

УДК 616.12-005.4:616.132.2-089.86]-089.168

РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОМОМЕНТНОЙ КОРРЕКЦИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

*В.А. Чрагян**, *В.Б. Арутюнян*

Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии им. С.Г. Суханова, г. Пермь, Россия

RESULTS OF SINGLE-STAGE CORRECTION OF ISCHEMIC MITRAL INSUFFICIENCY AND CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING IN PATIENTS WITH COMPLICATED IHD FORMS

*V.A. Cbragyan**, *V.B. Arutyunyan*

Federal Centre of Cardiovascular Surgery named after S.G. Sukhanov, Perm, Russian Federation

Цель. Оценить влияние пластики митрального клапана на динамику митральной регургитации, риск периоперационной летальности и отдаленную выживаемость у пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 35 % при умеренной степени митральной регургитации.

Материалы и методы. Представлен анализ ишемической митральной недостаточности при изолированном коронарном шунтировании и пластики митрального клапана в сочетании с коронарным шунтированием. В период с 2008 по 2011 г. в исследовании участвовали 76 пациентов, рандомизированных в одну из двух групп: 1-я группа – коронарное шунтирование в сочетании с пластикой митрального клапана (38 пациентов), 2-я группа – изолированное коронарное шунтирование (38 пациентов). Пациенты проходили контрольное обследование до операции, при выписке и в отдаленном периоде.

Результаты. Анализ отдаленной выживаемости пациентов показал эффективность пластики митрального клапана по сравнению с изолированным коронарным шунтированием. Определены предикторы возврата и прогрессирования митральной недостаточности. Оценка предикторов летальности в отдаленном периоде продемонстрировала значимое влияние класса сердечной недостаточности, легочной гипертензии и прогрессирования митральной недостаточности.

Ключевые слова. Митральная недостаточность, пластика митрального клапана, ишемическая кардиомиопатия.

Aim. The influence of mitral valve plasty on the dynamics of mitral regurgitation, risk of perioperative lethality and long-term survival rate was assessed in patients with the left ventricular ejection fraction less than 35 % in case of moderate mitral regurgitation.

Materials and methods. Analysis of ischemic mitral insufficiency in case of isolated coronary bypass grafting and mitral valve plasty associated with coronary artery bypass grafting is presented in the paper. During the period from 2008 to 2011 seventy six patients, who were randomized into one of two groups,

© Чрагян В.А., Арутюнян В.Б., 2017

тел. +7 (342) 239 87 36

e-mail: doc-vahe@mail.ru

[Чрагян В.А. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, заведующий отделением; Арутюнян В.Б. – кандидат медицинских наук, заведующий отделением].

participated in the study: group 1 – coronary artery bypass grafting associated with mitral valve plasty (38 patients), group 2 – isolated coronary bypass surgery (38 patients). These patients underwent control examination before the operation, when discharged from the hospital and in the follow-up period.

Results. Analysis of patients' long-term survival rate indicated the efficiency of mitral valve plasty compared with isolated coronary bypass grafting. Predictors of relapse and mitral insufficiency progression were determined. Lethality predictors, estimated in the follow-up period, demonstrated a significant influence of heart failure class, pulmonary hypertension class and mitral valve progression.

Key words. Mitral insufficiency, mitral valve plasty, ischemic cardiopathy.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая митральная недостаточность (ИМН) – частое осложнение ишемической кардиомиопатии [13]. Она возникает в результате изменения геометрии левого желудочка (ЛЖ) при смещении структурно нормального митрального клапана (МК) к верхушке и дилатации фиброзного кольца (ФК) клапана (I и IIIв типы дисфункции МК по Карпантье) [7, 12]. При естественном течении ИМН является независимым предиктором летальности. Чем тяжелее митральная недостаточность, тем хуже прогноз у этой категории больных [8, 9]. ИМН может меняться в зависимости от пред- и постнагрузки, восстановления сократительной функции поврежденного миокарда после реваскуляризации [2, 9]. Взгляды исследователей на устранение умеренной ИМН разнятся. Одни считают, что умеренная ИМН не влияет на функциональное состояние больных и не отражается на выживаемости в отдаленном периоде, поэтому у таких пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) достаточно выполнить только коронарное шунтирование (КШ) [1, 3, 4, 6]. Другая группа хирургов выступает за более агрессивную технику, полагая, что КШ само по себе не устраняет ИМН, а наличие митральной регургитации (МР) ухудшает прогноз выживаемости после операции [5, 10, 11]. Для оценки двух точек зрения мы провели одноцентро-

вое проспективное рандомизированное исследование пациентов с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). В работе определяли влияние коррекции ИМН на динамику МР, риск возникновения периоперационной летальности и отдаленную выживаемость больных с низкой ФВ ЛЖ (менее 35%) при умеренной степени ишемической митральной недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2008 по 2011 г. в исследование было включено 76 пациентов, которые с помощью конвертов были разделены на 2 группы в зависимости от выполненного вмешательства: 1-я группа – КШ в сочетании с пластикой митрального клапана (38 пациентов), 2-я группа – изолированное КШ (38 пациентов). Пациенты проходили контрольное обследование до операции, при выписке и в отдаленном периоде. Критерии включения: возраст старше 18 лет, ИБС с измененными коронарными артериями (КА), требующими хирургической реваскуляризации, ФВ ЛЖ менее 35 %, наличие умеренной ИМН. Критерии исключения: истинная аневризма ЛЖ, острый инфаркт миокарда, кардиогенный шок за 72 ч до рандомизации, порок аортального клапана с необходимой коррекцией, органическое поражение МК, патология других органов в терминальной стадии (табл. 1).

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, вошедших в исследование

Кумулятивная доля выживших	КШ + пластина МК	КШ ($n = 38$)	p
Возраст (лет), n	$57,3 \pm 9,7$	$57,5 \pm 7,4$	0,92
Пол (мужчины), n (%)	30 (78,9)	34 (89,5)	0,23
ФВ ЛЖ, %	$28,5 \pm 5,6$	$29,1 \pm 5,5$	0,61
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	36 (94,7)	36 (94,7)	0,59
Фибрилляция предсердий, n (%)	7 (18,4)	6 (15,7)	0,56
Функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA (III–IV), n (%)	33 (86,8)	33 (86,8)	0,96
Кол-во пораженных КА, n	$2,5 \pm 0,74$	$2,7 \pm 0,71$	0,21
Сахарный диабет, n (%)	7 (18,4)	8 (21)	0,73
Атеросклероз периферических сосудов, n (%)	14 (36,6)	10 (26,3)	0,24
КДИ ЛЖ, мл $\pm SD$	$104 \pm 29,9$	$108 \pm 17,1$	0,42
КСИ ЛЖ, мл $\pm SD$	$70 \pm 27,4$	$75 \pm 16,3$	0,29
Давление в ЛА, $torr \pm SD$	$45 \pm 11,08$	$43 \pm 12,5$	0,47
ЕРО, mm^2	$3,0 \pm 0,05$	$2,9 \pm 0,5$	0,37

Примечание: КДИ ЛЖ – конечный диагностический индекс левого желудочка; КСИ ЛЖ – конечный систолический индекс левого желудочка; ЛА – легочная артерия; ЕРО – эффективная площадь регургитации.

По первичным конечным точкам оценивали влияние пластики митрального клапана в сочетании с коронарным шунтированием на клинический статус пациентов и послеоперационные изменения геометрии и функции ЛЖ и МК. По вторичным конечным точкам – динамику митральной недостаточности в группах сравнения и выживаемость пациентов в отдаленном периоде.

По данным коронарографии, в обеих группах преобладали пациенты с трехсосудистым поражением коронарного русла. Для определения степени МН, объема МР, диаметра кольца МК и состояния подклапаных структур проводилась эхокардиография (ЭхоКГ).

Все хирургические процедуры выполнялись посредством срединной стернотомии в условиях нормотермического искусственного кровообращения (ИК) с антеградной кардиоopleгией. Всем пациентам проводилась полная коронарная реваскуляризация с использованием левой внутренней грудной артерии и большой подкожной вены. Коррекция

МН осуществлялась пластикой МК жестким опорным кольцом.

Диаметр имплантируемого кольца определялся в соответствии с площадью передней створки митрального клапана.

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи программы Statistica 6.0. Все количественные величины представляли как среднее стандартное отклонение. Величину уровня значимости принимали равной или меньше 0,05. Для оценки рисков прогрессирования степени митральной недостаточности и выживаемости в отдаленном периоде у пациентов после операции использовали регрессию Кокса и log-rank-тест.

С помощью логистической регрессии оценивали независимое влияние переменных, продемонстрировавших достоверные различия между группами, на прогрессирование и возврат митральной недостаточности. Степень влияния фактора выражалась в виде отношения шансов (ОШ) с указанием 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Достоверность различий определялась как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая летальность тридцатидневного периода составила 7,8 %. Двое пациентов (5,2 %) с КШ и четверо (10,5 %) с КШ + пластикой МК умерли. Причиной летальности у троих пациентов стала сердечная недостаточность, у двоих – полиорганная и прогрессирующая дыхательная недостаточность, один пациент скончался от инсульта. Статистически значимой разницы между группами не отмечено ($p = 0,3$).

Выживаемость в отдаленном периоде (6 лет) оценена у всех оставшихся пациентов. Кумулятивный показатель выживаемости представлен на рисунке. Выявлена достоверная разница в выживаемости между группа-

ми (КШ и КШ + пластика МК) в шестилетний период наблюдения: разница составила 53 и 74 % соответственно ($p = 0,05$). При этом до двух лет наблюдения не отмечено статистически значимой разницы в выживаемости между группами: через 1 и 2 два года выживаемость составила 89,4 и 82 % при пластике МК, 84,2 и 81 % – при изолированном КШ. Спустя три года отмечается статистически значимая разница между группами. В группе КШ причиной летальности на поздних сроках явилась застойная сердечная недостаточность у 8 больных, инсульт – у 4, внезапная смерть – у 4. В группе КШ + пластика МК летальность обусловлена сердечной недостаточностью у 5 пациентов, внезапной смертью у одного (см. рисунок).

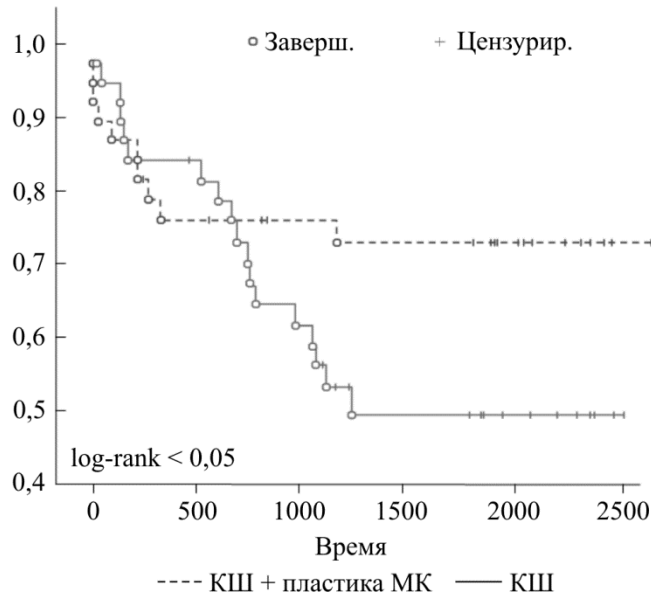


Рис. Кумулятивный показатель выживаемости пациентов в течение 6 лет

Для оценки факторов летальности в отдаленном периоде мы использовали регрессию пропорциональных рисков Кокса. В результате многофакторного анализа отношения рисков выявлены статистически значимые критерии летальности в отдаленном периоде. Значимыми факторами явились низкая ФВ ЛЖ (менее 25 %),

легочная гипертензия, трикуспидальная недостаточность, IV функциональный класс сердечной недостаточности. Отдаленная выживаемость пациентов с ИБС, ишемической кардиомиопатией и умеренной митральной недостаточностью напрямую зависела от исходной тяжести систолической дисфункции ЛЖ.

Анализ ЭхоКГ проводился у всех выживших пациентов через 12, 24 и 36 мес. после операции. Зафиксировано снижение митральной недостаточности у всех выживших пациентов в группе КШ + пластика МК и у 8 (25 %) пациентов в группе КШ. Однако в динамике отмечен обратный эффект – возврат и прогрессирование МН соответственно ремоделированию ЛЖ у выживших пациентов.

Через 12 мес. в группе КШ + пластика МК зафиксировано более значимое изменение показателей ремоделирования ЛЖ по КДИ, КСИ и ФВ ЛЖ, чем в группе КШ, по сравнению с исходными данными. При анализе КДИ и КСИ ЛЖ улучшения отмечены в группе КШ + пластика МК (табл. 2). Таким образом, мы выявили достоверное преимущество в динамике ишемической митральной регургитации после пластики митрального клапана в сочетании с коронарной реваскуляризацией по сравнению с изолированным коронарным шунтированием.

В отдаленном периоде выявлена тенденция к прогрессированию степени ишемической митральной недостаточности как у лиц с пластикой митрального клапана, так

и у пациентов с изолированной реваскуляризацией миокарда (табл. 3).

Таблица 2

Регрессия рисков Кокса у пациентов с ИБС и ИМН при выраженной систолической дисфункции ЛЖ

Показатель	ОР	ДИ		p
		-95%	+95%	
Пол	0,93	-0,16	2,02	0,14
Возраст	0,9	-5,51	1,99	0,06
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности				
IV	0,14	-2,85	3,13	0,0004
III	0,99	0,0009	1,98	0,09
КДИ ЛЖ	1,05	-0,141	2,244	0,55
КСИ ЛЖ	1,14	0,51	1,77	0,54
ФВ ЛЖ < 25 %	0,83	-0,24	1,91	0,0001
Сахарный диабет	0,76	-0,02	1,54	0,03
Хроническая почечная недостаточность	1,03	0,34	1,72	0,85
Время пережатия аорты	1,0009	-0,0002	2,002	0,17
Время ИК	0,96	-0,07	2,0007	0,03
Легочная гипертензия	0,99	-0,0008	1,99	0,0006
Трикуспидальная недостаточность	0,99	-0,001	1,99	0,0004

Таблица 3

Сравнительная клиничко-функциональная оценка больных обеих групп до и после операции

Показатель	КШ + пластика МК (n = 38)			КШ (n = 38)		
	до операции	1 год	3 года	до операции	1 год	3 года
КДИ ЛЖ, мл ± SD	104 ± 29	91 ± 16 [*]	104 ± 29	108 ± 16	105 ± 17	109 ± 16
КСИ ЛЖ, мл ± SD	70 ± 27	56 ± 17 [*]	71 ± 26	74 ± 16	71 ± 18	78 ± 15
ФВ ЛЖ, % ± SD	28 ± 5	36 ± 4 [*]	28 ± 5,2 [†]	29 ± 5	30 ± 6	24 ± 4 [*]
Систолическое давление в ЛА, torr ± SD	45 ± 11	30 ± 5 [†]	43 ± 7	43 ± 12	38 ± 12	45 ± 9
Функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, n (%)						
III	25 (65)	8 (27)	19 (65) [†]	22 (57)	12 (40)	11 (40)
IV	9 (23)	0 [*]	10 (34) [†]	11 (28)	5 (17)	16 (59) [*]
ERO, см ² ± SD	0,3 ± 0,05	0,1 ± 0,09 [*]	0,3 ± 0,12	0,29 ± 0,02	0,31 ± 0,03	0,4 ± 0,05
Степень МН, n (%)						
III	0	0	6 (21) [*]	0	5 (15)	9 (41)
II	38 (100)	0 [*]	7 (25) [*]	38 (100)	19 (59)	13 (59) [†]

Примечание: * – p < 0,05 внутри групп по сравнению с исходными данными; † – p < 0,05 между группами соответствующего периода наблюдения.

Для выявления причин возврата и прогрессирования МН при ишемической кардиомиопатии в послеоперационном периоде проанализированы исходные ЭхоКГ-данные анатомии митрального клапана. Выявлено, что длина коаптации створок МК, диаметр ФК МК и межпапиллярная дистанция оказались статистически значимыми предикторами прогрессирования МН. Так, у пациентов с глубиной коаптации створок МК до 7 мм, МПД до 30 мм, диаметром ФК МК до 33 мм прогрессирование митральной недостаточности в отдаленном периоде не отмечалось. Однако при показателе глубины коаптации створок МК от 7 мм и более, МПД от 30 мм и более, диаметра ФК МК более 33 мм степень митральной недостаточности в отдаленном периоде прогрессировала.

Регрессионный анализ показал, что прогрессирование МН при ишемической кардиомиопатии имеет достоверную связь с глобальным постинфарктным ремоделированием сердца. При этом индекс объемных показателей ЛЖ, общая ФВ ЛЖ и рестриктивный тип диастолической дисфункции имеют значимую предикторную роль. Таким образом, геометрия и функция МК зависят в большей степени от геометрии и функции базальной части ЛЖ (базального ремоделирования) (табл. 4).

Таблица 4

Влияние факторов на прогрессирование ишемической митральной недостаточности

Параметр	ОШ	95% ДИ	p
КДИ ЛЖ	2,3	1,3–3,9	0,002
КСИ ЛЖ	2,6	1,6–4,4	0,001
ФВ ЛЖ	3,0	1,6–5,6	0,001
ФК МК (< 33 мм)	3,3	1,7–6,4	0,001
Межпапиллярная дистанция (< 30 мм)	3,1	1,2–7,9	0,02
Глубина коаптации МК (< 7 мм)	2,4	1,0–6,1	0,05
Рестриктивный тип диастолической дисфункции ЛЖ	1,3	1,0–1,7	0,04

Некорригированная митральная недостаточность при ишемической кардиомиопатии отрицательно влияет на выживаемость пациентов. Пластика митрального клапана позволяет улучшить результаты выживаемости в отдаленном периоде. Однако возврат и прогрессирование митральной недостаточности у этих пациентов могут сохраняться даже после аннулопластики клапана. Проблема неэффективной клапаносохраняющей коррекции митральной недостаточности при ишемической кардиомиопатии в отдаленном периоде заключается в изменении геометрии левого желудочка за счет ремоделирования полости с увеличением сферичности. Влияние ремоделирования ЛЖ на геометрию митрального клапана более значительно при увеличении индексов КДО и КСО ЛЖ, что приводит к более выраженным изменениям геометрии клапана. В нашем исследовании мы получили подтверждение этой закономерной зависимости возврата и прогрессирования МН от ремоделирования полости ЛЖ. Отмечена тесная взаимосвязь степени МН с межпапиллярной дистанцией и глубиной коаптации, что объясняется рестрикцией створок при ремоделировании полости ЛЖ. Влияние ИМН на отдаленные результаты у пациентов с ишемической кардиомиопатией после изолированного АКШ, по данным исследования, отрицательное. Мы отметили эффективность коронарного шунтирования и пластики митрального клапана, что демонстрируется улучшением ФК СН и функции ЛЖ, КДИ и КСИ ЛЖ. В данном рандомизированном исследовании мы стремились оценить влияние пластики митрального клапана на летальность в послеоперационном периоде по сравнению с изолированным коронарным шунтированием. Отмечено прогрессирование и ухудшение функционального статуса и митральной регургитации в отдален-

ном периоде преимущественно в группе лиц с изолированным КШ. Обнаружены значимые предикторы летальности в отдаленном периоде: класс сердечной недостаточности, наличие митральной регургитации и высокое давление в легочной артерии. Сочетание КШ и пластики МК оказалось эффективным в отношении динамики систолического давления в легочной артерии, которое было более выраженным при высоком классе СН. Таким образом, у пациентов с ишемической кардиомиопатией и умеренной митральной недостаточностью коррекция митральной недостаточности приводит к улучшению результатов операции. При выраженных изменениях геометрии митрального клапана, вероятно, предпочтительной является процедура протезирования клапана, предотвращающая возврат и прогрессирование митральной недостаточности.

Выводы

Проанализировав причины прогрессирования митральной недостаточности, динамику функции левого желудочка и митрального клапана, мы пришли к выводам, позволяющим оптимизировать хирургическое лечение пациентов с ишемической кардиомиопатией, осложненной умеренной митральной недостаточностью.

Безопасным и достаточно точным методом диагностики митральной недостаточности при ишемической кардиомиопатии является эхокардиография, позволяющая оценить сократимость всех сегментов ЛЖ, геометрию левого желудочка и функцию митрального клапана.

1. Нарушение диастолической функции ЛЖ – один из факторов развития и прогрессирования митральной регургитации у пациентов с ИБС, осложненной сердечной не-

достаточностью. Поэтому в комплексе диагностических мероприятий у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и МН необходимо также оценивать и диастолическую функцию ЛЖ.

2. Митральная регургитация наиболее часто встречается среди пациентов с ишемической кардиомиопатией. Эхокардиографические признаки ИМН таковы: неизменная структура створок МК, расширение ФК, рестриктивное положение створок относительно фиброзного кольца, что проявляется в виде изменения глубины коаптации створок, а также удлинения дистанции натяжения митрального клапана за счет дистопии папиллярных мышц.

3. При определении показаний для реконструкции МК необходимо проводить не только оценку степени регургитации, но и комплексную оценку геометрии митрального клапана: размер ФК, дистопию папиллярных мышц, степень рестрикции створок. Учитывая умеренную степень митральной недостаточности, коррекция может быть эффективной при площади натяжения створок до 1,4 см², диаметре ФК до 37 мм, дистопии папиллярных мышц менее 35 мм и патологической рестрикции с глубиной коаптации до 10 мм.

Библиографический список

1. Чернявский А.М., Рузमतов Т.М., Эфендиев В.У. Влияние коронарного шунтирования и реконструкции левого желудочка на умеренную митральную недостаточность при хирургическом лечении ишемической болезни сердца с низкой фракцией выброса. Патология кровообращения и кардиохирургия 2013; 4: 14–17.

2. Adler D.S., Goldman L., O'Neil A., Cook E.F., Mudge G.H. Jr., Shemin R.J. Longterm survival

of more than 2,000 patients after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1986; 58: 195–202.

3. *Aklog L., Filsoufi F., Flores K.Q., Chen R.H., Cohn L.H., Nathan N.S.* Does coronary artery bypass grafting alone correct moderate ischemic mitral regurgitation? *Circulation* 2001; 104: 168–175.

4. *Arcidi J.M. Jr., Hebel R.F., Craver J.M., Jones E.L., Hatcher C.R. Jr., Guyton R.A.* Treatment of moderate mitral regurgitation and coronary disease by coronary bypass alone. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 951–959.

5. *Braun J., van de Veire N.R., Klautz R.J., Versteegh M.L., Holman E.R., Westenberg J.J.* Restrictive mitral annuloplasty cures ischemic mitral regurgitation and heart failure. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 430–437.

6. *Duarte I.G., Shen Y., MacDonald M.J., Jones E.L., Craver J.M., Guyton R.A.* Treatment of moderate mitral regurgitation and coronary disease by coronary bypass alone: late results. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 426–430.

7. *Enriquez Sarano M., Seward J.B., Bailey K.R., Tajik A.T.* Effective regurgitant orifice area: a noninvasive Doppler development of an old hemodynamic concept. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 443–451.

8. *Grigioni F., Enriquez-Sarano M., Zehr K.J., Bailey K.R., Tajik A.T.* Ischemic mitral

regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001; 103: 1759–1764.

9. *Hickey M.S., Smith L.R., Muhlbaier L.H., Harrell F.E. Jr., Reves J.G., Hinohara T.* Current prognosis of ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 1988; 78: 151–159.

10. *Kang D.H., Kim M.J., Kang S.J., Song J.M., Song H., Hong M.K.* Mitral valve repair versus revascularization alone in the treatment of ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2006; 114 (1): 1499–1503.

11. *Lancellotti P., Gerard P., Pierad P.* Long term outcome of patients with heart failure and dynamic mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2005; 26: 1528–1532.

12. *Otsuji K., Hanschumacher M.D., Schwammenthal E., Jiang L., Song J-K., Guerrero J.L., Vlahakes G.J., Levine R.A.* Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation: direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry. *Circulation* 1997; 96: 1999–2008.

13. *Trichon B.H.* Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *The American journal of cardiology* 2003; 91 (5): 538–543.

Материал поступил в редакцию 17.04.2017