

ВАКУУМНОЕ ДРЕНИРОВАНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ СТЕРНОМЕДИАСТИНИТОВ В КАРДИОХИРУРГИИ

Фургал А.А.^{1,4}, Рева И.В.^{1,2}, Рева Г.В.^{1,2}, Сорокин В.А.^{1,4}, Гармаш Р.А.¹, Гармаш А.И.¹, Купатадзе Д.Д.³, Одинцова И.А.⁵, Верин В.К.⁶

¹ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, e-mail: RevaGal@yandex.ru;

²Международный медицинский научно-образовательный центр, Ниигата, e-mail: avers2@yandex.ru;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, e-mail: ddkupatadze@gmail.com;

⁴ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, e-mail: furgal86@bk.ru;

⁵Санкт-Петербургская военная медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, e-mail: odintsova.ia@yandex.ru;

⁶ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (СЗГМУ), Санкт-Петербург, e-mail: vladimir.verin@spbmapo.ru

Срединная стернотомия является основным доступом к сердцу на протяжении длительного времени. В настоящее время с развитием малоинвазивных, эндоваскулярных, а также гибридных методик количество пациентов, прооперированных с применением срединной стернотомии, не уменьшается. Таким образом проблема инфекционных осложнений постстернотомных ран не теряет своей актуальности. Для повышения эффективности лечения пациентов с инфекционными осложнениями был проведен сравнительный гистологический анализ процессов регенерации инфицированных постстернотомных ран. В исследование были включены 57 кардиохирургических пациентов, перенесших стернотомию, течение послеоперационного периода у которых осложнилось развитием стерномедиастинита. Пациенты получали лечение в указанных центрах в период 2012-2018 гг. Пациенты были разделены на следующие клинические группы: 1) переменного вакуумного разряжения (13 человек), 2) постоянного вакуумного разряжения (14 человек) и 3) открытого ведения (30 человек). Наилучшие гистологические показатели процессов регенерации послеоперационных ран отмечались в группе с применением переменного вакуумного разряжения. Во всех группах наблюдения более длительные сроки заживления ран наблюдались у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Полученные результаты находятся в зависимости от выбранного от способа лечения, и наиболее адекватные соотношения показателей для успешного ускорения регенерации соответствуют применению метода переменного вакуумного разряжения.

Ключевые слова: кардиохирургия, переменный вакуум, регенерация, грануляции, механизмы ангиогенеза, факторы роста, мезенхимные стволовые клетки, перициты, циркулирующие прогениторные клетки.

VACUUM DRAINAGE DURING THE TREATMENT OF POSTOPERATIVE STERNOMEDIASTITIS AFTER CARDIAC SURGERY

Furgal A.A.^{1,4}, Reva I.V.^{1,2}, Reva G.V.^{1,2}, Sorokin V.A.^{1,4}, Garmash R.A.¹, Garmash A.I.¹, Kupatadze D.D.³, Odintsova I.A.⁵, Verin V.K.⁶

¹Far Eastern Federal University, Vladivostok, e-mail: RevaGal@yandex.ru;

²International Medical Research and Education Center, Niigata, e-mail: avers2@yandex.ru;

³St Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, e-mail: ddkupatadze@gmail.com;

⁴Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: furgal86@bk.ru;

⁵S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg e-mail: odintsova.ia@yandex.ru;

⁶North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, e-mail: vladimir.verin@spbmapo.ru

Median sternotomy is the main access to the heart for a long time. Currently, with the development of minimally invasive, endovascular, and hybrid techniques, the number of patients operated on using median sternotomy is not reduced. Thus, the problem of infectious complications of post-notomous wounds does not lose its relevance. To improve the efficiency of treatment of patients with infectious complications, a comparative clinical and morphological analysis of the regeneration processes of infected post-motone wounds was carried out. The study included 57 cardiac surgical patients who underwent sternotomy, the postoperative period in which was complicated by the development of sternomediastinitis. Patients received treatment in these centers in the period 2012-2018. The patients were divided into the following clinical groups: 1) variable vacuum vacuum (13 people), 2) permanent vacuum vacuum (14 people), and 3) open management (30 people). It was found that the best

indicators of the processes of regeneration of postoperative wounds and shortening the terms of treatment of patients were observed in the group using variable VAC therapy. In all observation groups, longer wound healing periods were observed in patients with concomitant type 2 diabetes. The results obtained depend on the method of treatment and the most adequate ratios of indicators for successfully accelerating regeneration correspond to the application of the method of variable vacuum vacuum.

Keywords: heart surgery, variable vacuum, regeneration, granulation, mechanisms of angiogenesis, growth factors, mesenchymal stem cells, pericytes, circulating progenitor cells.

Актуальность. Несмотря на все современные достижения хирургии, антибактериальной терапии и превентивной медицины, послеоперационные стерномедиастинальные инфекции по-прежнему оказывают существенное влияние на заболеваемость и смертность, длительность госпитализации и величину затрат на лечение кардиохирургических пациентов.

Проблема послеоперационных осложнений в кардиохирургии вообще, и инфекционных осложнений стернотомных ран в частности, особенно актуальна в настоящее время на фоне увеличения числа гериатрических пациентов, а также пациентов с сахарным диабетом [1; 2].

Несмотря на длительную историю применения срединной стернотомии, данный доступ имеет ряд недостатков, основным из которых является развитие инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства. Они протекают с формированием поверхностной или глубокой раневой инфекции, диастазов и фрагментации грудины, дестабилизации костного каркаса грудной клетки [3; 4].

Частота медиастинитов после кардиохирургических операций, даже при адаптации по отношению к современным методам лечения и профилактики, варьирует от 1.1% до 19% [5; 6]. Несостоятельность швов и инфекция стернотомной раны – грозное осложнение, имеющее высокие цифры летальности, которая составляет в группе риска от 14% до 75% [7]. Развитие ПСМ ассоциируется со значительным снижением долговременной выживаемости [8; 9]. Risnes с коллегами показали, что пациенты, перенесшие передний стерномедиастенит (ПСМ), имеют на 59% больший риск смерти в течение 10-летнего периода после операции в сравнении с пациентами, не переносившими данное осложнение [10; 11]. Это объясняется тем, что хронический воспалительный процесс, связанный с медиастинитом, может отрицательно влиять на тромбогенность и проходимость шунтов и тем самым вести к снижению долговременной выживаемости [12].

ПСМ – одно из самых дорогостоящих осложнений. Стоимость лечения пациентов с ПСМ в среднем в 2-3 раза выше, чем лечение аналогичных пациентов без данного осложнения [13; 14].

Цель исследования - улучшение результатов лечения кардиохирургических пациентов и оценка эффективности VAC-терапии.

В связи с этим решалась **задача** оценки клинико-морфологических показателей и индукции регенераторных процессов в постоперационной ране у кардиохирургических пациентов при применении открытого метода лечения, воздействия переменного и постоянного вакуума.

Материал и методы исследования. Обследование и лечение пациентов проведено на базе 4 центров, оказывающих кардиохирургическую помощь населению РФ:

1. Центр кардиохирургии и сосудистой хирургии МЦ ДВФУ г. Владивосток.
2. Отделение кардиохирургии ПККБ № 1 г. Владивосток.
3. Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии МЗРФ г. Хабаровск.
4. НЦССХ им. Бакулева МЗРФ.

Группой 1 являлись пациенты с применением переменного вакуумного дренирования, группой 2 – с применением постоянного вакуумного дренирования, группой 3 – с применением метода открытого ведения. Специалистам, привлеченным для анализа и интерпретации гистологического компонента исследования, не предоставлялась никакая информация о принадлежности пациентов к отдельным исследуемым группам с целью снижения вероятности систематических статистических ошибок в исследовании и максимальной объективизации в интерпретации гистологических данных.

Исследование проведено в соответствии с требованиями Минздравмедпрома РФ от 29.04.94 № 82 и согласно номенклатуре клинических лабораторных исследований МЗ РФ (Приказ № 64 от 21.02.2000 г.) с учетом положений Хельсинкской декларации (2000). На основе проспективных, контролируемых сравнительных исследований проведен мониторинг морфологических изменений в условиях регенерации инфицированной стернотомной раны в соответствии с принципами доказательной медицины. Использованы клинические и классические морфологические методы исследования в мониторинге репаративных процессов у пациентов с послеоперационными стерномедиастинитами с последующим статистическим анализом полученных данных. В нашем исследовании мы опирались на рекомендации Вишневого А.А., Рудакова С.С. и Миланова Н.О. с соавторами (2005), полагающими, что термин «послеоперационный стерномедиастинит» является собирательным, с учётом известных классификаций медиастенитов Иванова А.Я. (1959), а также «Классификации острого медиастинита» М.М. Абакумова (2010), так как инфицирование грудины практически почти всегда сопровождается поражением не только подкожной жировой клетчатки, но с вовлечением ребер, хрящей, мышц грудной стенки, ключиц, переднего средостения. В нашем исследовании мы использовали уровень отрицательного давления (ОД) -50 мм рт. ст. (min) и -125 мм рт. ст. (max), поскольку применение ОД в нижнем и среднем терапевтическом диапазоне является наиболее

эффективным. Для переменной вакуум-терапии использовался аспиратор “Suprasorb CNP P1”. При VAC-терапии в режиме постоянного разряжения давление устанавливалось на уровне 120-170 мм рт. ст. Для создания постоянного вакуумного разряжения нами использовался аппарат “Medela Vario-18 ac/dc”.

При открытом способе ведения перевязки совершались от 2 до 5 раз в сутки. Частота перевязок определялась скоростью экссудации раны. Повязки пропитывались комбинированным антимикробным препаратом для местного применения (Хлорамфеникол + Метилурацил). Вне зависимости от метода лечения санация раны при перевязках производилась с применением растворов хлоргексидина и бетадин-йода. Исследование проведено с разрешения Этического комитета ФГБОУ ВО «ТГМУ» и ФГАОУ ВО «ДФУ». Данные о распределении пациентов по группам представлены в таблице.

Распределение пациентов по методам послеоперационного лечения

№ группы	Методы послеоперационного лечения	Количество пациентов
1	Переменного вакуумного разряжения	13
2	Постоянного вакуумного разряжения	14
3	Метод открытого ведения	30
Итого:		57

Для решения вопросов о возможных механизмах репаративной регенерации в условиях открытого метода лечения с применением постоянного и переменного вакуума с помощью морфологических методов исследования нами была получена объективная оценка регенерации в поврежденных тканях. Для сравнительной оценки забор тканей для исследований производился в день выявления ПСМ и через каждые 4 дня после выявления и начала лечения ПСМ, во время проведения хирургических санаций постстернотомных ран по показаниям, в объеме тканей не более 1 мм³.

Результаты исследования и их обсуждение. Из биоптатов, взятых во время хирургических манипуляций, в дальнейшем были изготовлены срезы для исследования исходной ткани классическими морфологическими методами с дальнейшим окрашиванием гематоксилином и эозином. Препараты характеризовались высоким содержанием жировой ткани и кровеносных сосудов с прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани (рис. 1).

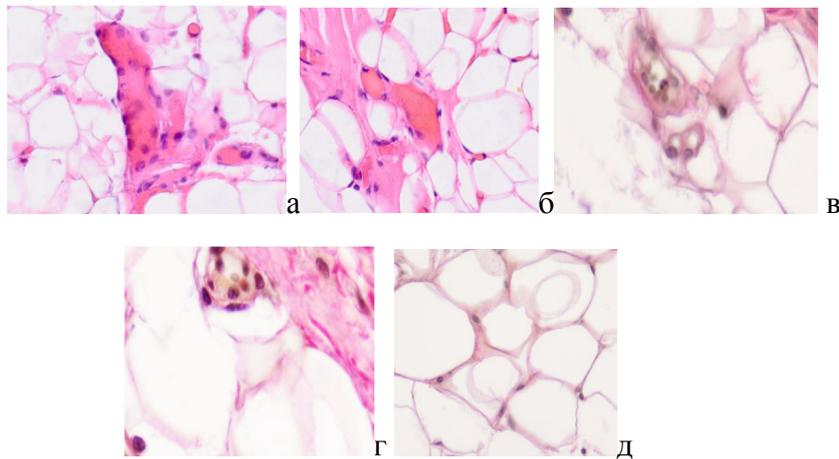


Рис. 1. Биоптаты тканей послеоперационной раны, полученные в момент проведения хирургической манипуляции (пациент с нормальной массой тела и без сахарного диабета) (а-д). Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Увеличение x200

Биоптаты с зоны раневой поверхности, взятые у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, после проведения лечения: открытым методом ведения раны (рис. 2, 3).

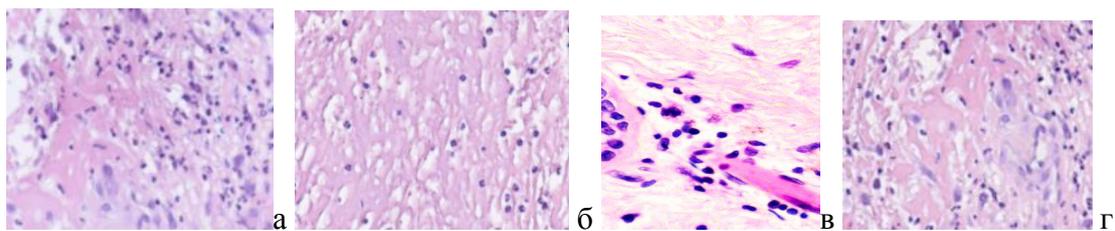


Рис. 2. Поверхностный лейкоцитарно-некротический слой; лейкоцитарная инфильтрация в ране на препарате из биоптата зоны раневой поверхности пациентов с сахарным диабетом 2 типа, после лечения: а) методом открытого ведения; б) с применением переменного вакуумного дренирования; в, г) с применением постоянного вакуумного дренирования. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото.

Увеличение: а, б, г) x200; в) x400

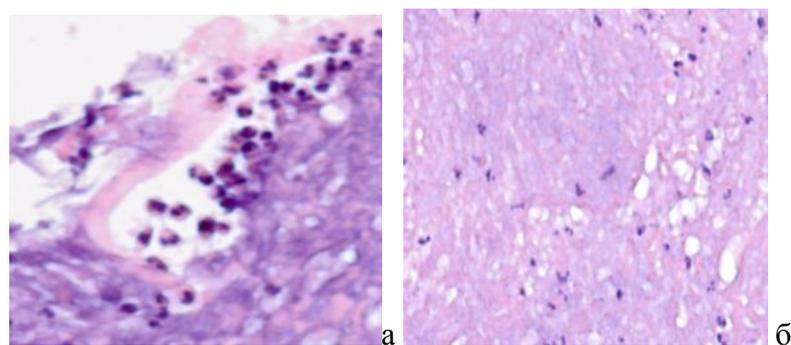


Рис. 3. Сосудистый слой грануляций. Лейкоцитарная инфильтрация за пределы сосуда в

ране на препарате из биоптата зоны раневой поверхности пациента, страдающего сахарным диабетом 2 типа, после лечения с применением переменного вакуумного дренирования. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Увеличение x200.

Идентифицируются гиперемированные сосуды (а), инфильтрация ткани (б)

Отличительной особенностью этой стадии раневого процесса является соединение краев раны грануляциями, а не рубцом. Сменяющая отёк воспалительная реакция расплавляет мертвые ткани и очищает рану, а по мере ее завершения начинают развиваться грануляции, постепенно заполняющие возникший дефект.

Анализ микропрепаратов показал, что наименьшая гиперемия и отёк во всех группах пациентов при различной патологии на I этапе заживления наблюдается при лечении методом переменной VAC-терапии (рис. 4).

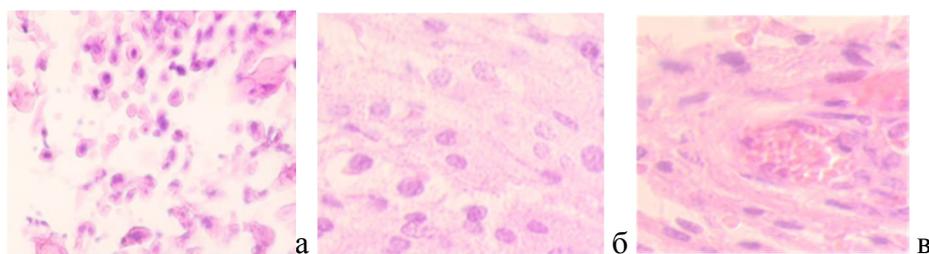


Рис. 4. Кровеносные сосуды на препарате из биоптата зоны раневой поверхности пациента без избыточной массы тела и сахарного диабета на 4-е сутки после диагностики ПСМ и хирургической санации постстернотомной раны после лечения: а) методом открытого типа; б) методом переменного вакуумного дренирования; в) методом постоянного вакуумного дренирования. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото.

Увеличение x200

Грануляции имеют различный вид в зависимости от стадии развития. Нормальные грануляции изначально имеют вид нежнозернистой ткани, покрытой мутноватым, серо-зеленоватым налетом, сочной, богатой тонкостенными сосудами, из-за чего легко кровоточат. В более поздних периодах они становятся бледнее, плотнее, зернистость исчезает, превращаясь в беловатый плотный рубец.

Грануляции состоят из шести постепенно переходящих друг в друга слоев: поверхностный лейкоцитарно-некротический слой; поверхностный слой сосудистых петель; слой вертикальных сосудов; созревающий слой; слой горизонтально расположенных фибробластов; фиброзный слой.

В наблюдениях за пациентами с открытым методом лечения было установлено, что на границах между краями раны на 4-е сутки появляются грануляции. Они состоят из множества гранул, которые тесно прижаты друг к другу. В их состав входят: амфорные

вещества, петлевидные сосудистые капилляры, гистиоциты, фибробласты, полибласты, лимфоциты, многоядерные блуждающие клетки, коллагеновые и эластические волокна и сегментоядерные лейкоциты. В группе пациентов с применением переменного вакуумного дренирования выявлено более раннее появление грануляций: через двое суток на свободных от кровяных сгустков и некротизированной ткани участках можно заметить розово-красные узелки - величиной с просыное зерно гранулы. На третий день количество гранул значительно возрастает, и уже на 4-5-е сутки поверхность раны покрывают молодые грануляции. Здоровые крепкие грануляции розовато-красного цвета не кровоточат, имеют равномерный зернистый вид, очень плотную консистенцию, выделяют небольшое количество гнойного мутного экссудата. В нем содержится большое количество погибших клеточных элементов местной ткани, гнойные тельца, примеси эритроцитов, сегментоядерные лейкоциты, та или иная микрофлора с продуктами собственной жизнедеятельности. В данный экссудат происходит эмиграция клеток ретикулоэндотелиальной системы, белых кровяных телец, сюда же врастают сосудистые капилляры и фибробласты. На препаратах идентифицируются грануляции, представленные большим количеством мелких полнокровных кровеносных сосудов (капилляров, артериол), между которыми располагаются многочисленные пролиферирующие клеточные элементы, представленные гистиоцитами, лимфоцитами, плазматическими клетками, эпителиоидными клетками и фибробластами. Во всех случаях отмечается более активный ангиогенез при применении переменного вакуумного дренирования (рис. 5).

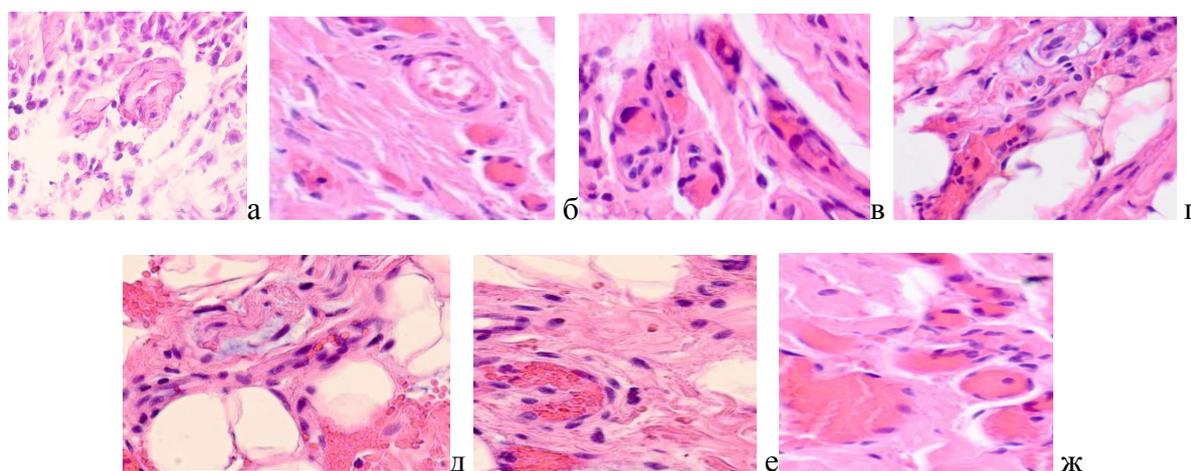


Рис. 5. Кровеносные сосуды на препарате из биоптата зоны раневой поверхности пациента с ХОБЛ, после лечения: а) методом открытого ведения; б-е) с применением переменного вакуумного дренирования; ж) с применением постоянного вакуумного дренирования.

Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Увеличение x200

При воздействии на раневую поверхность переменного вакуумного дренирования

отмечается более раннее созревание грануляций, уменьшение количества кровеносных сосудов, заполнение раневой поверхности созревающей соединительной тканью и более ранняя эпителизация раневой поверхности (рис. 5 б-е).

В ходе второго периода репарации молодые грануляции, расположенные между краями раны, быстро созревают, сопровождаясь активным образованием коллагена. Это ведет к уменьшению количества сосудов и клеточных элементов, с одной стороны, и увеличением числа коллагеновых и эластических волокон, с другой (рис. 6).

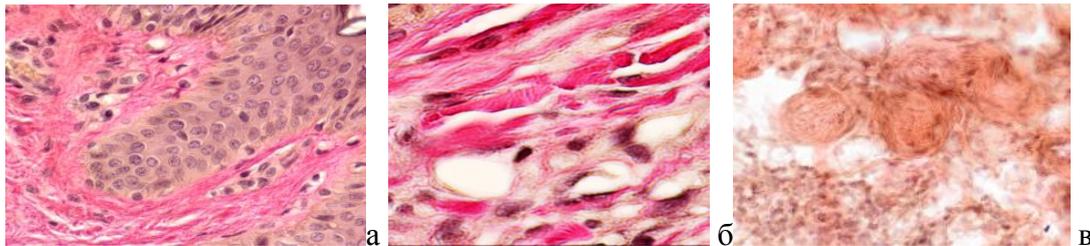


Рис. 6. Кровеносные сосуды на препарате из биоптата зоны раневой поверхности пациента с хронической почечной недостаточностью, после лечения: а) методом открытого ведения; б) с применением переменного вакуумного дренирования; в) с применением постоянного вакуумного дренирования. Окраска по Ван Гизону. Микрофото. Увеличение x200

Третья стадия репарации характеризуется активным ростом соединительной ткани с образованием прочного рубца. В ходе этого периода количество волокнистых структур в рубце значительно увеличивается, а их пучки приобретают определенную ориентацию в соответствии с доминирующим направлением нагрузки. Соответственно, количество клеточных элементов и сосудов существенно уменьшается (рис. 7).

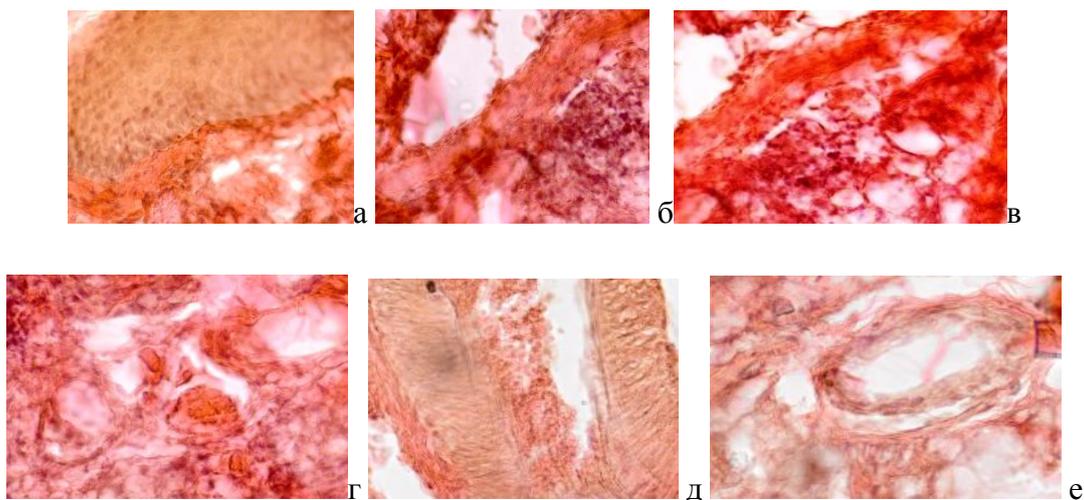


Рис. 7. Препарат из биоптата зоны раневой поверхности пациентов с хронической почечной недостаточностью, через 25 дней после диагностики ПСМ из группы: а) открытого метода ведения; б-в) переменного вакуумного дренирования; д, е) постоянного

вакуумного дренирования. Окраска по Ван Гизону. Микрофото. Увеличение x200

Перестройка рубцовой ткани с усилением продольной ориентации волокон сопровождается уменьшением числа клеточных элементов и сохранением единичных мелких сосудов. Наибольшее количество волокон с правильной ориентацией в рубцовой ткани обнаруживалось в группах с применением вакуумного дренирования (рис. 8).

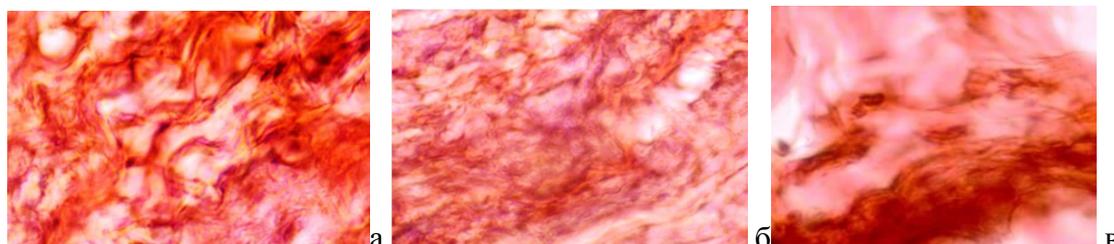


Рис. 8. Формирование соединительнотканного рубца у пациентов с ожирением на 45-е сутки лечения с применением: а) переменного вакуумного дренирования; б, в) постоянного вакуумного дренирования. Окраска по Ван Гизону. Микрофото. Увеличение x200

Гистологические методы исследования позволили установить, что вакуумное дренирование улучшает течение раневого процесса путем:

- 1) уменьшения локального отека;
- 2) усиления местной тканевой перфузии;
- 3) снижения уровня микробной загрязнённости раны;
- 4) целенаправленной деформации раневого ложа и уменьшения объема раневой полости;
- 5) снижения степени раневой экссудации;
- 6) поддержания оптимальной влажности раневой среды, необходимой для нормального заживления раны.

Анализ результатов клинических и морфологических наблюдений показал, что в группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа при открытом методе ведения и при применении постоянного вакуумного дренирования (в сравнении с применением переменного вакуумного дренирования): отёк и инфильтрация окружающей рану ткани протекают более длительно; созревание грануляций, сопровождающееся ростом капилляров и артериол в грануляциях, идёт значительно медленнее, как и дальнейшее запустевание сосудов с уменьшением числа клеточных элементов соединительной ткани и мигрантов из кровяного русла.

Заключение. Применение вакуумного дренирования в переменном режиме индуцировало регенераторные процессы в зоне раневой поверхности в большей степени, в

сравнении с группами постоянного вакуумного дренирования и открытого метода ведения, и позволило достигнуть увеличения количества волокон в рубцовой ткани и их правильной ориентации в соответствии с доминирующим направлением нагрузки в более ранние сроки. Преимуществом влияния вакуумного дренирования на раневой процесс, в сравнении с открытым методом ведения, является более выраженная стимуляция роста и улучшение качества грануляций. Вследствие того что вакуумная повязка, путем направленной деформации тканей, сокращает объем раневой поверхности, размеров раны, дополнительная мобилизация местных тканей перед вторичным закрытием раны может не понадобиться. Наложение вакуумного дренирования на рану позволяет удалять избыточный раневой экссудат, стимулирует ангиогенез.

Работа выполнена при поддержке Научного фонда ДВФУ, в рамках государственного задания 17.5740/2017/6.7.

Список литературы

1. Uskela S., Kärkkäinen J.M., Eränen J., Siljander A., Mäntylä P., Mustonen J., Rissanen T.T. Percutaneous coronary intervention with drug-coated balloon-only strategy in stable coronary arterydisease and in acute coronary syndromes: An all-comers registry study. Catheter Cardiovasc Interv. 2018. Т. 10. 31. DOI: 10.1002/ccd.27950.
2. Kaláb M., Karkoška J., Kamínek M., Matějková E., Slaměniková Z., Klváček A., Šantavý P. Reconstruction of massive post-sternotomy defects with allogeneic bone graft: four-year results and experience using the method. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2016. Т. 3. № 22 (3). P. 305-313.
3. Kaláb M., Karkoška J., Kamínek M., Šantavý P. Successful three-year outcome in a patient with allogeneous sternal bone graft in the treatment of massive post-sternotomy defects. Int. J. Surg. Case Rep. 2015.V. 7. P. 6-9.
4. Prifti E., Demiraj A., Xhaxho R. Modified Port-Access Technique for the Treatment of Aortic Dissection after Previous. Cardiac Surgery. 2017. Tex Heart Inst. J. 2017. Т.6. 1. V. 44 (3). P. 202-204.
5. Kirmani B.H., Jones S.G., Malaisrie S.C., Chung D.A., Williams R.J. Limited versus full sternotomy for aortic valve replacement. Cochrane Database Syst Rev. 2017. Т. 4. V. 10. P. 4. CD0117936.
6. Suzuki K., Ishigami N., Akuzawa S. Treatment of Mediastinitis after Open Heart Surgery Using Negative Pressure Wound Therapywith Irrigation. Kyobu Geka. 2018. V.71(11). P. 916-918.
7. Onan I.S., Yildiz O., Tüzün B., Timur B., Haydin S.. Vacuum-Assisted Closure for

- Mediastinitis in Pediatric Cardiac Surgery: A Single-Center Experience. *Artif Organs*. 2018. T. 10. 3.
8. Copeland H., Newcombe J., Yamin F., Bhajri K., Mille V.A., Hasaniya N., Bailey L., Razzouk A.J. Role of Negative Pressure Wound Care and Hyperbaric Oxygen Therapy for Sternal Wound Infections After Pediatric Cardiac Surgery. *World J. Pediatr Congenit Heart Surg*. 2018. T. 7. V. 9 (4). P. 440-445.
9. Lentini S., Monaco F., Tancredi T., Perrotta S., Savasta M., Gaeta R. Surgical treatment of pericardial cyst through median sternotomy. *Minerva Chir*. 2009. T. 2. V. 64 (1). P. 105-109.
10. Buja A., Zampieron A., Cavalet S., Chiffi D., Sandonà P., Vinelli A., Baldovin T., Baldo V. An update review on risk factors and scales for prediction of deep sternal wound infections. *Int Wound J*. 2012. T. 8. V. 9 (4). P. 372-386.
11. Hulman M., Bezak B., Artemiou P., Cikrai R. Wound infections after median sternotomy treated by VAC therapy, summary of results, and risk factor analysis. *Bratisl Lek Listy*. 2017. V. 118 (12). P. 736-739.
12. Armaganidis A., Diplas D., Floros I., Roussos C. Effect of median sternotomy on respiratory system compliance in humans: evaluation without sophisticated instrumentation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009. V. 8 (1). P. 22-26.
13. Suzuki R., Mikamo A., Tanaka Y., Kudo T., Kurazumi H., Takahashi M., Shirasawa B., Hamano K. Apico-aortic valved conduit for aortic stenosis in patients who could not tolerate mediansternotomy. *Kyobu Geka*. 2013. T. 12. V. 66 (13). P. 1132-1136.
14. Podestà A., Parodi E., Dottori V., Crivellari R., Passerone G.C.. Minimally invasive thoracotomy for myocardial revascularisation. A study of 32 cases. *Minerva Cardioangiol*. 2002. T. 4. V. 50 (2). P. 161-166.