



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-113-121

Клинический случай нераспознанной желчнокаменной болезни у пациента старшей возрастной группы

Савельева М. И., Шалыгин В. А., Ильина Е. С., Сеницина И. И., Сычев Д. А.

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, 125993, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Clinical case of an unrecognized gallstone disease in a patient of an older age group

M. I. Savelyeva, V. A. Shalygin, E. S. Ilyina, I. I. Sinitsina, D. A. Sychev

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia, 125993, st. Barrikadnaya, 2/1, b. 1

Для цитирования: Савельева М. И., Шалыгин В. А., Ильина Е. С., Сеницина И. И., Сычев Д. А. Клинический случай нераспознанной желчнокаменной болезни у пациента старшей возрастной группы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;166(6): 113–121. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-113-121

For citation: Savelyeva M. I., Shalygin V. A., Ilyina E. S., Sinitsina I. I., Sychev D. A. Clinical case of an unrecognized gallstone disease in a patient of an older age group. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;166(6): 113–121. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-113-121

Савельева Марина Ивановна, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, д.м.н., доцент; marinasavelyeva@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

Шалыгин Владимир Андреевич, аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии; staffoffrost@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4062-5158>

Ильина Екатерина Сергеевна, преподаватель кафедры клинической фармакологии и терапии; katelina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3012-551X>

Сеницина Ирина Ивановна, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, д.м.н., доцент; sinitsina-irina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9177-6642>

Сычев Дмитрий Алексеевич, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; sychevda@rmapo.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Marina I. Savelyeva, Doc. of Med. Sci., Professor of the Clinical Pharmacology and Therapy Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

Vladimir A. Shalygin, Student of the PhD Program of the Clinical Pharmacology and Therapy Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4062-5158>

Ekaterina S. Ilyina, Assistant of the Clinical Pharmacology and Therapy Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3012-551X>

Irina I. Sinitsina, Doc. of Med. Sci., Professor of the Clinical Pharmacology and Therapy Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9177-6642>

Dmitry A. Sychev, Doc. of Med. Sci., Professor, Corresponding Member of RAS, Chief of the Clinical Pharmacology and Therapy Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

✉ **Corresponding author:**

Савельева Марина Ивановна
Marina I. Savelyeva
marinasavelyeva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

Резюме

В статье представлен анализ клинического случая не распознанной желчекаменной болезни с прободением желчного пузыря, осложненной перитонитом, у пациентки старческой возрастной группы. Сложности диагностики основного заболевания, приведшего к смерти пациентки, были связаны с патологическими синдромами и особенностями их течения, характерными для старческой возрастной группы, а также с применением множественной лекарственной терапии, маскировавшей клиническую картину заболевания. Однако решающую роль

в неблагоприятном исходе заболевания у данной пациентки играли ошибки оказания медицинской помощи, связанные с недооценкой результатов диагностических клинических, лабораторных и инструментальных тестов, а также формальное ведение медицинской документации.

Ключевые слова: желчекаменная болезнь, прободение желчного пузыря, перитонит, полиморбидность, полифармация, гериатрические синдромы, падения

Summary

The article presents an analysis of a clinical case of unrecognized gallstone disease with perforation of the gallbladder complicated by peritonitis in a patient of the old age group. Difficulties in diagnosing the underlying disease that led to the death of the patient were associated with pathological syndromes and features of their course characteristic of the elderly age group, as well as with the use of multidrug therapy, which masked the clinical picture of the disease. However, the crucial role in the adverse outcome of the disease in this patient was played by the errors in the provision of medical care, due to the underestimation of the results of diagnostic clinical, laboratory and instrumental tests, as well as the formal maintenance of medical records.

Keywords: gallstone disease, perforation of the gallbladder, peritonitis, polymorbidity, polypharmacy, geriatric syndromes, falls

Введение

Согласно «Всемирного Доклада о старении и здоровье» (ВОЗ, 2016) [1] старение на биологическом уровне характеризуется постепенным хроническим накоплением молекулярных и клеточных повреждений, которые приводят к прогрессирующим и генерализованным нарушениям многих функций организма, а также повышают уязвимость к экологическим воздействиям и ведут к повышенному риску заболеваний и смерти [2].

По мере старения у людей повышается вероятность формирования **мультиморбидности** – наличия нескольких хронических состояний одновременно. Это может приводить к взаимодействию между разными патологическими состояниями, между одним патологическим состоянием и лечением, рекомендованным по поводу другого патологического состояния, и между лекарственными средствами, назначенными для лечения разных патологических состояний. В итоге воздействие мультиморбидности на функционирование, качество жизни и риск летальности может значительно превышать сумму отдельных последствий, которые могут ожидать при таких патологических состояниях [3]. По результатам крупномасштабного систематического обзора исследований, проведенных в семи странах с высоким уровнем дохода, было установлено, что мультиморбидность присутствует у более половины пожилых людей, при этом уровень ее распространенности резко возрастает в глубокой старости [3].

Данные литературы показывают, что иммунная функция, в частности активность Т-клеток, с возрастом снижается [4, 5, 6]. Такие изменения означают, что на склоне лет снижается способность реагировать на новые инфекции (и вакцины); это явление называют **старением иммунной системы** [7]. Также имеются фактические данные, свидетельствующие о том, что **хронический стресс** (например, необходимость осуществлять уход) может ослаблять иммунный ответ и снижать

эффективность вакцин у пожилых людей, а возрастное повышение уровня воспалительных цитокинов в сыворотке, известное как **хронический вялотекущий воспалительный процесс** в старости, приводит к целому ряду последствий, включая старческую дряхлость, атеросклероз и саркопению [8, 9]. Хотя вопрос о наличии прямой связи между такими тенденциями и более широкими физиологическими изменениями, связанными со старением, по-прежнему остается открытым, ясно, что иммунная функция играет важную роль и может обеспечивать возможности для принятия соответствующих мер в будущем.

Пожилым возрастом характеризуется также формирование ряда сложных состояний здоровья, которые возникают только в поздних периодах жизни и не подпадают под категории определенных болезней. Такие состояния обычно называют **гериатрическими синдромами** [10]. Эти синдромы зачастую являются следствием множества глубинных факторов и нарушений различных систем организма, а жалобы пациента могут не иметь связи с патологическим состоянием, лежащим в их основе [11]. Например, у пожилого человека может наблюдаться острое снижение когнитивных способностей или делирий, однако эти явления могут быть следствием таких глубинных причин, как инфекция или нарушение электролитного баланса. Аналогичным образом, падение может быть следствием множества глубинных факторов, включая взаимодействие лекарственных средств, характеристики окружающей среды и мышечную слабость. Не прекращаются споры по поводу того, какие состояния могут быть отнесены к гериатрическим синдромам, однако в их число, без всяких сомнений, входят старческая дряхлость, недержание мочи, падения, делирий и пролежни [12, 13]. Эти состояния являются более точными прогностическими факторами для выживания, нежели наличие или число конкретных заболеваний [14, 15].

Содержание истории болезни

Пациентка А. 92 лет поступила в больницу СМП г. N-ска (госпитализация 1) 31.12.2015 г. в 13:15 с жалобами на боль в правом тазобедренном суставе, сознание не теряла, о случившемся помнит. **История заболевания:** со слов больной 31.12.2015. в 09:00 упала дома от головокружения. История жизни: факторы риска тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии (варикозное расширение вен), ожирение, астма, иммобилизация конечности в сочетании с вынужденным пребыванием в постели три и более дней, аппендэктомия. **Объективно:** общее состояние средней тяжести, в ясном сознании. Положение активное. Кожные покровы и видимые слизистые розовые, чистые. Рост 165 см, вес 86 кг. Питание нормальное. ЧДД 18 в минуту, нагрузка на грудно-реберный каркас безболезненная, при аускультации дыхание выслушивается над всеми долями, жёсткое, хрипов нет. Перкуторно легочный звук ясный. ЧСС 90 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс 90 в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД 100/70 мм рт. ст. Живот участвует в дыхании, мягкий, безболезненный во всех отделах. Печеночная тупость сохранена. В приемном отделении не мочилась. Активные движения в неповрежденных конечностях в полном объеме. **Местный статус:** ось нижней конечности справа не нарушена. Отмечается боль при нагрузке по оси и боль при пальпации. Патологическая подвижность не исследовалась. Деформации нет. Фиксированного порочного положения конечности нет. Пружинистое сопротивление при пассивном движении – нет. Кожные покровы чистые, розовые. Высыпаний на коже нет. Кровопоthтеки, ссадины, раны – нет. Иннервация не нарушена. Пульс на тыле стопы сомнительный. На рентгенограммах таза – перелом чрезвертельный бедренной кости справа. **Диагноз при поступлении основной:** Закрытый чрезвертельный перелом правого бедра. Шок I степени. Риск тромбоэмболических осложнений высокий.

31.12.2015 г. в 13:50–14:00 выполнено **демпферное скелетное вытяжение** (ДСВ). Протокол ДСВ: под местной анестезией раствором новокаина 0,5% – 10,0 мл через бугристость большеберцовой кости проведены 2 спицы Киршнера, штыкообразно изогнуты, фиксированы в скобе. Наложено ДСВ. Груз 5 кг. Проведена противошоковая терапия в 14:45: кеторол 1,0 мл в/м; в/в инфузии: раствор натрия хлорида 0,9% – 500 мл. В 14:00 осмотрена терапевтом: Основной диагноз (терапевтический) – Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, функциональный класс II. Постинфарктный кардиосклероз (острый инфаркт миокарда в 1993 г.). Хроническая сердечная недостаточность II а, функциональный класс II. Сопутствующие – гипертоническая болезнь 3 ст., риск 4. Бронхиальная астма, смешанная форма, персистирующая средней степени тяжести. Рекомендации: терапия согласно листу назначений. На рентгенограмме обоих тазобедренных суставов от 31.12.2015. в прямой проекции определяется чрезвертельный перелом

правой бедренной кости с небольшим смещением отломков. Шеечно-диафизарный угол практически не изменён. Далее до 08.01.16 без существенной клинической динамики, состояние соответствовало полученной травме и проведенному ДСВ.

08.01.2016 г. пациентке А. по показаниям планируется оперативное вмешательство. Предоперационный эпикриз и показания к операции: пациентка А., 92 лет, находится на лечении с 31.12.2015. с диагнозом: **чрезвертельный перелом правого бедра.** Обследована и подготовлена на операцию. Показано: остеосинтез PFN справа. Согласие больной на операцию получено. Противопоказаний нет. Риск тромбоэмболических осложнений высокий. 08.01.2016 г. в период времени 09:00–10:10 проводится **osteosинтез чрезвертельного перелома PFN справа под спинномозговой анестезией.** 08.01.2016 г. в 19:00 осмотрена дежурным травматологом: состояние средней степени тяжести; сознание ясное; кожный покров бледно-розовый. Жалобы на умеренные боли в области послеоперационных ран. Активно жалоб не предъявляет. Тоны сердца ритмичные. АД 130/70 мм рт. ст. ЧСС 82 в минуту. ЧДД 17 в минуту. Дыхание везикулярное. Послеоперационные повязки сухие, слегка промокли кровью. Дренаж функционирует. В местах проведения спиц без признаков воспаления. Двигательных, трофических расстройств дистальнее операции нет. Рекомендации выполняются. Режим постельный. 08.01.2016 г. в 18:55 осмотрена дежурным терапевтом без отрицательной динамики состояния.

На 2-е сутки после операции 10.01.2016 г. в 10:50 дежурной медсестрой был вызван дежурный терапевт. Жалобы на ноющие и давящие боли в левой половине грудной клетки. Состояние средней степени тяжести. В сознании, контактна. Умеренная бледность кожного покрова. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС = пульс = 88 в минуту. АД 125/60 мм рт. ст. Живот безболезненный. ЭКГ срочно на месте. Назначен анализ крови на тропонин. Введен раствор кеторола 1,0 в/м. На ЭКГ – снижение коронарного кровоснабжения. Анализ крови: тропонин отрицательно. **Объективно:** данные прежние. На момент осмотра боль в области сердца не беспокоит. ЭКГ, тропонин на 11.01.16. На 3-и сутки после операции 11.01.2016 г. в 17:00. при осмотре дежурный травматолога впервые появляются жалобы **на боли в животе и рвоту.** **Объективно живот подвздут.** Рекомендовано УЗИ брюшной полости, которое было 11.01.2016. в 19:30: *Печень не увеличена, контур ровный, паренхима диффузно неоднородная, изоэхогенна. Воротная вена 8 мм, холедох 6 мм. Желчный пузырь: форма обычная, стенка 6–7 мм, не однородна. Полость – множественные конкременты, густая желчь, «блока» и гипертензии не выявлено. Поджелудочная железа не увеличена, контуры чёткие, ровные, эхоструктура диффузно неоднородна, эхогенность повышена. Вирсунгов проток визуализируется, не расширен, селезеночная вена 6 мм. В области*

малога сальника свободной жидкости не выявлено. Селезёнка не увеличена, не однородная, изоэхогенна (осмотр частичный – метеоризм). Почки топография не изменена. Размеры в пределах нормы. Паренхима до 16 мм. Центральный эхо-комплекс не изменён. Чашечно-лоханочный комплекс не расширен. Дыхательная подвижность сохранена. Мочевой пузырь не заполнен. Разобщение листков брюшины – выпот в малом тазу. Разобщение листков плевры – справа до 5 см. Заключение: признаки выпота в малом тазу. Правосторонний гидроторакс. Холецистит. Желчекаменная болезнь – обострение.

12.01.2016 г. появляются первые признаки воспалительной реакции – повышение до 37,6°, вызван хирург, который в 12.40 выставляет диагноз «Хронический ишемический колит», и рекомендует введение раствора дротаверина 2,0 в/м 3 раза в день и метоклопрамид 2,0 в/в 3 раза в день, а также наблюдение в динамике. 12.01.2016 г. в 18:30 при осмотре дежурным терапевтом выявлены: жалобы на общую слабость, рвота после метоклопрамида однократная, выпитой жидкостью. На момент осмотра тошнота не беспокоит. Объективно: состояние средней степени тяжести. Кожный покров бледноват, чистый. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС = Пульс 80 в минуту. АД 125/70 мм рт. ст. В лёгких дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах, без хрипов. ЧДД 16 в минуту. Живот мягкий, умеренно вздут, перистальтика выслушивается, умеренная болезненность вокруг пупка. Мочится в памперс, моча насыщенно-коричневого цвета. По ЭКГ: без отрицательной динамики от 11.01.16. Кровь на билирубин (прямой + непрямой), креатинин, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, натрий, калий. Назначения хирурга. Фолиевая кислота по 1 мг – 1 раз в день. 13.01.2016 г. в 09:15 при осмотре лечащим травматологом зафиксировано в дневниковой записи: температура тела 37,3 °С, состояние средней степени тяжести. Жалобы на боли в животе и боль в послеоперационной ране. Пульс 78 в минуту. АД 130/80 мм рт. ст. ЧДД 16 в минуту. Кожный покров чистый. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный. Перистальтика выслушивается. Стул регулярный, без особенностей. Моча выведена катетером 100 мл, обычной окраски. Местный статус: повязка сухая. Послеоперационная рана болезненная, края раны без особенностей. Отек умеренный. Перевязка выполнялась. Хирургом рекомендована обзорная рентгенография брюшной полости. **На рентгенограмме органов брюшной полости от 13.01.16 в боковых проекциях лёжа отмечаются раздутые газом петли кишечника, преимущественно имеющие больший горизонтальный размер, чем вертикальный с горизонтальными уровнями жидкости.** 13.01.2016 г. в 12:10. осмотрена хирургом: состояние за время наблюдения с отрицательной динамикой; вялая, заторможенная, на вопросы отвечает. Жалобы на неотхождение стула и газов, вздутие живота, сухость во рту. Кожа бледная, чистая, умеренной влажности. В лёгких дыхание везикулярное, проводится с обеих сторон. Пульс 90

в минуту, ритмичный. АД 120/70 мм рт. ст. Живот вздут, мягкий, асимметричный, при пальпации болезненный во всех отделах. Перитонеальных симптомов нет. Перистальтика не выслушивается. Симптом Склера «+». Мочится в памперс, стула не было со вчерашнего дня. Газы не отходят. Исследование через прямую кишку: ампула прямой кишки расширена, пустая. По данным рентгенографии брюшной полости признаки толстокишечной непроходимости. Диагноз: Толстокишечная непроходимость. Рекомендовано: для дальнейшего лечения пациентки перевод в хирургическое отделение по месту жительства. 13.01.2016 г. в 13:00 пациентка А. выписана из больницы СМП с переводом в хирургическое отделение ГКБ г. Н-ска (госпитализация 2) для профильного лечения.

13.01.2016 г. в 14:50 при госпитализации 2 контакт с больной затруднен ввиду тяжести состояния. Жалобы: на вздутие живота в животе без четкой локализации. История заболевания: поступила из больницы СМП, где находилась на лечении с 31.12.15. с диагнозом: Чрезвертельный перелом правого бедра. 13.01.16. выполнена обзорная рентгенография органов брюшной полости. Направлена в приемное отделение ГКБ для исключения острой хирургической патологии. Осмотрена дежурным хирургом. Объективно: Состояние тяжелое. В сознании, на вопросы отвечает односложно. Больная самостоятельно не передвигается. Кожные покровы бледные, умеренной влажности, чистые. Видимые слизистые розовые, чистые. Дыхание учащено, единичные хрипы. ЧДД 22 в минуту. Пульс 86 в мин. АД 130/70 мм. рт. ст. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот вздут, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Шума плеска нет, перистальтика резко ослаблена. Перитонеальные симптомы отрицательные. Со слов стула не было. При пальцевом исследовании прямой кишки содержимого нет, объемных образований нет. Выполнена обзорная рентгенография органов брюшной полости. Диагноз: Острая кишечная непроходимость. Чрезвертельный перелом правого бедра. Следует отметить, что в выписном эпикризе из больницы СМП не были указаны результаты УЗИ и данные лабораторных тестов.

13.01.2016 г. в 15–00 на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости в положении латеропозиции на левом боку (в связи с тяжестью состояния, наличием в анамнезе перелома правого бедра) определяется: пневматизация тонкого и толстого кишечника, отмечаются многочисленные тонкокишечные арки и кишечные уровни, свободного газа под куполами диафрагмы убедительно не выявляется. **Заключение: рентген-картина кишечной непроходимости.** 14.01.2016 г. в 09:00 на совместном осмотре лечащего хирурга с заведующим хирургическим отделением выявлено: контакт затруднен вследствие энцефалопатии; состояние средней тяжести; жалоб не предъявляет. Объективно: пульс 80 в минуту, ритмичный, АД 140/80. Язык влажный. Живот вздут, мягкий, безболезненный. Стула не было. Мочеиспускание в норме. Рекомендовано: стимуляция кишечника по схеме 2; очистительная клизма; контроль пассажа бария на 14:00; зонд в желудок. **В 14:30 был обильный стул обычной окра-**

ски. На рентгенограммах барий в тонкой кишке, единичные кишечные уровни. 15.01.2016 г. в 07:15 в записи дежурного хирурга отмечено, что явления кишечной непроходимости разрешаются консервативно. 16.01.16 и 17.01.16 пациентка А. не осматривалась, а 18.01.16 была выписана на амбулаторное лечение с диагнозом: хронический колит. 18.01.2016 года описано удовлетворительное состояние больной, отсутствие жалоб, наличие самостоятельного стула, больная выписана на амбулаторное лечение. Однако, как следует из записи врача в карте вызова скорой медицинской помощи (далее по тексту – СМП) из ООО «Эксперт-услуги», при транспортировке пациентки после выписки домой – больная была не контакта, состояние оценено как средней тяжести.

Далее пациентка А. находилась в квартире родственников, состояние ее не улучшалось,

а 20.01.2016 г. состояние стало резко ухудшаться, в связи с чем в 12:24 к ней была вызвана бригада СМП, при этом отмечены жалобы на ноющие боли по всему животу, вздутие живота, тошноту, однократную рвоту пищей, отсутствие стула и газов в течение 7 дней, состояние пациентки А. расценено как тяжелое, сознание «заторможенное», с диагнозом «острая кишечная непроходимость» больная транспортирована в тот же стационар, из которого была выписана 18.01.16 г. После осмотра, проведения рентгенографии и анализа крови (в норме) пациентке А. было отказано в госпитализации. Далее со слов родственников состояние пациентки А. прогрессивно ухудшалось, вечером 23.01.16 у нее выступил пот на лбу, на ощупь поднялась температура, а 24.01.16 около 11 час. 30 мин. пациентка А. скончалась, не приходя в сознание.

Судебно-медицинский диагноз

Основное заболевание: Желчекаменная болезнь: прободение стенки желчного пузыря. **Осложнение основного заболевания:** Разлитой фибринозно-гнойный перитонит: фибринозно-гнойный периспленит, очаги фибринозно-гнойного воспаления в жировой клетчатке селезеночного ложа, фибринозный периаэритрит, фибринозный перихолецистит; острая почечная недостаточность; двухсторонняя нижнедолевая серозная бронхопневмония.

Сопутствующие заболевания: Хроническая ишемическая болезнь сердца: стенозирующий коронаросклероз (стадия 4; степень 5), мелкоочаговый кардиосклероз. Атеросклероз аорты (стадия 4; степень 5), артерий основания головного мозга (стадия 4; степень 4), артерий правой ноги (стадия 4; степень 5). Состояние после предподготовительного этапа по замене правого тазобедренного сустава. Тромбоз правых бедренной и большеберцовых вен.

Результаты экспертной оценки истории болезни и их обсуждение

Пациентка А., 1923 года рождения, к моменту госпитализации в городскую больницу скорой медицинской помощи г. N (госпитализация 1) находилась в возрасте 92 полных лет, что согласно новой возрастной классификации ВОЗ от 02.11.2012 трактуется как **возраст долгожителя** (от 25 до 44 лет – молодой возраст, 44–60 лет – средний возраст, 60–75 лет – пожилой возраст, 75–90 лет – старческий возраст, а после 90 лет – долгожители [16]).

При проведении экспертной оценки истории болезни двух последовательных госпитализаций было отмечено, что у пациентки А. к 92 годам (возраст долгожителя), в первую очередь, имела место **мультиморбидность** в виде одновременного сочетания нескольких хронических патологий органов и/или систем органов, а именно:

1. Чрезвычайный перелом правого бедра, шок I степени – как основной диагноз;
2. ИБС: стенокардия напряжения; функциональный класс II; постинфарктный кардиосклероз (острый инфаркт миокарда 1993 г.); в качестве осложнения хроническая сердечная недостаточность II ст., функциональный класс II;
3. гипертоническая болезнь 3 ст., риск 4;
4. бронхиальная астма, персистирующая форма, средней степени тяжести;
5. анемия, лёгкой степени – 2–5 пункты в качестве сопутствующих диагнозов;
6. ожирение I степени (ИМТ= 31,9 кг/м²) по классификации ВОЗ, 2007 г. (согласно записи в медицинской карте при госпитализации 1);
7. хроническая желчно-каменная болезнь (ЖКБ): холелитиаз и хронический холецистит (согласно

данных УЗИ органов брюшной полости от 11.01.16) (по записям в медицинской карте при госпитализации 1);

8. правосторонний гидроторакс (как осложнение ХСН) по данным УЗИ от 11.01.16. (по записям в медицинской карте при госпитализации 1);
9. толстокишечная непроходимость (осмотр хирурга от 13.01.16), признаки выпота в малом тазу по данным УЗИ от 11.01.16., что отражено в медицинской карте стационарного больного, оформленной при госпитализации 1; динамический характер острой кишечной непроходимости, подтвержденный врачами-хирургами при госпитализации 2, непроходимость купирована (согласно записям в медицинской карте) и выставлен диагноз хронического колита, не нашедший подтверждения в результатах вскрытия трупа пациентки А.

При этом следует отметить, что данные лабораторных анализов, в частности биохимический анализ крови в виде повышения общего билирубина до 27,3 мкмоль/л (от 31.12.15), дальнейшее повышение общего билирубина до 33,8 мкмоль/л за счет увеличения прямой фракции (прямой билирубин) до 28,2 мкмоль/л (от 13.01.16) – свидетельствуют прежде всего о серьезных нарушениях работы печени, а повышение прямой фракции билирубина – о тяжелых патологиях желчевыводящих путей и печени (в качестве обострения ЖКБ, а возможно и уже развившегося прободения желчного пузыря как осложнения ЖКБ), что не нашло отражения ни в записях лечащего врача, ни в записях терапевтов, ни в выписном эпикризе (согласно записям

в медицинской карте при госпитализации 1). Кроме того, данные общего анализа мочи от 03.01.16 позволяют судить о наличии повышенного уровня билирубина 17 ммоль/л, что косвенно подтверждает признаки поражения паренхимы печени или механического затруднения оттока желчи. Также повышенный уровень уробилиногена до 135 ммоль/л может говорить как о повышении катаболизма гемоглобина: гемолитическая анемия, внутрисосудистый гемолиз (например, инфекции), пернициозная анемия, полицитемия, рассасывание массивных гематом; так и об увеличении образования уробилиногена в желудочно-кишечном тракте: энтероколит, илеит, обструкция кишечника, увеличение образования и реабсорбции уробилиногена при инфекции билиарной системы (холангиты), – что также не нашло отражения (не подвергалось анализу) в записях истории пациентки А. Следует еще отметить, что коричневое окрашивание мочи за счет уробилинурии больше свидетельствует о наличии гемолитического характера анемии, обнаруженной у пациентки А. в первом анализе (от 03.01.16) и подтвержденная данными обще-клинического анализа крови (эритроциты 3×10^{12} /л, гемоглобин – 119 г/л, макроцитоз эритроцитов), но которая в дальнейшем после проведенного оперативного вмешательства (остеосинтез правого бедра от 08.01.16) по мере ее нарастания (эритроциты $2,5 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 97 г/л, макроцитоз эритроцитов от 09.01.16) трактовалась врачами как постгеморрагическая анемия легкой степени. Общий же анализ мочи, проведенный в динамике после операции (от 09.01.16) подтверждает наличие уробилиногена в том же количестве, что скорей всего было связано с гемолизом эритроцитов, а отсутствие билирубина в повторном анализе мочи также может говорить в пользу гемолитической анемии, т.к. реакция мочи на билирубин при гемолитической желтухе бывает отрицательной. Подтверждением же постгеморрагических нарушений может быть незначительное падение уровня эритроцитов и гемоглобина, а также выраженный подъем уровня тромбоцитов (реактивный тромбоцитоз) до 386×10^9 /л в общем анализе крови от 09.01.16. Также следует отметить, что наличие белка в моче до 0,8 г/л, эритроцитов 4,14 в поле зрения, лейкоцитов 17 в поле зрения, цилиндровидов большое количество и патологических цилиндров незначительное количество в первом анализе (от 03.01.16) косвенно свидетельствует о сниженной функции почек (нефротический синдром). Отрицательная динамика в виде повышения уровня креатинина в биохимической анализе крови также свидетельствует о наличии патологии в почках и возможном снижении выделительной функции почек, что требовало дальнейшего уточнения (например, проведения пробы Реберга), т.к. до настоящего времени сывороточный уровень креатинина остается самым удобным показателем функции почек, а скорость клубочковой фильтрации (СКФ) почти всегда определяют по клиренсу креатинина.

В отношении других показателей анализов крови, как, например, увеличение щелочной фосфатазы до 172 Е/л может свидетельствовать о патологии почек, желчевыводящих путей, печени, проблемах с костной системой у пациентки А.,

а выявленная гиперкалиемия (повышение уровня калия в плазме до 5,2 ммоль/л от 31.12.15) говорит об электролитных нарушениях, источником которых более вероятно является посттравматический шок. Положительные данные анализов крови на Тропонин от 04.01.16 и 11.01.16 в виде повышения до 25,05 пг/мл и 24,46 пг/мл соответственно на фоне активной отрицательной динамики ЭКГ в виде снижения коронарного кровообращения и падения АД до 100/70 мм рт ст от 04.01.16 однозначно свидетельствуют о прогрессировании сердечной недостаточности. Так Кай М. Эггерс из Уппсальского университета (Швеция) считает [18], что повышение уровня тропонина даже без видимой причины нужно рассматривать как серьезный показатель неблагоприятия. Причины отклонений от нормы (3–7 нг/л) могут быть следующими: 1) миоцитарные микронекрозы из-за ишемии, воспаления, интоксикации, травмы, сепсиса; 2) закономерное клеточное отмирание – апоптоз; 3) обновление и обменные процессы в миокарде [18].

В отношении **ослабления активности иммунной системы** пациентки А. можно судить по стертости клинической картины (несоответствие минимального количества и выраженности предъявляемых жалоб объему оперативных вмешательств – ДСВ с грузом 5 кг + остеосинтез; не яркой выраженности болевого синдрома в области живота и смещение его в кардиальную область; не выраженность симптомов раздражения брюшины; эпизодическое и не стойкое повышение температуры тела до субфебрильных цифр 11.01.16 и 13.01.16), инструментальных методов диагностики (рентгенологическая картина динамической кишечной непроходимости по записям в медицинской карте при госпитализации 2), а также лабораторных методов исследования, которые отражают **признаки хронического вялотекущего воспалительного процесса** (выраженный воспалительный характер общеклинического анализа крови: лейкоцитоз $10,1 \times 10^9$ /л при поступлении (от 31.12.15), в динамике (после операции остеосинтеза правого бедра) незначительное повышение уровня лейкоцитоза до $11,3 \times 10^9$ /л и резкое увеличение СОЭ до 79 мм/ч).

Таким образом, данные объективных клинических, инструментальных и лабораторных методов обследования пациентки А. свидетельствуют о наличии мультиморбидной патологии с нарастанием полиорганной недостаточности, формировавшейся на фоне ослабленной иммунной защиты, которая развилась по причине необратимых возрастных изменений.

Во-вторых, у пациентки А. к 92 годам сформировались несколько **гериатрических синдромов**, а именно:

1. **старческая дряхлость**, что подтверждается трудностями подписания ею информированного согласия и необходимостью проведения консилиумов для подтверждения ее согласия на проведение ДСВ (скелетное вытяжение за бугристость большеберцовой кости от 31.12.15) и на проведение оперативного вмешательства (остеосинтез PFN справа от 08.01.16);
2. **падение** дома от головокружения (по данным анамнеза), результатом которого явился чрезвертельный перелом правого бедра.

В-третьих, наличие множественных **стрессовых факторов**, таких как:

1. тяжелая травма правого бедра от 31.12.15;
2. болевой шок от 31.12.15;
3. нарушение мобильности с 31.12.15 (до травмы бедра была мобильна со слов ближайших родственников, обходилась без посторонней помощи);
4. две госпитализации: с 31.12.15 по 13.01.16 и с 13.01.16 по 18.01.16, всего 19 суток;
5. обездвиженность (ДСВ с грузом 5 кг) с 31.12.15 до 08.01.16, всего 9 суток;
6. болезненные процедуры (ДСВ; перевязки постоперационные при госпитализации 1; установка желудочного зонда и многократные рентгенологические исследования ЖКТ при госпитализации 2);
7. оторванность от дома (непривычная обстановка);
8. оперативное вмешательство: остеосинтез PFN справа от 08.01.16;
9. снижение качества жизни (отправление физиологических нужд в памперс при наличии скелетного вытяжения с 31.12.15 по 08.01.16, всего 9 суток)
10. многократные перевозки на автотранспорте (31.12.15 – с домашнего адреса в больницу СМП при госпитализации 1; 13.01.16 – из больницы СМП в ГКБ г. Н-ска; 18.01.16 – из ГКБ на домашний адрес; 20.01.16 – с домашнего адреса в ГКБ и обратно на домашний адрес после получения отказа в госпитализации).

В четвертых, в силу экстренной необходимости лечения травматического поражения (чрезвертельного перелома правого бедра), сопровождавшегося шоком I степени при наличии сопутствующей множественной соматической патологии у пациентки А. вынужденно применялась **полифармация**, т.е. в качестве лекарственных препаратов использовалось 5 и более лекарственных средств (раствор кеторола 3% 1,0 в/м 2 раза в день с 31.12.15. по 02.01.16., омепразол 20 мг 1 таблетка 31.12.15 по 13.01.16., клексан 40 мг п/к 1 раз в день с 31.12.15. по 13.01.16., раствор хлорида натрия 800,0 в/в капельно с 31.12.15. по 03.01.16., раствор глюкозы 5% 400,0 в/в капельно с 31.12.15. по 03.01.16., таблетки лориста 25 мг утром с 31.12.15. по 13.01.16., ингаляции беклазон 250 мкг 2 вдоха 2 раза в день с 31.12.15. по 13.01.16., ингаляции беродуал 250/500 мкг 2 вдоха по потребности с 31.12.15. по 13.01.16. согласно записям в листе назначений медицинской карты при госпитализации 1). Сведения о необходимости применения 5 и более лекарственных препаратов в истории болезни имеются.

1. При этом следует отметить, что при наличии такой соматической патологии как хроническая сердечная недостаточность следует избегать назначения группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе и препарата Кеторол (кеторолак трометамин) 3%-1,0 мл в/м, который использовался для обезболивания парентерально 2 раза в день в течение 3 дней (31.12.15–02.01.16). Также необходимо иметь в виду, что все НПВП, а Кеторолак трометамин в особенности, обладают обезболивающим действием, которое маскирует клиническую картину заболеваний и/или патологических со-

стояний, проявляющихся болевым синдромом. Кроме того, кеторолак трометамин противопоказан пациентам с нарушением функции почек, гиперкалиемии и с осторожностью применяется у пациентов в возрасте старше 65 лет согласно инструкции по медицинскому применению.

2. При хронической сердечной недостаточности также следует избегать назначения препаратов из группы антикоагулянтов, в том числе и прямых антикоагулянтов, к которым относится препарат клексан (эноксапарин натрия), назначенный пациентке А. с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, риск развития которых врачом-анестезиологом был определен как III высокий по классификации ASA. Также следует отметить, что после повторных п/к введений в дозировке 1,5 мг/кг 1 раз в сутки средняя AUC анти-Ха-активности в состоянии равновесия незначительно выше у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ 30–48 кг/м²) (у пациентки А. ИМТ=31,9 кг/м²) по сравнению с пациентами с обычной средней массой тела, в то время как максимальная анти-Ха-активность плазмы крови не увеличивается. У пациентов с избыточной массой тела при п/к введении данного препарата клиренс несколько меньше согласно инструкции по медицинскому применению.

3. В общих правилах применения НПВП у пациентов пожилого и старческого возраста [17] есть ряд положений, таких как:

- До назначения НПВП, врачи должны изучить историю болезни, включая все сопутствующие заболевания, лекарства (включая фитопрепараты), прием алкоголя, курение;
- До начала терапии, пациенты должны иметь результаты следующих лабораторных тестов: АСТ, АЛТ, креатинин, тромбоциты и лейкоцитарная формула;
- Противопоказания к применению НПВП: ХСН, клиренс креатинина < 50 мл/мин, гипонатриемия, гиповолемиа, нефротический синдром, печеночная недостаточность с асцитом;
- НПВП следует назначать в наиболее низкой эффективной дозе;
- Краткая эпизодической терапии НПВП предпочтительнее долгосрочных курсов терапии НПВП;
- Трамадол или трамадол/парацетамол (ацетаминофен) являются альтернативами опиатам, когда НПВП противопоказаны.

Кроме того, согласно критериям М. Бирса в рекомендациях Американской Герiatricкой Ассоциации пересмотра 2012 года к препаратам, применение которых следует избегать у пациентов пожилого и старческого возраста, относятся: НПВП (Ацетилсалициловая кислота > 325 мг/сут., Диклофенак, Этодолак, Ибупрофен, Кетопрофен, Мелоксикам, Напроксен, Пироксикам, Индометацин, Кеторолак, включая парентеральное применение). А из препаратов, применяемых для лечения заболеваний ЖКТ, к данной категории отнесен и Метоклопрамид.

4. Метоклопрамид – противорвотное средство из группы замещенных бензамидов, блокирующий дофаминовые (D₂-) и серотониновые (5-HT₃-) рецепторы, обладающее холинэргическим

(прокинетическим) действием [19]. Холекинетики и спазмолитики, которые повышают тонус и двигательную функцию желчного пузыря, снижают тонус общего желчного протока. Холекинетики связаны с раздражением рецепторов слизистой оболочки кишечника. Это приводит к рефлекторному повышению выделения эндогенного холецистокинина. Холецистокинин – полипептид, вырабатываемый клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Основные физиологические функции холецистокинина – стимулирование сокращения желчного пузыря и секреции пищеварительных ферментов поджелудочной железой. Холецистокинин попадает в кровь, захватывается печеночными клетками и секретируется в желчные капилляры, оказывая при этом непосредственное активирующее влияние на гладкую мускулатуру желчного пузыря и расслабляя сфинктер Одди. В результате происходит поступление желчи в двенадцатиперстную кишку и устраняется ее застой. Холекинетики противопоказаны при острых заболеваниях печени, при наличии камней в желчном пузыре, при обострении гиперацидного гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [20]. Ограничения к применению: бронхиальная астма (повышается риск бронхоспазма), артериальная гипертензия (при в/в введении возможно ухудшение состояния вследствие высвобождения катехоламинов), печеночная и/или почечная недостаточность, пожилой возраст (что достоверно имело место у пациентки А.), детский возраст до 14 лет (для парентерального введения). Побочные действия: со стороны нервной системы и органов чувств: двигательное беспокойство (около 10%), сонливость (около 10%, чаще при приеме высоких доз), необычная усталость или слабость (около 10%), что возможно имело место у пациентки А. Инсомния, головная боль, головокружение, дезориентация, депрессия (симптомы были от средней до тяжелой степени выраженности и включали суицидальные

мысли и суицид), тревожность, растерянность (что возможно имело место у пациентки А.), шум в ушах; редко – галлюцинации. Имеются редкие сообщения о развитии нейролептического злокачественного синдрома (гипертермия, ригидность мышц, нарушение сознания, вегетативные расстройства) согласно инструкции по медицинскому применению.

Особо следует отметить, что Метоклопрамид является ингибитором такого фермента как IIIA цитохромной системы P-450 (CYP3A) [19], на котором метаболизируется большинство лекарственных средств (34,1%) по данным Кукеса В. Г., 2004 г. При ингибировании данного фермента уровень концентрации препаратов (например, антигистаминных, гормонов и др.), в метаболизме которых он принимает участие, повышается вплоть до токсического диапазона.

В протоколе спинальной анестезии, проведенной пациентке А., были указаны следующие лекарственные препараты:

1. премедикация – этамзилат 500 мг, цефазолин 1,0, дексаметазон 4 мг;
2. преинфузия – хлористый натрий 0,9% – 500 мл в течение 15 мин в/в;
3. основная анестезия раствор лидокаина 2% – 1,0, интратекально раствор маркаина 0,5% и наропина 0,5% по 1,7 мл;
4. в/в инфузия раствора натрия хлорида 0,9% – 500 мл, общим объемом 1000 мл;
5. промедол (опиоидный анальгетик) 20 мг/мл – 1,0 мл в/м.

В период госпитализации 2 в ГКБ г. Н-ска применялись следующие лекарственные препараты: в/в капельно раствор натрия хлорида 0,9% – 400,0 вместе с раствором папаверина 2% – 1,0–3 дня (13.01.16–15.01.16); раствор глюкозы 5% – 400,0 вместе с раствором «бисульфата...»? (не читабельно) и витамином С (13.01.16–14.01.16); церукал 20 мг × 2 раза/день в/м – 3 дня (13.01.16–15.01.16); папаверин 2,0 × 2 раза/день (15.01.16–18.01.16)

Выводы

1. Данные объективных клинических, инструментальных и лабораторных методов обследования пациентки А. свидетельствуют **о наличии мультиморбидной патологии с нарастанием полиорганной недостаточности, формировавшейся на фоне ослабленной иммунной защиты**, которая развилась **по причине необратимых возрастных изменений**.
2. Именно факт применения **полифармации** на фоне полиморбидности имел более фатальные последствия для прогрессирования заболевания вплоть до летального исхода, чем применение отдельных лекарственных препаратов, таких например, как Метоклопрамид.
3. С общеклинической точки зрения у пациентки А., 92 лет, с мультиморбидностью, гериатрическими синдромами, слабостью иммунной системы, признаками хронической воспалительной реакции,

множественными стрессовыми факторами и полифармацией, со стороны врачей имела место **недооценка факторов риска**, которые с течением времени неуклонно прогрессировали, а именно: тяжесть физического состояния (IV или V), риск анестезиологического пособия (по ASA) – IV, (тяжелые заболевания, которые в сочетании с операцией или без нее угрожают жизни больной), риск ТЭЛА и ТГВ – III–IV (варикоз, ожирение, хроническая бронхиальная астма, прием гормональных препаратов, переломы костей и иммобилизация в постели больше 3 дней), и, как следствие, **высокий риск любого оперативного вмешательства**.

4. Прогноз в отношении заболевания и жизни пациентки А., 92 лет, был **сомнительным уже при поступлении 31.12.15** в больницу СМП и **стал неблагоприятным 13.01.16** при переводе в хирургическое отделение ГКБ.

Заключение

Таким образом, основными ошибками оказания медицинской помощи, не позволившими поставить правильный диагноз «**Желчекаменная болезнь: прободение стенки желчного пузыря, осложненная перитонитом**» и, соответственно, провести правильную тактику лечения, являются: **I – не удовлетворительное (формальное) заполнение медицинской документации:** 1) дневниковых записей (вызывает сомнение достоверность записей о физиологических отправлениях – практически

ежедневном стуле и объему диуреза у иммобилизованной пациентки в надетом памперсе); 2) игнорирование результатов УЗИ органов брюшной полости; 3) недооценка результатов лабораторных тестов; 4) не полностью оформленный выписной эпикриз, нарушивший преемственность оказания медицинской помощи во время госпитализации 2; и **II – отказ в госпитализации** 20.01.16., которая уже не могла повлиять на улучшение прогноза заболевания и жизни пациентки А.

Литература | References

1. https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/9789244565049_rus.pdf
2. Sourd S, Lafont C, Rolland Y, Nourhashemi F, Andrieu S, Vellas B. Preventable iatrogenic disability in elderly patients during hospitalization. *J Am Med Dir Assoc*. 2015 Aug 1;16(8):674–81. PMID: 25922117.
3. Ageing in the twenty-first century: a celebration and a challenge. New York, London: United Nations Population Fund; HelpAge International; 2012 (<http://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Ageing%20report.pdf>, accessed 20 July 2015).
4. Low LF, Yap M, Brodaty H. A systematic review of different models of home and community care services for older persons. *BMC Health Serv Res*. 2011;11(1):93. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-11-93> PMID: 21549010;
5. Hidden cities: unmasking and overcoming health inequities in urban settings. Kobe: World Health Organization, WHO Centre for Health Development, United Nations Human Settlements Programme, 2010 (http://www.who.int/kobe_centre/publications/hidden_cities_media/who_un_habitat_hidden_cities_web.pdf, accessed 4 June 2015);
6. Polivka L. Globalization, population, aging, and ethics. *J Aging Identity*. 2001;6(3):147–63. doi: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1011312300122>.
7. Arxer SL, Murphy JW. The symbolism of globalization, development, and aging. Dordrecht: Springer; 2012.
8. Peron EP, Gray SL, Hanlon JT. Medication use and functional status decline in older adults: a narrative review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011 Dec;9(6):378–91. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjopharm.2011.10.002> PMID: 22057096.
9. Low LF, Yap M, Brodaty H. A systematic review of different models of home and community care services for older persons. *BMC Health Serv Res*. 2011;11(1):93. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-11-93> PMID: 21549010, 63–65.
10. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc*. 2007 May;55(5):780–91. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01156.x> PMID:17493201.
11. Fried LP, Storer DJ, King DE, Lodder F. Diagnosis of illness presentation in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1991 Feb;39(2):117–23. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01612.x> PMID:1991942.
12. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc*. 2007 May;55(5):780–91. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01156.x> PMID:17493201;
13. Fernández-Garrido J, Ruiz-Ros V, Buigues C, Navarro-Martinez R, Cauli O. Clinical features of prefrail older individuals and emerging peripheral biomarkers: a systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014 Jul-Aug;59(1):7–17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2014.02.008> PMID:24679669.
14. Kane RL, Shamliyan T, Talley K, Pacala J. The association between geriatric syndromes and survival. *J Am Geriatr Soc*. 2012 May;60(5):896–904. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03942.x> PMID:22568483.
15. Lordos EF, Herrmann FR, Robine JM, Balahoczký M, Giannelli SV, Gold G, et al. Comparative value of medical diagnosis versus physical functioning in predicting the 6-year survival of 1951 hospitalized old patients. *Rejuvenation Res*. 2008 Aug;11(4):829–36. <http://dx.doi.org/10.1089/rej.2008.0721> PMID:18729815.
16. <https://podrobnosti.mk.ua/2015/08/21/vsemirnaya-organizaciya-zdravoohraneniya-oficial-no-prodlila-molodost.html>.
17. RB Barkin, Beckerman M, Blum SL, Clark FM, Koh EK, Wu DS. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) be prescribed to the older adult? *Drugs Aging*. 2010 Oct 1;27(10):775–89. PMID: 20883058. doi: 10.2165/11539430-000000000-00000.
18. Eggers KM, Lindahl B. Application of Cardiac Troponin in Cardiovascular Diseases Other Than Acute Coronary Syndrome. *Clin Chem*. 2017 Jan;63(1):223–235. PMID: 28062620 DOI: 10.1373/clinchem.2016.261495.
19. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общей редакцией А. Г. Гилмана, редакторы Дж. Хардман и Л. Лимберд. – М., Практика, 2006. –1648 с
Gilman A. G. Clinical pharmacology according to Goodman and Gilman. М., Practice. 2006, 1648 p.
20. Белоусов Ю.Б., Моисеев В. С., Лепакхин В. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. – 2-е изд. испр. и доп. – М.: Универсум публишинг, 1997. – 531 с. – ISBN5-7736-0002-1.
Belousov Yu.B., Moiseev V.S., Lepakhin V.K. Clinical pharmacology and pharmacotherapy. A guide for doctors. 2nd ed. corrected and add. Moscow. Universum Publishing. 1997, 531 p.