

4. *Минджия Х. Л.* Прогностические факторы развития нарушений ритма сердца у детей раннего возраста в ранние сроки после операции радикальной коррекции тетрады Фалло: дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. С. 103.
5. *Прасолов С. Ю., Купряшов А. А., Дедушкина Н. Ю.* и др. Стратегия и тактика лечения больных с тетрадой Фалло // Детские болезни сердца и сосудов. 2005. № 3. С. 21–26.
6. *Синев А. Ф., Крымский Л. Д.* Хирургическая анатомия проводящей системы сердца. М.: Медицина, 1985. С. 272.
7. *Умовист М. Н.* Проводящая система при врожденных дефектах перегородок сердца. Киев: Здоровья, 1973. С. 236.
8. *Alexiou Ch., Mahmoud H., Al-Khaddour A.* et al. Outcome after repair of tetralogy of Fallot in the first year of life // Ann. Thorac. Surg. 2001. Vol. 71. P. 494–500.
9. *Caspi J., Zalstein E., Zusker N.* et al. Surgical management of tetralogy of Fallot in the first year of life // Ann. Thorac. Surg. 1999. Vol. 68. P. 1344–1348.
10. *Delaney J., Moltedo J., Dziuraet J.* et al. Early postoperative arrhythmias after pediatric cardiac surgery // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2006. Vol. 131. P. 1296–1300.
11. *Dodge-Khatami A., Miller O., Anderson R.* et al. Impact of junctional ectopic tachycardia on postoperative morbidity following repair of congenital heart defects // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2002. Vol. 21. P. 255–259.
12. *Fraser Ch. D., McKenzie E. D., Cooley D. A.* Tetralogy of Fallot: surgical management individualized to the patient // Ann. Thorac. Surg. 2001. Vol. 71. P. 1556–1563.
13. *Garson A. Jr, Gillette P., Titus J.* et al. Surgical treatment of ventricular tachycardia in infants // N. Engl. J. Med. 1984. Vol. 310. P. 193–195.
14. *Geva T., Ayres N. A., Pac F. A.* et al. Quantitative morphometric analysis of progressive infundibular obstruction in tetralogy of Fallot: a prospective longitudinal echocardiographic study // Circulation. 1995. Vol. 92. P. 886–892.
15. *Ishizaka T., Ichukawa H., Sawa Y.* et al. Prevalence and optimal management strategy for aortic regurgitation in tetralogy of Fallot // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2004. Vol. 26. P. 1080–1086.
16. *Hennien H. A., Mosca R. S., Urcelay G.* et al. Intermediate results following complete repair of tetralogy of Fallot in neonates // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1995. Vol. 109, № 2. P. 332–343.
17. *Kaushal S. K., Iyer K. S., Sharma R.* et al. Surgical experience with total correction of tetralogy of Fallot in infancy // Int. J. Cardiol. 1999. Vol. 56, № 1. P. 35–40.
18. *Kirklin J. W., Blackstone E. H., Pacifico A. D.* et al. Risk factors for early and late failure after repair tetralogy of Fallot and their neutralization // Thorac. Cardiovasc. Surg. 1984. Vol. 32. P. 208–214.
19. *Moss A. J.* Risk of mortality in patients with potentially malignant arrhythmias // J. Ambul. Monitor. 1989. Vol. 2. P. 15–19.
20. *Pfammatter J.-P., Wagner B., Berdat P.* et al. Procedural factors associated with early postoperative arrhythmias after repair of congenital heart defects // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2002. Vol. 123. P. 258–262.
21. *Pigula F. A., Khalil Ph. N., Mayer J. E.* et al. Repair of tetralogy of Fallot in neonates and young infants // Circulation. 1999. Vol. 100 (Suppl. 2). P. 157–161.
22. *Pozzi M., Trivedi D. B., Kitchiner D.* et al. Tetralogy of Fallot: what operation, at which age // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2000. Vol. 17. P. 631–636.
23. *Rekawek J., Kansy A., Miszczak-Knecht M.* et al. Risk factors for cardiac arrhythmias in children with congenital heart disease after surgical intervention in the early postoperative period // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2007. Vol. 133. P. 900–904.
24. *Valsangiacomo E., Schmid E., Schupbach R.* et al. Early postoperative arrhythmias after cardiac operation in children // Ann. Thorac. Surg. 2002. Vol. 74. P. 792–796.

Поступила 07.06.2012

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.12-008.46-089.168

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Л. А. Бокерия**, *О. Л. Бокерия*, *Т. С. Базарсадаева*, *И. В. Волковская*, *И. В. Тетвадзе*,
А. Х. Меликулов, *Л. А. Глушко*, *Л. Н. Киртбая*

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Цель. Оценить эффективность и безопасность сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. С 2007 по 2012 г. методом хронической сердечной ресинхронизирующей терапии (изолированно или в сочетании с кардиоверсией-дефибрилляцией – СРТ-Д) пролечены 60 пациентов, страдающих ХСН различной этиологии: 37 (61,6%) пациентам имплантированы устройства для СРТ, 23 (37,4%) больным в связи с желудочковой тахикардией и сердечно-легочной реанимацией в анамнезе – для СРТ-Д. Среди больных было 42 (70%) пациента мужского пола и 18 (30%) – женского пола. Возраст пациентов варьировал от 2 до 75 лет (средний возраст $53,6 \pm 14,7$ года).

* Адрес для переписки: e-mail: leoan@heart-house.ru

Для оценки эффективности применения СРТ анализировались стандартные эхокардиографические параметры, ширина комплекса QRS, изменение функционального класса ХСН по NYHA до и после операции. Безопасность применения ресинхронизирующей терапии оценивали по числу осложнений в послеоперационном периоде.

Результаты. На фоне СРТ/СРТ-Д отмечается уменьшение ширины комплекса QRS на 17 ± 12 мс, уменьшение объемов левого желудочка (конечного систолического объема — на $28,6 \pm 20$ мл, конечного диастолического объема — на $30,3 \pm 21$ мл), увеличение фракции выброса левого желудочка на $8,5 \pm 6\%$.

У 46 (76%) пациентов отмечалось уменьшение тяжести сердечной недостаточности на один функциональный класс, у 7 (11%) пациентов клиническое состояние улучшилось на два функциональных класса.

У 51 пациента пери- и постимплантационных осложнений не наблюдалось. Интраоперационная летальность составила 0%.

Заключение. В отдаленном периоде после имплантации ресинхронизирующих систем отмечается положительная динамика клинического состояния, показателей гемодинамики, толерантности к физической нагрузке. Пациенты с фибрилляцией предсердий и застойной сердечной недостаточностью при наличии признаков диссинхронии являются перспективными кандидатами для сердечной ресинхронизирующей терапии. Процедура имплантации устройств СРТ и СРТ-Д служит безопасным методом хирургического лечения пациентов с различными степенями ХСН и является методом выбора лечения при резистентности к оптимальной медикаментозной терапии.

Ключевые слова: ресинхронизирующая терапия, кардиоверсия-дефибрилляция, сердечная недостаточность.

Objective. The study aimed to evaluate the efficiency and safety of cardiac resynchronization therapy (CRT) in patients with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. Chronic cardiac resynchronization therapy (isolated or combined with cardioversion-defibrillation) was used between 2007 and 2012 in 60 patients with CHF of different origin: 37 (61.6%) patients underwent implantation of devices for CRT, 23 (37.4%) patients with cardiopulmonary resuscitation in history underwent CRT-D for ventricular tachycardias. 42 (70%) patients were males and 18 (30%) — females. Age varied from 2 to 75 years (mean age — 53.6 ± 14.7 years).

The efficiency of CRT was determined according to standard echocardiographic characteristics, length of QRS interval, changes of NYHA functional class for CHF before and after surgery. Safety of resynchronization therapy was assessed according to the number of complications in postoperative period.

Results. CRT/CRT-D therapy was associated with reduction of interval in QRS-complex by 17 ± 12 ms and left ventricular volume reduction (end-systolic volume — by 28.6 ± 20 ml, end-diastolic volume — by 30.3 ± 21 ml). Left ventricular ejection fraction increased by $8.5 \pm 6\%$.

Grade of heart failure reduced by one functional class in 46 (76%) patients. Clinical state of 7 (11%) patients improves by two functional classes.

51 patients had no peri- and postimplantation complications. Intraoperative mortality was 0%.

Conclusion. Improvement of clinical state, hemodynamic rates, tolerance to physical exercise was noted in a long-term period after implantation of resynchronization systems. Patients with atrial fibrillation and congestive heart failure in presence of dyssynchrony are considered to be suitable candidates for cardiac resynchronization therapy. Procedure of CRT and CRT-D device implantation is a safe method of surgical treatment in patients with different grades of CHF and can be the treatment of choice in case of resistance to optimal drug therapy.

Key words: resynchronization therapy, cardioversion-defibrillation, heart failure.

В последние десятилетия пристальное внимание кардиологов развитых стран привлекает хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в связи с ее широкой распространенностью, высоким уровнем смертности и неуклонным ростом числа новых случаев заболеваний. Так, в США число больных хронической сердечной недостаточностью составляет около 4790 тыс. при ежегодном выявлении около 550 тыс. новых случаев [7]. Несмотря на имеющиеся в арсенале современной медицины фармакологические (ингибиторы АПФ, сердечные гликозиды, диуретики, бета-блокаторы, антагонисты альдостерона и др.) и хирургические (операции реваскуляризации, имплантация ограничивающей сетки Ансог с целью механического ограничения ремоделирования сердца, имплантация устройств вспомогательного кровообращения, трансплантация сердца) методы коррекции ХСН,

после появления ее первых симптомов менее половины больных живут больше 5 лет [11].

Хроническая сердечная недостаточность приводит к существенной заболеваемости и смертности. Ее распространенность в мире достаточно высока (около 22 млн больных), особенно в РФ (встречается у 7% населения — около 7,9 млн пациентов) [1, 2]. В Северной Америке и Европе примерно 2,5% взрослых страдают ХСН. Таким образом, лечение ХСН является одной из главных задач здравоохранения всех экономически развитых стран.

В числе наиболее перспективных направлений коррекции ХСН, рефрактерной к медикаментозной терапии, в настоящее время рассматривают сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ) с помощью бивентрикулярной электрокардиостимуляции [5].

Ресинхронизирующая терапия является современным эффективным и безопасным методом лечения пациентов с сердечной недостаточностью, причем как в случае лечения сердечной недостаточности у пациентов с исходно сниженной фракцией выброса, которым проводится операция на сердце в условиях искусственного кровообращения (применение временной бивентрикулярной стимуляции) [4], так и в лечении ХСН в виде применения хронической ресинхронизирующей терапии [3, 12].

Данная статья посвящена результатам ретроспективного анализа применения хронической ресинхронизирующей терапии у пациентов с ХСН.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Материал и методы

С 2007 по 2012 г. методом хронической сердечной ресинхронизирующей терапии (изолированно или в сочетании с кардиоверсией-дефибрилляцией – СРТ-Д) пролечены 60 больных, страдающих ХСН и имеющих классические показания для имплантации ресинхронизирующих устройств [6, 8, 10]. Среди них были 42 (70%) пациента мужского пола, 18 (30%) – женского. Возраст пациентов варьировал от 2 до 75 лет (средний возраст – $53,6 \pm 14,7$ года).

У 29 (48,3%) пациентов сердечная недостаточность была обусловлена ишемической этиологией, у 29 (48,3%) – неишемической (дилатационная, гипертрофическая кардиомиопатия, постмиокардитический кардиосклероз, ревматические пороки клапанов сердца) и у 2 (3,4%) – смешанной. У 20 (33%) пациентов наблюдалась артериальная гипертензия различной степени выраженности.

Исходно 11 пациентов находились во II ФК ХСН по NYHA, 43 – в III, 5 – в IV.

Нарушения проводимости в виде полной блокады левой ножки пучка Гиса встречались у 23 (38,3%) пациентов, атриовентрикулярной блокады II–III степени – у 5 (8,3%) пациентов. Сопутствующие нарушения ритма сердца были представлены следующим образом (рис. 1): постоянная форма фибрилляции предсердий – 14 (23,3%) пациентов, персистирующая форма фибрилляции предсердий – 1 (1,6%) пациент, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий – 9 (15%) больных, пароксизмальная форма трепетания предсердий – 6 (10%) пациентов, пароксизмальная желудочковая тахикардия – 18 (30%).

Все пациенты получали адекватную оптимизированную фармакологическую терапию до и после операции, включающую ингибиторы ангиотен-

зинпревращающего фермента (периндоприл, лизиноприл), β -адреноблокаторы (карведилол, метопролол, бисопролол), диуретики (фуросемид, верошпирон), сердечные гликозиды (дигоксин), антиаритмики (амиодарон), аспирин, варфарин.

Первая имплантация СРТ-устройства выполнена в августе 2007 г.: 37 (61,6%) пациентам имплантированы ресинхронизирующие бивентрикулярные системы Medtronic InSync III 8042, 23 (37,4%) больным в связи с желудочковой тахикардией и сердечно-легочной реанимацией в анамнезе – Medtronic InSync III Protect.

Пациентам с пароксизмальной формой трепетания предсердий в 100% случаев было выполнено электрофизиологическое исследование и радиочастотная абляция правого нижнего перешейка.

Одиннадцати (47,8%) из 23 пациентов с фибрилляцией предсердий после имплантации устройств СРТ/СРТ-Д была выполнена радиочастотная абляция АВ-узла для оптимальной работы имплантированных устройств и контроля частоты сердечных сокращений. Одному пациенту с постоянной формой фибрилляции предсердий до имплантации устройства для ресинхронизирующей терапии была выполнена пластика митрального клапана с опорным кольцом Carpentier, пластика трикуспидального клапана по de Vega, криомодификация операции «лабиринт» в условиях ИК, гипотермии и фармакоологической кардиоopleгии.

Оценка эффективности применения хронической ресинхронизирующей терапии проводилась исходя из динамики различных показателей эхокардиографии (фракция выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ, конечный систолический размер – КСР, конечный диастолический размер – КДР, конечный систолический объем – КСО, конечный диастолический объем – КДО), электрокардиографии (ширина комплекса QRS) до и после имплантации устройств СРТ/СРТ-Д. Безопасность

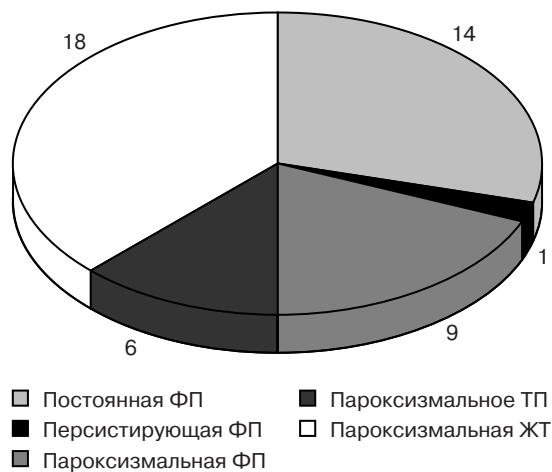


Рис. 1. Сопутствующие нарушения ритма сердца у пациентов с ХСН

применения ресинхронизирующей терапии оценивали по числу осложнений в послеоперационном периоде.

Статистический анализ данных (расчет средних величин, стандартного отклонения, коэффициента корреляции) проводился с использованием программы Excel, полученные данные далее анализировали в программе Meta-analysis Comprehensive V. 2.0 (США) для статистического анализа непрерывных величин (путем расчета стандартизированной разницы средних с 95% доверительным интервалом).

Результаты

Эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии

Общая летальность составила 6,6% (4 пациента). Все случаи были обусловлены прогрессированием хронической сердечной недостаточности.

На фоне СРТ, как в ближайшие, так и в отдаленные сроки после вмешательства (период наблюдения за пациентами колебался от 0,5 до 59 мес (в среднем $25,9 \pm 17,3$ мес), отмечено статистически значимое улучшение ЭхоКГ- и ЭКГ-показателей, ФК ХСН по NYHA (см. таблицу).

Исходно ширина комплекса *QRS* варьировала от 100 до 220 мс (в среднем была равна $149,0 \pm 22,4$ мс). После проведения СРТ ширина комплекса *QRS* уменьшилась и составила в среднем $132,0 \pm 15,6$ мс. По данным ЭхоКГ фракция выброса левого желудочка варьировала от 17 до 69% (средняя – $33,9 \pm 11,0\%$). После имплантации устройств СРТ/СРТ-Д ФВ ЛЖ возросла и составила в среднем $42,4 \pm 12,2\%$.

У 46 (76%) пациентов отмечалось уменьшение тяжести сердечной недостаточности на один ФК, у 7 (11%) пациентов клиническое состояние улучшилось на два ФК.

Двум пациентам после имплантации устройства СРТ была выполнена ортотопическая пересадка сердца. Один из них умер на фоне массивной интраоперационной тромбоэмболии легочной артерии. На сегодняшний день выживаемость второго пациента составляет свыше 4 лет.

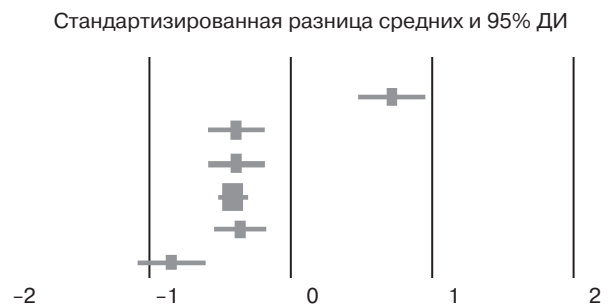
Кроме того, 7 (11,6%) пациентам были выполнены операции аортокоронарного шунтирования, 16 (26,6%) – транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий.

Осложнения сердечной ресинхронизирующей терапии

У 51 пациента осложнений во время или после имплантации устройств для ресинхронизирующей терапии не наблюдалось (рис. 2). У 5 пациентов отмечалось нагноение ложа стимулятора, у 2 пациентов – дислокация электродов, что потребовало реимплантации устройств СРТ/СРТ-Д или электродов. У 1 пациента экстракция ресинхронизирующего устройства с первичной эндокардиальной системой проводилась в условиях искусственного кровообращения, гипотермии и фармакоологической кардиopleгии. У 4 больных отмечалось истощение батареи ЭКС, потребовавшее плановую замену устройств (у 3 пациентов были реимплантированы устройства СРТ-Д, у 1 – СРТ-устройство). Интраоперационная летальность составила 0%.

Метаграф по оценке показателей ЭхоКГ и ЭКГ у пациентов с СН II–IV ФК по NYHA до и после имплантации СРТ/СРТ-Д

Показатели ЭхоКГ и ЭКГ	Статистика по каждому показателю				
	Стандартизованная разность средних	Стандартная ошибка разности средних	Min	Max	<i>p</i>
ФВ ЛЖ	0,727	0,124	0,483	0,970	0,0001
КСР ЛЖ	-0,380	0,104	-0,582	-0,177	0,0001
КДР ЛЖ	-0,379	0,103	-0,581	-0,177	0,0001
КСО ЛЖ	-0,402	0,053	-0,505	-0,299	0,0001
КДО ЛЖ	-0,353	0,095	-0,539	-0,168	0,0001
Ширина <i>QRS</i>	-0,332	0,036	-0,402	-0,262	0,0001



Примечание. Значения стандартизированной разности средних ФВ ЛЖ, КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, КСО ЛЖ, КДО ЛЖ больше 0 и ширины комплекса *QRS* меньше 0 свидетельствуют о положительном влиянии применения СРТ/СРТ-Д у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.



Рис. 2. Оценка пери- и постимплантационных осложнений при проведении хронической ресинхронизирующей терапии

Обсуждение

В представленном нами исследовании как в ближайшие, так и в отдаленные сроки после имплантации ресинхронизирующих устройств выявлена положительная динамика клинического состояния, показателей сократительной функции сердца у пациентов с ХСН независимо от функционального класса ХСН по классификации NYHA, что согласуется с действующими рекомендациями Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ХСН (2010 г.). В группе пациентов с фибрилляцией предсердий при невозможности медикаментозного контроля частоты желудочковых сокращений целесообразно выполнять радиочастотную абляцию АВ-узла. Эти данные согласуются с результатами проспективного рандомизированного исследования Post AV node ablation Evaluation (PAVE), где были изучены пациенты после РЧА АВ-соединения без систолической дисфункции левого желудочка. Здесь не было классических показаний к СРТ и пациенты не были кандидатами для СРТ. Только 30% исследованных пациентов были отнесены к III ФК ХСН по NYHA, средняя ФВ ЛЖ во всей группе составила $45 \pm 15\%$. Однако через 6 мес после операции в группе пациентов с СРТ была увеличена толерантность к физической нагрузке, ФВ ЛЖ и качество жизни. Более того, была определена прямая зависимость: чем выше ФК хронической сердечной недостаточности пациента, тем более выражен эффект СРТ, особенно при ФВ ЛЖ менее 45% [9].

Таким образом, в отдаленном периоде после имплантации ресинхронизирующих систем отмечается положительная динамика клинического

состояния, показателей гемодинамики, толерантности к физической нагрузке. Пациенты с фибрилляцией предсердий и застойной сердечной недостаточностью при наличии признаков диссинхронии являются перспективными кандидатами для сердечной ресинхронизирующей терапии. Процедура имплантации устройств СРТ и СРТ-Д является безопасным методом хирургического лечения пациентов с различными степенями ХСН и является методом выбора лечения при резистентности к оптимальной медикаментозной терапии.

Данная статья подготовлена при поддержке гранта МД-2319.2011.7

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф. Т., Беленков Ю. Н., Фомин И. В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН // Серд. недостаточность. 2006. № 7 (1). С. 112–115.
2. Беленков Ю. Н., Фомин И. В., Мареев В. Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН (часть 2) // Серд. недостаточность. 2006. № 7 (3). С. 3–7.
3. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Базаев В. А., Кислицина О. Н. Оценка эффективности бивентрикулярной стимуляции у больных с сердечной недостаточностью // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН (Прил.). 2007. Т. 8, № 3. С. 48.
4. Кислицина О. Н. Временная бивентрикулярная стимуляция в коррекции дисфункции миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью в раннем послеоперационном периоде: дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
5. Abraham W. T., Hayes D. L. Cardiac resynchronization therapy for heart failure // Circulation. 2003. Vol. 108. P. 2596–2603.
6. Adams K. F., Lindenfeld J., Arnold J. M. O. et al. HFSA 2006 Comprehensive heart failure practice guideline // J. Card. Fail. 2006. Vol. 12. P. 1–122.
7. Ansari M., Massie B. M. Heart failure: How big is the problem? Who are the patients? What does the future hold? // Am. Heart J. 2003. Vol. 146. P. 1–4.
8. Dickstein K., Vardas P., Auricchio A. et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure. An update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy // Eur. Heart J. 2010. Vol. 31. P. 2677–2687.
9. Doshi R. N., Daoud E. G., Fellows C. et al. Left ventricular based cardiac stimulation Post AV nodal ablation Evaluation (The PAVE Study) // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2005. Vol. 16, № 11. P. 1160–1165.
10. Hunt S. A., Abraham W. T., Chin M. H. et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult – Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 46. P. 1116–1143.
11. McAlister F. A., Ezekowitz J. A., Wiebe N. et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure // Ann. Intern. Med. 2004. Vol. 141. P. 381–390.
12. Wells G., Parkash R., Healey J. S. et al. Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials // CMAJ. 2011. Vol. 183. P. 421–429.

Поступила 21.06.2012