

В.П. Перепелиця, В.С. Хоменко, А.В. Сироткін, Л.В. Хоменко, КУ «Центральна міська лікарня № 1» м. Житомира

Гострі порушення мезентеріального кровообігу: клініка та можливості діагностики

Гостра мезентеріальна ішемія – одна з найдраматичніших ситуацій у невідкладній хірургії органів черевної порожнини. Тяжкість незворотних змін кишечнику не завжди відповідає слабо вираженій клінічній симптоматиці на початку захворювання. Загальна тенденція до «помолодження» судинної патології підкреслює соціальну значимість проблеми. Вкрай обмежений час, який має клініцист для прийняття рішення щодо цієї категорії пацієнтів, у більшості випадків унеможливає адекватну хірургічну корекцію захворювання. На початку ХХ ст. Sokkings так характеризував цю патологію: діагноз неможливий, прогноз безнадійний, лікування марне [8]. Тому своєчасна діагностика та лікування пацієнтів з гострим порушенням мезентеріального кровообігу залишається непростим завданням. Крім того, потребує вирішення проблема оснащення лікувальних установ, які надають допомогу хворим з гострою мезентеріальною ішемією, обладнанням для проведення інструментальних досліджень, таких як ангіографія та комп'ютерна томографія.

Вважається, що вивчення ролі порушення кровообігу у висцеральних судинах розпочалося у XV ст., коли Antonio Bionvenc повідомив про випадок мезентеріальної ішемії [23]. 1889 року J. Chiene описав оклюзію всіх непарних висцеральних артерій [10]. 1985 року Elliott вперше виконав успішну резекцію кишечнику з анастомозом у хворого з гострою мезентеріальною ішемією. Ідея емboleктомії належить В.Г. Цеге-Мантейфелю. Першу успішну емboleктомію з верхньої брижової артерії здійснив Klass 1950 року. Furger у 1980 році вперше провів черезшкірну ангіопластику (за даними Т. Blok).

Епідеміологія

Інформація щодо частоти виникнення гострої мезентеріальної ішемії неоднозначна. За даними О.О. Басшко, гостре порушення мезентеріального кровообігу реєструють в 1-2 хворих на 1 тис. госпіталізацій до загальнохірургічного стаціонару (0,1-0,2%) [1]. Ottinger та Austen, провівши серію аутопсій, повідомили, що гостру мезентеріальну ішемію виявляють із частотою 8,8 випадку на 10 тис. госпіталізацій [23]. Ernst Klar наводить дані, які засвідчують, що близько 1% пацієнтів із гострим абдомінальним болем страждають на гостру мезентеріальну ішемію, в осіб віком понад 70 років цей показник може досягати 10% [20]. Варто зазначити, що в усьому світі спостерігається тенденція до збільшення кількості випадків госпіталізацій з приводу гострого порушення мезентеріального кровообігу, що перевищує приріст цього показника щодо інших ургентних хірургічних нозологій, за винятком гострого панкреатиту [3]. Дані статевого співвідношення також різняться. Так, згідно з результатами дослідження N.J. Menon і співавт. патологія утрічі частіше розвивається у жінок [23]. На противагу цьому Stanley наводить дані щодо переважання осіб чоловічої статі у 2 рази [21]. Зокрема, у чоловіків інфаркт кишечнику виникає в більш молодому віці.

Анатомічні передумови

Кровопостачання кишечнику забезпечується трьома непарними гілками черевної аорти: черевним стовбуром, верхньою та нижньою брижовими артеріями, між якими наявні колатералі (рис. 1).

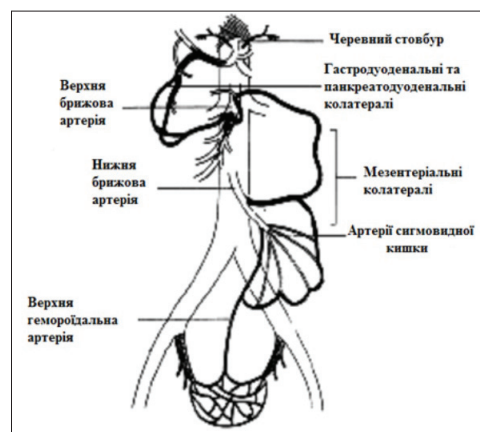


Рис. 1. Мезентеріальний колатеральний кровообіг [23]

Проте роль останніх в компенсації мезентеріального кровообігу при гострій оклюзії незначна.

Система верхньої брижової артерії має найбільше клінічне значення в розвитку синдрому гострої абдомінальної ішемії, оскільки вона найчастіше уражається атеросклерозом, який слугує основною причиною гострого мезентеріального тромбозу [7, 17]. Гострий кут відходження на рівні I поперекового хребця створює ідеальну «пастку» для емболів [23]. Ділянка васкуляризації а. mesenterica superior поширюється від проксимального відділу порожньої кишки до середини поперечно-ободової. Просторова колатеральна мережа включає тонкокишкові аркади 1-3 порядку, а в ділянці ободової кишки – крайову артерію Drummond та аркаду Riolan, які забезпечують функціонування колатерального кровообігу. Гостра оклюзія черевного стовбура не викликає розвитку гострого ішемічного синдрому [18].

У топографо-анатомічному аспекті виділяють шість типів галузнення стовбура верхньої брижової артерії. У 95% випадків виявляють магістральний тип галузнення, у 5% – розсіпний. Мінімальний зовнішній діаметр а. mesenterica superior у проксимальних відділах становить 5 мм, максимальний – 12 мм [11]. У 50-60% пацієнтів розвиток гострого порушення мезентеріального кровообігу спричинений емболією а. mesenterica superior, у 25-30% – тромбозом а. mesenterica superior, у 10-15% – тромбозом v. mesenterica superior [21, 23]. Ураження а. mesenterica inferior досить рідко має клінічні прояви, що пояснюється значною колатералізацією судини із системою а. mesenterica superior та а. ilaca interna. Проте досить часто після оперативних втручань на аорто-стегновому сегменті виникає некроз сигмоподібної кишки [7].

Патогенез

Близько 10-20% серцевого викиду проходить через мезентеріальні судини (500-1200 мл). 3/4 кровообігу забезпечує живлення слизової оболонки, 1/4 – підслизового та серозного шарів [23]. Припинення кровообігу в системі верхньої брижової артерії призводить до ішемічного ураження спочатку слизової оболонки, а в подальшому – усіх шарів судинної стінки. Гостра ішемія протягом 6 год зумовлює незворотні зміни слизової оболонки, інфільтрацію останньої лейкоцитами та вивільнення вільних радикалів [20], проте для розвитку трансмурального інфаркту кишки необхідно 8 год [9]. Вільні радикали чинять пряму або опосередковану дію на слизову оболонку, викликаючи порушення бар'єрної функції кишечнику та спричиняючи транслокацію мікрофлори з виникненням перитоніту. Високі показники летальності тісно пов'язані з розвитком синдрому поліорганної недостатності.

Класифікація

З патогенетичної точки зору гостру мезентеріальну ішемію доцільно розподілити на три типи [15]:

1. Тромботичний, в основі якого лежить тромбоз устя верхньої брижової артерії. У таких випадках спостерігається тотальна гангрена тонкого кишечнику та правої половини товстого.

2. Емболічний, що виникає внаслідок міграції проксимально розміщених емболів. У таких випадках, як правило, розвиваються сегментарні розлади кровообігу. Основними причинами виникнення емболічного типу гострої мезентеріальної ішемії є фібриляція передсердь, патологія клапанів серця тощо.

3. Неоклюзивний, який розвивається внаслідок різкого, критичного сповільнення магістрального кровообігу без клінічно доведеного тромбозу або емболії.

За стадійністю ішемічних змін виділяють [12]:

- стадію ішемії (геморагічного просочування – у разі венозного тромбозу);
- стадію інфаркту кишечнику;
- стадію перитоніту.

За ступенем компенсації мезентеріального кровообігу:

- компенсація;
- субкомпенсація;
- декомпенсація.

За сегментарністю оклюзії (рис. 2):

- сегмент I – тотальне ішемічне ураження тонкого кишечнику із захопленням сліпої кишки або правої половини ободової кишки;
- сегмент II – ішемія термінального відділу порожньої кишки та всієї клубової;
- сегмент III – сегментарний характер ураження, який локалізується в клубовій кишці.

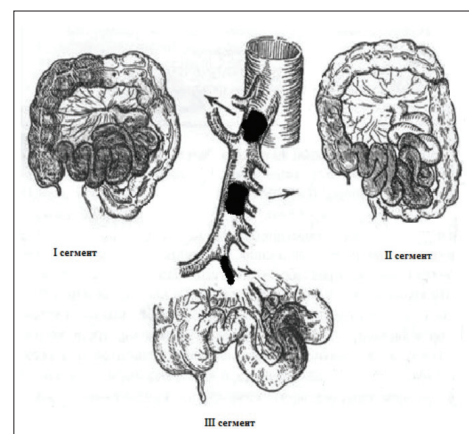


Рис. 2. Варіанти локалізації емболів у стовбурі верхньої брижової артерії та відповідні їм зони ішемічного ураження кишечнику [12]

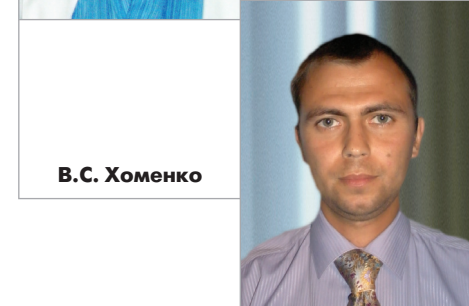
Предиктори розвитку

Безперечно, атеросклеротичне ураження устя верхньої брижової артерії має першочергове значення в розвитку тромбозу останньої. Існують і інші причини розвитку гострої оклюзивної мезентеріальної ішемії: неспецифічний аортоартеріїт, фібромускулярна дисплазія, хвороба Бюргера, васкуліт [9], проте їх роль другорядна. Близько 75% пацієнтів мають тривалу хронічну мезентеріальну ішемію [16].

До основних предикторів розвитку оклюзивної гострої мезентеріальної ішемії належать [20, 24]:



В.П. Перепелиця



В.С. Хоменко

- порушення ритму серця (особливо фібриляція передсердь);
- ішемічна хвороба серця та стан після інфаркту міокарда;
- оклюзивні захворювання периферичних артерій;
- протезування клапанів серця;
- кардіоверсія;
- похилий вік;
- цукровий діабет.

Предиктори розвитку неоклюзивної гострої мезентеріальної ішемії [20, 24]:

- клінічні стани, за яких здійснювали штучний кровообіг;
- тривалий гемодіаліз;
- застосування препаратів дигіталісу;
- застійна серцева недостатність;
- набряк легень;
- недостатність аортального клапана;
- значні серцеві або абдомінальні оперативні втручання;
- використання вазоконстрикторів.

Коагулопатія, спричинена вродженим або набутиим дефіцитом протеїну С та S або антитромбіну III, фактора Leiden, часто зумовлює так звані первинні венозні мезентеріальні тромбози [18, 20, 23]. Вторинні венозні мезентеріальні тромбози спостерігаються на тлі перитоніту, портальної гіпертензії та карциноматозу очеревини, гострого панкреатиту, застосування оральних контрацептивів, склеротерапії при варикозному розширенні вен стравоходу [9, 18, 23]. Запальні захворювання кишечнику, зокрема хвороба Крона та неспецифічний виразковий коліт, є незалежними факторами ризику виникнення мезентеріального тромбозу [13].

Клінічна картина

Клінічні прояви мезентеріальної ішемії неспецифічні, відсутні патогномонічні ознаки, особливо в перші години захворювання. Правильний доопераційний діагноз встановлюють лише у 18-45% спостережень [14]. Незважаючи на досить широкий інструментальний діагностичний діапазон, першочергове значення в постановці діагнозу має вичерпна оцінка анамнестичних даних. Більш 90% випадків характеру, який не вдається усунути шляхом значення наркотичних заспокійливих, є основним і найчастішим симптомом, який реєструють у 85-100% випадків [5, 9]. Як правило, хворі не чітко локалізують його, описуючи у вигляді коліки в парамілікарній ділянці [16, 26]. Під час огляду та пальпації живота виявляють дисонанс між суб'єктивними скаргами пацієнта та даними об'єктивного обстеження. Початок захворювання гострий у разі артеріального тромбозу (емболії) та більш «стертий» – при венозному. Тривалість больового синдрому від моменту його початку коливається в межах від 2 до 48 год на тлі гострої артеріальної оклюзії [5] та може становити кілька діб при венозному тромбозі [15]. Нуудоту і блювання, які спочатку мають рефлексорний, а в подальшому й інтоксикаційний характер, реєструють у 90% випадків [3, 9]. Посилена перистальтика в перші години захворювання досить швидко змінюється парезом. Тому

на початкових етапах у таких пацієнтів можуть виникати діарейний синдром (48% випадків) [16] та відходження газів. Не завжди характерним симптомом є здуття живота, яке здебільшого проявляється в II та III стадії захворювання.

Випорожнення у вигляді «малинового желе», за нашими власними клінічними даними, спостерігаються вкрай рідко, переважно на пізніх стадіях захворювання, що пов'язано з інфарктом кишечника. Останній симптом виявляють у 15% пацієнтів у стадії інфаркту. На ранніх стадіях захворювання в 44% випадків реєстрували рідкі випорожнення одразу після появи більшого синдрому [3]. Перитонеальна симптоматика розвивається значно пізніше, ніж на тлі іншої гострої абдомінальної патології.

Лабораторна діагностика

Не існує жодного загальнодоступного лабораторного критерію, який би давав змогу достовірно встановити наявність гострої мезентеріальної ішемії [16]. Є дані щодо діагностичної цінності підвищеного рівня лактату в крові та герксозамінідази [9], проте можливість широкого клінічного використання таких лабораторних тестів вкрай сумнівна. Підвищення рівня лактату в крові не вважається діагностично важливим критерієм, оскільки спостерігається лише в стадії некрозу кишечника [22]. У загальному аналізі крові майже завжди виявляють лейкоцитоз, показник якого досить варіабельний. Деякі автори вказували на відсутність лейкоцитозу у пацієнтів [25]. Лише у II-III стадії захворювання реєструють зсув лейкоцитарної формули вліво. Тому лейкоцитоз є швидше лабораторним симптомом, а не облігатним критерієм, який спонукає лікаря до діагностичного пошуку гострої мезентеріальної ішемії. У цілому чутливість лабораторних методів до розвитку некрозу кишечника низька. Гемоконцентрація та гіперамілаземія слугують незалежними прогностичними факторами масивного ішемічного ураження. Vassam Abboud і співавт. повідомляють, що навіть у випадках діагностованого інфаркту кишечника під час лапаротомії показники сироваткового лактату, амілази, креатинінази, С-реактивного білка можуть залишатися у межах норми. Визначення рівня D-димера в сироватці хворих має досить високу чутливість (96%), проте низьку специфічність (18%). Водночас не виявлено будь-якого кореляційного зв'язку між концентрацією D-димера у пацієнтів з ішемією та некрозом кишечника [19]. Крім того, підвищений рівень D-димера спостерігається на тлі різних клінічних станів: фібриляції передсердь, інфаркту міокарда, тромбозу глибоких вен, тромбоемболії легеневої артерії тощо, що, у свою чергу, призводить до збільшення частоти хибнопозитивних результатів. До лабораторних маркерів академічного значення слід віднести визначення концентрації NO, ендотеліну-1, ішемічно-модифікованого альбуміну. Тому пошук специфічних маркерів триває [26].

Інструментальна діагностика

Оглядова рентгенографія органів черевної порожнини

Оглядова рентгенографія органів черевної порожнини – найменш інформативний інструментальний метод верифікації діагнозу гострої мезентеріальної ішемії, який здебільшого використовують з метою диференційної діагностики з іншою ургентною патологією органів черевної порожнини [21]. Описана рентгенологічна семіотика у вигляді дифузного матового затемнення [5], «безгазового живота» [6], наявність газу та рідини у просвіті кишечника [14], газ у проекції ворітної чи верхньої брижової вени [4], наявність чаш Клойбера та набряклість складок Керкрінга – нечасті знахідки, які виявляють, як правило, *post factum*. За даними M. Wadman, у ході аналізу рентгенограм неспецифічні ознаки було визначено на 78%, що, у свою чергу, не вплинуло на лікувальну тактику [27].

Чутливість методу становить 50%, специфічність – 30% [5].

Ультразвукове дослідження

Чітких ультрасонографічних критеріїв не існує. Здебільшого виявлені ознаки у вигляді вільної рідини, гіперпневматизації кишечника, ослабленої перистальтики мають лише додаткове значення в діагностиці. Використання доплер-датчиків у деяких випадках дозволяє підвищити інформативність методу. Брижова доплер-ультрасонографія дає змогу діагностувати стеноз верхньої брижової артерії та черевного стовбура шляхом підвищення пікової систолічної швидкості кровотоку [16], проте на тлі пневматозу й ожиріння зазначені переваги втрачаються [14, 26]. За даними M.M. Гаджієва, лише у 17% пацієнтів з гострою оклюзією *a. mesenterica superioris* доопераційний діагноз може бути встановлено за допомогою ультразвукового ангіосканування. Згідно з дослідженням Ernst Klar у разі підозри на мезентеріальну ішемію не слід використовувати для обстеження ультразвукову методику [20], які здебільшого мають цінність у діагностиці хронічної мезентеріальної ішемії.

Діагностична лапароскопія

Доцільність проведення лапароскопії у стадії ішемії досить сумнівна, що пояснюється складністю та суб'єктивністю інтерпретації змін, виявлених під час дослідження [5, 14]. Досить часто порушення у вигляді геморагічного ексудату в черевній порожнині трактується на користь геморагічного панкреонекрозу, а не мезентеріальної ішемії. Тому аналіз літературних джерел свідчить про нехтування цією методикою деякими авторами. Частота використання методу коливається від 1 до 71% [14]. За даними O.I. Брежеля, можливість застосування лапароскопічної діагностики в стадії ішемії становить 40% [2]. Набагато більшу діагностичну цінність мають динамічні лапароскопії (*second look*), проте чітких критеріїв щодо термінів та кратності їх виконання не існує. Здебільшого повідомляється про доцільність проведення динамічних лапароскопій через 24-48 год [21]. Методика *second look* дозволяє здійснювати динамічний контроль за станом кишечника після ревазуляризації, системного або локального тромболізу, резекції, у сумнівних випадках щодо наявності гострої мезентеріальної ішемії за результатами первинної лапароскопії.

Ангіографія

Ангіографія залишається золотим стандартом у діагностиці гострої мезентеріальної ішемії [14], [16], забезпечуючи анатомічну візуалізацію судинного русла та відображаючи терапевтичні можливості. Проте золотим стандартом можна вважати методику, яка має не лише високі інформативність та специфічність, а й загальнодоступність. З урахуванням того, що ангіографічним обладнанням оснащені тільки спеціалізовані медичні установи, стає цілком зрозумілим, що ургентні хірургічні відділення, де сконцентрована переважна більшість хворих з підозрою на гостру мезентеріальну ішемію, не мають можливості застосовувати зазначену методику. Ангіографія – інвазивна, трудомістка та нефротоксична процедура, тому її використання в невідкладних загрозливих ситуаціях є досить суперечливим. Вузька спрямованість методики унеможливує проведення диференційної діагностики з іншою ургентною хірургічною патологією. Чутливість ангіографії становить 74-100%, специфічність – 100%.

Комп'ютерна томографія

Спираючись на власний клінічний досвід та дані літературних джерел, вважаємо комп'ютерну томографію з внутрішньовенним контрастуванням методикою вибору у пацієнтів з підозрою на гостру мезентеріальну ішемію (рис. 3). Останню слід використовувати з огляду на загальнодоступність та неінвазивність процедури [23]. У разі підозри на гостру мезентеріальну оклюзію двофазна комп'ютерна

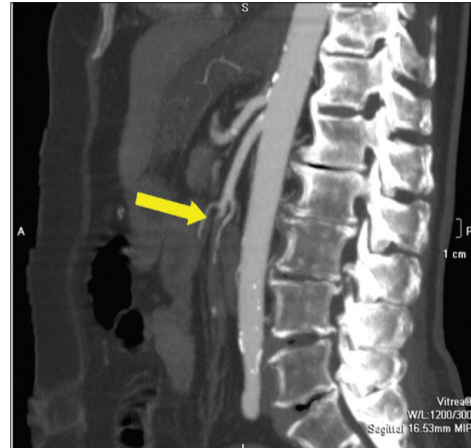


Рис. 3. Тромботична оклюзія *a. mesenterica superioris* на рівні I сегмента (власний клінічний випадок). Стрілкою вказано локалізацію оклюзії

томографія з тривимірною багатоплощинною реконструкцією є діагностичним інструментом вибору (рис. 4, 5) [20]. Підкреслюється неприпустимість застосування контрастних методів дослідження шлунково-кишкового тракту з використанням барію, що, у свою чергу, може призвести до діагностичної помилки. Безсумнівно є цінність методу для диференційної діагностики. Основним недоліком комп'ютерної томографії є необхідність у тривалому контрастному навантаженні у хворих з нирковою патологією. Чутливість методики – 92-96%, специфічність – 94-100%.



Рис. 4. Тромботична оклюзія *a. mesenterica superioris* на рівні I сегмента (тривимірна багатоплощинна реконструкція у фронтальній проекції). Стрілкою вказано локалізацію оклюзії



Рис. 5. Тромботична оклюзія *a. mesenterica superioris* на рівні I сегмента (тривимірна багатоплощинна реконструкція в сагітальній проекції). Стрілкою вказано локалізацію оклюзії

Висновки

1. Гостре порушення мезентеріального кровообігу – ургентний стан, надзвичайно складний для клінічної діагностики.
2. Поряд із відсутністю клінічної специфіки захворювання спостерігається певне нехтування клініцистами анамнестичними даними.
3. Відсутність специфічних лабораторних маркерів, особливо в стадії ішемії, вкрай погіршує результати ранньої діагностики патології.
4. Залишається відкритим питання щодо стандартизації діагностики та лікування хворих з гострим порушенням мезентеріального кровообігу.
5. Комп'ютерна томографія з внутрішньовенним контрастуванням має бути

першочерговим методом дослідження у всіх пацієнтів з підозрою на гостру мезентеріальну ішемію.

Література

1. Баешко А.А., Климук С.А., Юшкевич В.А. Причины и особенности поражений кишечника и его сосудов при остром нарушении брыжеечного кровообращения // Хирургия. – 2005. – № 4. – С. 57-63.
2. Брежел А.И. Лапароскопия при тромбозе мезентеріальных сосудов // Материалы Междунар. хирургического конгресса «Новые технологии в хирургии». – Ростов-на-Дону, 2005. – 378 с.
3. Вовк А.В. Пути оптимизации лечения больных с острым нарушением артериального кровоснабжения кишечника: тема диссертации из автореферата по ВАК 14.00.27, кандидат медицинских наук.
4. Грома В.Г. Сучасні аспекти інструментальної діагностики гострих порушень брижового кровообігу // Український журнал хірургії. – 2011. – № 3. – С. 183-187.
5. Даниленко І.А. Клініка та діагностика гострих порушень мезентеріального кровообігу // Хірургія України. – 2011. – № 1. – С. 83-90.
6. Козаченко А.В. Нарушение мезентеріального кровообращения как проблема неотложной практики // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 4. – С. 51-54.
7. Мимношвили О.И., Иваненко А.А., Штутин А.А., Пшеничный В.Н., Шаповалов И.Н., Брага Е.А. Хирургическое лечение абдоминального ишемического синдрома // Украинский журнал хирургии. – 2011. – № 1. – С. 84-89.
8. Огоновский В.К., Палій О.І., Жолоб В.М., Куляба О.Л. Гостра мезентеріальна ішемія // Медицина транспорту України. – 2008. – № 2. – С. 71-73.
9. Орел Ю. Гостра мезентеріальна ішемія (патологія, клініка, діагностика, лікування) // Медицина світу. – 1997. – № 6. – С. 314-317.
10. Поташов Л.В., Князев М.Д. Ишемическая болезнь органов пищеварения. – Л.: Медицина, 1985. – 216 с.
11. Рылюк А.Ф., Нестерук Л.Н., Холодный А.К. Топографическая анатомия верхней брыжеечной артерии // Клиническая анатомия та оперативная хирургия. – 2009. – Т. 8. – № 2. – С. 67-70.
12. Савельев В.С., Спиридонов И.В. Острые нарушения мезентеріального кровообращения. – М.: Медицина, 1979. – 232 с.
13. Соломенцева Т.А. Острые нарушения мезентеріального кровообращения в терапевтической клинике // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2011. – № 2 (26).
14. Хрипун А.И. Диагностика острой окклюзии верхней брыжеечной артерии // Хирургия. – 2009. – № 10. – С. 56-59.
15. Шайн М. Здравый смысл в абдоминальной хирургии: Пер. с англ. – М.: Гэотар-Мед, 2003. – 272 с.
16. Abboud B., Daher R., Boujaoude J. Acute mesenteric ischemia after cardio-pulmonary bypass surgery // World J Gastroenterol. – 2008. – Volume 14. – № 35. – С. 5361-5370.
17. Ageno W., Becattini C., Brighton T. et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 93-102.
18. Betzler M. Chirurgisch-technische Leitlinien bei intestinaler Ischemie Chirurg (1998) (перевод с немецкого). – 12 с.
19. Chiu Y.H. D-Dimer in patients with suspected acute mesenteric ischemia // Am. J. Emerg. Med. – 2009. – Vol. 27. – № 8. – P. 975-979.
20. Ernst Klar, Parwis B. Rahmanian, Arno Bucker, Karlheinz Hauenstein, Karl-Walter Jauch, Bernd Luther. Acute Mesenteric Ischemia: a Vascular Emergency // Dtsch Arztebl Int. – 2012. – 109(14). – P. 249-255.
21. Symposium on Bowel Disorders // British Journal of Hospital Medicine. – December 2008. – № 12. – P. 634-639.
22. Kurt Y. D-dimer in the early diagnosis of acute mesenteric ischemia secondary to arterial occlusion in rats // Eur. Surg. Res. – 2005. – Vol. 37. – № 4. – P. 216-219.
23. Menon N.J., Amin A.M., Mohammed A., Hamilton G. Acute Mesenteric Ischemia // Acta chir belg. – 2005. – 105. – P. 344-354.
24. Piquet J.M. Management of gut ischemia // Indian Journal of Gastroenterology. – 2006. – № 1. – Vol. 25. – P. 39-42.
25. Raudonaitis A. Extraordinary revascularization of acute-on-chronic intestinal ischemia // Medicina. – 2002. – Vol. 38. – № 7. – P. 730-737.
26. Ravipati M., Katragadda S., Go B., Edwin J. Zarling. Acute Mesenteric Ischemia: A Diagnostic challenge in clinical practice // Practical gastroenterology. – 2011. – P. 35-43.
27. Wadman M. Survival after operations for ischaemic bowel disease // Eur. J. Surg. – 2000. – Vol. 166. – № 11. – P. 872-877.