

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

На правах рукописи

ЕМЕШКИН

Максим Игоревич

Сравнительная характеристика левопредсердной и биатриальной аблации при конкомитантном хирургическом лечении персистирующей и длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий у пациентов с приобретенными пороками митрального клапана

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

АВОТРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Д.М.Н. Богачев-Прокофьев А. В.

Новосибирск 2018

Работа выполнена в Центре новых хирургических технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Научный руководитель доктор мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России Богачев-Прокофьев Александр Владимирович

Официальные оппоненты доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» НИИ Кардиологии Минздрава России Евтушенко Алексей Валерьевич

доктор мед. наук, заведующий кардиохирургическим отделением №1 ФГБУ "Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии" Минздрава России (г. Пенза) Немченко Евгений Владимирович

Ведущая организация ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В.Вишневского» Минздрава России (Москва)

Список условных сокращений

- ФП - Фибрилляция предсердий
РЧА – радиочастотная абляция
КС - коронарный синус
ЛВ - легочная вена
ЛЖ - левый желудочек
ЛП - левое предсердие
МК - митральный клапан
МН - митральная недостаточность
МС - митральный стеноз
ПП - правое предсердие
ЧСС - частота сердечных сокращений
БА – биатриальная
ЛП – левопредсердная
СВА - свобода от возврата аритмии
ТП - трепетание предсердий
ПТ - предсердная тахикардия
ОР - отношение шансов
НР – коэффициент рисков

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Нарушения сердечного ритма встречаются у достаточно большой группы населения [Затонская Е.В., 2017]. В настоящее время время фибрилляция предсердий остается одной из актуальных проблем аритмологии. Каждый пятый больной находящийся на лечении в

кардиологическом стационаре имеет какую-либо из форм фибрилляции предсердий. [Zoni-Berisso M., 2014]

Данный вид аритмии наиболее часто осложняет течение приобретенного порока митрального клапана. На данный момент имеется 2 основных схемы фрагментации предсердий при лечении ФП – левопредсердная и биатриальная. Недавние исследования, включая 2 рандомизированных [Gillinov A.M., 2015; Wang J., 2009], показали сопоставимую эффективность как левопредсердной (ЛП), так и биатриальной (БА) схемы аблации [Soni L.K., 2013; Ad N., 2017], в то же время другие исследования, включая 2 метаанализа, показали, что БА аблация способствует более длительной свободе от возврата ФП [Barnett S.D., 2006; Phan K., 2015; Pecha S., 2014]. Основным ограничением к выполнению БА аблации является более высокий риск имплантации искусственного водителя ритма (ЭКС) [Soni L.K., 2013; Phan K., 2015; Pecha S., 2014]. Некоторые авторы утверждают, что БА аблация может иметь разумный подход у пациентов с персистирующей или длительно персистирующей ФП [Barnett S.D., 2006; Gillinov A.M., 2006; Onorati F., 2011].

Согласно последним рекомендациям [Kirchhof P., 2016] по ведению ФП, решение о выполнении хирургической аблации (предпочтительно БА), у пациентов, которым выполняется вмешательство на открытом сердце должно быть принято хирургом. С целью уменьшения времени выполнения процедуры, вероятности развития послеоперационной брадиаритмии и уменьшения количества наносимых линий повреждения, более новые техники ограничили схему нанесения аблационных линий только левым предсердием. [Guden M., 2002; Pecha S., 2014] Тем не менее, некоторые исследования показали, что левопредсердная схема фрагментации менее эффективна чем биатриальная схема, особенно когда присутствуют правопредсердные триггеры ФП. [F. Onorati, 2008]

Обобщенный анализ пациентов, с восстановленным синусовым ритмом в послеоперационном периоде, показал, что нет отличий между группами. В

противоположность, некоторые другие исследования показали, что БА схема превосходит ЛП по эффективности восстановления синусового ритма [Soni L.K., 2013; Kim J.B., 2011; Pecha S., 2014; Meng Z., 2014; Gualis J., 2016; Albage A., 2011; Breda J. R., 2011]. Данные результаты главным образом получены в группе БА, где имелось большее повреждение тканей и более частое повреждение проводящей системы. Тем не менее, все эти исследования имели группу ограничений. Первое, некоторые пациенты принимали антиаритмические препараты (включая амиодарон) периоперационно и продолжали их принимать до момента операции, и в нескольких исследованиях данный аспект был достаточно рассмотрен. Второе, размер выборки в большинстве статей был маленький (менее 150 пациентов), что снижает достоверность этих исследований. Третье, длительный контроль ритма пациентов в течение всего периода наблюдения не был представлен. В дополнение ко всему, только несколько исследований, из включенных в мета-анализ, были рандомизированными.

Таким образом мы провели собственное исследование по сравнению ЛП и БА схемы аблации предсердий в лечении ФП у пациентов с приобретенными пороками митрального клапана и сравнить полученные нами данные с результатами других исследований.

Гипотеза исследования

У пациентов с пороками митрального клапана, осложненных персистирующей и длительно персистирующей фибрилляцией предсердий биатриальная схема аблации является более эффективной в отношении восстановления и сохранения синусового ритма.

Научная новизна исследования

Произведён сравнительный анализ эффективности биатриальной и левопредсердной методик хирургического лечения ФП у пациентов с

приобретенным пороком МК. Оценены непосредственные и отдалённые результаты БА и ЛП схем хирургической аблации, у больных митральными пороками сердца.

Оценена эффективность восстановления и сохранения синусового ритма у пациентов в отдалённом периоде наблюдения, оценка влияния выбранной методики на 30-дневную летальность, отдалённую выживаемость и частоту имплантации искусственного водителя ритма. Влияние каждой из сравниваемых методик на свободу от возврата аритмии на протяжении длительного отдаленного периода наблюдения.

На клинических данных проанализирована взаимосвязь между различными предоперационными факторами и видом выбранной методики фрагментации предсердий на частоту свободы от возврата фибрилляции (ФП), трепетания предсердий (ТП), предсердной тахикардии (ПТ), в отдаленном 5-летнем периоде, а также частотой потребности в имплантации кардиостимулятора и позволяющая уточнить показания к выбранной методике.

Цель исследования

Сравнить клиническую эффективность левопредсердной и биатриальной аблации в хирургическом лечении персистирующей и длительно персистирующей фибрилляции предсердий у пациентов с пороками митрального клапана.

Задачи исследования

1. Сравнительно оценить свободу от предсердных тахиаритмий (ФП, ТП, ПТ) в отдаленном периоде наблюдения и выявить предикторы их рецидива
2. Оценить частоту развития дисфункции синусового узла в зависимости от схемы хирургической аблации, а также проанализировать потребность и факторы риска имплантации ЭКС.

3. Оценить 30-дневную летальность и отдаленную выживаемость (общую и кардиальную)
4. Оценить свободу от церебральных тромбоэмболических осложнений в отдаленном периоде.

Дизайн исследования

В данной работе представлены результаты ретроспективного анализа базы данных сплошной выборки пациентов с приобретенными пороками митрального клапана осложнёнными персистирующей или длительно персистирующей фибрилляцией предсердий подвергнутых конкомитантному хирургическому лечению. Подбор сравниваемых групп осуществлялся с применением статистического анализа propensity score matching методом «ближайший сосед» в соотношении 1:1.

Достоверность выводов и обоснованность выводов и рекомендаций

Результаты воспроизводимы и получены с применением сертифицированного оборудования. Дизайн исследования включал мероприятия по предотвращению предвзятости (систематических ошибок): анализ propensity score matching групп пациентов.

Выводы и рекомендации основаны на результатах статистической обработки базы данных, включающей 588 пациентов, с клапанной патологией сердца и ФП, которым было выполнено хирургическое вмешательство на открытом сердце с конкомитантной аблацией по поводу ФП. При написании выводов и рекомендаций были учтены требования доказательной медицины (достоверность модели оценивалась методом регрессии Кокса, и была подтверждена методом анализа регрессионных остатков для каждого коварианта, с подходящим преобразованием по времени, вместе с глобальным тестом для модели в целом. Результат отображен с ДИ 95%), что является свидетельством достоверности выводов и

рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Выводы и рекомендации были заблаговременно опубликованы в реферируемых изданиях и не получили критических замечаний.

Научная и практическая значимость работы

Сравнительный анализ дооперационного статуса и результатов хирургического лечения больных с митральным пороком, осложнённым ФП, позволил выделить группу пациентов, которым предпочтительно выполнение каждой из двух схем аблации.

Построена высокоинформативная статистическая модель, описывающая зависимость успешного восстановления правильного ритма от вида выбранной методики фрагментации предсердий формы фибрилляции предсердий в предоперационном периоде.

Выявлены группы пациентов в которых будет наиболее оптимальное выполнение каждой из применявшихся в исследовании методик с наименьшим процентом послеоперационных осложнений.

Выводы и рекомендации основаны на результатах обработки современными статистическими методами базы данных включающей 898 плановых пациента с приобретенным пороком митрального клапана, осложнённого ФП. Все выводы и рекомендации были опубликованы в реферируемых изданиях и не получили критических замечаний.

Полученные результаты позволяют оперирующему хирургу выбрать менее рискованный метод хирургического лечения персистирующей и длительно персистирующей фибрилляции предсердий у пациентов с клапанным пороком митрального клапана, снизить риск хирургического лечения, за счёт использования менее травматичных методик фрагментации предсердий при сохранении высокой эффективности, что даёт возможность более успешно лечить пациентов с митральной патологией осложнённой ФП, которые составляют значительную часть кардиохирургических пациентов.

В целом снижение риска возврата нарушений ритма и потребности в имплантации кардиостимулятора в послеоперационном периоде при оптимальном выборе схемы аблации позволяет более успешно лечить пациентов приобретенной митральной патологией, которые составляют значительную часть кардиохирургических пациентов.

Краткая характеристика клинического материала и научных методов исследования

С января 2007 по декабрь 2017 - 898 плановым пациентам, с клапанной патологией сердца и, документально подтвержденной ФП, было выполнено хирургическое вмешательство на открытом сердце с конкомитантной аблацией по поводу ФП.

Критериями включения были: Показание к выполнению коррекции патологии митрального клапан в соответствии с рекомендациями Европейского Общества Кардиологов и Европейской Ассоциации по кардиоторакальных хирургов [Vahanian A., 2012]. Наличие персистирующей или длительно персистирующей ФП. Возраст старше 18 лет. Выполнение Конкомитантной аблации предсердий.

Критериями исключения были: наличие пароксизмальной ФП; малоинвазивное вмешательство на митральном клапане; ранее имплантированный ЭКС; использование монополярного электрода.

После применения критериев включения и исключения в исследовании приняли участие 588 пациентов (65.5%), из которых 123 (20.9%) имели персистирующую ФП, и 465 (79.1%) имели длительно персистирующую форму ФП. Пациенты были разделены в соответствии с выбранной методикой фрагментации предсердий : ЛП аблация выполнена у 419 (73,1%) пациентов и БА аблация у 169 (28,7%) пациентов.

Электронная база данных составлена в формате Microsoft Excel® 2003. Статистическая обработка материала проводилась с использованием

программного обеспечения STATA версии 13.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Достоверность полученных данных оценивали для $p < 0,05$. Соответственно уровень значимости выводов определялся как $p < 0,05$. Средние величины представлены в виде $M \pm m$, различия между средними величинами считались достоверными при $p < 0,05$.

Использованное оснащение

При обследовании пациентов использовалось следующее оборудование: аппарат для записи ЭКГ «Шиллер Кардиовит» (Schiller Cardiovit) AT-6, с регистрацией 3 стандартных, 3 усиленных и 6 грудных отведений. Холтеровское суточное мониторирование проводилось с использованием портативного аппарата Schiller NT101/200 BR102+ . Регистировались 2 отведения. Эхокардиографическое и доплеровское исследование проводили на аппаратах «Sonos-5500» Philips и «Vivid 7» General Electrics. Одноплановая ангиографическая установка «Advantex» LCV.

Личный вклад автора в осуществление данного исследования

Автор проанализировал медицинскую документацию, провел статистическую обработку материала, выполнил анализ и дал научную интерпретацию полученных результатов. В соавторстве написал и опубликовал пять печатных работы в журналах, рекомендованных в перечне ВАК, в которых отражены полученные новые научные результаты.

Реализация и внедрение результатов исследования

Полученный результат внедрен в клиническую практику в виде рекомендаций по выполнению БА или ЛП методики в зависимости от исходной длительности и формы ФП. На основе исследования внесены

изменения в схему нанесения некоторых линий аблации при БА фрагментации предсердий, влияющих на снижение частоты дисфункции синусового узла.

Апробация работы и публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работы в Российских рецензируемых научных изданиях. Исследование выполнено на базе Центра новых хирургических технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени Академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Результаты работы могут быть успешно внедрены в клиническую практику и рекомендованы для применения в других кардиохирургических стационарах. Основные результаты диссертации доложены на конгрессе Европейской Ассоциации Кардиоторакальных Хирургов проходившем с 7 по 11 октября 2017 года в городе Вена (Австрия).

Структура и объём диссертации

Диссертация опубликована на 94 страницах машинописного текста в виде специально подготовленной рукописи. Текст оформлен в соответствии с требованиями к работам, направляемым в печать. Диссертация состоит из введения, трёх глав, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 153 источника (из них 14 русскоязычных и 139 зарубежных). Работа содержит 7 таблиц, 21 рисунок, 7 графиков и 1 схему.

Основные положения выносимые на защиту

1. Биатриальная схема аблации позволяет достичь более высокой свободы от возврата предсердных тахиаритмий (ФП, ТП, ПТ) при одномоментной хирургической коррекции пороков митрального клапана в отдаленном послеоперационном периоде.

2. Биатриальная абляция ассоциирована с более высокой частотой развития дисфункции синусового узла и большей потребностью в имплантации электрокардиостимулятора.
3. Биатриальная и левопредсердная абляция демонстрирует сопоставимо низкие показатели 30-дневной и отдаленной летальности, а также церебральных тромбоэмболических осложнений

Содержание диссертации

Работа была построена на основе ретроспективного исследования базы данных включавшее propensity score matching анализ. Основные моменты отражены в пункте «краткая характеристика клинического материала и научных методов исследования». Алгоритм отбора пациентов в исследование отражен на схеме 1.

В конечном результате в исследование было включено 588 пациентов (65.5%), из которых 123 (20.9%) имели персистирующую ФП, и 465 (79.1%) имели длительно персистирующую форму ФП. Пациенты были разделены в соответствии с выбранной методикой фрагментации предсердий: ЛП абляция выполнена у 419 (73,1%) пациентов и БА абляция у 169 (28,7%) пациентов. Первичной конечной точкой была свобода от возврата аритмии (СВА). Вторичные конечные точки включали: 30-дневную летальность, отдалённую выживаемость и частоту имплантации искусственного водителя ритма.

Для уменьшения различия между группами и расчета количества осложнений был выполнен propensity score matching, таким образом было получено 2 группы (ЛП и БА) в каждой по 156 пациентов.

Схема 1. Блок-схема отбора пациентов включенных в исследование. ФП, фибрилляция предсердий; ЛА, левопредсердная; БА, биатриальная.



Непосредственные результаты исследования

БА требовала достоверно большего времени искусственного кровообращения ($102 \pm 68,8$ против $126,6 \pm 83,7$ минут; разница составляет 24,2 минуты; $p=0,006$) и длительности окклюзии аорты ($77,2 \pm 51,6$ против $92,3 \pm 56,4$ мин; разница составляет 15,1 минуты; $p=0,014$). После проведения propensity score matching было получено 2 сопоставимые группы по всем baseline характеристикам. В БА группе была выявлена значительно более высокая частота имплантации кардиостимулятора (17,3% против 3,8%; $p < 0,001$).

Отдаленные результаты исследования

Средняя продолжительность отдаленного наблюдения пациентов составила $37,3 \pm 34,1$ и $37,1 \pm 34,2$ месяца в группах ЛА и БА соответственно. В

течении всего периода наблюдения, геморрагические осложнения были зарегистрированы у 8 (5,1%) и 11(7,1%) пациентов из ЛП и БА групп соответственно ($p=0,646$).

После проведения propensity score matching – не найдены различия по общей 5-летней выживаемости (График 1; $p=0,998$), 5-летней выживаемости по кардиальным осложнениям (график 2; лог-ранк тест $p=0,101$) или 5-летней свободе от тромбоэмболических осложнений (график 4; лог-ранк тест $p=0,309$). Данные относительно свободы от возврата предсердных тахикардий (ФП, ТП, ПТ), в различные временные точки, отображены в виде отдельных кривых, представлено на графике 3. Межгрупповое различие по свободе от возврата предсердных тахикардий имели статистически достоверное отличие (лог-ранк тест $p=0,049$), пациенты в группе с БА фрагментацией имели меньшую частоту срыва ритма. Анализ регрессии пропорциональных рисков Кокса подтвердил, что невыполнение дополнительных линий аблации в правом предсердии увеличивает риск развития предсердных тахикардий (ФП, ТП, ПТ) в 3,2 раза ($HR=3,26$; 95% ДИ=1,33-7,99).

В отдаленном периоде наблюдения 12 пациентов из ЛП группы и 4 пациента из БА группы сохранили длительно персистирующую ФП в отдаленном периоде. Анализ записи данных ЭКС показал, что у всех 16 пациентов с полной АВ-блокадой имелась полная зависимость от кардиостимулятора в течение всего периода отдаленного наблюдения, тем не менее у 4 (из БА группы) из 17 пациентов, которым были имплантированы ЭКС по причине СССУ, к моменту выписки из стационара произошло восстановление синусового ритма.

График 1. Общая выживаемость по группам в отдаленном периоде.



График 2. Выживаемость по кардиальным причинам.

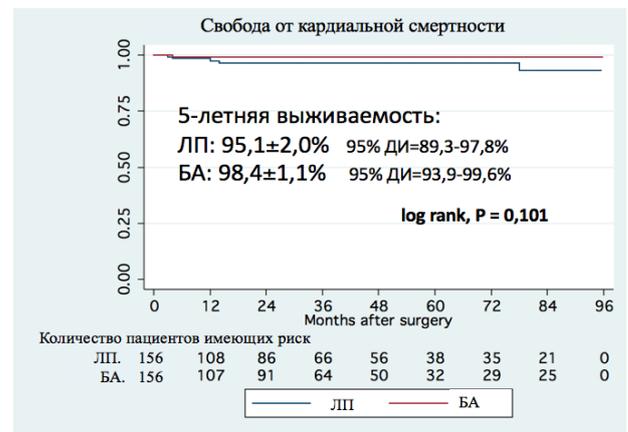


График 3. Свобода от возврата предсердных нарушений ритма в отдаленном периоде.

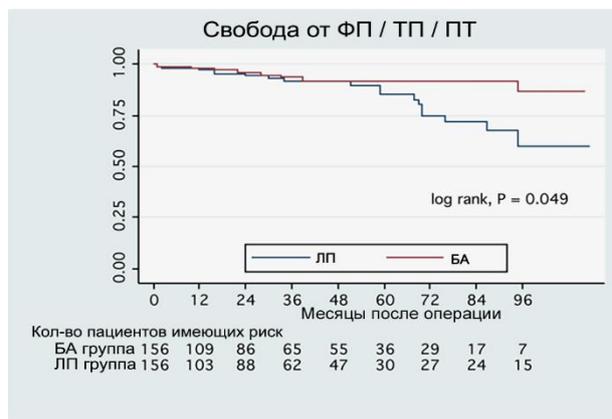
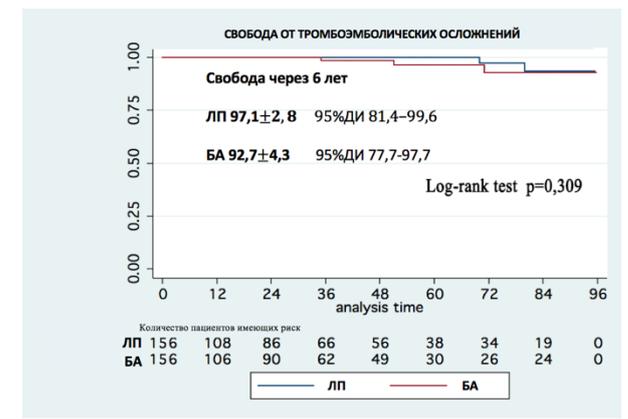


График 4. Свобода от тромбоемболических осложнений в отдаленном периоде.



Заключение

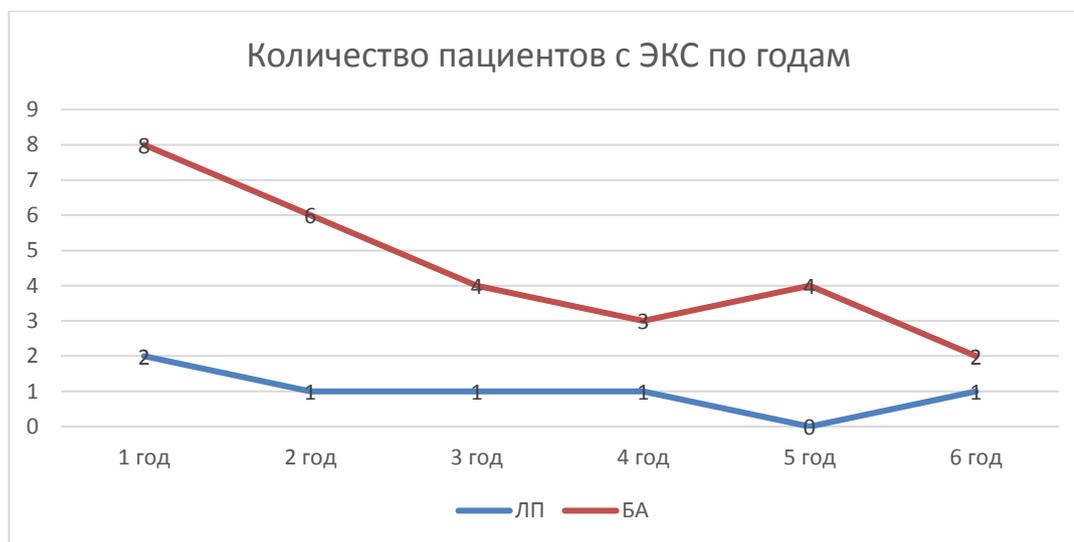
Данная диссертационная работа, на основе ретроспективного исследования с применением propensity score matching анализа, была посвящена сравнительной оценке клинической эффективности левопредсердной и биатриальной фрагментации предсердий у пациентов с приобретенными пороками митрального клапана, осложнённого персистирующей либо длительно персистирующей фибрилляцией предсердий. Отличительной особенностью данной работы явилось выявление групп пациентов в которых будет наиболее оптимальное

выполнение левопредсердной или биатриальной методик с наименьшим процентом послеоперационных осложнений.

Ключевым результатом нашего исследования явился факт, что БА процедура лабиринт лучший результат по свободе от ВФП, но в то же время, дополнительные линии аблации в области правого предсердия связаны с большей частотой развития необратимой дисфункции синусового узла в раннем послеоперационном периоде, что отразилось в значительно большей частоте имплантации постоянного ЭКС. Схема аблации достоверно не влияет на частоту развития нарушений АВ проводимости.

По результатам исследования нами выявлена закономерность снижения частоты дисфункции синусового узла по мере увеличения количества выполненных операций с применением БА схемы аблации. На момент начала применения БА схемы фрагментации в течение первого года потребность в ЭКС по поводу дисфункции синусового узла была наиболее высокой. В дальнейшем по мере накопления опыта количество таких пациентов постепенно снижалось (график 5).

График 5. Потребность в имплантации ЭКС в зависимости от схемы аблации по годам.



Выводы

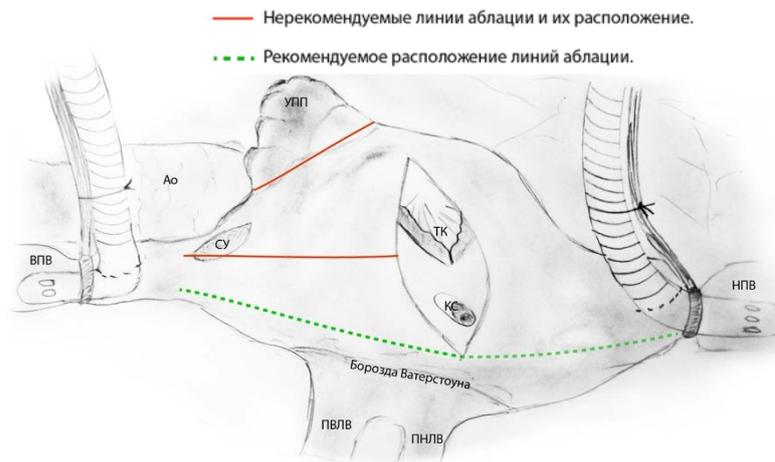
1. Биатриальная схема аблации снижает риск развития предсердных тахикардий (ФП, ТП, ПТ) в 3,2 раза (HR 3.26 (1.33–7.99); $p=0,010$)
Предполагается, что в данной сложной группе пациентов, эффективность изолированной ЛП аблации ограничена по долговечности.
2. Биатриальная аблация сопровождается более высокой частотой развития дисфункции синусового узла (0,6% против 10,3%; $p<0,001$), и сопряжена с большей потребностью в имплантации ЭКС (3,8% против 17,3%; $p<0,001$). Схема аблации достоверно не влияет на частоту развития нарушений АВ проводимости (ЛП 3,2% против БА 7,0%, $p=0,211$).
3. Биатриальная аблация требует более продолжительного времени ИК и ишемии миокарда, однако без достоверного влияния на 30-дневную летальность (1,9% против 0,6%; $p=0,617$) и отдаленную выживаемость ($97,1\pm 2,8\%$ и $96,2\pm 2,7\%$, соответственно, $p = 0.629$)
4. В отдаленном послеоперационном периоде в обеих группах имелась высокая свобода от тромбоэмболических событий ($97,1\pm 2,8\%$ и $96,2\pm 2,7\%$, ЛП и БА соответственно), при отсутствии межгрупповых различий ($p=0,309$).

Практические рекомендации

- Пациентам с пороками митрального клапана осложнёнными длительно персистирующей формой ФП предпочтительно выполнение биатриальной схемы аблации предсердий
- Целесообразно выполнение правопредсердных линий аблации на параллельном искусственном кровообращении с целью уменьшения длительности ишемии миокарда.
- При выполнении БА аблации следует уделить особое внимание правильности нанесения аблационной линии к ВПВ - наносить ниже

crista terminalis максимально близко и параллельно межпредсердной борозде (рисунок 1).

Рисунок 1. Указаны рекомендуемые и нерекомендуемые к выполнению линии аблации правого предсердия в зоне расположения синусового узла, а также указано оптимальное их расположение. ВПВ-верхняя полая вена; НПВ-нижняя полая вена; СУ-вероятное расположение синусового узла; ПЛВ-правая верхняя легочная вена; ПНЛВ-правая нижняя легочная вена; Ао-аорта. УПП-ушко правого предсердия; ТК-трикуспидальный клапан; КС-коронарный синус.



Список опубликованных печатных работ по теме диссертации

1. Богачев-Прокофьев А.В., Емешкин М.И., Афанасьев А.В., Пивкин А.Н., Шарифулин Р.М., Железнёв С.И., Овчаров А.М., Караськов А.М. Сравнительный анализ потребности в имплантации кардиостимулятора при левопредсердной и биатриальной конкомитантной аблации у пациентов с клапанными пороками сердца. //Анналы Аритмологии. 2018. Том 15. № 1. Страницы 24-33.
2. М.И. Емешкин, А.В. Богачев-Прокофьев, А.В. Афанасьев, Р.М. Шарифулин, А.М. Овчаров, А.М. Караськов. Сравнительная эффективность биатриальной и левопредсердной конкомитантной хирургической аблации в лечении фибрилляций предсердий. //Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2018. №5. Страницы: 6-14.
3. С.И. Железнёв, А.В. Богачев-Прокофьев, М.И. Емешкин, А.М. Караськов. Отдаленные результаты хирургического лечения фибрилляции предсердий у

больных с приобретенными пороками митрального клапана. //Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014. № 1. Страницы: 5-10.

4. С.И. Железнев, А. В. Богачев-Прокофьев, А. Н. Пивкин, В. М. Назаров, С. О. Лавинюков, И. В. Иванов, М. И. Емешкин, А. М. Караськов. Сравнительный анализ результатов моно- и биполярной радиочастотной аблации у пациентов с клапанными пороками сердца и фибрилляцией предсердий. //Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2012. №4 Страницы: 84-87.
5. С.И. Железнев, А.В. Богачев-Прокофьев, А.Н. Пивкин, В.М. Назаров, М.И. Емешкин, А.М. Караськов. Сравнение результатов конкомитантной процедуры Maze III и радиочастотной аблации предсердий у пациентов с клапанными пороками сердца. //Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012. №4. Страницы: 9-14.