

УДК 616.921.5-022.6-06:616.24-008.64-08-039.35

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ГРИППОМ А (H1N1)

И.А. Хрипаченко, Н.В. Кабанова, Е.А. Чебалина, С.В. Савенко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Реферат. Актуальность проблемы обусловлена высокой патогенностью вируса гриппа А (H1N1) в отношении легочного повреждения. Под нашим наблюдением находилось 48 пациентов (28 мужчин) в возрасте от 19 до 77 лет. У 60% больных при поступлении в отделение интенсивной терапии клинически и рентгенологически диагностирована двусторонняя пневмония. Перевод в отделение интенсивной терапии осуществляли в соответствии с протоколом МЗ Украины (приказ № 832 от 13.11.2009 г.). Респираторную поддержку проводили с помощью стандартной оксигенотерапии, неинвазивной и контролируемой искусственной вентиляции легких. Для статистической обработки полученных результатов использовали программный пакет «STADIA». Клиническими проявлениями болезни были симптомы интоксикации, острая дыхательная недостаточность 2-3 степени. Неинвазивная вентиляция легких по сравнению с традиционной оксигенотерапией сопровождалась большим снижением частоты сердечных сокращений, обеспечивала значительное увеличение дыхательного объема и снижение частоты дыхания, улучшение параметров газообмена при сопоставимой частоте проведенных интубаций трахеи. Контролируемая искусственная вентиляция легких через интубационную трубку оказалась неэффективной. Клинические, рентгенологические, патоморфологические изменения у больных с гриппом-пневмонией А (H1N1) характерны для «испанского гриппа». Особенностью клинических проявлений тяжелой формы гриппа А (H1N1) у пациентов было наличие тяжелой острой дыхательной недостаточности и острой сердечно-сосудистой недостаточности. Проведение неинвазивной вентиляции легких в режиме PCV VNI является эффективным методом респираторной поддержки у пациентов с гриппом-пневмонией.

Ключевые слова: острая дыхательная недостаточность, грипп А (H1N1), неинвазивная искусственная вентиляция легких

Актуальность проблемы обусловлена ситуацией, создавшейся в мире относительно распространенности и высокой патогенности гриппа А (H1N1) [4, 11]. Грипп является инфекцией, периодически вызывающей пандемии, с охватом за период 9-10 месяцев 30% населения земного шара [3, 12]. H1N1 является подтипом вируса гриппа А. Штамм H1N1 гриппа А, известный под названием «свиной грипп», впервые был открыт в 1931 году американским ученым Ричардом Шоупом [3]. 11 июня 2009 года Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) официально сообщила о начавшейся пандемии гриппа А(H1N1)

[2]. Однако, несмотря на достаточно широкое распространение гриппа, осложненного пневмонией, в литературе уделено недостаточно внимания интенсивной терапии осложнений, обусловленных высокой патогенностью вируса в отношении легочного эндотелиального повреждения и формированием острой дыхательной недостаточности (ОДН) [8].

Цель исследования – обмен опытом интенсивной терапии осложнений (ОДН, обусловленной пневмонией), возникающих у пациентов гриппом А (H1N1).

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 48 пациентов (из них 28 мужчин) в возрасте от 19 до 77 лет ($39,3 \pm 3,6$ года), поступивших в инфекционное отделение интенсивной терапии (ОИТ) для взрослых ЦГКБ № 1 г. Донецка. Летальность составила 12,9%. Все пациенты обратились к врачу на $3,4 \pm 0,3$ день болезни и были госпитализированы в стационар на $5,3 \pm 0,4$ день в связи с прогрессирующей ОДН. Перевод в отделение интенсивной терапии осуществляли в соответствии с протоколом МЗ Украины (приказ № 832). Группой риска по тяжести течения заболевания и развитию осложнений считали пациентов в возрасте старше 60 лет (14%), с наличием хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы (13%), органов дыхания (4%), сахарного диабета (4%), избыточного веса (14%), клинических или лабораторных проявлений геморрагического синдрома. Диагноз гриппа устанавливали на основании характерной клинической картины и эпидемиологических данных. В качестве лабораторного подтверждения использовали методы rRT-PCR и парных сывороток.

При поступлении в ОИТ на основании клинических и рентгенологических данных диагностировали двустороннюю пневмонию (60% больных), правостороннюю пневмонию с поражением одной или двух долей (31% больных), левостороннюю нижнедолевую (9% больных) и отек легких (4% больных). У 4% больных выявлен двусторонний плеврит, при этом необходимость плеврального дрени-

жа отсутствовала, в связи с небольшим количеством выпота.

Все пациенты обследованы: биохимический анализ крови включал определение протромбинового индекса, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), концентрации фибриногена [7]. Подсчет количества эритроцитов проводили в камере Горяева, концентрацию гемоглобина определяли с помощью гемоглобинцианидного метода [5]. Выраженность одышки у пациентов оценивали по визуально-аналоговой десятибалльной шкале (ВАШ), где 0 – полное отсутствие одышки, 10 – максимальная степень удушья. Сатурацию кислорода определяли с помощью пульсоксиметра Oxy-Pulse. Частоту сердечных сокращений, дыхательных движений, артериальное давление и сатурацию O_2 на периферии, регистрировали при поступлении и каждые 1-2 часа. В зависимости от тяжести ОДН респираторную поддержку у пациентов с гриппом, осложненным пневмонией проводили с помощью оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) и механической искусственной вентиляции легких (ИВЛ) через интубационную трубку [2, 13]. Неинвазивную ИВЛ проводили с помощью полной лицевой маски вентилятором Taema Neftis ICU (Франция) в режиме PCV VNI [6, 9, 10]. Для статистической обработки полученных результатов использовали статистический пакет «STADIA».

Результаты и обсуждение

Все пациенты при поступлении находились в тяжелом состоянии, у 17% тяжесть состояния усугубилась декомпенсированной стадией токсико-инфекционного шока, у 4% – гипоксической энцефалопатией. Характерными жалобами пациентов при поступлении были симптомы интоксикации: слабость, в сочетании с головокружениями и обморочными состояниями, лихорадка, сочетающаяся с ознобом и умеренной потливостью, интенсивная головная и ретробульбарная боль на фоне бессонницы или галлюцинаций, фотофобия, интенсивность проявлений которых нарастала при движении глазных яблок. Картина неврологических симптомов при осложненном течении гриппа дополнялась признаками миалгии с локализацией боли в ногах и в поясничной области.

Проявлениями катарального синдрома у пациентов были цианоз и застойная гиперемия слизистой зева с геморрагиями, отек слизистой носовых раковин, затрудняющий дыхание через нос, скудная ринорея со слизистыми или сукровичными выделениями из носа.

Пациенты жаловались на чувство першения и сухость в глотке, саднение или боль за грудиной, а также мучительный надсадный неэффективный и малопродуктивный кашель со скудной мокротой слизисто-гнойного характера или без отделения мокроты, одышку. При появлении влажного кашля пациенты выделяли гнойную мокроту с прожилками крови. В жалобах у 14% заболевших присутствовала диспепсия, проявляющаяся тошнотой, рвотой и жидким стулом.

У всех пациентов были признаки ОДН 3 степени, обусловленные воспалительными изменениями в легких (альвеолярный пневмонит): цианоз кожных покровов и видимых слизистых, одышка $27,4 \pm 1,1$ дыхательных движений в минуту, чувство нехватки воздуха, с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры грудной клетки и брюшного пресса, сатурация кислорода $90,8 \pm 0,9\%$. Аускультация легких выявляла хрипы, которые по своей характеристике напоминали крепитирующие. На высоте вдоха выслушивались влажные хрипы преимущественно в базальных отделах легких. В зависимости от характера возбудителя мы наблюдали у пациентов первичную (гриппозную) и вторичную (как правило бактериальную) пневмонию. Под первичной пневмонией понимали прямое вовлечение легких в патологический процесс, вызванный вирусом гриппа. Первичная пневмония развивалась у пациентов на второй-третий день от начала гриппа. Вторичная пневмония носила бактериальный характер и встречалась у 25% пациентов, развиваясь в конце первой и начале второй недели от момента заболевания гриппом. Вирус гриппа поражал эпителиальные клетки трахеи и бронхов, что способствовало адгезии микроорганизмов и последующей их инвазией в дыхательные пути. Характерной особенностью в развитии вторичной бактериальной пневмонии у пациентов, переносящих грипп, было усиление мучительного для пациентов кашля с ростом его продолжительности, на фоне вновь нарастающей интоксикации (повышение температуры тела, потоотделение, слабости). Пациенты жаловались на боль в грудной клетке, связанной с актом дыхания. Мокрота приобретала гнойный характер. Рентгенологическое исследование подтверждало диагноз. Наиболее частыми возбудителями пневмонии у пациентов были *Streptococcus pneumoniae* (48%), *Staphylococcus aureus* (19%) и штаммы резистентные к метициллину. Третье место среди патогенов, приводящих к развитию пневмонии, занимала *Haemophilus influenzae*.

У всех пациентов наблюдали тахикардию ($99,4 \pm 2,6$ в минуту), тенденцию к артериальной гипотонии ($AD_{\text{сист.}} - 106,2 \pm 3,6$ mmHg, $AD_{\text{диаст.}} - 66,5 \pm 3,2$ mmHg), низкое центральное венозное давление ($4,2 \pm 0,2$ cmH₂O). Клиническая картина острой недостаточности кровообращения проявлялась у 17% пациентов декомпенсированной стадией инфекционно-токсического шока, что требовало проведения гемодинамической поддержки сочетанием инфузионной терапии с вазоактивными (допамин, норадреналин) и инотропными препаратами (адреналин, добутамин) до достижения следующих целевых показателей гемодинамики: ЦВД – 8-12 cmH₂O, $AD_{\text{ср.}} - 65$ mmHg, диурез – 0,5 мл/кг/час, гематокрит – 30-35%).

При поступлении у пациентов отмечали лейкоцитоз $10,36 \pm 0,9$ Г/л со сдвигом влево (количество палочкоядерных нейтрофилов до $28,1 \pm 3,1\%$), количество сегментоядерных нейтрофилов составило $56,8 \pm 3,6\%$, лимфоцитов было $11,5 \pm 1,6\%$, моноцитов – $5,19 \pm 0,79\%$. Эозинофилия наблюдалась у 14% пациентов. Подтверждением наличия эндогенной интоксикации было увеличение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) до $5,8 \pm 0,4$, что свидетельствовало о реакции белой крови на интоксикацию, в то время как количество эритроцитов $4,16 \pm 0,09$ Т/л, гемоглобина $134,9 \pm 2,9$ г/л у пациентов менялось недостоверно. Увеличение СОЭ до $32,2 \pm 2,9$ мм/час, наряду с увеличением содержания фибриногена ($7,02 \pm 0,62$ г/л) расценивались как маркеры острого воспаления и повреждения.

Несмотря на клинические и патоморфологические проявления геморрагического синдрома, средние значения АЧТВ, при поступлении пациентов в ОИТ, составили $30,2 \pm 0,8$ сек, а протромбиновый индекс – $92,2 \pm 1,9\%$.

У всех пациентов наблюдали характерные рентгенологические изменения в легких. Они заключались в более частом двустороннем поражении, начинались с усиления легочного рисунка за счет интерстициального компонента в базальных сегментах нижних долей с умеренной инфильтрацией в области корней легких, с дальнейшим распространением в сторону верхушки легкого, вдоль висцеральной плевры, захватывая оба легких, с дальнейшим развитием очаговой инфильтрации. С развитием процесса очаги приобретали сливной характер, большей частью располагаясь в нижних сегментах легких. Характерным для изменений в легких было отсутствие границ инфильтрации в виде междолевой плевры, поэтому процесс распространялся на все легкое.

Обратное развитие воспалительных изменений в легких происходило медленно, начиная с верхних сегментов легких, происходила инволюция очаговой инфильтрации в крупноочаговую деформацию за счет интерстициального компонента легочной ткани.

У всех умерших пациентов наблюдали характерную патологоанатомическую картину. Она заключалась в гиперемии слизистой оболочки дыхательных путей, мелких кровоизлияниях в плевре, наличии катаральных, фибринозно-геморрагических, некротических бронхитов и бронхиолитов. Характерными изменениями в легких были также воспалительный отек с кровоизлияниями, захватывающими обширные участки легкого, с картиной красного опеченения, лейкоцитарной инфильтрацией межочечной ткани. Воспалительные изменения легочной ткани встречались в разном сочетании и соотношении (диффузная серозно-геморрагическая пневмония, сливная катаральная пневмония, фибринозно-геморрагическая пневмония, межочечная пневмония), приобретая пестрое сочетание всех указанных изменений, что давало картину воспаления легких, обозначаемую как «большое пестрое легкое» [1].

Комплексное лечение пациентов с тяжелой формой гриппа при развитии первичной вирусной пневмонии наряду с назначением противовирусных препаратов (Тамифлю® 150 мг 2 раза в день в течение 5-10 дней) и антибиотиков широкого спектра действия, включало применение адекватной респираторной поддержки. Показанием к применению которой считали неспособность пациентов к достаточной оксигенации, адекватной альвеолярной вентиляции, обусловленной первичным паренхиматозным поражением лёгких.

Пациенты с ОДН, нуждающиеся в респираторной поддержке, как правило, уже исчерпали свои компенсаторные механизмы, направленные на обеспечение адекватной вентиляции. Повышение резистентности дыхательных путей, снижение комплайенса легких, развитие динамической гиперинфляции вели к повышению нагрузки на аппарат дыхания, повышению работы дыхания, превышающей возможности силы и выносливости дыхательных мышц.

При поступлении, всем больным проводили инсуффляцию увлажненного O₂ с высоким потоком (10-15 л/мин) через маску с резервуаром различных конструкций с целью поддержания сатурации O₂ более 90%, а у больных группы риска более 94%.

Основными показаниями для начала НВЛ

считали отсутствие положительного ответа на ингаляцию кислорода, нарастание работы дыхания (нарастающая одышка в покое, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры), отсутствие эффекта от оксигенотерапии (сохраняющаяся гипоксемия с $SaO_2 < 90\%$), а также перед интубацией трахеи и переводом больного на контролируемый режим ИВЛ. Учитывали также факторы, влияющие на определение показаний к применению НВЛ и оценке ее эффективности: контактность пациента, сохранение у него ясного сознания и адекватной оценки, наличие хорошей синхронизации с респиратором, положительную динамику в процессе проведения НВЛ (уменьшение одышки, снижение работы дыхательных мышц, поддержание сатурации на уровне, превышающем 90%). После того, как пациент привыкал к маске, его подключали к респиратору, который имитировал его паттерн дыхания (спонтанный (поддерживающий) режим вентиляции). НВЛ проводили с параметрами положительного давления в конце выдоха 5 cmH_2O , максимального положительного давления в дыхательных путях 15 cmH_2O и $FiO_2 = 1$. О герметичности лицевой маски судили по разнице объемов вдоха и выдоха.

У 5% пациентов неинвазивную вентиляцию легких сочетали с ингаляцией лекарственных средств (ацетилцистеин, сальбутамол) через небулайзер с целью борьбы с неэффективным и непродуктивным кашлем, улучшения мукоцилиарного клиренса.

НВЛ считали неэффективной при сохранении акроцианоза, одышки более 40 в минуту, участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, расстройстве газообмена ($SaO_2 < 88-92\%$). При нарушении сознания, рефрактерной гипертензии или гипотензии и тахикардии (более 120/мин), остром нарушении сердечного ритма и неэффективной НВЛ больным выставляли показания к проведению интубации трахеи и традиционной ИВЛ.

ИВЛ проводили в режиме CMV минутный объем вентиляции подбирали в зависимости от потребности больного (ощущение дыхательного комфорта, отсутствие борьбы с дыхательным аппаратом), ориентировочно для больного с массой тела 70 кг – 10-12 л/мин, дыхательный объем 5-7 мл/кг, положительное давление на выдохе 8-10 cmH_2O , давление плато до 30 cmH_2O , $FiO_2 = 1$. Синхронизацию пациента с респиратором осуществляли на фоне седативной терапии.

Проведение НВЛ считали противопоказанным у пациентов с выраженной гипоксемией, при остановке дыхания или наличии пара-

доксального дыхания, наличии нестабильной гемодинамики, невозможности обеспечения защиты дыхательных путей (нарушение кашля и глотания) и высоком риске аспирации, избыточной бронхиальной секреции, при нарушении сознания, неспособности пациента убрать маску с лица в случае рвоты, обструкция верхних дыхательных путей, дискомфорт от маски.

З а к л ю ч е н и е

Таким образом, на основании проведенного исследования можно обобщить, что отличительными особенностями гриппа А (H1N1) являются тяжелое течение, обусловленное развитием осложнения в виде вирусной пневмонии. НВЛ по сравнению с традиционной оксигенотерапией сопровождалась большим снижением частоты сердечных сокращений, обеспечивала значительное увеличение дыхательного объема и снижение частоты дыхания, улучшение параметров газообмена при сопоставимой частоте проведенных интубаций трахеи. Традиционная искусственная вентиляция легких оказалась неэффективной.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ГОСТРОЇ ДИХАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, ЯКА ЗУМОВЛЕНА ГРИПОМ А (H1N1)

І.А. Хрипаченко, Н.В. Кабанова, О.А. Чебаліна, С.В. Савенко

Реферат. Актуальність проблеми зумовлена високою патогенністю вірусу грипу А (H1N1) щодо легеневого пошкодження. Під нашим наглядом знаходилося 48 пацієнтів (28 чоловіків) у віці від 19 до 77 років. У 60% хворих при надходженні до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) клінічно та рентгенологічно діагностовано двобічна пневмонія. Перевід до ВІТ здійснювали згідно протоколу МОЗ України (наказ № 832 від 13.11.2009.). Респіраторну підтримку проводили за допомогою стандартної оксигенотерапії, неінвазивної та контролюємої штучної вентиляції легенів. Для статистичної обробки отриманих результатів використовували програмний пакет «STADIA». Клінічними проявами хвороби були симптоми інтоксикації, гостра дихальна недостатність 2-3 ступеня. Неінвазивна вентиляція легенів у зрівнянні з традиційною оксигенотерапією супроводжувалася більшим зниженням частоти серцевих скорочень, забезпечувала значне збільшення дихального об'єму та зниження частоти дихання, поліпшення параметрів газообміну при зіставлюваної частоті проведених інтубацій трахеї. Контролюєма штучна вентиляція легенів через інтубаційну трубку виявилася неефективною. Клінічні, рентгенологічні, патоморфологічні зміни у хворих на грип А (H1N1) – пневмонію характерні для «іспанського грипу». Особливістю клінічних проявів тяжкої форми грипу А (H1N1) у пацієнтів була наявність тяжкої гострої дихальної недостатності та гострої серцево-судинної недостатності. Проведення НВЛ у режимі PCV VNI є ефективним методом респіраторної підтримки у пацієнтів з грипом-пневмонією.

Ключові слова: гостра дихальна недостатність, грип А (H1N1), неінвазивна штучна вентиляція легенів

COURSE FEATURES AND INTENSIVE THERAPY OF ACUTE RESPIRATORY INSUFFICIENCY CAUSED BY AN INFLUENZA A (H1N1)

I.A. Khripachenko, N.V. Kabanova,
E.A. Chebalina, S.V. Savenko

Abstract. The actuality of the problem is determined by high pathogenicity of influenza virus A (H1N1) in lung injury. We investigate 48 patients (28 men) between the ages 19 and 77. In 60% of patients clinical and X-ray findings confirmed the diagnosis of bilateral pneumonia at the time of their admission to the intensive care unit (ICU). Transfer to the ICU was performed according to the Ukrainian Ministry of Public Health protocol (order № 832 13.11.2009.) The respiratory support was performed by the standard oxygen therapy, noninvasive and controlled mechanical ventilation. For the statistical analysis of the obtained results we used "STADIA" programmed package. The clinical manifestations of the disease were the following: signs of intoxication, acute respiratory insufficiency of 2-3 degrees. Noninvasive mechanical ventilation in contrast to traditional oxygen therapy was followed by the heart rate decrease and led to the significant increase of tidal air volume, respiratory rate decrease and improvement of the parameters of gas exchange with comparable rate of trachea intubations. Controlled mechanical ventilation through the intubation tube was ineffective. Clinical, X-ray and pathomorphological changes in patients with influenza pneumonia A (H1N1) are characteristic for "Spanish influenza". The clinical features of severe form of influenza A (H1N1) were acute respiratory and cardiovascular insufficiency. The noninvasive mechanical ventilation in the PCV VNI mode is the effective method of respiratory support in patients with influenza pneumonia.

Key words: acute respiratory insufficiency, influenza A (H1N1), noninvasive mechanical ventilation

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрикосов А.И. Частная патологическая анатомия: Монография. – М.: Медгиз, 1947. – 355 с.
2. Временные методические рекомендации Минздравсоцразвития «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом типа А/Н1N1»: Информационное письмо №24-0/10/1-5039 от 25 августа 2009 г.
3. Грицан А.И. Рекомендации по лечению гриппа (H1N1) 2009 и его осложнений: Информационное письмо. – Красноярск, 2009. – 11 с.
4. Казаков В. Н., Шлопов В. Г. Грипп (H1N1) 2009, «свиной грипп»: пандемия. Первые итоги и перспективы развития: Монография. – Донецк: Каштан, 2009. – 196 с.
5. Камышников В. С. О чем говорят медицинские анализы: Справочное пособие. – М.: «Медпресс-информ», 2005. – 176 с.
6. Кассиль В. Л., Лескин Г. С. Современные методы искусственной и вспомогательной вентиляции легких // Анестезиология и реаниматология. – 1994. – № 3. – С. 3-6.
7. Корячкин В. А., Страшнов В. И., Чуфаров В. Н. Клинические функциональные и лабораторные тесты в анестезиологии и интенсивной терапии: Монография. – СПб.: С-Пб мед. из-во, 2001. – 143 с.
8. Лакс Э. М. Краткий обзор терапий спасения в отношении синдрома острой дыхательной недостаточности, вызванного инфекцией гриппа H1N1. <http://www.thoracic.org/sections/clinical-information/critical-care/salvage-therapies-h1n1/pages/overview.html>.
9. Brower, R. G., A. Morris, N. MacIntyre, M. A. Matthay, D. Hayden, T. Thompson, T. Clemmer, P. N. Lanken and D. Schoenfeld. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure // Crit Care Med. – 2003. – Vol. 31, № 11. – P. 2592-2597.
10. Bugeo, G., A. Bruhn, G. Hernandez, G. Rojas, C. Varela, J. C. Tapia, and L. Castillo. Lung computed tomography during a lung recruitment maneuver in patients with acute lung injury// Intensive Care Med. – 2003. – Vol. 29, № 2. – P. 218-225.
11. Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: initial guidance. 21 May 2009, http://www.emro.who.int/csr/h1n1/pdf/clinical_management_21_5_2009.pdf
12. Gattinoni L., P. Caironi, M. Cressoni, D. Chiumello, V. M. Ranieri, M. Quintel, S. Russo, N. Patroniti, R. Cornejo, and G. Bugeo. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 354, № 17. – P. 1775-1786.
13. Gray A., Goodacre S., Newby D.E. et al. Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema// N Engl J Med. – 2008. – Vol. 10, № 359. – P. 142-151.
14. Grocott M. P., D. S. Martin, D. Z. Levett, R. McMorrow, J. Windsor and H. E. Montgomery// Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 360, № 2. – P 140-149.