

© Н.В. Мосина, А.М. Есаян, А.Ш. Румянцев, 2003
УДК 616.61-008.64-036.92:[612.14:577.49+611.12.001.57]

Н.В. Мосина, А.М. Есаян, А.Ш. Румянцев

СУТОЧНЫЕ РИТМЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

N.V. Mosina, A.M. Essaian, A.Sh. Rumyantsev

CIRCADIAN RHYTHMS OF ARTERIAL PRESSURE AND REMODELLING OF THE HEART IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, курс клинической нефрологии и диализа факультета последипломного обучения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить взаимосвязи суточных ритмов артериального давления (АД) с характером ремоделирования сердца у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Суточное мониторирование АД выполнено 82 пациентам. Из них 36 больным проведено эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование. Скорость прогрессирования ХПН оценивали по времени удвоения уровня креатинина крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Пациенты с достигнутым целевым уровнем, но нарушенным суточным ритмом АД, имели примерно такую же скорость прогрессирования ХПН, как и пациенты с недостигнутым целевым уровнем независимо от суточного ритма АД. При этом темпы прогрессирования ХПН у этих пациентов были существенно выше, чем в группе дippers с достигнутым целевым уровнем АД. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) встречалась чаще у больных с недостигнутым целевым уровнем АД ($\chi^2=8,26$; $p=0,04$). Кроме того, нарушенный суточный профиль АД ассоциировался с большей выраженностью ГЛЖ ($\tau = -0,25$; $Z=-2,19$; $p=0,03$). Наиболее частым вариантом ремоделирования миокарда среди обследованных пациентов являлась концентрическая гипертрофия левого желудочка (КГЛЖ). При этом КГЛЖ преимущественно выявлялась в группе больных с нарушенным суточным профилем АД. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Только при сочетании достаточной степени ночного снижения АД (нормализация суточных ритмов) и достижении целевых уровней АД возможно замедление темпов прогрессирования ХПН. ГЛЖ ассоциируется с более высокими темпами прогрессирования ХПН. На ремоделирование миокарда у больных с ХПН оказывают влияние суточный профиль и уровень АД.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, артериальное давление, суточные ритмы, ремоделирование сердца.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to estimate the interrelations of circadian rhythms of arterial pressure (AP) with the character of heart remodelling in patients with chronic renal failure (CRF). **PATIENTS AND METHODS.** Circadian monitoring of AP was performed in 82 patients. In 36 of them echocardiographic investigation was made. The progression rate of CRF was estimated by the time of doubling the blood creatinin level. **RESULTS.** Patients with the achieved target level but impaired circadian rhythm of AP had approximately similar progressing of CRF as well as the patients with not achieved target level independent of the circadian rhythm of AP, the rates of progressing of CRF in these patients being substantially higher than those in the group of dippers with the achieved target level of AP. Left ventricle hypertrophy (LVH) was more often observed in patients with not achieved target level of AP ($\chi^2=8.26$, $p=0.04$). In addition, the impaired circadian profile of AP was associated with the greater degree of LVH ($\tau = -0.25$; $Z=-2.19$; $p=0.03$). The most often variant of myocardium remodelling among the examined patients was concentric hypertrophy of the left ventricle (CHLV), the CHLV being mainly revealed in the group of patients with impaired circadian profile of AP. **CONCLUSION.** It is in the combination of a sufficient degree of nocturnal decrease of AP (normalization of circadian rhythms) and achieving the target levels of AP that can slow down the rate of progressing CRF. The LVH is associated with higher rates of progressing CRF. The myocardium remodelling in CRF patients is influenced by the diurnal rhythms and level of AP.

Key words: chronic renal failure, arterial pressure, circadian rhythms, heart remodelling.

ВВЕДЕНИЕ

У больных с ХПН часто нарушен суточный профиль АД в виде недостаточного снижения (или даже повышения) уровня АД ночью, что является негативным предиктором прогрессирования ХПН [1].

Применение метода СМАД привлекло внимание к роли суточных ритмов АД в развитии ГЛЖ.

Так, было показано, что уровень ночного АД является более определяющим в плане связи с ГЛЖ, чем АД в дневные часы [2, 3]. В то же время пациенты, имеющие недостаточное снижение АД в ночные часы, как правило, имеют более высокие значения массы миокарда левого желудочка [4]. При сравнительной оценке корреляции между вы-

раженностью гипертрофии миокарда и уровнем АД, полученном при обычном измерении его или при 24-часовом мониторинге, прогностическая ценность СМАД становится очевидной [5, 6].

Возрастающий интерес к ГЛЖ и его геометрии продиктован, прежде всего, имеющимися данными о взаимосвязи структурных изменений сердца и риска сердечно-сосудистых осложнений. По результатам Фрамингемского исследования впервые был проанализирован прогноз больных с различными типами геометрии левого желудочка (ЛЖ) и выявлено, что концентрическая гипертрофия имеет худший прогноз в сравнении с эксцентрической, а больные с концентрическим ремоделированием имеют большее количество осложнений, чем больные с нормальной геометрией ЛЖ [7]. Имеются сведения о влиянии характера ремоделирования ЛЖ на отдаленный прогноз больных гипертонической болезнью, а именно – наличие КГЛЖ является самостоятельным фактором риска в плане развития ишемической болезни сердца и ее осложнений [8]. Выделение КГЛЖ как фактора риска у больных с АГ в настоящее время еще не является общепринятым, однако рекомендации ВОЗ по обследованию больных с артериальной гипертензией (АГ) 2003 года [9] уже указывают на важность определения типа геометрии ЛЖ для стратификации риска больных с АГ.

Сегодня широко изучается распространенность ГЛЖ и вариантов ремоделирования сердца при АГ, тогда как при ХПН данному вопросу уделено недостаточное внимание, что делает актуальным проведение дополнительных исследований в этом направлении.

Однако данные о значимости нарушений суточных ритмов АД для ремоделирования сердца на додиализном этапе ХПН, когда широко используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), эффективно уменьшающие выраженность ГЛЖ, недостаточно изучены.

Целью настоящего исследования было проанализировать характер ремоделирования сердца у больных с ХПН при нормальном и нарушенном суточном ритме АД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 82 пациента с различной степенью почечной недостаточности, из них женщин – 44, мужчин – 38. Средний возраст больных к началу развития почечной недостаточности составил $49,9 \pm 1,6$ лет.

Причинами ХПН в наших наблюдениях были: хронический гломерулонефрит – 40%, диабетическая нефропатия – 37%, хронический пиелонефрит и гипертонический нефроангиосклероз – по 8,5%,

аутосомно-доминантный поликистоз почек – 6 %.

Уровень креатинина сыворотки крови пациентов на момент включения в исследование составил $0,31 \pm 0,02$ ммоль/л. Длительность наблюдения за пациентами составила от 6 до 114 месяцев, в среднем – $30,4 \pm 3,0$ мес.

Артериальная гипертензия развивалась в среднем к 9 году от начала заболевания ($8,8 \pm 1,0$ лет) и, как правило, предшествовала развитию ХПН. Средняя длительность АГ составила $115,4 \pm 10,6$ месяцев. Все обследованные пациенты получали антигипертензивную терапию.

При назначении антигипертензивной терапии преимущество отдавалось ингибиторам АПФ. В случае недостаточной эффективности последних дополнительно назначались диуретики. При невозможности достижения целевого уровня АД на такой терапии в схему лечения добавлялись антигипертензивные препараты из других групп. В каждом случае ставилась задача достижения целевого уровня среднего АД ($AD_{cp} \leq 92$ мм рт. ст.) днем. По стандартным методикам производилось биохимическое исследование крови в динамике.

Суточное мониторирование АД выполнялось с использованием аппарата «Кардиотехника 4000 + АД» (Институт кардиологической техники, ИНКАРТ). Измерения осуществлялись каждые 15 минут в дневные часы и каждые 30 минут – в ночные. Пациентов с нарушениями ритма в исследовании не включали.

Суточный профиль оценивали по степени ночного снижения (СНС) АД с использованием традиционных критериев определения двухфазного ритма: диперы – СНС AD_{cp} 10–22 %, nondиперы – 0–10 %, овердиперы – > 22%, найтпикеры – < 0% [10].

ЭхоКГ исследование выполнялось на аппарате «Sequoia 512», Accuson (США) в М – модальном и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле R. Devereux и N. Reichek [11]. ГЛЖ диагностировалась при индексе массы левого желудочка (ИМЛЖ) более 134 г/м^2 у мужчин и более 110 г/м^2 – у женщин. Больных с признаками локальных нарушений сократимости, снижением фракции выброса менее 50% (по Simpson) в исследование не включали.

Расчет индивидуальной скорости прогрессирования ХПН оценивали по времени удвоения уровня креатинина крови (P_{cr}).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики с использованием стандартных пакетов

Лабораторные показатели и параметры суточного мониторирования АД обследованных пациентов ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Нормальный суточный профиль АД	Нарушенный суточный профиль АД	p
Возраст, годы	51,5±2,1	52,4±2,5	NS
Hb, г/л	121,1±6,6	116,2±6,6	NS
Холестерин крови, ммоль/л	6,1±0,4	6,0±0,3	NS
Общий белок крови, г/л	70,6±1,3	70,4±2,2	NS
Альбумин крови, г/л	40,0±1,2	37,1±1,3	NS
Суточная протеинурия, г/24ч	3,2±0,6	3,2±0,5	NS
Креатинин крови, ммоль/л	0,272±0,040	0,265±0,050	NS
Мочевина крови, ммоль/л	14,4±2,2	15,5±2,8	NS
Клиренс креатинина, мл/мин	27,7±2,4	28,6±1,3	NS
АД _{ср} , мм рт.ст.			
День	102,1±1,7	103,2±1,7	NS
Ночь	87,9±1,8	104,4±2,1	<0,001
СНС Д _{ср} , %	13,6±0,7	-1,1±1,0	<0,001
САД, мм рт.ст.			
День	140,9±3,2	144,4±3,0	NS
Ночь	121,7±3,2	146,5±3,8	<0,001
СНС АД, %	12,4±0,8	-2,0±1,4	<0,001
ДАД, мм рт.ст.			
День	82,9±1,4	83,1±1,5	NS
Ночь	71,0±1,5	84,0±1,7	<0,001
СНС АД, %	14,8±0,9	-0,7±1,0	<0,001
ЧСС			
День	74,9±1,9	74,6±1,8	NS
P	<0,001	<0,001	
Ночь	65,3±1,8	68,2±1,7	NS

программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.5.0, Statgraphics v.2.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По СНС АД_{ср} больные были разделены на 2 основные группы: пациенты с нормальным суточным профилем АД (диперы) (n=41) и с нарушенным суточным ритмом АД (n=41), куда вошли nondиперы (n=26) и найтпикеры (n=15). Среди обследованных пациентов овердиперов не выявлено.

Группы пациентов с нормальным и нарушенным суточным ритмом АД не отличались по возрасту, полу, биохимическим показателям, суточной протеинурии и по параметрам функционального состояния почек (табл. 1). Не было выявлено также отличий по дневным уровням АД систолического (САД), диастолического (ДАД) и АД_{ср}. Закономерно у дипе-

ров имело место существенное снижение этих же параметров ночью. У лиц с нарушенным суточным ритмом АД указанные показатели ночью не отличались от дневных. Различий по частоте сердечных сокращений (ЧСС) между изучаемыми группами не было выявлено как днем, так и ночью (p>0,05). Однако в обеих группах отмечено достоверное урежение ЧСС ночью (p<0,001 и p<0,001, соответственно).

Время удвоения P_{ср} у диперов составило 39,8±3,8 месяца и было достоверно выше, чем у пациентов с нарушенным суточным профилем АД – 23,9±4,0 месяца (Mann-Whitney U test; Z=2,63; p=0,008).

У пациентов с достигнутым целевым уровнем АД_{ср} ≤ 92 мм рт. ст. скорость прогрессирова-

ния ХПН по времени удвоения P_{ср} была значительно ниже, чем в группе, где уровень АД_{ср} был выше 92 мм рт. ст. (41,8±4,2 и 22,9±2,9 месяца, соответственно; Mann-Whitney U test; Z=3,0; p=0,003).

ЭхоКГ исследование выполнено у 36 пациентов. У 23 из них выявлена ГЛЖ (мужчин – 10, женщин – 13). Среди пациентов с отсутствием ГЛЖ (n=13) было 4 мужчины и 9 женщин.

У больных с нарушенным суточным профилем АД ГЛЖ встречалась чаще, чем при нормальном циркадном ритме АД (τ = -0,25, Z = -2,19; p=0,03). Кроме того, ГЛЖ встречалась чаще у больных с недостижимым целевым уровнем АД (χ²=8,26; p=0,04).

По результатам ЭхоКГ исследования были выделены 4 группы пациентов: с нормальной геометрией (НГ) ЛЖ, концентрическим ремоделированием (КР) ЛЖ, эксцентрической ГЛЖ (ЭГЛЖ) и КГЛЖ. Средний ИМЛЖ в группе с НГ составил 98,1 ± 6,6 г/м², при КР – 99,7 ± 6,1 г/м², при ЭГЛЖ – 176,0 ± 21,8 г/м² и при КГЛЖ – 207,3 ± 14,1 г/м².

В табл. 2 пред-

Распределение больных в зависимости от типа ремоделирования левого желудочка и суточного профиля АД

Типы ремоделирования левого желудочка	Нормальный суточный профиль АД (%)	Нарушенный суточный профиль АД (%)	ВСЕГО
Нормальная геометрия	5 (71,4 %)	2 (28,6 %)	7
Концентрическое ремоделирование	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	6
Эксцентрическая ГЛЖ	3 (50,0 %)	3 (50,0 %)	6
Концентрическая ГЛЖ	7 (41,2 %)	10 (58,8 %)	17
Всего	19	17	36

ставлено распределение пациентов в зависимости от варианта ремоделирования сердца и характера суточных колебаний АД. Среди пациентов с отсутствием ГЛЖ, по данным ЭхоКГ, у 7

**Средний ИМЛЖ у пациентов с нормальным и нарушенным
суточным ритмом АД при наличии или отсутствии ГЛЖ
(Mann-Whitney U test)**

Пациенты	ИМЛЖ без ГЛЖ, г/м ²	ИМЛЖ с ГЛЖ, г/м ²
С нормальным суточным ритмом АД (n=19)	93,2±4,5 Z=2,26; p=0,02 111,5±6,7	157,8±12,3 Z=1,3; p=0,2 211,9±17,0
С нарушенным суточным ритмом АД (n=17)		

установлена НГ ЛЖ, у 6 – КР с показателем ОТС > 0,45 при нормальной величине ИМЛЖ. Наиболее частым вариантом ремоделирования миокарда среди обследованных пациентов являлась КГЛЖ (биномиальный тест; p=0,007). При этом КГЛЖ преимущественно выявлялась в группе больных с нарушенным суточным профилем АД (биномиальный тест; p=0,035).

В группе больных с отсутствием ГЛЖ ИМЛЖ, хотя и в пределах нормальных значений, но был достоверно меньше у диперов, чем у пациентов с нарушенным суточным ритмом АД (табл. 3)

Факторами, оказывающими влияние на величину ИМЛЖ, являлись уровни дневного и ночного САД, ночного ДАД и СНС САД, ДАД и АД_{ср} (табл. 4).

Установлена обратная зависимость между ИМЛЖ и выраженностью анемии по уровню гемоглобина и прямая корреляция с креатининемией (см. табл. 4).

У больных с большей величиной ИМЛЖ достоверно выше была скорость прогрессирования ХПН, оцененная по времени удвоения P_{ср} (τ=-0,33; Z=-2,07; p=0,038).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются

Таблица 4

**Коэффициенты корреляции между ИМЛЖ и
лабораторными показателями, параметрами
СМАД, скоростью прогрессирования ХПН
обследованных пациентов (непараметрический
корреляционный анализ τ Кендела)**

Параметры	ИМЛЖ, г/м ²	Z	P
САД день, мм рт.ст.	0,32	2,7	0,007
САД ночь, мм рт.ст.	0,43	3,64	0,0003
ДАД день, мм рт.ст.	0,20	1,79	NS
ДАД ночь, мм рт.ст.	0,37	3,16	0,002
СНС АД ср, %	-0,35	-3,0	0,003
СНС САД, %	-0,32	-2,7	0,006
СНС ДАД, %	-0,36	-3,0	0,003
Hb, г/л	-0,24	-2,0	0,046
P _{ср} , ммоль/л	0,25	2,1	0,03
Время удвоения P _{ср} , мес	-0,33	-2,07	0,038

Таблица 3 наиболее важной причиной заболеваемости и смертности среди больных с ХПН.

В настоящее время ремоделирование миокарда левого желудочка рассматривается не как закономерное следствие повышенного артериального давления, а как самостоятельный фактор, играющий независимую роль в прогнозе больных. Это

представление сформировалось на основании эпидемиологических данных, среди которых наиболее существенный вклад был внесен знаменитым Фрамингемским исследованием [12]. Крупные эпидемиологические исследования убедительно показали, что общая и сердечно-сосудистая смертность нарастает по мере увеличения выраженности ГЛЖ [7, 12].

Среди обследованных пациентов также чаще всего выявлялась КГЛЖ – вариант ремоделирования наиболее неблагоприятный с точки зрения прогноза [13]. При этом среди больных с КГЛЖ преобладали пациенты с нарушенным суточным профилем (нондиперы и найтпикеры).

Большинство исследователей отмечают преобладание КГЛЖ у пациентов с ХПН, как в додиализной стадии, так и находящихся на лечении программным гемодиализом [13,14,15].

В последнее время много внимания уделяется достижению целевого уровня АД, позволяющему существенно замедлить темпы прогрессирования ХПН [16]. Результаты последних исследований убедительно показали, что достижение жесткого контроля АД является выполнимой, но не простой задачей [17]. В нашем исследовании целевой уровень АД_{ср} днем был достигнут у 49 % пациентов. Следует отметить, что ГЛЖ встречалась чаще у больных с недостижимым целевым уровнем АД. Кроме того, нарушенный суточный профиль АД ассоциировался с большей выраженностью ГЛЖ.

Таким образом, оба фактора (суточный профиль и целевой уровень АД) влияли на ремоделирование миокарда у больных с ХПН.

Известно, что ГЛЖ развивается еще на ранних стадиях ХПН. Показано, что по мере прогрессирующего снижения функции почек нарастает ИМЛЖ. Однако было установлено также, что ГЛЖ была тесно связана с рядом других модифицируемых факторов, важнейшими из которых являлись анемия и уровень систолического давления. Их коррекция позволяла даже уменьшить степень ГЛЖ.

У наших пациентов выявлена обратная статистическая зависимость между величиной ИМЛЖ и уровнем гемоглобина, а также прямая корреляция с уровнем кренинемии. Скорость прогрессирования ХПН также была выше у больных с большей величиной ИМЛЖ.

Таким образом, ГЛЖ является не только фактором повышенной морбидности и смертности от сердечно-сосудистой патологии, но и сопряжена с более высокими темпами прогрессирования ХПН. Однако нам представляется, что в основе таких взаимоотношений вероятнее всего лежат общие механизмы, а именно – высокое АД и анемия, характерные для больных с почечной недостаточностью.

Для установления значимости ГЛЖ для темпов прогрессирования ХПН, по-видимому, необходимы длительные проспективные ЭхоКГ-исследования по динамике ремоделирования сердца в процессе наблюдения и терапии больных с ХПН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Только при сочетании достаточной степени ночного снижения АД (нормализация суточных ритмов) и достижении целевых уровней АД возможно замедление темпов прогрессирования ХПН.

ГЛЖ ассоциируется с более высокими темпами прогрессирования ХПН. На ремоделирование миокарда у больных с ХПН оказывают влияние суточный профиль и уровень АД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: A Prospective Study. *Hypertension* 1998; 31 (3): 712-718
2. Armario P, Rey RH, Martin-Baranera M, et al. The effect of age on the relationship of pulse pressure and left ventricular mass in untreated patients with mild to moderate hypertension. *Blood Pressure* 2002; 11 (1): 13-17
3. Jelenc M, Zemva A, Pernat M, Zemva Z. Are insulin and night-time blood pressure related to left ventricular hypertrophy? *Int J Cardiol* 1998; 63: 261-265
4. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodelling of left ventricle in hypertensive patients with normal ventricular mass. *Am J Coll Cardiol* 1995; 25: 871-878
5. Devereux RB, James GD, Pickering TS. What is normal blood pressure. Comparison of ambulatory blood pressure level and variability in patients with normal and abnormal left ventricular geometry. *Am J Hypertens* 1993; 6: 211-215
6. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-536
7. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-351
8. Шляхто ЕВ, Конради АО. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни – патогенетические факторы и прогностическое значение. *Кардиология СНГ* 2003; 1 (1): 20-25
9. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of hypertension. *Hypertension* 2003; 21: 1011-1053
10. Butkevich A, Phillips RA, Sheinart KF, Tuhim S. The effects of various definitions of dipping and daytime and nighttime on characterization of 24h profiles of blood pressure. *Blood Press Monit* 2000; 5: 19-22
11. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in men. *Circulation* 1977; 55: 613-618
12. Levy D, Garrison R, Savage D, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566
13. Шутов АМ, Куликова ЕС, Кондратьева НИ, Ивашкина ТН, Томниковская ВС. Гипертрофия левого желудочка у больных в додиализном периоде хронической почечной недостаточности, не связанной с сахарным диабетом. *Нефрология* 2001; 5 (2): 49-53
14. Ильин АП, Богоявленский ВФ, Газизов РМ, Полетаев ИВ. Варианты гипертрофии левого желудочка у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. *Клиническая медицина* 2002; 10: 24-27
15. Волгина ГВ, Томилина НА, Бикбов БТ. Ремоделирование миокарда в условиях хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2003; 5(3): 277-278
16. Douglas J, on behalf of the African-American Study of Kidney Disease trial investigators. African-American Study of Kidney Disease (AASK) trial. African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *JAMA* 2001; 285: 2719-2728
17. Чазова ИЕ. Артериальная гипертензия. Стандарты сегодняшнего дня и нерешенные проблемы. *Сердце* 2002; 1(5): 217-219

Поступила в редакцию 4.10.2003 г.