

Оперативное лечение стриктур нижней трети мочеточника после лучевой терапии органов малого таза

Н. В. Поляков, Н. Г. Кешишев, А. А. Качмазов, М. В. Григорьева, Ш. Ш. Гурбанов,
Г. А. Ковченко, С. А. Серебрянный, Б. Я. Алексеев

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России;
Россия, 105425, Москва, ул. 3-я Парковая, 51

Контакты: Григорий Александрович Ковченко gkovchenko@gmail.com

Постлучевые обструктивные изменения дистальных отделов мочеточников наиболее часто возникают после проведения лучевой терапии по поводу рака шейки матки, рака тела матки, рака мочевого пузыря. Патогенез постлучевого поражения стенки мочеточника объясняется разрушающим воздействием радиации на базальные мембраны клеток капилляров, вследствие чего возникают окклюзия, тромбоз и неоваскуляризация, что, в свою очередь, приводит к пролиферации фибробластов и развитию фиброза стромы. Возможные осложнения включают гематурию, инфекцию мочевых путей, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, миграцию стента, инкрустацию стента, кроме того, нередко наличие стента ассоциировано у пациентов с болью и дискомфортом. Цель настоящей работы – улучшение результатов лечения стриктур нижней трети мочеточника, возникших после лучевой терапии, за счет оценки эффективности экстравезикального уретероцистоанастомоза и операции Боари.

Ключевые слова: стриктуры нижней трети мочеточника, постлучевые обструктивные изменения, экстравезикальный уретероцистоанастомоз, операция Боари

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-68-73

Surgical treatment of the stricture of the lower third of ureter after radiation therapy of pelvic organs

N. V. Polyakov, N. G. Keshishev, A. A. Kachmazov, M. V. Grigorieva, Sh. Sh. Gurbanov,
G. A. Kovchenko, S. A. Serebrynni, B. Ya. Alekseev

Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after O. N. Lopatkin – branch of the Federal State Budgetary Institution of the National Medical Research Center of Radiology, Russian Ministry of Health; 51 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

Postradiation obstructive changes of distal parts of the ureter most commonly occur after radiation therapy for cervical cancer, endometrial cancer, bladder cancer. Pathogenesis of postradiation lesions of the ureteral wall are explained by destructive effects of radiation on the basal membranes of the capillary cell, causing an occlusion, thrombosis, and neovascularization, which in turn leads to proliferation of fibroblasts and stromal fibrosis. Possible complications include hematuria, urinary tract infections, vesicoureteral reflux, stent migration, stent encrustation. By the way, presence of the stent is often associated with pain and discomfort in patients. Aim of this work is to improve the results of treatment of strictures of the lower ureter following radiotherapy, by evaluating effectiveness of extravesical ureterocystoanastomosis and Boari procedure.

Key words: stricture of the lower third of the ureter, post radial obstructive changes, extravesical uretero-cysto-anastomosis, Boari procedure

Введение

Постлучевые обструктивные изменения дистальных отделов мочеточников составляют 33,6 % среди всех отдаленных урологических осложнений лучевой терапии органов малого таза [1]. Наиболее часто данная патология возникает после проведения лучевой терапии по поводу рака шейки матки, рака тела матки, рака мочевого пузыря [2]. По механизму развития лучевые стриктуры мочеточника относят к ишемическим. Патогенез постлучевого поражения стенки мочеточника объясняется разрушающим воздействием радиации на базальные мембраны клеток капилляров, вследствие чего возникают окклюзия, тромбоз и неоваскуляризация, что, в свою очередь, приводит к пролиферации фибробластов и развитию фиброза стромы [3]. Период развития поражения мочеточников может

составлять от 6 мес до 20 лет после проведения лучевой терапии на область малого таза, причем с каждым годом риск повышается на 0,15 % [4].

После лучевого воздействия ухудшается кровоснабжение и снижается способность ткани к регенерации, что значительно ограничивает возможные варианты лечения. На сегодняшний день в мире не существует стандартного подхода к ведению пациентов с постлучевой обструкцией мочеточников. При выборе метода лечения в первую очередь следует основываться на данных о протяженности дефекта и общем соматическом статусе пациента.

Длительное стентирование мочеточников, как правило, применяется у соматически ослабленных пациентов, которым противопоказано обширное оперативное вмешательство [5]. Длительность стентирования

определяется индивидуально по показаниям. Замену полимерных стентов необходимо проводить через каждые 3 мес. Металлические стенты реже подвержены инкрустации, в связи с чем сроки замены могут достигать 1 раза в 12 мес, однако у пациентов с постлучевыми стриктурами их эффективность снижается [6, 7]. Положительный эффект (уменьшение дилатации чашечно-лоханочной системы и снижение уровня сывороточного креатинина) на фоне длительного стентирования наблюдается лишь у 45,5 % пациентов с постлучевыми стриктурами мочеточника.

Возможные осложнения включают гематурию, инфекцию мочевых путей, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), миграцию стента, инкрустацию стента, кроме того, нередко наличие стента ассоциировано у пациентов с болью и дискомфортом [5, 8].

Эффективность эндоуретеротомии и баллонной дилатации мочеточников в лечении постлучевых стриктур мочеточника, к сожалению, крайне мала. Это обусловлено нарушением регенерации в облученной ткани мочеточника [9–11, 7].

У соматически неотягощенных пациентов возможно проведение открытых или лапароскопических оперативных вмешательств — уретероцистоанастомоз, psoas-hitch, операция Боари, которые высокоэффективны при лечении постлучевых стриктур мочеточников. Выполнение уретероцистоанастомоза показано пациентам со стриктурами дистального отдела мочеточника небольшой протяженности (до 5 см). Реимплантацию мочеточника предпочтительно выполнять с антирефлюксной защитой [12]. Существует несколько вариантов антирефлюксных методик, включая интравезикальные (операция Коэна), трансвезикальные (операция Политано—Лидбеттера) и экстравезикальные (операция Лич—Грегуара) техники.

Если протяженность дефекта предполагает возможность натяжения анастомоза при реимплантации мочеточника, возможно применение методики psoas-hitch, которая позволяет компенсировать до 5–10 см длины дефекта. Принцип методики psoas-hitch основан на мобилизации мочевого пузыря в пространство Ретциуса с последующей его фиксацией к сухожилию поясничной мышцы [13]. Данная методика противопоказана пациентам с микроцистисом. К возможным осложнениям относятся рецидивные стриктуры мочеточников, а также «псоас-синдром», возникающий при интраоперационном повреждении бедренно-лового нерва [14].

При выраженных дефектах дистальных отделов мочеточника, когда выполнение уретероцистоанастомоза невозможно, альтернативой является операция Боари. Операция Боари позволяет компенсировать дефекты протяженностью до 10–15 см [15]. Техника Боари предполагает формирование тубуляризованного лоскута из передне-боковой стенки мочевого

пузыря с последующим выполнением уретероцистоанастомоза с антирефлюксной защитой. Нередко технику Боари применяют в сочетании с psoas-hitch. Наиболее распространенное возможное осложнение операции Боари — рецидивные стриктуры мочеточника.

При протяженных стриктурах мочеточника, а также при неэффективности предшествующих вмешательств выполняются различные варианты кишечной пластики мочеточника. Наиболее часто для замещения используют лоскут подвздошной кишки [16–23]. Противопоказания к замещению мочеточника кишечным сегментом включают уровень сывороточного креатинина > 2 мг/дл, нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря, воспалительные заболевания кишечника, лучевой энтерит [24]. По мнению ряда авторов, формирование анастомоза может осуществляться без антирефлюксной защиты, а перистальтические волны подвздошного сегмента способны предотвратить обратный заброс мочи [23, 25, 26]. Согласно данным других авторов кишечная пластика мочеточника с антирефлюксным механизмом более предпочтительна [27–29].

Стандартные антирефлюксные техники связаны с повышенным риском возникновения стриктур в области анастомоза. В качестве решения этой проблемы была предложена методика с формированием подвздошно-поясничного тоннеля [22]. При выполнении кишечной пластики дистальная часть верхней трети мочеточника фиксируется между поясничной мышцей и сегментом подвздошной кишки, что позволяет создать антирефлюксную защиту. Было продемонстрировано, что кишечная пластика мочеточника с созданием подвздошно-поясничного тоннеля высокоэффективна в лечении пациентов со стриктурами мочеточника, так как позволяет добиться значительного улучшения функции почек с минимальным риском рецидивирования и возникновения отдаленных осложнений [30].

Таким образом, проблема выбора оптимального метода лечения постлучевых стриктур мочеточников остается актуальной.

Цель настоящей работы — улучшение результатов лечения стриктур нижней трети мочеточника, возникших после лучевой терапии, за счет оценки эффективности экстравезикального уретероцистоанастомоза и операции Боари.

Материалы и методы

С 2007 по 2015 г. на базе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина проведено лечение 192 пациенток (22–49 лет) со стриктурами и облитерациями нижней трети мочеточника. Во всех случаях причиной развития стриктуры или облитерации являлась предшествующая лучевая терапия на область малого таза по поводу онкогинекологических

заболеваний (преимущественно рак шейки матки). В зависимости от вида выполненного оперативного вмешательства исследуемые были разделены на 3 группы.

Первую группу ($n = 49$) составили пациентки с протяженностью дефекта мочеточника менее 4 см, которым был выполнен экстравезикальный уретероцистоанастомоз (операция Барри) (рис. 1).

Вторую ($n = 45$) и 3-ю ($n = 98$) группы составили пациентки с протяженностью дефекта мочеточника 4–15 см, которым была выполнена операция Боари с использованием антирефлюксной техники и без антирефлюксной защиты соответственно (рис. 2).

Операция Боари без антирефлюксной защиты не включает формирование подслизистого тоннеля в лоскуте, мочеточник соединяется с лоскутом конец-в-конец.

Медиана периода наблюдения составила 38,2 (12–96) мес. Оценивали функцию почек (по данным изотопной ренографии), количество эпизодов обострения хронического пиелонефрита в течение года, число рецидивов стриктур или облитераций мочеточников, количество случаев возникновения клинически значимого ПМР.

Следует отметить, что 180 (93,75 %) больных со стриктурами и облитерациями были госпитализированы с ранее установленными по поводу острого обструктивного пиелонефрита нефростомическими дренажами. Остальные 12 (6,25 %) пациенток (со стриктурами) готовились к операции без предварительной нефростомии, так как на момент операции отсутствовали признаки обострения хронического пиелонефрита.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного пакета Statistica 6.0. Для описания данных использованы медиана, 25 и 75 процентиля (25 %:75 %). Для оценки достоверности различий по исследуемым количественным признакам

в зависимых группах (до и после лечения) применяли критерий Уилкоксона. Для оценки достоверности различий по исследуемым качественным признакам использовали критерий хи-квадрат.

Результаты

В 1-й группе ($n = 49$) после экстравезикального уретероцистоанастомоза у 47 (96 %) больных отмечено полное восстановление проходимости мочеточника, тогда как у 2 (4 %) пациенток через 1 мес после удаления внутреннего стента были выявлены рецидивные стриктуры нижней трети мочеточника. В обоих случаях была выполнена операция Боари с положительным эффектом.

Медианы дефицита функции почки до и после операции составили 34 % (22,00:58,50) и 32 % (15,75:39,00) соответственно. Статистически достоверных различий по уровню дефицита секреторной функции почки до и после проведенного лечения в данной группе не отмечено ($p \geq 0,05$).

Большинство пациенток ($n = 40$) отрицали эпизоды обострения хронического пиелонефрита в послеоперационном периоде. Лишь у 7 больных отмечено однократное возникновение атаки пиелонефрита в течение 1 года после оперативного вмешательства.

Случаев возникновения клинически значимого ПМР в данной группе отмечено не было.

Во 2-й группе ($n = 45$) после операции Боари с использованием антирефлюксной техники у 43 (95,5 %) больных отмечено полное восстановление проходимости мочеточника. У 2 (4,5 %) пациенток в течение 2 мес после удаления внутреннего стента были выявлены стриктуры уретеровезикального анастомоза (соединение мочеточника с лоскутом мочевого пузыря), потребовавшие выполнения прямого уретеровезикоанастомоза без антирефлюксной защиты.

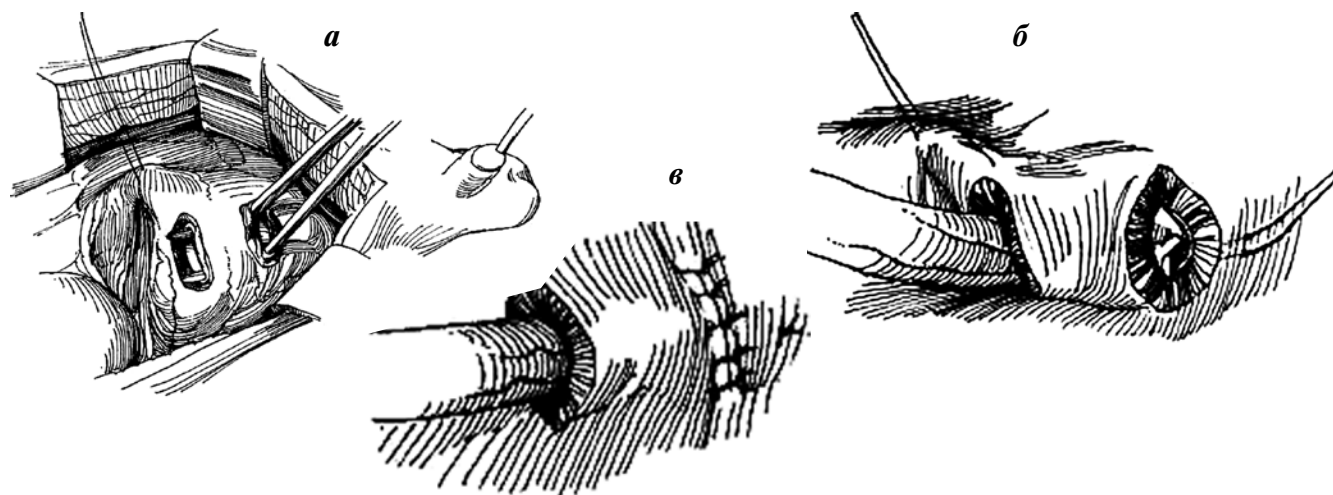


Рис. 1. Операция Барри: а – формирование подслизистого тоннеля; б – проведение мочеточника в подслизистый тоннель; в – соединение дистальной части мочеточника со слизистой оболочкой мочевого пузыря, ушивание мочевого пузыря [31]

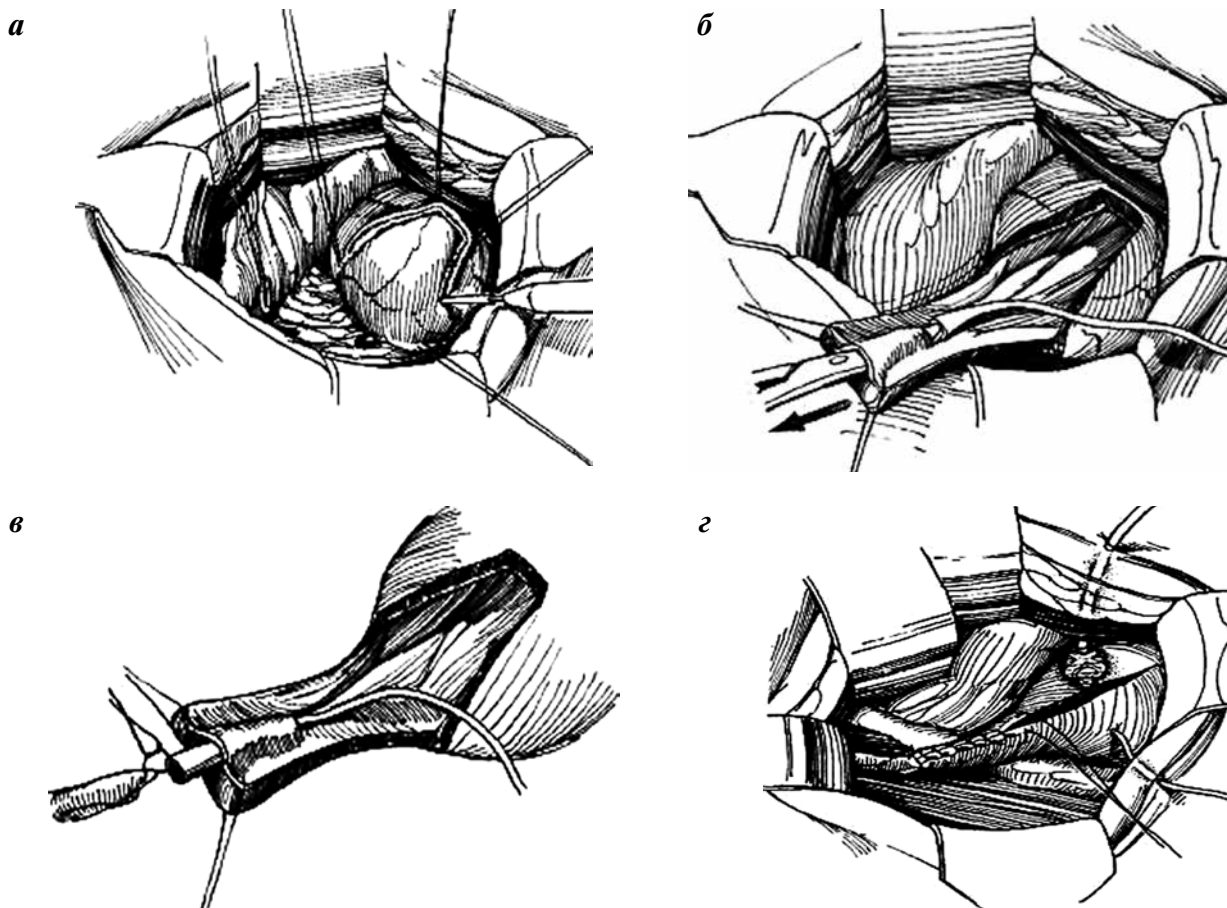


Рис. 2. Операция Боари: а – выкраивание лоскута мочевого пузыря; б – формирование подслизистого тоннеля в лоскуте; в – проведение мочеточника в подслизистый тоннель; г – ушивание лоскута и мочевого пузыря на внутренней стенке [31]

Медианы дефицита функции почек до и после операции составили 44 % (28,00:61,75) и 38 % (16,00:42,00) соответственно. В данной группе также не было отмечено статистически достоверных различий по уровню дефицита секреторной функции почек до и после хирургического лечения ($p \geq 0,05$).

У 40 пациенток в послеоперационном периоде отсутствовали атаки пиелонефрита. Три больные отметили однократные эпизоды обострения хронического пиелонефрита в течение 1 года наблюдения.

В данной группе пациенток не отмечено ни одного случая развития клинически значимого ПМР.

В результате проведенного лечения у всех больных 3-й группы ($n = 98$), которым была выполнена операция Боари без антирефлюксной защиты, отмечено полное восстановление проходимости мочеточника.

Медианы дефицита функции почек до и после оперативного лечения составили 46 % (31,00:65,00) и 45 % (32,00:61,00) соответственно. Существенных различий по уровню дефицита секреторной функции почек до и после проведенного лечения в 3-й группе не отмечено ($p \geq 0,05$).

У 80 пациенток атаки пиелонефрита в послеоперационном периоде отсутствовали. У 15 больных отмечены однократные эпизоды обострения хронического пиелонефрита, и у 3 – 2 атаки в течение 1 года.

У 5 пациенток после проведенного лечения отмечено возникновение клинически значимого ПМР, сопровождающегося частыми обострениями хронического пиелонефрита (1–2 раза в год) и увеличением дефицита функции почек на 10 % от исходного.

Обсуждение

Одной из основных трудностей в лечении пациентов с постлучевыми поражениями мочеточников является риск рецидивирования заболевания, обусловленный трофическими поражениями ткани. При повторном возникновении протяженность стриктур и облитераций, как правило, возрастает, что приводит к увеличению объема повторных оперативных вмешательств, вплоть до кишечной пластики. Разумный выбор метода лечения таких пациентов крайне важен и требует особого внимания.

В настоящем исследовании у большинства пациенток в результате проведенного лечения отмечен

положительный эффект, в том числе в отдаленном послеоперационном периоде: улучшение или стабилизация функции почек, восстановление проходимости мочеточника, избавление от нефростомического дренажа.

Результаты настоящего исследования подтверждают данные, представленные в литературе, свидетельствующие об эффективности экстравезикального уретероцистоанастомоза при лечении стриктур дистальных отделов мочеточника [32–34]. Риск рецидивирования в послеоперационном периоде составил 4 %, что сопоставимо с результатами других авторов [32]. Частота атак пиелонефрита составила 14,28 %. Результаты настоящей работы свидетельствуют о том, что экстравезикальный уретероцистоанастомоз является оптимальным методом лечения стриктур и облитераций мочеточника при протяженности дефекта до 4 см.

Вопрос целесообразности применения антирефлюксной техники при выполнении операции Боари представляется неоднозначным. Одни авторы рекомендуют использовать антирефлюксный механизм для достижения наиболее оптимального эффекта лечения [35], другие же демонстрируют противоположные данные [36]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что выполнение операции Боари без антирефлюксной методики позволяет избежать рецидивирования стриктур мочеточника, однако ассоциировано с риском возникновения ПМР (5,10 %) и высокой частотой эпизодов обострения хронического пиелонефрита (18,36 %). При выполнении операции Боари с антирефлюксным механизмом риск рецидивирования составляет всего 4,44 %, при этом частота атак пиелонефрита снижается до 6,66 %. В результате проведения статистического анализа было выявлено, что различия по частоте возникновения ПМР и атак

пиелонефрита между 2-й и 3-й группами не были значимы. Различия по частоте рецидивирования стриктур в послеоперационном периоде имели низкую статистическую достоверность (см. таблицу).

Осложнения операции Боари с антирефлюксной защитой и без применения антирефлюксной техники

Показатель	2-я группа (n = 45)	3-я группа (n = 98)	p
Число пациенток с рецидивными стриктурами/облитерациями	2 (4,44 %)	0 (0 %)	< 0,05
Число пациенток с пузырно-мочеточниковым рефлюксом	0 (0 %)	5 (5,10 %)	> 0,05
Число пациенток с атаками пиелонефрита	3 (6,66 %)	18 (18,36 %)	> 0,05

Таким образом, применение антирефлюксной техники при выполнении операции Боари у пациенток с постлучевыми стриктурами и облитерациями мочеточников протяженностью 4–15 см не оказывает существенного влияния на результат лечения.

Выводы

Экстравезикальный уретероцистоанастомоз является оптимальным методом лечения стриктур и облитераций мочеточника при протяженности дефекта до 4 см у больных после лучевой терапии.

У больных с постлучевыми стриктурами и облитерациями нижней трети мочеточника от 4 до 15 см целесообразно применение операции Боари. Антирефлюксная техника при выполнении данной операции не оказывает существенного влияния на результат лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кан Я.Д. Урологические осложнения лучевой терапии злокачественных новообразований органов таза. Дис. ... д-ра мед. Наук. М., 1989. [Kan Ya. D. Urologic complications in the radiation therapy of malignant tumors of pelvic organs. Thesis ... of the doctor of medicine. Moscow, 1989. (In Russ.)].
2. Elliott S.P., Bahaa S. Long-term urinary adverse effects of pelvic radiotherapy. *World J Urol* 2011;29(1): 35–41. DOI: 10.1007/s00345-010-0603-x.
3. Tibbs M.K. Wound healing following radiation therapy: a review. *Radiother Oncol* 1997;42:99–106.
4. McIntyre J. F., Eifel P.J., Levenback C. et al. Ureteral stricture as a late complication of radiotherapy for stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1995;75(3): 836–43.
5. Lehmann S. Double-J stents: They're not trouble free. *RN* 2002;1:54.
6. Schwartz B.F. Indwelling Stents for Chronic Urinary Obstruction. *Ren Urol News* 2013. Available at: <http://www.renalandurologynews.com/medicallideshows/indwelling-stents-for-chronic-urinary-obstruction/article/276721/>.
7. Wyre H.W. Radiation induced strictures present treatment challenges. *AUA Daily News*. 2015. Available at: <http://www.auadailynews.org/radiation-induced-strictures-present-treatment-challenges/>.
8. Joshi H.B., Stainthorpe A., MacDonagh R.P. et al. Indwelling ureteral stents: evaluation of symptoms, quality of life and utility. *J Urol* 2003;169(3):1065–9.
9. Wolf J.S. Jr, Elashry O.M., Clayman R.V. Long-term results of endoureterotomy for benign ureteral and ureteroenteric strictures. *J Urol* 1997;158:759.
10. Thomas R. Choosing the ideal candidate for endoscopic en-doureterotomy [abstr]. *J Urol* 1993;149:314A.
11. Gnassin E., Yossepowitch O., Holland R., et al. Holmium laser endoureterotomy

- for benign ureteral stricture: A single-centre experience. *J Urol* 2009;182:2775–9. DOI: 10.1016/j.juro.2009.08.051.
12. Png J.C., Chapple C.R. Principles of ureteric reconstruction. *Curr Opin Urol* 2000;10(3):207–12.
13. Zimmerman I.J., Precourt W.E., Thompson C.C. Direct uretero-cystoneostomy with the short ureter in the cure of ureterovaginal fistula. *J Urol* 1960;83:113–5.
14. Manassero F.F., Mgorovich A., Fiorini G. et al. Clinical Study Ureteral Reimplantation with Psoas Bladder Hitch in Adults: A Contemporary Series with Long-Term Volume. *Sci World J* 2012;2012:379316. DOI: 10.1100/2012/379316.
15. Bishoff J.T., Kavoussi L.R. Atlas of Laparoscopic Urologic Surgery. Front Cover. Elsevier Health Sciences, 2007.
16. Muraishi O., Yashi M., Shioji Y. et al. Ureteral replacement using a tabularized gastric segment. *Urology* 2001;57:1038–43.
17. Ali-el-Dein B., Ghoneim M.A. Bridging long ureteral defects using the Yang-Monti principle. *J Urol* 2003;169:1074–7.
18. Gill I.S., Savage S.J., Senagore A.J., Sung G.T. Laparoscopic ileal ureter. *J Urol* 2000;163:1199–202.
19. Matlaga B.R., Shah O.D., Hart L.J., Assimos D. Ileal ureter substitution: a contemporary series. *Urology* 2003;62:998–1011.
20. Verduyck F.J., Heesakkers J.P., Debruyne F.M. Long-term results of ileum interposition for ureteral obstruction. *Eur Urol* 2002;42:181–7.
21. Bonfig R., Gerharz E.W., Riedmiller H. Ileal ureteric replacement in complex reconstruction of the urinary tract. *BJU Int* 2004;93:575–80.
22. Kato H., Abol-Enein H., Igawa Y. et al. A case of ileal ureter with proximal antireflux system. *Int J Urol* 1999;6:320–3.
23. Boxer R.J., Fritzsche P., Skinner D.G. et al. Replacement of the ureter by small intestine: clinical application and results of the ileal ureter in 89 patients. *J Urol* 1979;121:728–31.
24. Fallon B., Gaynor-Drupnick D.M. Adult ureteral reconstruction. *Urol Board Rev Manual* 2004;12(30):2–11.
25. Nabizadeh I., Reid R.E., Henderson J.L. Simplified nonrefluxing ileovesical anastomosis. Experimental study and clinical application. *Urol* 1981;18:11–4.
26. Olsson C.A. Ileal ureter and renal autotransplantation. *Urol Clin North Am* 1983;10:685–97.
27. Benchekroun A., Faik M., Assem F. et al. Ureteral replacement with ileal graft with anti-reflux valve. *Prog Urol* 1992;2(2):311–6.
28. Esmat M., Abdelaal A., Mostafa D. Application of Yang-Monti principle in ileal ureter substitution: is it a beneficial modification? *Int Braz J Urol* 2012;38(6):779–85.
29. Fritzsche P., Skinner D.G., Craven J.D. et al. Long-term radiographic changes of the kidney following the ileal ureter operation. *J Urol* 1975;14:843–7.
30. Xu Y.M., Feng C., Kato H. et al. Long-term Outcome of Ileal Ureteric Replacement With an Iliopsoas Muscle Tunnel Antirefluxing Technique for the Treatment of Long-segment Ureteric Strictures. *Urol* 2016;88:201–6. DOI: 10.1016/j.urology.2015.11.005.
31. Хинман Ф. Оперативная урология: атлас. Под ред. Ю.Г. Аляева, В.А. Григоряна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Hinman F. Operative urology: atlas. Ed. by: Yu.G. Alyaev, V.A. Grigoryan. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. (In Russ.)].
32. Gözen A.S., Cresswell J., Canda A.E. et al. Laparoscopic ureteral reimplantation: prospective evaluation of medium-term results and current developments. *Urol* 2010;28(2):221–6. DOI: 10.1007/s00345-009-0443-8.
33. Komjakov B.K., Guliev B.G. Laparoscopic uretero-cystoanastomosis in treatment of pelvic ureteral strictures. *Urologiia* 2015;(3):64–70.
34. Permpongkosol S., Bella A.J., Tantarawongsa U. et al. Laparoscopic extravesical ureteral reimplantation for iatrogenic distal ureteral stricture. *J Med Assoc Thai* 2009;92(10):1380–6.
35. Rassweiler J.J., Gozen A.S., Erdogru T. et al. Ureteral reimplantation for management of ureteral strictures: a retrospective comparison of laparoscopic and open techniques. *Eur Urol* 2007;51:512–22.
36. Nerli R.B., Reddy M.R., Ravish I.R. et al. Laparoscopic bladder(Boari) flap ureteroneocystostomy. *J Multidiscip Healthc* 2008;1:15–6.