

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «30» ноября 2015 года
Протокол № 18

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗ БРЮШНОЙ АОРТЫ И АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Атеросклероз брюшной аорты и артерий нижних конечностей.

2. Код протокола:

3. Код (ы) МКБ-10:

I70.0 Атеросклероз аорты

I70.2 Атеросклероз артерий конечностей

I70.8 Атеросклероз других артерий

I74.0 Эмболия и тромбоз брюшной аорты

I74.3 Эмболия и тромбоз артерий нижних конечностей

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АД – артериальное давление

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ЗБА – задняя большеберцовая артерия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИФА – иммуноферментный анализ

КТ – компьютерная томография

КТА – компьютерно-томографическая ангиография

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

МНО – международное нормализованное отношение

МРА – магнитно-резонансная ангиография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТА – мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОБА – общая бедренная артерия

ПКА – подколенная артерия

ПБА	–	поверхностная бедренная артерия
ПББА	–	передняя большеберцовая артерия
ТГД	–	триглицериды
УЗДГ	–	ультразвуковая доплерография
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
УД	–	уровень доказательности
ЭКГ	–	электрокардиограмма

5. Дата разработки протокола: 2015 год.

6. Категория пациентов: взрослые.

7. Пользователи протокола: врачи общей практики, ангиохирурги.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Примечание: в данном протоколе используются следующие классы рекомендаций и уровни доказательств:

Классы рекомендаций:

Класс I – польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказана и и/или общепризнаны

Класс II – противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения

Класс IIa – имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия

Класс IIb – польза / эффективность менее убедительны

Класс III – имеющиеся данные или общее мнение свидетельствует о том, что лечение бесполезно/ неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

8. Определение: Атеросклероз брюшной аорты и артерий нижних конечностей – это окклюзирующее поражение бифуркации аорты, подвздошных артерий и артерий нижних конечностей, характеризующееся симптомокомплексом хронической ишемии нижних конечностей и органов малого таза [1].

9. Клиническая классификация:

Клиническая картина заболевания зависит от степени ишемических расстройств, которая в свою очередь связана с локализацией и протяженностью поражения, а также с длительностью заболевания состояния дистального артериального русла. Различают следующие типы окклюзий брюшной аорты:

- низкая окклюзия (окклюзия бифуркации брюшной аорты дистальнее нижней брыжеечной артерии);
- средняя окклюзия (окклюзия аорты проксимальнее нижней брыжеечной артерии);
- высокая окклюзия (тотчас ниже уровня почечных артерий или в пределах 2см дистальнее).

Классификация Фонтейна (J.Fonteine, 1968), предусматривающая 4 стадии ишемии нижних конечностей [2]:

- I стадия – доклиническая;
- II стадия – перемежающаяся хромота;
- III стадия – боли в покое и «ночные боли»;
- IV стадия – трофические расстройства и гангрена нижних конечностей.

Классификация TASC II (2007г.) [2]

Таблица №1. Классификация поражений периферических артерий.

Класс поражения	Аорто-подвздошный сегмент	Бедренно-подколенный сегмент
А	Унилатеральный или билатеральный стеноз общей подвздошной артерии	Единый стеноз <10 см
	Унилатеральный или билатеральный стеноз наружной подвздошной артерии	Единая окклюзия <5 см
В	Стеноз инфраренального отдела аорты < 3 см	Множественные поражения (стеноз или окклюзия) каждое из которых < 5 см
	Унилатеральная окклюзия общей подвздошной артерии	Единый стеноз или окклюзия < 15см, не затрагивающий подколенную артерию
	Единый или множественный стеноз наружной подвздошной артерии от 3 до 10 см, не затрагивающий общую бедренную артерию	Единые или множественные поражения с отсутствием дистального кровотока
	Унилатеральная окклюзия наружной подвздошной артерии, не затрагивающая устье внутренней подвздошной или общей бедренной артерии	Единая окклюзия < 5 см с выраженным кальцинозом Единый стеноз подколенной артерии
С	Билатеральная окклюзия общей подвздошной артерии	Множественные поражения (стеноз или окклюзия) общая длина которых > 15 см с выраженным кальцинозом или без
	Билатеральный стеноз наружной подвздошной артерии без вовлечения	

	общей бедренной артерии	
	Унилатеральный стеноз наружной подвздошной артерии, с вовлечением общей бедренной артерии	Повторная реваскуляризация после чрескожной транслюминальной ангиопластики
	Унилатеральная окклюзия наружной подвздошной артерии, с вовлечением внутренней подвздошной или общей бедренной артерии	Хроническая окклюзия общей или поверхностной бедренной артерии > 20 см, с вовлечением подколенной артерии
	Унилатеральная окклюзия наружной подвздошной артерии с выраженным кальцинозом	
D	Окклюзия инфраренального отдела аорты и общей подвздошной артерии	Хроническая окклюзия общей или поверхностной бедренной артерии > 20 см, с вовлечением подколенной артерии
	Диффузное поражение, с вовлечением инфраренального отдела аорты и подвздошных артерий	
	Унилатеральное диффузное поражение, общей и наружной подвздошных артерий и общей бедренной артерии	
	Унилатеральная окклюзия общей и наружной подвздошных артерий	Хроническая окклюзия подколенной артерии и проксимального сегмента трифуркации подколенной артерии
	Билатеральная окклюзия наружных подвздошных артерий	
	Стеноз подвздошной артерии у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты, не подлежащей эндопротезированию, или с другими поражениями аорты, требующими открытого хирургического вмешательства	

10. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий.

10.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- УЗАС брюшной аорты, артерий нижних конечностей.

10.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- коагулограмма (АЧТВ, МНО, Фибриноген, ПВ, ПТИ);
- биохимический анализ крови на липидный спектр (ЛПВП, ЛПНП, холестерин, триглицеридов);
- КТА/МРА артерий нижних конечностей;
- измерение лодыжечно-плечевого индекса давления.

10.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

10.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне при экстренной госпитализации и по истечении сроков более 10 дней с момента сдачи анализов в соответствии с приказом МО:

- ОАК;
- ОАМ;
- биохимический анализ крови (общий билирубин, прямой и непрямой билирубин, АЛТ, АСТ, общий белок, мочевины, креатинин, электролиты, глюкоза крови);
- коагулограмма (АЧТВ, МНО, Фибриноген, ПВ, ПТИ);
- УЗАС брюшной аорты и/или артерий нижних конечностей;
- группа крови и резус фактор;
- ЭКГ;
- исследование крови на ВИЧ методом ИФА;
- ИФА на гепатит В, С;
- Реакция Вассермана.

10.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне при экстренной госпитализации и по истечении сроков более 10 дней с момента сдачи анализов в соответствии с приказом МО:

- КТА/МРА;
- Ангиография;
- Рентгенография грудной клетки;
- УЗИ брюшной полости;
- ФГДС.

10.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

- сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни;
- физикальное обследование;
- ЭКГ.

11. Диагностические критерии (описание достоверных признаков заболевания в зависимости от степени тяжести процесса):

11.1 Жалобы на:

Признаки хронической ишемии артерий нижних конечностей:

Эректильная дисфункция;

- при I степени ишемии – похолодание, зябкость нижних конечностей, чувство «мурашек», симптомы перемежающейся хромоты появляются только при прохождении расстояния больше 1 км;
- при II степени боль появляется при ходьбе на меньшее расстояние. Расстояние 200м принято за условный критерий;
- при III степени ишемии конечности появляется боль в покое или перемежающаяся хромота при ходьбе меньше чем на 25м;
- для IV степени ишемии характерное проявление язвенно-некротических изменений тканей.

Анамнез:

- сведения о ранее найденном поражении артерий нижних конечностей;
- поражение других сосудистых бассейнов (ИБС, атеросклероз артерий нижних конечностей, аневризма аорты и др.);
- наследственная гиперлипидемия;
- сопутствующий сахарный диабет;
- вредные привычки (курение, злоупотребление спиртными напитками);
- артериальная гипертония;
- сведения о сосудистых травмах;
- избыточный вес.

11.2 Физикальное обследование:

общий осмотр:

- гипотрофичность мышц нижних конечностей;
- изменение окраски кожных покровов;
- выпадение волос нижних конечностей;
- отек, гиперемия.

пальпация:

- отсутствие или снижение пульса на бедренной, подколенной, артериях, ПББА, ЗББА;
- снижение/отсутствие чувствительности кожных покровов нижних конечностей.

аускультация:

- сосудистый шум в проекции артерий нижних конечностей;

11.3 Лабораторные исследования

биохимические анализы:

- повышение уровня общего холестерина;
- понижение уровня ЛПВП;
- повышение ЛПНП;
- повышение ТГД;
- повышение коэффициента атерогенности.

коагулограмма:

- повышение свертываемости крови.

11.4 Инструментальные исследования.

ЛПИ:

- $\leq 1,0$ - признаки артериальной недостаточности;
- $\leq 0,4$ – признак критической ишемии.

УЗАС артерий нижних конечностей:

- увеличение скорости кровотока в местах препятствия току крови – стеноз, перегиб сосуда;
- изменения потока крови (турбулентность, т.е. «завихрение» потока крови при прохождении ее через сужение сосуда, перегиб, аневризму);
- утолщение стенки артерии, выявление атеросклеротических бляшек;
- оценка состояния атеросклеротической бляшки (ее стабильность/нестабильность);
- наличие тромбов в сосудах;

- наличие аномалий отхождения сосудов;
- отсутствие кровотока по сосуду (окклюзия).

Ангиография сосудов:

- изменение внутренней стенки сосудов вследствие атеросклеротического процесса;
- отсутствие контрастирования артерии (окклюзия);
- присутствие множества коллатералей;
- патологическая извитость артерий.

КТА (или МСКТА):

- изменение диаметра внутренней стенки артерий вследствие атеросклеротического процесса;
- состояние стенки пораженного сегмента артерии;
- отсутствие контрастирования артерии (окклюзия);
- признаки тромбоза артерий;
- патологическая извитость артерий.

11.5 Показания для консультации узких специалистов:

- консультация узких специалистов при наличии прочей сопутствующей патологии.

11.6 Дифференциальный диагноз:

Атеросклероз сосудов нижних конечностей следует дифференцировать с прочими окклюзирующими заболеваниями артериального русла. Дифференциальная диагностика представлена в таблице №2 [8].

Таблица №2. - Дифференциальная диагностика облитерирующего атеросклероза, неспецифического аортоартериита и облитерирующего тромбангиита.

Критерии	Атеросклероз	Неспецифический аортоартериит	Облитерирующий тромбангиит
Возраст начала проявлений болезни	40-60 лет	25-40 лет	20-35 лет
Пол	Мужской (90%)	Преобладают женщины, соотношение с мужчинами до 8:1	Мужской (95%)
Проецирующие факторы	Нарушение холестерина-липидного обмена	Аутоиммунная реакция, риккетсиозные заболевания	Холод, травм, курение
Течение заболевания	Медленное	Прогрессирующее	Прогрессирующие
Наиболее частая локализация	Брюшная аорта и ее ветви, коронарные артерии	Подключичные, сонные артерии; у мужчин преобладает поражение брюшной аорты и ее ветвей,	Артерии голени, подколенная артерия

		образование аневризм	
Наиболее часто встречающиеся симптомы	Перебежающая хромота, стенокардия (при поражении коронарных артерий)	Симптомы ишемии верхних конечностей, головного мозга, ГБ в молодом возрасте	Парестезии, боли в стопе
Отсутствие пульсации артерий	Бедренной артерии	Плечевой артерии	Артерии стоп и голени
Наиболее характерная локализация систолического шума	Над бедренной артерией	Над подключичными, сонными артериями, в эпигастрии	Не выслушивается
Ангиографические признаки поражения	Краевые дефекты наполнения брюшной аорты и ее ветвей, кальциноз стенки. Окклюзии подвздошных, бедренных артерий. Коллатерали развиты в начальных стадиях	Продолженное диффузное сужение аорты с плавным переходом к неизменному участку. Много коллатералей и они большого диаметра (развита дуга Риолана)	Облитерация артерий голени; равномерное сужение магистральных артерий. Коллатерали не развиты

12. Показания для госпитализации:

Показания для экстренной госпитализации:

- хроническая ишемия артерий нижних конечностей III-IV степеней по классификации Фонтена.

Показания для плановой госпитализации:

- хроническая ишемия артерий нижних конечностей II - III степеней по классификации Фонтена.

13. Цели лечения:

- профилактика прогрессирования ишемии;
- сохранение/восстановление функции пораженной конечности;
- купирование болевого синдрома;
- повышение качества жизни;
- сохранение жизни при гангрене конечности.

14. Тактика лечения:

Лечение направлено на снижение уровня ишемии пораженной конечности, восстановлении магистрального кровотока ведущее к уменьшению инвалидизации. При развитии необратимой ишемии конечности – ампутация конечности.

При наличии изолированной аневризмы менее 5 см (подтвержденной инструментально) и при отсутствии угрозы разрыва, медленном росте (менее 1 см в год) решение о необходимости оперативного лечения принимается сосудистым хирургом. Допустима выжидательная тактика, под контролем инструментальных методов диагностики раз в 6 месяцев [Уровень 1б, УД-А, 9].

14.1 Немедикаментозное лечение:

Режим – I или II или III или IV (в зависимости от тяжести состояния)

Диета – №10;

14.2 Медикаментозное лечение:

При хронической ишемии I—II стадий (по Фонтену) и противопоказаниях к реконструктивной операции при других стадиях показано консервативное лечение. Основными принципами проводимых консервативных мероприятий являются:

Антикоагулянтная терапия:

- гепарин и его фракционированные аналоги [УД-А, 3-7];

Начальная доза гепарина составляет 5000 ЕД парентерально или подкожно под контролем АЧТВ

Эноксапирин натрия 20-40 мг/сут подкожно

Надропарин кальция 0,2-0,6 мл подкожно в зависимости от массы тела 1-2 раза/сут

Антиагрегантная терапия [УД-А, 3-7]:

- ацетилсалициловая кислота 75-325 мг 1 раз в сутки перорально;
- клопидогрель 75 мг, 300 мг 1 раз в сутки перорально;
- дипиридамол 50-600 мг/сут перорально

Антиагрегантная терапия назначается на длительный срок (при отсутствии противопоказаний применение препаратов *пожизненное*) кратность, и длительность назначения препаратов в зависимости от массы тела пациента, от лабораторных показателей и др.

Купирование болевого синдрома:

- (НПВС (кеторолак, диклофенак и т.д.), паравертебральные симпатические эпидуральные блокады).
- опиоиды – фентанил, морфин и т.д. в стандартной дозировке при наличии выраженного болевого синдрома некупируемого при помощи НПВС.

Корректоры микроциркуляции и ангиопротекторы [УД-В, 3,5,6,7]:

- алпростадил 20-60 мкг парентерально 1-2 раза в сутки;

назначается при хронической ишемии III-IV ст.

- пентоксифиллин 100-300 мг, парентерально;

Гиполипидемическая терапия:

- статины (симвастатин, аторвастатин, и т.д.), в стандартной дозировке, перорально, длительно) [УД-А, 4,6,7];

Гиполипидемическая терапия назначается на срок от 4-6 месяцев до 1 года в зависимости от уровня холестерина.

Патогенетическая терапия:

- Бета-блокаторы (пропранолол, биспролол, метапролол, и.т. д.) в стандартной дозировке по схеме, под контролем ЧСС и АД. Отменять постепенно. [УД-А, 4,6,7]

14.3. Другие виды лечения:

Гимнастика: при хронической ишемии I-IIА степени тренировочная ходьба (с обязательным достижением ишемической боли в пораженной конечности) со скоростью 3 км/ч

Физиотерапия: (токи Бернара, электрофорез, УВЧ-терапия, радоновые, сероводородные ванны);

Назначается при хронической ишемии I-IIА степени, либо в период реабилитации.

14.4. Хирургическое вмешательство:

Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

Виды операции:

«Открытая» хирургия:

- эндартерэктомия;
- резекция других сосудов с анастомозом;
- восстановление с помощью трансплантата ткани кровеносного сосуда;
- восстановление кровеносного сосуда с помощью синтетического импланта;
- аортально-подвздошно-бедренный анастомоз;
- открытая эмбол/тромбэктомия;
- бедренно-подколенное шунтирование;
- другой периферический шунт или анастомоз;
- эмбол/тромбэктомия при помощи катетера Фогарти;
- фасциотомия;
- некрэктомия;
- ампутация;

Эндоваскулярная хирургия:

- баллонная ангиопластика;
- эндоваскулярное стентирование;
- катетерный тромболизис;
- механическая тромбинтизмэктомия.

Гибридная хирургия:

- сочетание указанных выше методов оперативного лечения.

Показания к операции:

- хроническая ишемия II-III-IV ст. показано оперативное лечение.

Таблица №3. Выбор способа оперативного лечения по TASC 2 (УД А [2]).

Класс поражения	Способ оперативного лечения
А	Эндоваскулярные вмешательства являются операцией выбора
В	Эндоваскулярные вмешательства предпочтительнее, однако возможна реконструктивная операция
С	Реконструктивная операция предпочтительнее, однако возможна эндоваскулярное вмешательство
Д	Реконструктивная операция является операцией выбора

Противопоказания к операции:

- свежий инфаркт миокарда (менее 3 месяцев);
- ОНМК (менее 3 месяцев);
- терминальные стадии сердечной и печеночной недостаточности.

14.5. Профилактические мероприятия:

- скрининг поражений артерий лицам старше 40 лет;
- отказ от курения;

- здоровый образ жизни;
- нормализация индекса массы тела.

14.6. Дальнейшее ведение:

- наблюдение у ангиохирурга 2 раза в год;
- ультразвуковое обследование артерий 1 раз в год;
- контроль липидного спектра крови;
- контроль свертываемости крови;
- консервативная сосудистая терапия ежегодно при наличии показаний.

15. Индикаторы эффективности лечения:

- регресс и/или уменьшение симптомов ишемии нижних конечностей;
- улучшение качества жизни;
- устранение стеноза/окклюзии артерии по инструментальным данным (ангиография, МРА, ангиографии или ультразвуковой доплерографии).

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола:

- 1) Коспанов Нурсултан Айдарханович – кандидат медицинских наук, АО «Научный национальный центр хирургии имени А.Н. Сызганова», заведующий отделом ангиохирургии, главный внештатный ангиохирург МЗСР РК.
- 2) Турсынбаев Серик Еришович – доктор медицинских наук, АО «Казахский медицинский университет непрерывного обучения», профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии.
- 3) Жусупов Сабит Муталыпович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением сосудистой хирургии КГП на ПХВ «Павлодарская городская больница №1», главный внештатный сосудистый хирург Управления Здравоохранения Павлодарской области.
- 4) Азимбаев Галимжан Сайдулаевич – докторант PhD, АО «Научный национальный центр хирургии имени А.Н. Сызганова», ангиохирург отделения рентгенхирургии.
- 5) Юхневич Екатерина Александровна – магистр медицинских наук, докторант PhD, РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», врач клинический фармаколог, ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины.

17. Конфликт интересов: отсутствует.

18. Рецензенты: Конысов Марат Нурышевич – доктор медицинских наук, КГП на ПХВ «Атырауская городская больница», главный врач.

19. Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

- 1) Покровский А.В. Клиническая ангиология. М., Москва, 2004, 2 т.
- 2) TASC II Guidelines. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA; Hiatt; et al. (2007). "InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)". Eur J Vasc Endovasc Surg. 33 (Suppl 1): S1–75. doi:10.1016/j.ejvs.2006.09.024. PMID 17140820.
- 3) Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD006544. DOI: 10.1002/14651858.CD006544.pub2.
- 4) D.C. GEY, E.P. LESHО, J.MANNGOLD Management of Peripheral Arterial Disease// Am Fam Physician. 2004 Feb 1;69(3):525-532.
- 5) Creutzig A, Lehmacher W, Elze M. Meta-analysis of randomised controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and Vasa. 2004 Aug;33(3):137-44.
- 6) Jeffrey I. Weitz, MD, Chair; John Byrne, MD; G. Patrick Clagett, MD; Michael E. Farkouh, MD; John M. Porter, MD; David L. Sackett, MD; D. Eugene Strandness, Jr, MD; Lloyd M. Taylor, MD Diagnosis and Treatment of Chronic Arterial Insufficiency of the Lower Extremities: A Critical Review// Circulation.1996; 94: 3026-3049doi: 10.1161/01.CIR.94.11.3026
- 7) Diagnosis and management of peripheral arterial disease. A national clinical guideline// Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006
- 8) проф. А.М. Шулутко, проф. В.И. Семикова с соавт. - "Облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей", методическое пособие М. Москва, 2010.
- 9) Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, et al. Management of Abdominal Aortic Aneurysms Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2015 Oct 19];41:S1–58. Available from: <http://www.ejves.com/article/S1078588410005605/abstract>