

ЦИТОФЛАВИН КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ЗАЩИТЫ МИОКАРДА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

З. З. Надирадзе, Ю. А. Бахарева, И. А. Каретников

Отделение анестезиологии-реанимации, ГУЗ Областная клиническая больница, Иркутск

Cytoflavin as an Additional Method for Myocardial Salvage During Operations Under Extracorporeal Circulation

Z. Z. Naziradze, Yu. A. Bakhareva, I. A. Karetnikov

Intensive Care Unit, Regional Hospital, Irkutsk

Представлены результаты применения комплексного антигипоксанта цитофлавина при операциях с искусственным кровообращением. Обследовано 29 пациентов, оперированных по поводу ревматического порока митрального клапана. Исследования показали, что применение цитофлавина положительно влияет на восстановление производительно-сти сердечно-сосудистой системы и улучшает тканевой транспорт кислорода в постперфузионном периоде.

The paper presents the results of use of the combined antihypoxant Cytoflavin during operations under extracorporeal circulation. Twenty-nine patients operated on for rheumatic mitral valvular disease were examined. The examinations have shown that the use of Cytoflavin positively affects the restoration of cardiovascular performance and improved tissue oxygen transport in the postperfusion period.

Развитие кардиоанестезиологии всегда шло параллельно с совершенствованием хирургии сердца. Были успешно разработаны и внедрены в практику прогрессивные анестезиологические методики, технология искусственного кровообращения и, что наиболее важно, методы защиты миокарда. Но, несмотря на эволюцию технологического обеспечения операций на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения, проблема эффективной интраоперационной защиты миокарда остается актуальной.

Один из наиболее существенных механизмов миокардиальных повреждений, связанных с нарушением энергетики клетки при снижении парциального давления кислорода — это активация процессов перекисного окисления липидов. В полном объеме энергозатратные и энергопродуцирующие процессы в клетке могут происходить только в условиях адекватного кислородного баланса организма [1]. Ключевым является вопрос о достаточности кислорода в ткани миокарда при ишемии, так как перфузионная кардиоплегия, независимо от способа проведения и состава раствора, полностью не устраняет негативных последствий гипоксии и ишемии миокарда. При реперфузии молекулярный кислород вновь входит в ишемизированный миокард, что приводит к образованию свободных радикалов. Существенным фактором, препятствующим адекватному увеличению сердечного выброса, становится нарушение транспорта кислорода [2]. Исследования показали возможность развития систо-

лической дисфункции миокарда после кардиоплегии в период реперфузии, которая связана с угнетением кислородозависимых метаболических процессов в результате повреждающего действия гипоксии — реоксигенации [3].

Предложено большое количество препаратов и методов для предотвращения повреждающего действия на организм гипоксии и окислительного стресса, в том числе и экстракорпоральных. Для увеличения антиоксидантной активности плазмы предложено использовать лазерное облучение [4, 5], лейкоцитарные фильтры после искусственного кровообращения [6], а так же препараты, относящиеся к антиоксидантам и антигипоксантам [7, 8].

В организме в процессе взаимодействия биологических объектов из группы радикалов вырабатываются вещества, так называемые стабильные радикалы, обладающие антиоксидантным действием. Они тормозят развитие деструктивных процессов и замедляют гибель клеток [9].

Существуют ферментные и неферментные антиоксиданты. К неферментным антиоксидантам относятся такие препараты, как аскорбиновая кислота, церулоплазмин, витамин Е, каротин, убихинон, эмоксипин и др. К ферментным антиоксидантам относятся: супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и каталаза. Антиоксиданты широко применяются в клинической практике для лечения больных в критических состояниях, но обладают недостаточно выраженной фармакокинетикой [10].

Характеристика исследуемых пациентов

Показатель	Группа I (n=14)	Группа II (n=15)	p
Возраст, год	46±7,4	44±7,9	>0,05
Рост, см	166±10,2	163±9,8	>0,05
Вес, кг	68±10,8	62±11,1	>0,05
Зажим на аорте, мин	50±9,7	43±10,3	>0,05
Время ИК, мин	73±6,4	80±5,7	>0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2, 4: p — межгрупповые различия.

В настоящее время фармацевтической компанией «Полисан» (Россия, г. Санкт-Петербург) предложен препарат «Цитофлавин»®, представляющий собой сбалансированный комплекс из двух метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и двух коферментов-витаминов — рибофлавина-мононуклеотида (витамин В₂) и никотинамида (витамин РР). Данный препарат успешно применяется для лечения тяжелых форм интоксикации, токсических и гипоксических энцефалопатий [11]. Эффективность применения препарата оценивается в первую очередь клинически, а так же по показателям газообмена и свободнорадикальных процессов. В последнее время появились данные об успешном применении препарата при кардиохирургических операциях. В частности, цитофлавин использовался при операциях коронарного шунтирования на бьющемся сердце. В данных наблюдениях препарат применяли с целью профилактики нежелательных изменений гемодинамики и возникновения дисритмий при пережатии коронарной артерии в момент наложения анастомоза с аутовеной или внутренней грудной артерией [12]. Принимая во внимание тот факт, что цитофлавин обладает механизмом биохимической коррекции тканевого транспорта кислорода и последствий гипоксических нарушений, мы сделали предположение о перспективности его использования при операциях в условиях искусственного кровообращения с целью профилактики ишемического и реперфузионного повреждения миокарда.

Целью работы явилось изучение взаимосвязи между изменением транспорта кислорода и восстановлением производительности сердечно-сосудистой системы при использовании цитофлавина во время операций с искусственным кровообращением.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное контролируемое исследование, в которое были включены 29 пациентов, оперированных по поводу ревматического порока митрального клапана. Рандомизация проводилась путем случайного включения. Все пациенты, в зависимости от применяемой методики защиты миокарда, были разделены на две группы. Во II — основную группу, вошли 15 пациентов, а в I группу — клинического сравнения — 14. Локальную противоишемическую защиту миокарда проводили в обеих группах с помощью антеградной фармакохолодовой кардиopleгии, с ретроградной кровяной нормотермической реперфузией (hot shot) через коронарный синус. Пациентам основной группы помимо кардиopleгии вводили цитофлавин в кардиотомный резервуар аппарата искусствен-

ного кровообращения. Инфузию цитофлавина начинали за 10–15 минут до снятия зажима с аорты, одновременно с началом тепловой нормотермической реперфузии миокарда. Скорость введения — 20 мл в минуту приготовленного раствора (10 мл препарата, разведенного в 200 мл 5% раствора глюкозы).

Группы достоверно не отличались по полу, возрасту, весу, росту, степени анестезиологического риска, времени окклюзии аорты и искусственного кровообращения (табл. 1).

Всем больным накануне операции проводили принятую в клинике премедикацию. Пациентов оперировали в условиях многокомпонентной анестезии с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких. Поддержание анестезии осуществляли постоянным введением фентанила (до 10 мкг/кг/час) и тиопентал-натрия (4–5 мкг/кг/час) в сочетании с ингаляцией галотана (0,5–1,5 об%). Миоплегию поддерживали болюсным введением ардуана.

Искусственное кровообращение (ИК) проводили по принятой в кардиохирургическом отделении методике: использовали аппарат «Stockert» (Германия) с системами контроля давления, температуры, гематокрита, сатурации, наличия воздуха в магистралах и уровня перфузата в резервуарах. Применяли одноразовые перфузионные наборы, оснащенные мембранными оксигенаторами (DIDECO, Италия). ИК у пациентов обеих групп проводили в субнормотермическом режиме (31–32°C).

Во время операции проводили динамическую регистрацию: электрокардиограммы, частоты сердечных сокращений, пульсоксиметрии, инвазивного артериального давления — систолического, диастолического, среднего в лучевой артерии, центрального венозного давления. Кроме того, оценивали критерии эффективности применяемой методики. С этой целью определяли: показатели гемодинамики, кислородного баланса организма и лактат сыворотки. Для расчета показателей внутрисердечной гемодинамики в легочную артерию устанавливался плавающий термодилуционный катетер — Swan-Ganz (B. Braun, Германия). Термодилуционным катетером, подключенным к монитору V24/26 (Philips, Германия), определяли следующие показатели: минутный объем кровообращения (МОК), работу и ударную работу левого желудочка (РЛЖ, УРЛЖ), сердечный индекс (СИ), индексы ударной работы левого и правого желудочков (ИУРЛЖ, ИУРПЖ). Для расчета транспорта кислорода использовалось программное обеспечение к мультипараметрическому монитору V24/26 и газоанализатору Nova Medic (США), что позволяло вычислить следующие показатели: индекс доставки кислорода — IDO_2 , потребление кислорода — VO_2 , индекс потребления кислорода — IVO_2 , коэффициент использования кислорода — KIO_2 , коэффициент утилизации кислорода — $KУO_2$, артериовенозную разницу по кислороду — $AvDO_2$. Транспорт кислорода и гемодинамику оценивали трехкратно: исходно — после интубации трахеи, после прекращения ИК и в конце операции, перед переводом больного в палату интенсивной терапии и реанимации. Уровень сывороточного лактата определяли биохимическим анализатором «Beckman» (Германия), параллельно с исследованием кислородного баланса. Все исследования проводились в условиях нормотермии (36,5–37,0°C), больным измерялась температура в пищеводе, в подмышечной впадине и температура крови в легочной артерии, температурный градиент между точками измерения не превышал 0,5°C.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistica for Windows 6,0. Достоверность различий

Таблица 2

Показатели центральной гемодинамики в группах исследования		Группа 1 (n=14)	Группа 2 (n=15)	p
МОК л/мин	исход	3,360±1,20	3,530±1,43	>0,05
	после ИК	4,285±1,42	4,800±1,77	0,02
	конец операции	4,760±1,32	5,180±1,93	>0,05
РЛЖ кг/м	исход	3,15±1,21	3,60±1,70	>0,05
	после ИК	4,45±1,75	4,80±1,40	0,02
	конец операции	4,80±1,35	5,40±1,10	0,03
УРЛЖ г•м/уд	исход	53,05±1,10	59,50±1,90	>0,05
	после ИК	54,30±1,45	63,40±1,30	>0,05
	конец операции	56,80±1,12	61,20±1,63	0,01
ИУРЛЖ г•м ⁻¹	исход	28,30±1,11	32,20±1,03	>0,05
	после ИК	30,05±1,45	36,00±1,62	0,02
	конец операции	29,65±1,70	33,50±1,93	0,01
ИУРПЖ г•м ⁻¹	исход	3,715±1,94	3,440±1,65	>0,05
	после ИК	4,395±1,80	3,780±1,32	>0,05
	конец операции	3,390±1,61	4,170±1,91	0,03
СИ л/мин/м ²	исход	1,835±1,48	1,920±1,34	>0,05
	после ИК	2,390±1,69	2,870±1,48	0,04
	конец операции	2,730±1,04	2,710±1,19	>0,05

Таблица 3

Дозировки кардиотонических препаратов в группах		Группа 1 (Контрольная)	Группа 2 (Основная)	p ₁
Адреналин мкг/кг/мин	После ИК	0,08±0,02	0,05±0,02	>0,05
	Конец операции	0,05±0,01	0,03±0,01	0,02
	p ₂	0,002	0,01	
Дофамин мкг/кг/мин	После ИК	5,0±1,8	3,7±1,3	>0,05
	Конец операции	4,5±1,5	2,5±0,2	0,02
	p ₂	>0,05	0,02	
Время инотропной поддержки, час	16,0±1,7	12,0±2,3	>0,05	

Примечание. p₁ — межгрупповые различия; p₂ — внутригрупповые различия.

количественных показателей в исследуемых группах оценивали по методу Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение

Технология проведения искусственного кровообращения и защиты миокарда с тепловой нормотермической реперфузией кровью через коронарный синус предполагала попадание цитофлавина в венечные сосуды до восстановления самостоятельной сердечной деятельности. Кроме того, при восстановлении естественного кровообращения, в крови должна была быть максимальная концентрация препарата, так как окончание инфузии цитофлавина совпадало со снятием зажима с аорты. Под воздействием цитофлавина снижается повреждающее влияние на миокард гипоксии и реперфузии, что положительно влияет на восстановление производительности сердца. Мы сравнили показатели внутрисердечной гемодинамики и протокол применения инотропных препаратов в обеих группах.

Исследование показателей производительности сердечно-сосудистой системы после ИК выявило достоверное увеличение во II группе: МОК, СИ, РЛЖ и ИУРЛЖ. В конце операции в группе с использованием цитофлавина были достоверно выше: РЛЖ, УРЛЖ, ИУРЛЖ и ИУРПЖ. Повышение показателей гемодинамики сердца после

ИК и в конце операции регистрировалось при отсутствии достоверных различий между группами пациентов в начале операции (табл. 2).

Дозировка внутривенно вводимого адреналина после остановки ИК в группах один и два значимых отличий не имеет. В конце операции наблюдается достоверное снижение темпа инфузии адреналина в I и II группах по сравнению с показателями после перфузии. Однако, доза адреналина во II группе существенно ниже, чем в I группе (табл. 3). В количестве используемого дофамина после остановки ИК межгрупповых отличий нет. В конце операции регистрируется достоверное снижение дозы инфузируемого дофамина во II группе по сравнению с I группой и дозой после искусственного кровообращения. Продолжительность инотропной поддержки во II группе 12,0±2,3 часов, что меньше в сравнении с I — 16,0±1,7 часов, но без существенных различий p>0,05 (табл. 3).

Состояние внутрисердечной гемодинамики и дозировки инотропных препаратов в постокклюзионном периоде служат интегральными показателями восстановления производительности сердечно-сосудистой системы после пережатия аорты при операциях с искусственным кровообращением [13]. Улучшение протекторного эффекта кардиоплегии

Показатели транспорта кислорода и кислородного баланса		Группа 2.1.	Группа 2.2.	<i>p</i>
IDO ₂	Исходно	391,5±9,82	403,0±8,72	>0,05
	После ИК	483,0±10,03	614,0±11,34	0,0001
	Конец операции	672,0±8,61	672,0±9,12	>0,05
VO ₂ мл·м ⁻¹	Исходно	124,3±11,52	124,6±11,67	>0,05
	После ИК	103,2±9,41	115,6±9,99	0,0002
	Конец операции	110,2±10,41	126,9±11,78	0,0001
IVO ₂	Исходно	79,6±1,73	83,9±7,60	>0,05
	После ИК	68,0±6,51	86,7±7,75	0,0001
	Конец операции	78,2±7,25	108,5±9,47	0,0002
КИО ₂	Исходно	21,5±1,61	23,4±1,97	>0,05
	После ИК	20,7±1,42	23,4±1,71	0,01
	Конец операции	23,0±1,12	25,6±1,64	0,01
AvDO ₂	Исходно	37,3±1,43	37,5±1,37	>0,05
	После ИК	36,5±1,52	37,5±1,70	0,01
	Конец операции	37,5±1,61	38,5±1,45	0,02
KVO ₂	Исходно	26,5±1,50	26,5±1,56	>0,05
	После ИК	25,6±1,91	27,1±1,63	0,01
	Конец операции	26,7±1,62	27,5±1,65	0,02

при использовании антигипоксанта цитофлавина увеличивает сердечный выброс, что приводит к нормализации соотношения между потребностью в кислороде и его доставкой на периферию.

Объективная оценка выраженности гипоксических нарушений возможна на основе мультипараметрического мониторинга с комплексной оценкой функции кровообращения, транспорта кислорода, дыхания и метаболизма [2]. Показатели транспорта кислорода представлены в табл. 4.

Индекс доставки кислорода (IDO₂), который имеет прямую зависимость от сердечного индекса, на начало операции в I и II группах достоверно не отличался. После искусственного кровообращения отмечалось значимое увеличение IDO₂ во II группе в сравнении с исходным значением в начале операции ($p<0,05$). В то же время IDO₂ во II группе существенно превышал этот показатель в I группе. В конце операции IDO₂ в обеих группах значимо возрос в сравнении с исходными показателями и значениями после ИК ($p<0,05$). Увеличение IDO₂ во II группе было обусловлено увеличением сердечного индекса.

Потребление кислорода (VO₂) не имело исходно существенных межгрупповых отличий, VO₂ достоверно уменьшается после ИК в обеих группах в сравнении с исходными значениями ($p<0,05$). При этом данные VO₂ во II группе значимо выше, чем в I. В конце операции потребление кислорода достоверно выше, чем после ИК как в I, так и во II группах ($p<0,05$). Одновременно показатели VO₂ во II группе существенно выше, чем в I.

Индекс потребления кислорода (IVO₂) исходно межгрупповых отличий не имеет. После ИК показатели IVO₂ в I группе значимо ниже, чем во II. В конце операции IVO₂ существенно увеличивается в I и II группах по сравнению со значениями после ИК ($p<0,05$). Индекс потребления

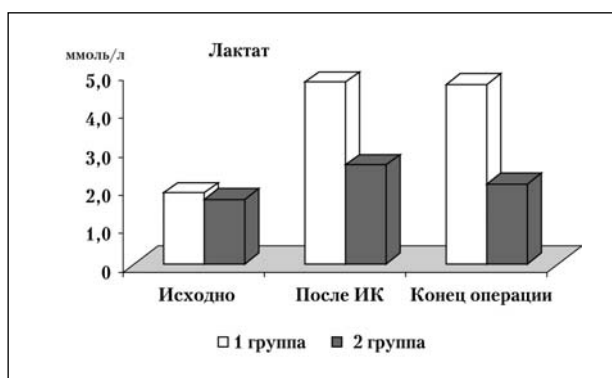
кислорода к окончанию операции во II группе значимо выше, чем в I. Вместе с тем, значения IVO₂ как в I, так и во II группах достоверно выше исходных ($p<0,05$).

Коэффициент использования кислорода (КИО₂) не имеет межгрупповых различий до операции. После ИК отмечено, что показатели КИО₂ во II группе значимо выше, чем в I. В обеих группах на конец операции наблюдается существенное увеличение коэффициента использования кислорода. КИО₂ на данном этапе исследования выше в I и во II группах в сравнении со значениями после ИК ($p<0,05$) и с исходными показателями ($p<0,05$). При этом КИО₂ во II группе достоверно выше, чем в I.

Показатель артериовенозной разницы по кислороду (AvDO₂) достоверных различий между группами исходно не имеет. После ИК и в конце операции показатели AvDO₂ во II группе выше, чем в I.

Анализ коэффициента утилизации кислорода (KVO₂) выявил отсутствие существенных межгрупповых отличий в исходных значениях. Коэффициент утилизации кислорода после ИК и в конце операции достоверно выше во II группе. Вместе с тем, показатели KVO₂ в конце операции во II группе достоверно выше, чем исходные данные ($p<0,05$).

При оценке кислородного транспорта отмечено: повышение индекса доставки кислорода, потребления кислорода, индекса потребления кислорода, коэффициента использования кислорода, коэффициента утилизации кислорода и артериовенозной разницы. Улучшение кислородного транспорта происходило при отсутствии достоверного различия в содержании гемоглобина. Однако, нормальные или повышенные значения показателей транспорта кислорода еще не свидетельствуют о достаточном обеспечении тканей кислородом,



Уровень лактата исходно, после ИК и в конце операции.

поскольку интенсивность метаболизма при критических состояниях может возрастать. Поэтому, необходимо иметь представление об интенсивности анаэробного метаболизма, для оценки которого возможно использовать показатель сывороточного лактата [2, 14].

Уровень лактата на начало операции в группах различий не имел. После искусственного кровообращения концентрация лактата существенно повышается в I до $4,7 \pm 1,2$ ммоль/л и во II — до $2,6 \pm 0,7$ ммоль/л группах по сравнению с исходными значениями $1,8 \pm 0,8$ ммоль/л, $p=0,0001$ и $1,7 \pm 0,9$ ммоль/л, $p=0,0001$. Вместе с тем концентрация лактата во II группе достоверно ниже, чем в I: $2,6 \pm 0,4$ ммоль/л против $4,7 \pm 0,7$ ммоль/л, $p=0,0001$. В конце операции показатели лактата во II группе $2,1 \pm 0,2$ существенно ниже по сравнению с уровнем лактата после ИК $2,6 \pm 0,3$ ммоль/л, $p=0,0002$ и по сравнению с концентрацией в I группе $4,7 \pm 0,4$ ммоль/л, $p=0,0001$. При этом уровень лактата в I $4,7 \pm 0,4$ и II $2,1 \pm 0,2$ группах значимо выше исходных значений $1,8 \pm 0,3$ ммоль/л, $p=0,0001$ и $1,7 \pm 0,3$ ммоль/л, $p=0,0006$ (см. рисунок).

Повышение показателей тканевого транспорта кислорода и кислородного баланса, зафиксированное в наших наблюдениях, сохранялось до

Литература

1. Рябов Г. А., Пасечник И. Н., Азизов Ю. М. Активированные формы кислорода и их роль при некоторых патологических состояниях. *Анестезиология и реаниматология* 1991; 1: 63–69
2. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний. М.: Медицина; 1988.
3. Яковлев В. Ф., Сандриков В. А., Деметьева И. И. и др. Оценка функции и метаболизма миокарда у больных во время аортокоронарного шунтирования после гипоксии — реоксигенации. *Кардиология* 1992; 6: 11–14.
4. Кирсанова А. К., Кожура В. Л., Новодержкина И. С., Паршина Е. Ю. Влияние лазерного облучения на интенсивность свободнорадикального окисления при гиповолемической гипотензии и после реперфузии. *Общая реаниматология* 2005; 2 (1): 53–56
5. Мороз В. В., Кожура В. Л., Кравченко-Бережная Н. Р. и др. Транспортная способность альбумина у больных с тяжелой механической травмой при проведении внутрисосудистого лазерного облучения. *Общая реаниматология* 2005; 1 (1): 47–50
6. Allen B., Ibbawi M. Hypoxia, reoxygenation and the role of systemic leukocyte adhesion in pediatric heart surgery. *Perfusion* 2001; 16 (suppl. 1): 19–29.
7. Рудык Б. И., Сабалдышев Р. А. Влияние эмоксипина на состояние перекисного окисления липидов у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 1991; 11 (31): 52–54.

конца операции. Та же закономерность наблюдалась при исследовании сывороточного лактата.

Кардиоплегическая защита миокарда, дополненная на момент восстановления перфузии ишемизированного миокарда цитофлавином, обеспечивает более высокую сохранность миокарда и благоприятно влияет на производительность сердечно-сосудистой системы в постокклюзионном периоде. Клиническая эффективность применения цитофлавина заключалась в снижении доз кардиотонических препаратов (адреналина и дофамина) к концу операции в 1,5–2 раза. Отсутствие достоверной разницы в продолжительности инотропной поддержки в послеоперационном периоде, вероятнее всего, можно объяснить двумя причинами. Первая — дозировка препарата. В нашей клинике цитофлавин на операциях с искусственным кровообращением применялся впервые и поэтому использовалась минимальная рекомендуемая для однократного внутривенного введения доза — 10 мл. Вторая причина — препарат вводился однократно. Возможно, для максимальной реализации эффекта требуется введение препарата дважды за операцию.

Заключение

Сочетание кардиоплегической защиты миокарда с антигипоксиком цитофлавином ограничивает повреждающее воздействие на миокард ишемии и реперфузии.

Применение комплексного антигипоксанта цитофлавина во время реперфузии позволяет быстрее восстанавливать адекватную функцию сердечно-сосудистой системы после кардиоплегического ареста в условиях искусственного кровообращения.

Предложенный метод защиты миокарда позволяет поддерживать более высокие показатели производительности сердечно-сосудистой системы в постперфузионном периоде, что приводит к улучшению кислородного баланса в организме.

8. Ferrari R., Cargnoni A., Cecconi C. et al. Role of oxygen in myocardial ischaemic and reperfusion damage: protective effects of vitamin E. *Jn.: Clinical and nutritional aspects of vitamin E*. Amsterdam: Elsevier; 1987. 209–226.
9. Ливанов Г. А., Ботоцуренов Б. В., Глушков С. И. и др. Применение цитофлавина при токсической и постгипоксической энцефалопатии. Пособие для врачей СПб. 2004;
10. Федин А. И., Румянцев С. А., Кузнецов О. Р., Евсеев В. Н. Антиоксидантная и энергопротекторная терапия ишемического инсульта. Методическое пособие. М.; 2004.
11. Ливанов Г. А., Мороз В. В., Ботоцуренов Б. В. и др. Пути фармакологической коррекции последствий гипоксии при критических состояниях у больных с острыми отравлениями. *Анестезиология и реаниматология* 2003; 2: 51–54.
12. Оболенский С. В., Николаев А. А., Аббясов И. Г. и др. Интраоперационная защита миокарда в коронарной хирургии на работающем сердце. *Вестн. Акад. им. И. И. Мечникова* 2003; 4 (4): 114–117.
13. Козлов И. А., Алферов А. В., Маркин С. М., Хотеев А. Ж. Ранняя активизация кардиохирургических больных. Пособие для врачей, М.; 2001.
14. Марино П. Интенсивная терапия. М.: ГЭОТАР Медицина; 1998.

Поступила 07.02.06