УДК 616.131-005.6/7-07-085

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ И АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ГЕПАРИНОМ ПРИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРОМЕЖУТОЧНОГО РИСКА

Куракина Е.А.

ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, e-mail: kurakina.ea@gmail.com.

Проведено сравнение клинической эффективности тромболитической (ТЛТ) и антикоагулянтной терапии гепарином при тромбоэмболии легочной артерии промежуточного риска (ТЭЛА). В исследование включено 80 пациентов с верифицированной ТЭЛА промежуточного риска, 43 мужчины, 37 женщин, средний возраст 52 ± 13 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1, $n = 26$ (32,5%), где применялась тромболитическая терапия в дополнение к гепаринотерапии; группа 2, $n = 54$ (67,5%) – только гепаринотерапия. Помимо клинико-инструментальных показателей проведено сравнение степени снижения давления в легочной артерии, госпитальная летальность в зависимости от метода терапии. Оба метода лечения значимо снижали давление в легочной артерии – исходный уровень систолического давления в легочной артерии составил 68 ± 12 мм рт. ст. против 58 ± 20,3 ($p = 0,023$), тогда как после лечения 44,7 ± 16,2 мм рт. ст. против 45,5 ± 16,75 мм рт. ст., $p = 0,860$ в группах 1 и 2 соот., но степень его снижения в группе тромболизиса была в 2 раза больше: в группе 1 давление снизилось в среднем на 23,3 мм рт. ст. против 12,5 в группе 2 (p = 0,009). Показано, что летальность была незначительно выше в группе ТЛТ – 7,6% против 5,5% ($p = 0,711$), при этом в группе 1 преобладала массивная легочная эмболия – 73% против 19% в группе 2, $p = 0,000$. Геморрагических осложнений ТЛТ в нашем исследовании не зафиксировано. Таким образом, ТЛТ при ТЭЛА промежуточного риска в 2 раза эффективнее снижает давление в легочной артерии, что способствует снижению частоты формирования постэмболической легочной гипертензии, ее применение обосновано при массивной ТЭЛА промежуточного риска, сопровождающейся высокой легочной гипертензией. Для доказательства преимуществ ТЛТ над гепаринотерапией в отношении улучшения прогноза пациентов с ТЭЛА промежуточного риска необходимо проведение спланированных исследований.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, тромболитическая терапия, гепаринотерапия, госпитальная летальность

THE COMPARISON OF CLINICAL EFFECTIVENESS OF THROMBOLYTIC THERAPY AND ANTICOAGULANT ONE IN PULMONARY EMBOLISM WITH INTERMEDIATE RISK

Kurakina E.A.

Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, e-mail: kurakina.ea@gmail.com

The comparison of clinical effectiveness of thrombolytic therapy and anticoagulant one in pulmonary embolism with intermediate risk was made. In the investigation 80 patients, 43 men, 37 women ranging in age from 52 ± 13 with confirmed pulmonary embolism of intermediate risk were included. The patients were divided into two groups: group 1, $n = 26$ (32,5%), submitted to thrombolytic therapy (TT) in addition to heparin one; group 2, $n = 54$ (67,5%) submitted to heparin therapy only. Besides clinico-instrumental data, the comparison of the degree of pulmonary artery pressure reduction, in-hospital mortality depending on the method of treatment was made. Both methods of treatment have considerably reduced pulmonary artery pressure – the initial level of medium pressure in pulmonary artery was recorded 68 ± 12 mmHg to 58 ± 20,3 ($p = 0,023$), after the treatment it was 44,7 ± 16,2 mmHg to 45,5 ± 16,75 mmHg ($p = 0,860$) in group 1 and 2 correspondingly, but the degree of its reduction in thrombolysis group was two times as much: in group 1 the medium pressure reduced on the average by 23,3 mmHg to 12,5 in group 2 ($p = 0,009$).The mortality rate was inconsiderably higher in group TT – 7,6% to 5,5% ($p = 0,711$), where in group 1 massive pulmonary embolism (PE) predominated 73% over 19% in group 2, $p = 0,000$. Hemorrhagic complications TT were not registered in our investigation. Thrombolytic therapy in pulmonary embolism of intermediate risk two times more effectively reduces the blood pressure in pulmonary artery and contributes to incidence reduction of post-embolytic pulmonary hypertension formation, its application grounded in massive pulmonary embolism of intermediate risk accompanied by high pulmonary hypertension. To prove TT advantages over heparin therapy and improve long-term prognosis in patients with pulmonary embolism of intermediate risk it is necessary to carry out planned investigations.

Key words: pulmonary embolism, thrombolytic therapy, heparin therapy, in-hospital mortality

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является междисциплинарной проблемой и встречается в практике врачей многих специальностей. С 2008 года для оценки степени тяжести ТЭЛА экспертами Европейского общества кардиологов (ЕОК) предложено учитывать не объем поражения легочной артерии, а результаты риск-стратификации ближайшего летального исхода, на основании которой происходит выбор метода лечения. Показания для тромболитической терапии (ТЛТ) при ТЭЛА промежуточного риска не определены четко ни в одних современных международных клинических рекомендациях. Этот метод терапии не признан экспертами рутинным в данной клинической ситуации, однако, допустим в отдельных случаях [1, 4, 13].

Тем не менее имеются немногочисленные исследования о позитивном влиянии ТЛТ на результаты лечения пациентов с ТЭЛА промежуточного риска [8, 11, 12].

Целью нашего исследования было сравнение клинической эффективности тромболитической и антикоагулянтной терапии гепарином при тромбоэмболии легочной артерии промежуточного риска.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 80 пациентов, 43 мужчины, 37 женщин, средний возраст 52 ± 13 лет. Критериями включения были: наличие правожелудочковой дисфункции по данным эхокардиографии либо изменения давления в правых отделах по данным ангиопульмонографии и/или повышение уровня тропонина. Критериям исключения – ТЭЛА высокого либо низкого риска летального исхода.

Всем пациентам проводилось стандартное обследование, диагноз верифицирован при помощи компьютерной томографии или рентгенконтрастной ангиопульмонографии.

Пациенты были разделены на 2 группы по методу лечения: группа 1, $n = 26$ (32,5 %), где применялась ТЛТ в дополнение к гепаринотерапии; группа 2, $n = 54$, 67,5 % – только гепаринотерапия. Среди пациентов группы 2 у 29/54 (53,7 %) пациентов был применен нефракционированный гепарин (НФГ) методом внутривенного введения под контролем показателя активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое должно быть выше нормы в 1,5–2 раза; а в 25/54 (46,2 %) случаев – низкомолекулярный гепарин (НМГ) подкожно. Помимо клинико-инструментальных показателей проведено сравнение степени снижения давления в легочной артерии, госпитальная летальность в зависимости от метода терапии.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета Statistica for Windows 6.0. Для сравнения долей качественных признаков строились таблицы сопряжённости, существенность различий в группах или наличие взаимосвязи проверялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для количественных показателей применялись методы параметрической статистики. Данные считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика пациентов в зависимости от метода терапии приведена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов ТЭЛА промежуточного риска, $n = 80$

	Группа 1 ТЛТ в дополнение к гепаринотерапии $n = 26$	Группа 2 Гепаринотерапия $n = 54$	p-level
Возраст, лет	52 ± 11[1]	54 ± 13[1]	0,152
Женский пол	10	27	0,332
Мужской пол	16	27	0,332
Время от начала симптомов до госпитализации (дней)	5(1–28)[2]	8(1–90)[2]	0,050
Госпитализировано в течение первых суток от начала клиники	17(65 %)	18(33 %)	0,007
Массивная *n* (%)	19(73 %)	10(19 %)	0,000
Немассивная *n* (%)	7(27 %)	44(81 %)	0,000
Рецидивирующая n (%)	7(30 %)	27(50 %)	0,050
Имплантирован кава-фильтр	21(80,7 %)	27(50 %)	0,008
Летальность (абс./%)	2(7,6 %)	3(5,5 %)	0,711

Примечания:
[1] M ± σ;
[2] Me (x_{max-} x_{min}).

Группы не различались по возрасту ($p = 0,152$) и полу ($p = 0,332$). Среди наших пациентов с ТЭЛА промежуточного риска, у которых применялась ТЛТ, преобладала массивная легочная эмболия – 73 % против 19 % в группе 2, тогда как доля немассивной составила 27 против 81 % в группах 1 и 2 соот., $p = 0,000$. Пациенты 1 группы обращались за медицинской помощью более своевременно: время от начала симптомов до госпитализации составило 5 суток (1–28) против 8 суток (1–90) во 2-й группе, $p = 0,050$. При этом 65 % (17/26) больных 1-й группы были госпитализированы в первые сутки от начала заболевания, тогда как во второй – 33 %(18/54), $p = 0,007$.

Частота имплантации кава-фильтра в нижнюю полую вену составила 80,7 % (21/26) в группе 1 против 50 % (27/54) в группе 2, $p = 0,008$.

Средний уровень систолического АД в группах не различался и составил 124 ± 22 и 130 ± 17 мм рт. ст., $p = 0,15$. Однако уровень ЧСС у пациентов группы ТЛТ был выше в группе 1 – 114 ± 15 против 98 ± 20 уд./мин во 2-й группе ($p = 0,001$). Аналогичная тен-

денция отмечена в отношении частоты дыхания – 27 ± 2,8 в мин в группе 1 против 25 ± 9 в мин в контрольной (p = 0,042).

Содержание в крови ферментов, отражающих миокардиальное повреждение, было повышенным в группе 1 у 27 % (7/26) пациентов против 15 % (8/54) в группе 2 (p = 0,193), тогда как частота возникновения правожелудочковой дисфункции при ЭХОКГ практически не различалась в группах – 20/26 (77 %) и 39/54 (72 %) в группах 1 и 2 соответственно (p = 0,654).

Сравнительный анализ данных эхокардиографии не выявил значимых различий в большинстве основных показателей в группах (табл. 2).

Таблица 2

Результаты эхокардиографии пациентов с ТЭЛА промежуточного риска

Показатели	Группа 1 Тромболизис в дополнение к гепаринотерапии n = 26	Группа 2 Гепаринотерапия n = 54	p-level
СДЛАисх, мм рт. ст.[1]	68 ± 12	58 ± 20,3	0,023
СДЛАконтр., мм рт. ст.[1]	44,7 ± 16	45,7 ± 16	0,860
ΔСДЛА, мм рт. ст.[2]	23,3	12,3	0,009
Диаметр легочной артерии, (мм)[1]	30,80 ± 3,03	29,78 ± 5,45	0,876
Дилатация ПЖ, n (%)	20(77 %)	39(72 %)	0,654
Диаметр ПЖ, мм	33,5 ± 3,8	33,85 ± 6,13	0,790
КДР, мм	47,11 ± 7,61	47,35 ± 8,25	0,902
КСР, мм	30,73 ± 7,24	30,35 ± 7,92	0,837
ФВ, %[1]	63,19 ± 10,51	62,69 ± 13,40	0,870

Примечания:
[1] M ± σ;
[2] ΔСДЛА – разница между СДЛА исх и СДЛА контр.

Исходно степень легочной гипертензии была выше в группе 1 – среднее систолическое давление до лечения составило – 68 ± 12 против 58 ± 20,3 мм рт. ст. в группе 2 (p = 0,023), тогда как к моменту выписки из стационара этот показатель между группами не различался (44,7 ± 16,2 против 45,5 ± 16,75 мм рт. ст., p = 0,860). Оба метода лечения значимо снижали давление в легочной артерии: в группе 1 давление снизилось в среднем на 23,3 против 12,5 мм рт. ст. в группе 2 (p = 0,009).

Летальность была незначительно выше в группе ТЛТ – 7,6 % против 5,5 %, p = 0,711. Геморрагических осложнений ТЛТ в нашем исследовании не зафиксировано. У одного пациента отмечено обратимое коллаптоидное состояние в ответ на введение стрептокиназы.

В нашем исследовании пациенты группы ТЛТ обращались за медицинской помощью более своевременно: время от начала симптомов до госпитализации составило 5 суток (1–28) против 8 суток (1–90) во 2-й группе, p = 0,05. При этом 65 % (17/26) больных 1-й группы были госпитализированы в первые сутки от начала заболевания, тогда как во второй 33 %(18/54), p = 0,042. Несмотря на то, что ТЛТ при легочной эмболии допустима в срок до 14 дней, все же ранний тромболизис признан более эффективным [2] и раннее начало лечения послужило аргументом для выбора ТЛТ.

Среди пациентов группы ТЛТ преобладала массивная легочная эмболия – 73 % против 19 % в группе 2, тогда как доля немассивной составила 27 против 81 % в группах 1 и 2 соот., p = 0,00002. К тому же уровень ферментов, отражающих миокардиальное повреждение, оказался чаще повышенным в группе 1 – 27 % (7/26) пациентов против 15 % (8/54) в группе 2, p = 0,193.

В клинической картине ТЭЛА наиболее частыми симптомами являются одышка (80 %), боль в груди (52 %), тахипноэ (70 %) [4]. Распространенность этих симптомов у наших пациентов была схожей и не различалась в группах 1 и 2 (p > 0,05). Принято считать, что для массивной ТЭЛА более характерны выраженная одышка, цианоз и синкопе. Плевральная боль, кашель, кровохаркание чаще сопутствуют немассивной эмболии. [12]. В группе 1 течение ТЭЛА в три раза реже было осложнено инфаркт-пневмонией (p = 0,026), значительно реже наблюдалось кровохаркание 3,8 % против 25,9 % (p = 0,017). Напротив, в группе ТЛТ в 2 раза чаще в дебюте ТЭЛА отмечался эпизод синкопе – 38,5 % против 16,6 % в группе 2, p = 0,03. Мы связываем это с преобладанием в 1-й группе доли пациен-

тов с массивной легочной эмболией (73 % против 19 % в группе 2, $p = 0,000$).

Goldhaber S.Z. (1993) с соавт. показали быстрый эффект ТЛТ в отношении нивелирования легочной обструкции и улучшения гемодинамических показателей [5]. В наше исследование не включены пациенты с явлениями шока, а средний уровень систолического АД в группах не различался и составил 124 ± 22 и 130 ± 17 мм рт. ст., $p = 0,15$. Однако уровень ЧСС у пациентов группы ТЛТ был выше в группе 1 – 114 ± 15 против 98 ± 20 уд./мин во 2 группе ($p = 0,001$). Тахикардия более 110 уд/мин, как правило, сопряжена с более тяжелой легочной эмболией [9]. Аналогичная тенденция отмечена в отношении частоты дыхания – 27 ± 2,8 в мин в группе 1 против 25 ± 9 в мин в контрольной ($p = 0,042$).

Marshall P.S с соавт. считают, что ТЛТ уменьшает риск рецидивов, вызывает быстрое улучшение гемодинамики и снижение смертности по сравнению с только антикоагулянтной терапией не только при массивной, при субмассивной ТЭЛА [11].

Исходно степень легочной гипертензии была выше в группе 1 – среднее систолическое давление до лечения составило – 68 ± 12 против 58 ± 20,3 мм рт. ст. в группе 2 ($p = 0,0023$), тогда как к моменту выписки из стационара этот показатель между группами не различался (44,7 ± 16,2 против 45,5 ± 16,75 мм рт. ст.). Оба метода лечения значимо снижали давление в легочной артерии, но градиент СДЛА в группе тромболизиса был в 2 раза больше: в группе 1 давление снизилось в среднем на 23,3 мм рт.ст. против 12,5 в группе 2 ($p < 0,05$).

На настоящий момент времени проведено одно целенаправленное рандомизированное плацебо, контролируемое исследование эффективности ТЛТ при ТЭЛА промежуточного риска. Konstantinides S. с соавт. (2002) сравнили в нем результаты применения гепаринотерапии и альтеплазы в дополнение к гепаринотерапии. Было доказано, что альтеплаза может положительным образом влиять на клиническое течение нормотензивных пациентов с ТЭЛА, улучшить выживаемость при отсутствии повышенного риска кровотечений [7].

Тем не менее представленный в 2004 г. мета–анализ Wan S. с соавт. обобщил 11 рандомизированных исследований, включивших 748 пациентов с ТЭЛА. В нем было показано, что при массивной ТЭЛА ТЛТ имеет преимущество в отношении снижения летальности, тогда как при немассивной легочной эмболии со стабильной гемодинамикой различий в количестве смертей и числа рецидивов выявлено не было [14].

Прямые сравнения эффективности лечения как стрептокиназой у пациентов с ТЭЛА высокого риска, так и рекомбинантным тканевым активатором плазминогена при эмболии промежуточного риска и гепаринотерапии продемонстрировали преимущество тромболизиса в отношении летальности [3, 6, 7, 10]. В нашем исследовании госпитальная летальность статистически значимо не различалась в группах и составила 7,6 % против 5,5 %, в группах 1 и 2 соответственно, $p = 0,132$. Мы расцениваем такой результат как положительный, поскольку в анализируемой выборке гемодинамически стабильных пациентов в 1-й группе все же преобладала доля массивной ТЭЛА (73 % против 19 % в группе 2, $p = 0,000$) и несколько чаще отмечался повышенный уровень маркеров миокардиального повреждения (27 % против 15 % в группах 1 и 2 соот., $p > 0,05$). При этом геморрагических осложнений ТЛТ в нашем исследовании не зафиксировано. У одного пациента отмечено обратимое коллаптоидное состояние в ответ на введение стрептокиназы.

Таким образом, тромболитическая терапия при ТЭЛА промежуточного риска имеет неплохой профиль безопасности, в 2 раза эффективнее снижает давление в легочной артерии, что способствует снижению частоты формирования постэмболической легочной гипертензии, ее применение обосновано при массивной ТЭЛА промежуточного риска, сопровождающейся высокой легочной гипертензией. Для доказательства преимуществ ТЛТ над гепаринотерапией в отношении снижения госпитальной летальности у пациентов с ТЭЛА промежуточного риска необходимо проведение спланированных исследований.

Список литературы

1. Бокарев И.Н., Попова Л.В, Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 512 с.

2. Гуляева Н.В.,. Липченко А.А, Фокина Е.Г. Тромболитическая терапия при тромбоэмболии легочной артерии среднего риска: эффективность, безопасность, целесообразность // Сердце. – 2009. – Т. 8, №5(49). – С. 270–289.

3. Dalla-Volta S., Palla A., Santolicandro A. et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2 // J Am Coll Cardiol. – 1992 Sep. – №20(3). – P. 520–6.

4. Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism // European Heart Jornal. – 2008. – №29. – P. 2276–2315.

5. Goldhaber S.Z. Haire W.D., Feldstein M.L. et al. Alteplasae versus heparin in acut pulmonary embolism:

randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion // Lancet. – 1993. – №341(8844). – P. 507–511.

6. Jerjes-Sanchez C., Ramirez-Rivera A., de Lourdes G.M. et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial // J Thromb Thrombolysis. – 1995. – №2. – P. 227–229.

7. Konstantinides S., Geibel A., Heusel G. et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism // N Engl J Med. – 2002. – №347. – P. 1143–1150.

8. Kucher N., Rossi E., Rosa M.D. et al. Massive Pulmonary Embolism // Circulation. – 2006. – №113. – P. 577–582.

9. Kumasaka N., Sakuma M., Shirato K. Clinical features and predictors of in-hospital mortality in patients with acute and chronic pulmonary thromboembolism // J Intern Med. – 2000. – №39(12) . – P. 1038–43.

10. Marini C., Di Ricco G., Rossi G. et al. Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial // Respiration. – 1988. – №54. – P. 162–173.

11. Marshall P.S., Matthews K.S., Siegel M.D. Diagnosis and Management of Life-Threatening Pulmonary Embolism // J Intensive Care Med. – 2011. – №26. – P. 275–294.

12. Piazza G., Goldhaber S.Z. Acute Pulmonary Embolism Part I: Epidemiology and Diagnosis // Circulation. – 2006. – №114. – P. 28–32.

13. Piazza G, Goldhaber SZ. Fibrinolysis for acute pulmonary embolism // Vasc Med October 2010. – №15. – P. 419–428.

14. Wan S., Quinlan D.J., Agnelii G. Thromolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta–analysis of the randomized controlled trials // Circulation. – 2004. – №110. – P. 744–9.

References

1. Bokarev I.N., Popova L.V, Kozlova T.V. *Trombozy i protivotromboticheskaja terapija v klinicheskoj praktike*. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2009.512 p.

2. Guljaeva N.V., Lipchenko A.A., Fokina E.G. *Trombolitcheskaja terapija pri trombojembolii legochnoj arterii srednego riska: jeffektivnost', bezopasnost', celesoobraznost'* // Serdce. 2009. Tom 8, no. 5(49). pp. 270–289.

3. Dalla-Volta S., Palla A., Santolicandro A. et al. PAIMS 2: *alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2 – J Am Coll Cardiol.* 1992 Sep; 20(3), pp. 520–6.

4. *Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism – European Heart Jornal.* 2008; 29, pp. 2276–2315.

5. Goldhaber S.Z. Haire W.D., Feldstein M.L. et al. *Alteplasae versus heparin in acut pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion – Lancet,* 1993; 341(8844), pp. 507–511.

6. Jerjes-Sanchez C., Ramirez-Rivera A., de Lourdes G.M. et al. *Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial – J Thromb Thrombolysis.* 1995; 2, pp. 227–229.

7. Konstantinides S., Geibel A., Heusel G. et al. *Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism – N Engl J Med.* 2002;347, pp. 1143–1150.

8. Kucher N., Rossi E., Rosa M.D. et al. *Massive Pulmonary Embolism – Circulation.* 2006; 113, pp. 577–582.

9. Kumasaka N., Sakuma M., Shirato K. *Clinical features and predictors of in-hospital mortality in patients with acute and chronic pulmonary thromboembolism – J Intern Med.* 2000;39(12), pp. 1038–43.

10. Marini C., Di Ricco G., Rossi G. et al. *Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial – Respiration. 1*988;54, pp. 162–173.

11. Marshall P.S., Matthews K.S, Siegel M.D. *Diagnosis and Management of Life-Threatening Pulmonary Embolism – J Intensive Care Med, 2011; 26*, pp. 275–294.

12. Piazza G., Goldhaber S.Z. *Acute Pulmonary Embolism Part I: Epidemiology and Diagnosis – Circulation. 2006; 114*, pp. 28–32.

13. Piazza G., Goldhaber S.Z. *Fibrinolysis for acute pulmonary embolism – Vasc Med October 2010* 15, pp. 419–428.

14. Wan S., Quinlan D.J., Agnelii G. *Thromolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta–analysis of the randomized controlled trials – Circulation,* 2004; 110, pp. 744–9.

Рецензенты:

Поляков В.П., д.м.н., профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО СамГМУ Минздравсоцразвития России, г. Самара.

Павлова Т.В., д.м.н., профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 14.02.2012.