

В.Н.Абросимов

Хроническая обструктивная болезнь легких и пневмосклероз – еще один фенотип

ГБОУ ВПО РязГМУ Минздравоохранения России: 390026, Рязань, ул. Высоковольная, 9

V.N.Abroshimov

Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary sclerosis: is it one phenotype more?

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary sclerosis, phenotypes.**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, фенотипы, пневмосклероз.

История изучения хронических, медленно прогрессирующих воспалительных заболеваний органов дыхания, сочетающихся с обструктивными нарушениями вентиляции, очень непростая. Только за последние полвека практически врачам предлагалось использовать различные определения: "хронические неспецифические заболевания легких – ХНЗЛ", "хронический обструктивный бронхит", "хроническая пневмония", "хронические обструктивные заболевания легких", наконец, "хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ" [1–4]. Ключевым в патогенезе ХОБЛ является хроническое воспаление, которое способствует развитию необратимого бронхообструктивного компонента, изменению паренхимы, включающего развитие эмфиземы и пневмофиброза. Взаимоотношение ведущих синдромов

определяет клинко-функциональные особенности различных фенотипов ХОБЛ, и оценка этих взаимоотношений является одной из актуальных проблем пульмонологии.

Существующие в настоящее время представления о клинических характеристиках больных с хронической обструктивной легочной патологией соотносятся с данными R.S.Mitchell и G.F.Filleu, которые в 1964 г. распределили больных на 3 группы: "с кашлем", "с одышкой" и "с астмой". В 1968 г. G.F.Filleu et al. [5] впервые при характеристике больных хронической легочной патологией представили 2 клинические группы – "одышечные", или "розовые пыхтельщики" (*pink puffers*), и "кашляющие", или "синие отечники" (*blue bloaters*). "Розовых пыхтельщиков" еще характеризуют как "розовых с одышкой",

Таблица
Клиническая характеристика эмфизематозного (А) и бронхитического (В) типов ХОБЛ

Признаки	Тип	
	А (эмфиземный)	В (бронхитический)
Конституция	Астеническая	Пикническая
Масса тела	Исхудание	Полнота
Цианоз	Редко	Выраженный
Количество мокроты	Скудная (может отсутствовать)	Обильная
Одышка	Выражена	Менее выражена
Толерантность к физической нагрузке	Резко снижена	Снижена в меньшей степени
Хрипы в легких	Отсутствуют	Характерны
Ослабленное дыхание	Характерно	Нехарактерно
Гематокрит	Нормальный	Увеличен
SaO ₂	Нормальные значения	Снижено
PaCO ₂	Нормальные значения	Повышен
Легочное сердце	Нехарактерно	Характерно, развивается рано
Выраженная необратимая обструкция	Есть	Есть
Сопротивление при вдохе	Нормальное	Увеличенное
ОЕЛ	Увеличена	Нормальная или несколько снижена
ООЛ	Резко увеличен	Увеличен
ООЛ / ОЕЛ	Увеличено	Увеличено
Диффузионная способность легких	Снижена	Нормальная

Примечание: SaO₂ – насыщение капиллярной крови (сатурация) кислородом; PaCO₂ – парциальное напряжение углекислоты в артериальной крови; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких.

что указывает на ведущую роль одышки в клинической характеристике больных. Эти группы пациентов также определяют как эмфизематозный (А) и бронхитический (В) типы ХОБЛ (таблица).

В последние годы появились высказывания, что и при бронхиальной астме можно выделить "розовых пыхельщиков" и "синих отечников" – *pink puffers vs blue bloaters in asthma too?* [6].

ХОБЛ является многокомпонентным заболеванием (рис. 1.), которое характеризуется развитием мукоцилиарной дисфункции, структурными изменениями, системной воспалительной реакцией, прогрессирующим ограничением воздушного потока и гиперинфляцией, появлением одышки, коморбидной патологией [4, 7, 8]. Преобладание каждого компонента может соответствовать различным субтипам ХОБЛ.

К. Han MeiLan et al. [9] дают следующий вариант определения фенотипа ХОБЛ: "единственный или комбинация отличительных признаков заболевания, которые характеризуют различия между пациентами с ХОБЛ, и которые связаны с клинически значимыми исходами болезни (симптомами, обострениями, ответом на терапию, скоростью прогрессирования заболевания или смертью)".

В настоящее время для оценки фенотипов ХОБЛ используют характеристику симптомов, проводят исследование функции внешнего дыхания, газообмена, толерантности к физической нагрузке, нутритивного статуса, биомаркеров системного и бронхиального воспаления, микробиологии мокроты, выполняется компьютерная томография грудной клетки и эхокардиография. Анализируются коморбидность, частота обострений ХОБЛ, показатели качества жизни [10–12].

J. Garcia-Aymerich et al. [13] провели исследование, в котором разделили пациентов с ХОБЛ на следующие 3 группы: 1-я группа ($n = 126$, средний возраст – 67 лет) характеризовалась резкими ограничениями воздушного потока (объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) – 38 %_{долж.}); 2-я группа ($n = 125$, средний возраст – 69 лет) – легкими ограничениями скорости воздушного потока (ОФВ₁ – 63 %_{долж.});

3-я группа ($n = 91$, средний возраст – 67 лет) – сочетанием аналогичной степени бронхиальной обструкции (ОФВ₁ – 58 %_{долж.}) с избыточной массой тела, сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом и системным воспалением. За время наблюдения в 1-й группе отмечены более частые госпитализации в связи с ХОБЛ (HR – 3,28; $p < 0,001$) и выше смертность от всех причин (HR – 2,36; $p = 0,018$), чем в 2 других группах, в то время как в 3-й группе было больше связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями (HR – 2,87; $p = 0,014$).

Одним из наиболее обсуждаемых в настоящее время исследований является большое обсервационное исследование ECLIPS, результаты которого позволили установить фенотип ХОБЛ, проявляющийся частыми обострениями, вне зависимости от выраженности нарушений функции внешнего дыхания [14–16].

С.И. Овчаренко и В.А. Капустина отмечают особенности течения ХОБЛ у женщин и предлагают выделить еще один фенотип течения ХОБЛ – "женский пол" [17], а И.Н. Трофименко и Б.А. Черняк предлагают рассматривать клинический вариант ХОБЛ с бронхиальной гиперреактивностью в качестве отдельного фенотипа заболевания, характеризующегося более тяжелым течением [18].

В патогенезе ХОБЛ ведущая роль принадлежит хроническому воспалению [7, 19, 20]. Вследствие длительного воздействия факторов риска, генетической предрасположенности развивается хронический воспалительный процесс, ведущий к морфологическим изменениям бронхов, паренхимы, нарушению целостности соединительнотканного матрикса, разрушению структурных элементов альвеол. Практически все клеточные элементы респираторной системы участвуют в воспалительной реакции, где главная роль принадлежит нейтрофилам. Воспалительная реакция сопровождается увеличением числа и активности клеточных элементов: нейтрофилов, моноцитов / макрофагов, CD8⁺-лимфоцитов, тучных клеток. Развивается дисбаланс системы протеаз–антипротеаз. Отмечается увеличение IL-8, TNF- α , LT-B4 и оксидантов. При патоморфологических исследованиях определяются структурные изменения бронхов, ремоделирование дыхательных путей за счет гипертрофии гладкой мускулатуры бронхов, перибронхиального фиброза. Эти изменения обычно связывают с необратимым (морфологическим) компонентом обструктивных нарушений дыхания. Деструкция альвеолярных стенок ведет к развитию эмфиземы легких. Другой стороной изменений легочной паренхимы является развитие пневмосклероза [21].

Пневмосклероз (*pneumosclerosis*; греч. *pneumon* легкое + *sklerosis* уплотнение; синонимы: пневмофиброз, склероз легких) – разрастание соединительной ткани легких вследствие воспалительного или дистрофического процесса, ведущее к нарушению эластичности и газообменной функции пораженных участков. По распространенности может быть локальным (ограниченным) или диффузным. В зависимости от преимущественного поражения отдель-

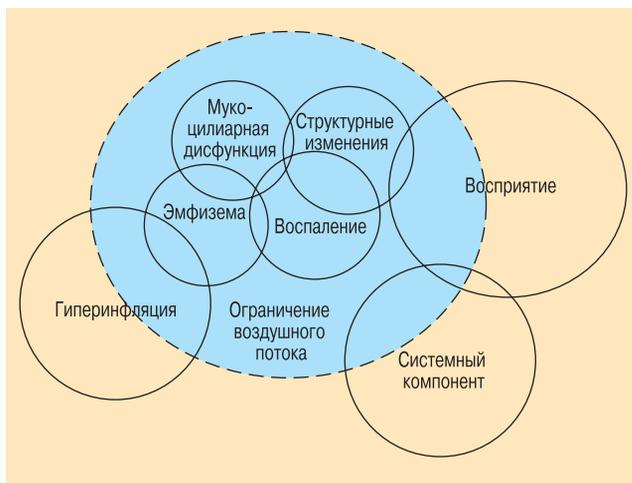


Рисунок. ХОБЛ – многокомпонентное заболевание

ных структурных элементов легких выделяют интерстициальный, альвеолярный, периваскулярный, перибронхиальный и перилобулярный пневмосклероз. Традиционно указывается на то, что постоянным признаком диффузного пневмосклероза является одышка, нередко имеющая тенденцию к прогрессированию. Изменения вентиляции при этом характеризуются рестриктивными нарушениями дыхания. Причем пневмосклероз не представляет собой самостоятельную нозологическую форму.

Следует отметить, что акценты при изучении патоморфологии и клинической характеристике пневмосклероза (пневмофиброза) менялись. Так, в переведенной с английского монографии "Современное состояние учения о хроническом бронхите" под ред. С.О.Невилл (1963), в главе, посвященной патологии хронического бронхита, отмечалось, что выраженность фиброза бронхиального дерева варьируется в значительных пределах. Фиброз может быть диффузным или в виде грубых тяжей плотной консистенции. В дыхательной части легкого он может быть интраальвеолярным или интерстициальным, микроскопическим по размеру или образовывать рубцы, видимые невооруженным глазом [22].

И.В.Давыдовский указывал что при пневмосклерозах рубцовые поля в легком нередко претерпевают гладкомышечные превращения ("мускульный цирроз") в силу постоянных дыхательных экскурсий органа [23].

В 1965 г. была издана монография З.А.Гасцевой и соавт. "Пневмофиброзы и эмфизема легких" [24], в которой рассматривались вопросы этиологии, патогенеза и клиники пневмофиброзов. Авторы указывали, что под названием "пневмофиброз", или "пневмосклероз", подразумеваются хронические рубцовые и дегенеративные изменения, развивающиеся как в альвеолах, так и в интерстициальной ткани между дольками, вдоль бронхов, в стенках самих бронхов. При этом в процесс вовлекаются кровеносные сосуды легких, нервные стволы и лимфатические сосуды. Причины возникновения этих изменений разнообразны. Чаще всего это вяло протекающие, затянувшиеся хронические, полностью не рассасывающиеся воспалительные процессы в бронхах и легочной ткани".

Т.Гарбинский [25] отмечал что фиброз легких можно отнести ко вторичным осложнениям эмфиземы после хронических воспалительных изменений в легких.

В 70-е гг. прошлого столетия понятие "пневмосклероз" ассоциировалось с существовавшими представлениями о хронической пневмонии. Под "хронической пневмонией" понимали длительно текущий, периодически обостряющийся воспалительный процесс инфекционного происхождения, имеющий в своей основе стойкие морфологические изменения бронхов (деформация, эктазы) в одном или нескольких сегментах, сопровождающиеся переходом воспалительного процесса с бронхов на окружающую их интерстициальную ткань с вовлечением в воспалительный процесс всех структурных элементов легоч-

ной ткани с исходом в пневмосклероз очагового или диффузного характера.

В дальнейшем наступила пауза в изучении пневмосклеротических изменений в легких (пневмофиброзов). Внимание исследователей сосредоточилось на актуальных проблемах ХОБЛ и эмфиземы легких.

Внедрение в программы исследования органов дыхания компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) позволило значительно расширить представление об особенностях изменений легочной паренхимы и бронхов у больных ХОБЛ [26–29]. Так, были представлены новые фенотипы ХОБЛ – фенотип "М", характеризующийся эмфиземой в сочетании с утолщением стенок бронхов; фенотип "Е", характеризующийся эмфиземой без утолщения стенок бронхов, фенотип "А" – отсутствие признаков эмфиземы с утолщением стенок бронхов или без него. Авторы пришли к выводу, что морфологические фенотипы ХОБЛ определяют сходные клинические характеристики и обратимость бронхиальной обструкции. Пациенты с фенотипом "А" имели более высокие значения индекса массы тела, незначительную гиперинфляцию и большую обратимость ограничения воздушного потока на β_2 -агонисты, по сравнению с фенотипами "М" и "Е". Пациенты с фенотипом "М" показывали более высокую распространенность жалоб на большое количество мокроты, кашель и свистящее дыхание, более высокую частоту обострений и госпитализаций [30].

Одними из наиболее интересных оказались исследования, установившие, что у больных, у которых имелось сочетание эмфиземы с фиброзом легких [31–35]. Фиброз, как правило, определялся в нижних зонах легких, тогда как признаки эмфиземы – в верхних.

J.Wiggins et al. [29] на основании данных КТВР в 1990 г. представили 8 случаев комбинации идиопатического пульмонального фиброза и эмфиземы легких. Был выделен синдром комбинации пульмонального фиброза и эмфиземы (*combined pulmonary fibrosis and emphysema* – CPFE). Исследователи сконцентрировали внимание на изучении этих взаимоотношений. Наиболее полную характеристику больных с комбинацией пульмонального фиброза и эмфиземы дают в своих работах V.Cottin et al. [36, 37]. Авторы провели ретроспективное исследование 61 больного, у которых при компьютерной томографии определялись эмфизема верхних отделов легких в сочетании с диффузным фиброзом нижних зон. Основными клиническими проявлениями были одышка при физической нагрузке, кашель. Пальцы в виде "барабанных палочек" отмечены в 43 % случаев, 2-сторонние крепитирующие хрипы выслушивались у 90 % пациентов, свистящие хрипы реже – у 13 %. К характерным особенностям были отнесены субнормальные показатели спирографии, тяжелые нарушения газообмена (диффузионная способность), высокая встречаемость легочной гипертензии.

В последнее 10-летие стала активно изучаться и обсуждаться роль курения в развитии идиопатического легочного фиброза [38–40]. При анализе данной

проблемы проводятся параллели с ревматоидным артритом. Приводятся научные обоснования, позволяющие представить курение в качестве этиологического фактора ревматоидного артрита [41–43].

Подчеркивая значимость курения в патогенезе интерстициальных заболеваний легких, в англоязычной медицинской литературе появился термин "smoking-related interstitial lung diseases – SR-ILDs" – интерстициальные легочные заболевания, связанные с курением [26, 44, 45]. A.L.Katzenstein et al. [40] представили интересные данные, полученные на основании гистологических исследований органов дыхания 23 больных раком легкого, 20 из которых были курильщиками. У последних был выявлен выраженный интерстициальный фиброз (smoking-related interstitial fibrosis – SRIF). Причем у этих лиц не было клинических доказательств интерстициальных заболеваний легких.

В нашей стране практические врачи при расширенной формулировке диагноза ХОБЛ, как правило, указывают на возможный или имеющийся пневмосклероз – очаговый или диффузный. Обоснованием служат данные имидж-диагностики (рентгенография, компьютерная томография). Имеет значение и выслушивание трескучих (пневмосклеротических) хрипов, локальных или распространенных. Однако термин пневмосклероз лишь констатирует фактическое его наличие. В клинко-функциональной оценке больных роль пневмосклероза, как правило, опускается. Хотя является понятным влияние структурных, пневмосклеротических изменений в легких на легочные функции, механику и паттерн дыхания.

Собственные клинические наблюдения также указывают на достаточно нередкое установление у больных ХОБЛ пневмосклеротических изменений в легких, характер и выраженность которых могут быть различными. Однако у больных бронхиальной астмой подобные изменения паренхимы легких, как правило, не обнаруживаются.

Таким образом, пневмосклероз в зависимости от распространенности приводит к модификации "классической ХОБЛ". Рестриктивные процессы в легких, связанные с пневмосклеротическими изменениями, оказывают влияние и на перцепцию одышки. Возможно, это еще один фенотип ХОБЛ, который можно представить как "синие с одышкой" [46]. Понимание особенностей различных фенотипов ХОБЛ необходимо учитывать при клинической характеристике больных, интерпретации функциональных показателей дыхания и газообмена, составлении индивидуальных программ лечения и реабилитации [8, 47].

Литература

1. Путов Н.В., Федосеев Г.Б. (ред.). Руководство по пульмонологии. Л.: Медицина; 1984.
2. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Атмосфера; 2008.
3. Fishman A.P. One hundred years of chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 171 (5): 941–948.

4. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop Report. Last updated. 2011.
5. Filleu G.F., Beckwitt H.J., Reeves J.T., Mitchell R.S. Oxygen transport in two clinical types. Am. J. Med. 1968; 44: 26–28.
6. Aldrich T.K. Pink puffers vs blue bloaters in asthma too? Chest 2002; 121: 313–315.
7. Chung K. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. Eur. Respir. J. 2008; 31: 1334–1356.
8. Fingleton J. Towards individualised treatment in COPD. Thorax. 2011; 66: 363–364.
9. Han MeiLan K., Agusti A., Calverley P. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010; 182 (5): 598–604.
10. Parr D.G. Patient phenotyping and early disease detection in chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Am. Thorac. Soc. 2011; 8: 338–349.
11. Pistolesi M., Camiciottoli G., Paoletti M. et al. Identification of a predominant COPD phenotype in clinical practice. Respir. Med. 2008; 102 (3): 367–376.
12. Weatherall M., Travers J., Shirtcliffe P.M. et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. Eur. Respir. J. 2009; 34: 812–818.
13. Garcia-Aymerich J., Gomez F.P., Benet M. et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. Thorax 2011; 66: 430–437.
14. Agusti A., Calverley P., Celli B. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Respir. Res. 2010; 11 (1): 122.
15. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2010; 363: 1128–1138.
16. Vestbo J., Anderson W., Coxson H.O. et al. Evaluation of COPD. Longitudinally to identify predictive surrogate endpoints (ECLIPSE). Eur. Respir. J. 2008; 31: 869–873.
17. Овчаренко С.И., Капустина В.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: особенности у женщин. Пульмонология 2009; 2: 102–112.
18. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Бронхиальная гиперреактивность как фенотипическая характеристика хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология 2011; 4: 49–53.
19. Barnes P. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur. Respir. J. 2009; 33: 1165–1185.
20. Hargreave F.E., Parameswaran K. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur. Respir. J. 2006; 28 (2): 264–267.
21. Salazar L.M., Herrera A.M. Fibrotic response of tissue remodeling in COPD. Lung 2011; 189 (2): 101–109.
22. Невилл С.О. (ред.). Современное состояние учения о хроническом бронхите. М. 1963.
23. Давыдовский И.В. Общая патология человека. М.: Медицина; 1969.
24. Гастева З.А., Нешель Е.В., Успенская В.Г. Пневмофиброзы и эмфизема легких. Л.; 1965.
25. Гарбинский Д.Т. Болезни системы дыхания. Варшава; 1967.
26. Attili A. K., Kazerooni E.A., Gross B.H. et al. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. RadioGraphics 2008; 28: 1383–1396.
27. Kosciuch J., Krenke R., Gorska K. et al. Relationship between airway wall thickness assessed by high-resolution

- computed tomography and lung function in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 60: 71–76.
28. Marten K., Milne D., Antoniou K.M. et al. Non-specific interstitial pneumonia in cigarette smokers: a CT study. *Eur. Radiol.* 2009; 19 (7): 1679–1685.
 29. Wiggins J., Strickland B., Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir. Med.* 1990; 84 (5): 365–369.
 30. Fujimoto K., Kitaguchi Y., Kubo K., Honda T. Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high-resolution computed tomography. *Respirology* 2006; 11 (6): 731–740.
 31. Gauldie J., Kolb M., Ask K. et al. Smad3 signaling involved in pulmonary fibrosis and emphysema. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3 (8): 696–702.
 32. Jankowich M.D., Polsky M., Klein M., Rounds S. Heterogeneity in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respiration* 2008; 75 (4): 411–417.
 33. Jankowich M. D., Rounds Sh.I.S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest* 2012; 141 (1): 222–231.
 34. Kitaguchi Y., Fujimoto K., Hanaoka M. et al. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology* 2010; 15 (2): 265–271.
 35. Todd N.W., Jeudy J., Lavania S. et al. Centrilobular emphysema combined with pulmonary fibrosis results in improved survival. *Fibrogenes. Tissue Repair* 2011; 4: 6.
 36. Cottin V., Nunes H., Brillet P.Y. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 586–593.
 37. Cottin V., Cordier J.-F. The syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Chest* 2009; 136: 1211–1219.
 38. Adesina A.M., Vallyathan V., McQuillen E.N. et al. Bronchiolar inflammation and fibrosis associated with smoking. A morphologic cross-sectional population analysis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 144–149.
 39. Antoniou K.M., Hansell D.M., Rubens M.B. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: outcome in relation to smoking status. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (2): 190–194.
 40. Katzenstein A.L., Mukhopadhyay S., Zanardi C., Dexter E. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. *Hum. Pathol.* 2010; 41 (3): 316–325.
 41. Baka Zs., Buzas E., Nagy G. Rheumatoid arthritis and smoking: putting the pieces together. *Arthr. Res. Ther.* 2009; 11 (4): 238.
 42. Costenbader K.H., Feskanich D., Mandl L.A., Karlson E.W. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am. J. Med.* 2006; 119: 503.e1–503.e9.
 43. Klareskog L., Stolt P., Lundberg K. et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthr. & Rheum.* 2006; 54 (1): 38–46.
 44. Balbi B., Cottin V., Singh S. et al. Smoking-related lung diseases: a clinical perspective. Clinical assembly contribution to the celebration of 20 years of the ERS. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (2): 231–233.
 45. Galvin J.R., Teri F.J. Smoking-related lung disease. *J. Thorac. Imag.* 2009; 24 (4): 274–284.
 46. Абросимов В.Н. и др. "Синие отечники" и "розовые с одышкой", а может быть еще и "синие с одышкой"? В кн.: Одышка и ассоциированные синдромы: Межрегиональный сборник науч. трудов. Рязань: ГБОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития России; 2012.
 47. Авдеев С.Н. Определение клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких. Новый подход к терапии заболевания. *Тер. арх.* 2011; 3: 66–74.

Информация об авторе

Абросимов Владимир Николаевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой терапии ФПДО с курсом семейной медицины ГБОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития России; тел. / факс: (4912) 96-27-93; e-mail: abrosimov_r@mail.ru

Поступила 15.04.12

© Абросимов В.Н., 2012

УДК 616.24-036.1-06:616.24-004