важной и опасной в экстренной анестезиологии. Существуют разнообразные способы профилактики рвоты, регургитации и аспирации желудочного содержимого во время введения больных в анестезию. Необходимо помнить, что лучший способ — это предварительное опорожнение желудка, которое, к сожалению, не всегда возможно, но к данной цели надо максимально стремиться.

Предположить наличие синдрома полного желудка можно:

1. при приеме пищи или жидкости менее чем за 6 ч до операции;
2. у беременных в последний триместр беременности;
3. у рожениц непосредственно после родов;
4. после недавней травмы;
5. при развитии острого живота (включая аппендицит);
6. при рефлюкс-эзофагите и/или ожоге пищевода;
7. при нарушении функции ЦНС;
8. при нарушении проходимости ЖКТ (пептические язвы, стеноз привратника, желудочно-кишечные кровотечения);
9. при нарушении эвакуаторной функции желудка, связанной с применением лекарственных препаратов (в т.ч. наркотических анальгетиков);
10. при кардиоспазме 3—4 степени;
11. при нарушении глотательного рефлекса;
12. при дивертикуле пищевода или глотки;
13. при сахарном диабете (декомпенсация).

Обеспечение безопасности больных, находящихся в состоянии анестезии, — одна из основных обязанностей анестезиолога. Современная экстренная анестезиологическая служба должна иметь в своем арсенале самые различные системы мониторингового наблюдения за наиболее важными

функциями организма пациентов. Анестезиолог обязан разбираться в многообразии существующих систем и уметь выбрать необходимую, ориентируясь на принципы эффективности и экономичности. В настоящее время наиболее распространен так называемый «Гарвардский стандарт», включающий контроль за электрокардиограммой, температурой тела, не прямое измерение артериального давления, пульсоксиметрию, капнометрию.

После завершения экстренных операций чрезвычайно важно еще на операционном столе добиться достаточной стабилизации состояния больных и не торопиться с их транспортировкой в послеоперационное отделение. Вопрос о ранней экстубации или проведении продленной искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде лучше решать индивидуально, учитывая, что продленная вентиляция легких показана тяжелобольным после сложных и травматичных оперативных вмешательств.

Таким образом, одной из основных опасностей для больных, не подготовленных к операции, является наличие полного желудка.

Следствия полного желудка как механизм возникновения аспирационных осложнений при анестезии:

Тяжелые осложнения могут появиться при возникновении рвоты или регургитации желудочного содержимого.

История свидетельствует, что еще James Simpson (1848) составил первое документированное упоминание об аспирационной летальности: аспирация бренди, назначенного для «оживления» 15-летней девочки.

Curtis Mendelson (1945) оставил подробное описание 66 случаев аспирации в акушерской практике.

Holsen (1897) указывал, что появления трахеальных хрипов – результата аспирации содержимого ротовой полости во время анестезии – можно избежать с помощью «правильной техники».

Lemon W.S. (1926) указал, что большинство легочных инфекций после анестезии связаны с аспирацией содержимого ротовой полости:

- Опыты на собаках с применением красителя;
- Положение Trendelenburg исключало затекание метки в трахею.

Apfelbach C.W., Christianson O.O. (1937) и Apfelbach C.W., Irons E.E. (1940) вели дебаты о морфологической картине «аспирационной пневмонии».

Chase H.F. (1948) были организованы опыты на животных:

- Двукратное замедление опорожнения желудка в результате введения «обычной» предоперационной дозы наркотического анальгетика в комбинации с алкалоидами красавки.

Аспирация - попадание содержимого желудка в дыхательные пути в результате регургитации. Регургитация - перемещение содержимого полого органа в направлении, противоположном физиологическому. Обычно под регургитацией понимают заброс содержимого желудка или пищевода в полость рта без тошноты и без сокращения диафрагмы. Необходимо различать рвоту и регургитацию, то есть изгнание пищевых масс в отсутствие тошноты и без сокращения диафрагмы. Регургитация опасна попаданием содержимого желудка или пищевода в дыхательные пути, что вызывает приступ кашля или удушье, нарушающие сон больного, и может повлечь за собой аспирационную пневмонию.

Почему происходит регургитация? В норме специальный сфинктер между пищеводом и желудком (желудочно-пищеводный сфинктер, который может также называться кардия) действует как жом, предотвращающий возврат содержимого в пищевод после того, как оно попало в желудок. После утраты сознания этот сфинктер действует менее эффективно и, если внутрижелудочное давление выше, чем давление закрытия сфинктера, то происходит регургитация. Таким образом, регургитация отличается от рвоты. Рвота - это активный процесс, который включает в себя сокращение мышц живота, а регургитация - это пассивный процесс, включающий лишь гладкую

мускулатуру.

Среди причин, способствующих регургитации - наличие полного желудка:

1. у больных, принимающих пищу в пределах 2-6 часов до операции;
2. у беременных женщин, особенно в 3-м триместре беременности;
3. у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости;
4. у больных с острой почечной недостаточностью;
5. у пострадавших с черепно-мозговой и скелетной травмой;
6. у больных, находящихся в коматозном состоянии;

Развитие аспирации чаще всего возможно при экстренных операциях, если с момента последнего принятия пищи пациентом прошло мало времени и не произошло полного опорожнения желудка. У детей аспирация может возникнуть во время аппаратно-масочного наркоза при пассивном затекании содержимого желудка в ротовую полость. Это осложнение грозит развитием тяжелого двухстороннего воспаления легких, осложненного ожогом дыхательных путей кислым содержимым желудка.

Аспирация пищевыми массами может привести к летальному исходу разными способами:

1. Обструкция дыхательных путей твердыми пищевыми массами с развитием асфиксии.
2. Развитие аспирационного гиперергического пневмонита, который называют синдромом Мендельсона. Пневмонит развивается при попадании желудочного содержимого с рН ниже 2,5 и объемом более 25 мл в трахею и бронхи.
3. Развитие тяжелых аспирационных пневмоний при попадании инфицированного желудочного и кишечного содержимого в легкие, даже при рН содержимого больше 2,5.

АНЕСТЕЗИЯ У БОЛЬНЫХ С «ПОЛНЫМ ЖЕЛУДКОМ»

При утрате сознания (во время индукции в анестезию) больной с полным желудком может регургитировать желудочное содержимое через пищевод, которое затем может аспирироваться в легкие, вызывая тяжелый пульмонит (воспаление легких), обычно обозначаемый как "аспирационный пульмонит". Он приобретает особенно тяжелое течение и может быть фатальным, если желудочное содержимое имеет высокую кислотность ($\text{pH} < 2,5$), а объем аспирационного содержимого достигает 30 мл. При аспирации твердых частиц пищи может произойти полная обструкция дыхательных путей, т.е. механическая асфиксия.

Обычно при подготовке к операции больные не принимают жидкость за 2 часа и пищу за 6 часов до анестезии. Это необходимо для уменьшения остаточного количества пищи в желудке. Однако, этот период голодания не всегда гарантирует опорожнение желудка. Травматологические больные, больные с внутрибрюшной патологией, больные, получавшие опиоиды, а также роженицы не могут полностью опорожнить свой желудок, и поэтому к ним надо всегда относиться как к больным с полным желудком. Риск регургитации выше, если внутрижелудочное давление повышено, наличием пищи или жидкости в желудке, при литотомическом положении (ноги вверх, в положении на спине), ожирении или при наличии внутрибрюшных образований (беременность свыше 24 недель или опухоль яичников). Беременность увеличивает риск регургитации, т.к. гормональные сдвиги тормозят активность желудочно-пищеводного сфинктера. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы также значительно снижает эффективность функции кардии. У больных с этой патологией обычно имеется изжога или несварение желудка в положении лежа.

Анестезиологический подход к больному с полным желудком

Прежде всего следует определить степень риска регургитации. Любой больной, попадающий в категории, указанные выше (п. 1.1.), должен рассматриваться как больной с "полным желудком". Если операция может быть отсрочена, чтобы выждать время для опорожнения желудка, то это необходимо сделать. Однако жизнь больного нельзя подвергать риску, откладывая неотложные вмешательства.

Если есть возможность, необходимо снизить объем, давление и кислотность желудочного содержимого. Больным с желудком, полным жидкости, как например, при кишечной непроходимости или с алкогольным опьянением, необходимо ввести толстый желудочный зонд до индукции в общую анестезию. Часто у больных может возникать рвота при попытках зондирования. Нужно помнить, что даже после зондирования желудок опорожняется не полностью, т.к. желудочный зонд не достаточно эффективен для удаления жидкости и бесполезен для удаления твердых частиц.

Определенные группы плановых больных, например, беременные женщины в 3 триместре беременности, имеют риск аспирации несмотря на адекватное голодание. Этой группе больных лучше всего снизить кислотность и объем желудочного содержимого с помощью ранитидина или циметидина, вводимого за 1-2 часа до операции. К сожалению, это не применимо при неотложных вмешательствах, когда больному целесообразно дать per os 30 мл цитрата натрия непосредственно перед индукцией. При этом увеличивается рН желудочного содержимого и последствия в случае аспирации будут менее опасны. К сожалению, не все анестезиологи имеют доступ к этим препаратам, но большинство аптек могут готовить цитрат натрия.

Выбор оптимального способа анестезии

Из-за риска, связанного с общей анестезией, необходимо оценить возможность выполнения операций с помощью одного из видов регионарной анестезии. При этом удастся избежать депрессии сознания, а, следовательно, и угрозы регургитации. Однако, необходимо избегать глубокой седации в сочетании с регионарной анестезией. Некоторые анестезиологи верят, что кетамин защищает дыхательные пути и не подавляет рефлекс с гортани, однако это не так.

Если больному с полным желудком требуется общая анестезия, то дыхательные пути необходимо защитить с помощью эндотрахеальной трубки (ЭТ) с манжетой. В возрасте до 10 лет используется ЭТ без манжетки. Наиболее безопасная методика интубации трахеи обеспечивается в условиях быстрой последовательной индукции (краш-индукция) с использованием преоксигенации и надавливания на перстневидный хрящ (прием Селика).

Преоксигенация. В обычных условиях легкие содержат смесь кислорода, азота и углекислого газа, Объем газа в легких в конце выдоха называется функциональной остаточной емкостью легких (ФОЕЛ). Он содержит резерв кислорода, необходимый больному, когда он не дышит, Большинство этого объема составляет азот, который может быть замещен кислородом, что повысит кислородный резерв в организме. Методика замещения азота, содержащегося в ФОЕЛ, называется преоксигенацией или денитрогенизацией. В течении 3 минут дыхания 100% кислородом большинство азота замещается кислородом,

Давление на перстневидный хрящ (прием Селика), Перстневидный хрящ имеет форму кольца и располагается между первым кольцом трахеи и щитовидным хрящом. При давлении на перстневидный хрящ происходит сдавление пищевода, предупреждающее регургитацию желудочного содержимого в глотку. Это абсолютно надежная методика при условии, что давление осуществляется технически правильно. Давление должно быть

достаточно сильным: если эквивалентное давление наносится на спинку носа, то это вызывает ощущение болезненности.

Техника быстрой последовательной интубации

Методика включает в себя следующие манипуляции:

1. Приготовить аппаратуру и лекарственные препараты. Если есть возможность, необходимо иметь оснащение, перечисленное в таблице 1. До начала анестезии проверить всю аппаратуру, чтобы быть уверенным, что все необходимое будет находиться под рукой.

2. Рассмотреть вопрос о необходимости введения желудочного зонда на операционном столе,

3. Оценить вероятные трудности интубации трахеи. Если ожидаются трудности, то следует вновь оценить возможность регионарной анестезии или интубации в сознании.

4. Ввести внутривенную канюлю и показать технику давления на перстневидный хрящ своему ассистенту.

5. Провести преоксигенацию. Используя контур Магила или другой контур, открыть кислород со скоростью 6-8 л/мин и наложить лицевую маску на больного. Следует убедиться, что между маской и лицом больного нет утечки. Попросите больного дышать кислородом в течение 3 минут. Нельзя давать больному сделать даже один вдох воздуха, иначе придется повторить преоксигенацию. Это объясняется объемом азота, содержащегося в одном вдохе воздуха.

6. Определить дозу препарата для индукции, необходимого больному (например, тиопентал натрия 5 мг/кг), и вводить его внутривенно, после чего немедленно ввести сукцинилхолин 1,5 мг/кг. После утраты сознания ассистент должен начать давление на перстневидный хрящ.

7. Следует удерживать лицевую маску, но не вентилировать больного вручную, т.к. кислород может проникнуть в желудок и увеличить

внутрижелудочное давление. После развития эффекта сукцинилхолина проведите интубацию трахеи и раздуйте манжетку ЭТ, а затем проверьте положение трубки, выслушивая легкие стетоскопом.

Примечание: Если интубация затягивается по любой причине или цвет кожи больного ухудшается, следует немедленно начать ручную вентиляцию, продолжая осуществлять давление на перстневидный хрящ,

8. Убедившись, что ЭТ установлена правильно, фиксируйте ее, лишь после этого ассистент может закончить давление на перстневидный хрящ.

9. В конце операции поверните больного на бок и не извлекайте эндотрахеальную трубку, пока больной полностью не придет в сознание и будет способен контролировать проходимость своих дыхательных путей.

Трудности при выполнении методики

1. Интубация оказалась неожиданно трудной. Прежде всего нужно убедиться, что давление на перстневидный хрящ не смещает гортань в сторону. Если это так, следует сместить гортань вместе с рукой Вашего помощника в правильное положение, но не ослаблять силу давления на перстневидный хрящ. Если нужно добавить сукцинилхолин, не забудьте ввести атропин перед повторной дозой, чтобы избежать брадикардии, продолжайте активно вентилировать больного во избежание гипоксии и сохранять давление на перстневидный хрящ. Если интубация трахеи оказалась невозможной, переходят к схеме, описанной в разделе о неудачной интубации.

2. Нет кислорода. Ясно, что преоксигенацию провести не удастся, но все же следует осуществить давление на перстневидный хрящ, как описано выше. В этой ситуации необходимо аккуратно вентилировать больного воздухом во избежание гипоксии после наступления апноэ.

3. Нет сукцинилхолина. Лучшим способом в этой ситуации является индукция в положении на левом боку с опущенным вниз головным концом с

помощью ингаляции галотана или эфира с кислородом. После достижения глубокой анестезии можно интубировать больного в положении на боку. В этом случае нет необходимости проводить давление на перстневидный хрящ, т.к. при развитии регургитации содержимое желудка будет вытекать изо рта без его аспирации.

4 Неудачная интубация. Если интубация трахеи оказалась невозможной, лучше использовать альтернативную методику анестезии и не тратить время на повторные попытки интубации.

Возможными вариантами могут быть:

1) продолжение масочного наркоза при условии адекватной проходимости дыхательных путей (продолжая проводить давление на перстневидный хрящ);

2) после поворота на бок и опущения головного конца пробудить больного и провести операцию под регионарной анестезией. Наконец, можно также пробудить больного и выполнить трахеостомию или интубацию в сознании. Выбор будет зависеть от состояния больного, времени последнего приема пищи, вида операции, наличия необходимого оснащения и опыта анестезиолога.

5 Трудно идентифицировать перстневидный хрящ. Используя указательный палец, необходимо опуститься по передней поверхности шеи от середины нижней челюсти. Первым твердым образованием будет подъязычная кость, затем щитовидный хрящ (Адамово яблоко), который более выражен у мужчин. Сразу после него можно ощутить щель между щитовидным и перстневидным хрящами (щитоперстневидная мембрана), а затем перстневидный хрящ. Следует попрактиковаться в нахождении перстневидного хряща, пока не появится уверенность. Даже неопытные помощники могут проводить давление на перстневидный хрящ, если им дать адекватные объяснения и пометить проекцию хряща на поверхность кожи.

6. Несмотря на проводимое давление на перстневидный хрящ произошла регургитация, Если в глотке находится небольшое количество

жидкости, следует эвакуировать ее электроотсосом и интубировать больного, После интубации сразу же проведите аспирацию катетером из трахеи через ЭТ. Если имеется обильное количество жидкости в глотке, следует повернуть больного на бок и опустите головной конец, чтобы защитить дыхательные пути. После этого нужно эвакуировать желудочное содержимое из глотки и затем интубировать трахею.

При использовании концентраторов кислорода преоксигенация может быть затруднена, т.к, эти аппараты обеспечивают поток лишь в 4 л/мин с содержанием кислорода 85-90%. При использовании этой смеси больной неминуемо будет вдыхать воздух в контур, что делает преоксигенацию менее эффективной. Чтобы разрешить эту проблему, целесообразно наполнить дыхательный мешок кислородом из оксигенатора и использовать его как резервуар во время преоксигенации. При этом необходимо подключить мешок к контуру со стороны вдоха. Наконец, необходимо убрать мешок, когда он полностью опустошится.

Ожидаемая трудная интубация

Интубация в сознании. Эта методика может быть использована для проведения ЭТ до индукции в анестезию. Она приемлема у больных с ожидаемой трудной интубацией и там, где поддержание проходимости дыхательных путей затруднено при выполнении анестезии. Лучшим способом является интубация с помощью фибробронхоскопа, но они не везде имеются в наличии. Более простой методикой считается премедикация с внутримышечным введением атропина, орошением полости рта 2% раствором лидокаина полости рта. После небольшой паузы следует осторожно ввести ларингоскоп насколько позволяет это сделать больной и под контролем прямой ларингоскопии ввести еще немного лидокаина в дыхательные пути, затем удалить ларингоскоп. Повторяя этот прием, можно вскоре увидеть надгортанник и голосовые связки и после их орошения

создаются условия для интубации больного. Как только закончена интубация, проводится индукция в наркоз.

Необходимо соблюдать аккуратность в течение всей процедуры и используйте седацию небольшими дозами диазепама или морфина, чтобы избежать угнетения дыхания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема полного желудка является чрезвычайно важной и опасной в экстренной анестезиологии. Существуют разнообразные способы профилактики рвоты, регургитации и аспирации желудочного содержимого во время введения больных в анестезию.

Если больному с полным желудком требуется общая анестезия, то дыхательные пути необходимо защитить с помощью эндотрахеальной трубки (ЭТ) с манжетой. В возрасте до 10 лет используется ЭТ без манжетки. Наиболее безопасная методика интубации трахеи обеспечивается в условиях быстрой последовательной индукции (краш-индукция) с использованием преоксигенации и надавливания на перстневидный хрящ (прием Селика).

При аспирации необходимо провести следующие мероприятия: прекратить поступление желудочного содержимого в ротоглотку — прием Селлика; интубировать трахею; удалить инородные тела из трахеи; корректировать метаболический ацидоз; провести интенсивные физиотерапевтические процедуры; стероидные гормоны (300—500 мг преднизолона); антибактериальная терапия; провести трахеобронхиальный лаваж щелочными растворами (раствор гидрокарбоната натрия 1%) или физиологическим раствором порциями по 10—15 мл.

Сегодня продолжают поиски эффективной оптимизации существующих алгоритмов проводимых мероприятий у пациентов с полным желудком. Исследования касаются детского и взрослого возраста и критике подвергаются уже традиционные методы. Ознакомившись с современными публикациями, можно утверждать о следующих тенденциях анестезиологии.

У детей частота аспирации сравнима или несколько выше, чем у взрослых. У детей: тяжелые осложнения аспирации редки; летальность не документирована.

Классическая RSI у взрослых может быть пересмотрена; ряд аспектов указывает на то, что у детей с риском аспирации техника RSI еще более

нежелательна.

Управляемая RSI подразумевает аккуратную вентиляцию у детей с полным желудком; обеспечивает безопасную анестезию; исключает рискованную ситуацию пребывания пациента между гипоксией и травматичной интубацией трахеи.

Альтернативы:

1. Фиброоптическая интубация трахеи при сохраненном сознании – неплохая альтернатива у пациентов с высоким риском развития аспирации.
2. Combitube наиболее эффективна в профилактике аспирации;
3. Для снижения риска аспирации созданы унифицированные ларингеальные маски: ProSeal-LMA и Laryngeal Tube Suction™.

При аспирационном синдроме нет контролируемых исследований эмпирической антибиотико-профилактики. 70% аспирационных пневмонитов не осложняются бактериальной суперинфекцией. При отсутствии очевидных признаков начинающейся пневмонии антибиотики можно не использовать.

Кортикостероиды не доказали преимуществ и их использования следует избегать. Системное или ингаляционное введение гормонов с целью снижения воспалительной реакции оказалось неэффективно.

В амбулаторных условиях через 2 часа после аспирации можно отпустить пациента домой при условии отсутствия клинической симптоматики; возможности послеоперационного наблюдения.

Список литературы:

1. Бараш П.Д., Куплен Б.Ф., Стэлтинг Р.К. Клиническая анестезиология. - М.: Медицинская литература, 2008. - 412 с.
2. Виртуальный клуб анестезиологов и реаниматологов / Международные стандарты безопасной анестезиологической практики // Открытый контур. - <http://okontur.narod.ru>. – Петрозаводск, 2010.
3. Зильбер А.П. Клиническая физиология для анестезиолога. - М.: Медицина,. 2007.-431 с.