ОСОБЕННОСТИ ДИСЛИПИДЕМИЙ У ДЕТЕЙ

Т.И. Туркина*, М.Ю. Щербакова

Российский государственный медицинский университет. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Особенности дислипидемий у детей

Т.И. Туркина*, М.Ю. Щербакова

Российский государственный медицинский университет. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Излагаются современные научно-практические сведения о различных нарушениях липидного обмена у детей, объединенных термином «дислипидемии». Представлены спектры липидов, фосфолипидов и липопротеидов сыворотки крови и мембран эритроцитов. Даны характеристика дислипидемий, гиподислипидемий, классификация гиперлипидемий; описан синдром ацетонемической рвоты. Предложены основные принципы терапии дислипидемий, схема медикаментозного лечения ожирения с дислипидемией.

Ключевые слова: дислипидемии, классификация, диагностика, медикаментозная терапия, дети.

РФК 2011;7(1):65–69

Dyslipidemia features in children

T.I. Turkina*, M.Yu. Shcherbakova

Russian State Medical University. Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Contemporary scientific and practical data about various lipid metabolism disorders (dyslipidemia) in children are discussed. Spectra lipids, phospholipids and lipoproteins in blood serum and erythrocyte membranes are presented. Characteristics of dyslipidemia and hypolipidemia, classification of hyperlipidemia, a description of acetonemic vomiting syndrome are given. Basic principles of dyslipidemia treatment as well as therapy of obesity associated with dyslipidemia are described.

Key words: dyslipidemia, classification, diagnosis, pharmacotherapy, children.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):65–69

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): раб. тел.: +7(495) 434-61-45

Введение

Благодаря появлению новых молекулярных технологий и методов геномики и протеомики врачи-клиницисты научились идентифицировать наследственные и приобретенные нарушения обмена веществ у детей. Стало возможным определять патогенетическое значение тех или иных метаболических компонентов и их комплексов в развитии симптомов многих заболеваний и на этой основе контролировать эффективность лечения. Сказанное в полной мере относится к типированию нарушений липидного обмена, которые занимают большой удельный вес в патологических состояниях детского возраста. Повышение заболеваемости ожирением в детском и подростковом возрасте, нарастание частоты случаев осложнений ожирения, в том числе и нарушений липидного обмена, делают эту проблему еще более актуальной.

Компоненты липидного обмена играют существенную роль в процессах метаболической адаптации организма в норме и при многих патологических состояниях, что ведет к вторичным сдвигам в липидном спектре. Например, в развитии атеросклероза и ишемической болезни сердца большое значение придается гиперлипидемии (ГЛП), истоки которой лежат в детском возрасте. ГЛП предшествует появлению не-

обратимых изменений в сосудах и клинических признаков атеросклероза и ишемической болезни сердца [1,2,3].

В настоящей статье излагаются данные о нарушениях липидного обмена, объединенных общим термином «дислипидемии» (ДЛП). В этом собирательном понятии ДЛП — самостоятельные заболевания или патологические состояния, связанные с количественными и качественными нарушениями состава липидов и липопротеидов (ЛП) в крови.

Общая характеристика дислипидемий

Основными липидами плазмы крови являются фосфолипиды (ФЛ), неэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК), триглицериды (ТГ), свободный и эстерифицированный холестерин (ХС). Все указанные липиды находятся в плазме крови в связанной с белками форме и образуют следующие классы ЛП: хиломикроны (ХМ), ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) — пре-β-ЛП, ЛП низкой плотности (ЛПНП) — β-ЛП, ЛП высокой плотности (ЛПВП) — α-ЛП (такое деление на классы основано на различиях ЛП по плотности и подвижности при электрофорезе).

Объектами для исследования липидного обмена в клинике являются кровь, моча, кал, мембраны клеток и их рецепторы, адипоциты, спинномозговая жидкость, ферменты, биоптаты и др. В условиях клинического учреждения чаще всего исследуются липидный спектр крови и клеточных мембран: общие липиды (ОЛ), ХС, НЭЖК, ТГ, моно- и диглицериды (ДГ), свободный холестерин (СХ), эфиры ХС (ЭХ); фракции фосфолипидов: лизофосфатидилхолин (ЛФТХ), сфингомиелин (СФМ),

Сведения об авторах:

Туркина Татьяна Ивановна — д.б.н., профессор отдела разработки лабораторных технологий кафедры клиническо-лабораторной диагностики факультета усовершенствования врачей РГМУ

Щербакова Марина Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры детских болезней № 1 педиатрического факультета с курсом кардиологии и кардиоревматологии детского возраста факультета усовершенствования врачей РГМУ

фосфатидилхолин (ФТХ), фосфатидилэтаноламин (ФТЭА), кардиолипин (КЛ); транспортные формы липидов (ХМ, пре- β -ЛП, β -ЛП, α -ЛП, комплекс НЭЖК с альбумином); цереброзиды, фосфолипазы А, С.

Сложная природа липидов требует специфических высокочувствительных методов исследования. Например, для определения содержания в сыворотке крови ОЛ и их фракций используются колориметрические, нефелометрические, титриметрические, гравиметрические, радиоизотопные хроматографические, газохроматографические и другие методы.

В литературе последних лет опубликованы данные о показателях липидного обмена у детей в зависимости от возраста, пола, сезонного фактора, географической зоны проживания [4,5]. У здоровых детей, проживающих в разных географических зонах, наблюдаются существенные различия показателей липидов в сыворотке крови. Так, уровень ОЛ в сыворотке крови у детей, проживающих в европейской части РФ, составляет в среднем 5,0 г/л; в Западно-Сибирском регионе — 6,5 г/л; в районах Крайнего Севера — около 10 г/л.

Нами представлена общая характеристика ДЛП, в которой учтены основные принципы развития метаболического заболевания, патохимическая направленность процесса и его варианты, а также приведены типы и формы ГЛП и гиподислипидемий у детей.

Диагноз первичной ДЛП (ГЛП) ставится в тех случаях, когда выявлены стабильные изменения одного или нескольких показателей липидного обмена у ребенка при отсутствии каких-либо других заболеваний; вторичная ДЛП является следствием других заболеваний (панкреатита, гепатита и холецистита, нефрита, гипотиреоза, гликогенозов, сахарного диабета и др.).

Первичные ДЛП характеризуются специфическими нарушениями наследственной природы в обмене липидов и ЛП. О семейной ДЛП можно говорить тогда, когда аналогичные изменения липидов крови обнаруживаются, по меньшей мере, у двух родственников проба́нда. В основе семейных ДЛП лежат нарушения метаболизма липидов, однако проявляются они только под влиянием избыточного или неправильного питания, стрессовых факторов.

К врожденным ДЛП относятся нарушения липидного обмена, которые выявляются у ребенка с первых месяцев жизни, но не имеют наследственного или семейного характера и обусловлены неблагоприятными факторами, воздействовавшими на плод во внутриутробном периоде (хроническая гипоксия плода, диабет матери, ожирение, токсикозы второй половины беременности, нефропатии).

Приобретенные ДЛП развиваются в разные периоды постнатальной жизни ребенка. К факторам, способствующим появлению приобретенных ДЛП, отно-

сятся нарушения режима питания детей, качества состава пищи, гиподинамия, дисфункция желудочно-кишечного тракта и др.

Гиперлипидемии

По характеру биохимических нарушений наследственные гиперлипидемии, согласно классификации Fredrickson D.S. [6], подразделяются на типы I, IIa, IIb, III, IV, V.

- I тип — гиперхиломикронемия (индуцирована жирами) — характеризуется тем, что в пробирке над прозрачной плазмой крови при стоянии ее в течение 12–24 ч появляется сливкообразный слой. Характерна гипертриглицеридемия: коэффициент ХС/ТГ — 0,2. Клинические нарушения (гепатоспленомегалия, приступы панкреатита, абдоминальная колика) проявляются у детей до 10-летнего возраста. Частота выявления I типа ГЛП среди всех ГЛП составляет меньше 1%.

- IIa тип — гипер- β -липопротеидемия — увеличение содержания в крови ЛПНП (β -ЛП) при нормальном количестве ЛПОНП. Значительно повышен уровень ХС, содержание ТГ нормальное; коэффициент ХС/ТГ равен 1,5. Плазма крови при стоянии в холодильнике через 12–24 ч остается прозрачной. Частота выявления IIa типа ГЛП составляет 11%.

- IIb тип — гипер- β -липопротеидемия, гипертриглицеридемия — характеризуется увеличением содержания в крови ЛПНП (β -ЛП) и ЛПОНП (пре- β -ЛП). Сыворотка крови натошак ясная или мутная, но сливкообразный слой не образуется. Частота выявления IIb типа ГЛП — около 42%. Клинические симптомы у детей с наследственной ГЛП II типа появляются в первые 5 лет жизни — это ксантомы, кардиопатии, вегетосудистые нарушения.

- III тип ГЛП — дис- β -липопротеидемия, индуцированная углеводами. Характерны повышение концентрации ЛПОНП, гиперхолестеринемия; коэффициент ХС/ТГ равен 1,0. Плазма крови при стоянии мутная. Специфическими клиническими признаками являются желтовато-коричневые отложения липидов в коже ладонных линий. Появляются сухожильные и tuberous ксантомы, развивается приобретенное ожирение. При III типе часто наблюдаются диабет, жировая дистрофия печени и гиперурикемия. Частота выявления этого типа ГЛП среди всех ГЛП составляет 1–8%.

- IV тип — гипер-пре- β -липопротеидемия, или индуцированная углеводами липемия, — характеризуется увеличением содержания ЛПОНП при нормальном или уменьшенном содержании ЛПНП и отсутствии ХМ. Плазма крови прозрачная или мутная и не образует сливкообразного слоя. В сыворотке крови повышено содержание ТГ при неизменном содержании ХС. Коэффициент ХС/ТГ меньше 1,0. Клинические признаки появляются у детей в разные периоды жизни, чаще в стар-

шем возрасте: пальпируется увеличенная печень плотной эластической консистенции с тупым краем — признак ожирения печени; ксантомы бывают редко, очень часто у больных отмечаются проявления диабета. При исследовании глазного дна можно обнаружить *lipaemia retinalis*. IV тип встречается в 17–37% всех случаев ГЛП.

• V тип — гиперхиломикронемия, или гипер-пре-β-липопротеидемия (индуцирована жирами или углеводами). Для них характерны: повышенная концентрация ЛПОНП, гиперхиломикронемия. Плазма мутная, после 12–24-часового стояния образуется слой ХМ. Уровень ТГ повышен значительно, ХС — умеренно. Коэффициент ХС/ТГ равен 0,2–0,6. Снижена толерантность к углеводам и жирам. Клинически отмечено наличие ксантом без изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. V тип наблюдается в 6–7%.

Гипер-α-липопротеидемия характеризуется увеличением содержания в крови α-ЛП и ХС и может быть отнесена к патологии условно, если она не является вторичной, т.к. α-ЛП не обладают атерогенными свойствами. У лиц с гипер-α-липопротеидемией редко наблюдаются ксантоматоз и поражение сосудов. Частота выявления гипер-α-липопротеидемии составляет менее 1%.

Гиполипидемии

Гипо-α-липопротеидемии (болезнь Танжерских островов) характеризуются отсутствием в плазме крови ЛПВП. Плазма крови прозрачная или слегка мутная, содержание ХС ЛПВП резко уменьшено (1–4%), содержание общего ХС в плазме низкое, концентрация ТГ повышена. Клинически наблюдаются увеличенные миндалины яркого желто-оранжевого цвета (патогномоничный признак), спленомегалия, увеличение лимфатических узлов, мышечная слабость в верхних и нижних конечностях, ослабление рефлексов, потеря чувствительности. В пунктате костного мозга обнаруживаются «пенистые» клетки. На основании обнаружения у большого числа ближайших родственников больных низкого содержания ХС ЛПВП высказывается мнение об аутомном наследовании этого синдрома. ЛПВП рассматриваются как защитный фактор против атеросклероза (низкий уровень ЛПВП в плазме нарушает процесс освобождения стенки артерий от ХС).

Гиполипидемии новорожденных

Содержание ЛП в плазме крови у здоровых новорожденных значительно ниже, чем у взрослых. Обращает внимание отсутствие ХМ и значительное уменьшение содержания ЛПОНП (пре-β-ЛП). Основным классом в крови новорожденных являются ЛПВП (α-ЛП). В сумме ЛПНП и ЛПОНП составляют у новорожденных 170 мг%, т.е. в 5 раз меньше, чем в материнской крови. Распределение классов ЛП следующее: ЛПВП — от

49,7 до 56%, ЛПНП — от 35,6 до 41% и ЛПОНП — от 3 до 14,7%. Особенностью ЛПОНП крови новорожденных является большое содержание белка и меньшее — ТГ по сравнению со взрослыми. Однако в ЛПНП новорожденных обнаружена более высокая концентрация ТГ (более 50% всех ТГ пуповинной крови). В составе ЛПНП новорожденных выше содержание белка и свободного ХС, в связи с чем отношение ЭХ к свободному ХС составляет 0,9, в то время как у их матерей — 2,0. Состав ЛПВП крови новорожденных по сравнению с материнским отличается большим содержанием ФЛ, свободного ХС и снижением эстерифицированного ХС и ТГ. Содержание ХС в ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП равно, соответственно, 0,23; 0,81; 1,09 ммоль/л. С возрастом уровень ЛПВП снижается, а ЛПНП повышается.

Вторичные дислипидемии

Вторичные ДЛП (преимущественно гиперлипидемии) являются частым метаболическим синдромом у детей всех возрастных групп при многих заболеваниях. Без преувеличения можно сказать, что каждое заболевание, особенно у детей раннего возраста, сопровождается в большей и меньшей степени нарушениями показателей липидного обмена. Усиление перекисного окисления липидов, функциональные и структурные нарушения фосфолипидного спектра клеточных мембран рассматриваются как главный патохимический механизм многих патологических процессов в детском возрасте.

При вторичных ДЛП нет строго специфических для той или иной нозологии нарушений липидного спектра крови и биологических мембран. Следует отметить, что нарушения уровней метаболитов липидного обмена не всегда надо расценивать как патологический признак. Довольно часто количественные и качественные сдвиги в липидном составе крови носят адаптивный характер. Участие липидов в связывании и транспорте ряда лекарственных веществ также следует учитывать при определении ДЛП.

В классификации ДЛП приведены основные патогенетические формы вторичных ДЛП. Чаще всего они носят сочетанный характер, когда выявляются изменения нескольких фракций липидов, тогда как изолированные ДЛП, как правило, бывают первичными.

Выделение базальных и индуцированных ДЛП имеет существенное практическое значение, так как базальные ДЛП, т.е. обнаруживаемые натощак, без нагрузок, являются более тяжелыми и свидетельствуют уже о глубоких (суб- или декомпенсированных) нарушениях метаболизма. Индуцированные (постпрандиальные) ДЛП определяются при проведении нагрузочных тестов углеводами, жирами, гормональными препаратами, а также при интенсивных физических упражнениях, например у спортсменов. Оценка степени выраженности

индуцированной ДЛП проводится по липидемической кривой, которая вычерчивается по показателям в точках, соответствующих этапам исследования: натощак и через определенные, соответствующие цели исследования промежутки времени после применения нагрузки. Основные типы липидемических кривых следующие: нормальный (адекватный); торпидный; платообразный; парадоксальный (реверсированный); паретический.

Интерпретация типов липидемических кривых должна проводиться только с учетом клинического статуса.

Алиментарные гиперлипидемии

Патогенетически они определяются как индуцированные после избыточного употребления пищи.

Возрастные ДЛП

Не являются патологическим метаболическим синдромом, но их выделение в самостоятельную группу необходимо для того, чтобы врач помнил об особенностях липидного обмена и его регуляции в периодах новорожденности и особенно пубертатного периода. При полном или частичном парентеральном питании, назначаемом детям по ряду жизненно важных показаний, также возникает дислипидемия.

Кроме того, ДЛП могут развиваться при наличии патологического процесса в регуляторных системах и отдельных органах, ответственных за метаболизм липидов и регуляцию их обмена: система гипоталамус-гипофиз, печень, поджелудочная и щитовидная железы, почки, костный мозг, жировая ткань — это органы и регуляторные ДЛП.

Термином «токсикогенные дислипидемии» объединяются нарушения липидного обмена, возникающие в результате влияния на организм токсических веществ как экзогенного, так и эндогенного происхождения.

При ДЛП патохимическая направленность определяется соотношением процессов липолиза и липосинтеза. Варианты патохимической направленности: усиление, угнетение или отсутствие изменений. Преобладание процессов липолиза (или липосинтеза) является основанием для назначения препаратов липосинтетического или липолитического действия.

Для детей с ДЛП и нормальной массой тела характерны жалобы на боли в сердце, ногах и животе. Выражен астеноневротический синдром, повышена возбудимость, наблюдается плоскостопие, снижены тонус мышц и артериальное давление, имеется лабильность пульса, грубый шум «волчка» на сосудах шеи справа, систолический нежный шум в V точке и на аорте во втором межреберье справа у грудины; на ЭКГ заметны признаки гипоксии миокарда; возможны функциональные

и органические заболевания желудка (вплоть до ацетонемической рвоты), дисфункция кишечника (запоры). У детей первых двух лет жизни ДЛП нередко выявляются на фоне экссудативно-катарального диатеза.

Угрожаемыми по раннему атеросклерозу являются дети, у которых отмечается повышение в сыворотке крови уровня атерогенных фракций липидов и ЛП (ЛПНП, ЛПОНП, β -ХС, ТГ), а также снижение содержания ЛПВП (α -ХС).

Ожирение и ДЛП

Ожирение — это наиболее часто встречающаяся болезнь обмена в детском и подростковом возрасте, всегда сопровождающаяся ДЛП. Клинико-патогенетические аспекты хорошо освещены в литературе. Ожирение в раннем детском возрасте сопровождается гиперлипидемией и ДЛП натощак, а также нарушением утилизации экзогенных липидов. У таких больных понижена толерантность к экзогенным липидам, в ответ на жировую нагрузку у них возникает более выраженная и пролонгированная гиперлипидемическая реакция, чем у здоровых. ХМ у больных ожирением расщепляются медленно, липолитическая активность крови появляется с запозданием.

Синдром ацетонемической рвоты

Этот синдром, хорошо известный педиатрам, встречается преимущественно у детей до наступления периода полового созревания. Он характеризуется периодическими кризами с развитием гиперкетонемии и ацетонурии, явлениями интоксикации и эксикоза. У детей астенического телосложения после перенесенных инфекционных заболеваний, травм черепа, органических заболеваний ЦНС длительное время остается в гипоталамодиэнцефальной области доминантный очаг, индуцирующий нарушения жирового обмена (усиление кетогенеза, нарушение нормального использования кетоновых тел в связи с уменьшением углеводных запасов в организме).

В происхождении синдрома ацетонемической рвоты имеют значение несостоятельность энзимных систем печени, нарушения эндокринной регуляции метаболизма. Наиболее постоянными метаболическими признаками являются гипер- β -липопротеинемия, гиперхолестеринемия (за счет эстерифицированной фракции ХС), возникновение в крови фракции ДГ (в норме не выявляется). При фракционном исследовании состава ФЛ плазмы крови у детей с ацетонемической рвотой иногда выявляется не встречающаяся в норме фракция липидных компонентов крови. Следует подчеркнуть, что указанные изменения уровня липидов крови определяются у детей и во внеприступном периоде; это диктует необходимость более длительной коррекции нарушений липидов.

Лечение ДЛП

При первичных (наследственных) гипер- и гиполлипидемиях их терапия сводится к патогенетической коррекции метаболических и клинических синдромов, при вторичных ДЛП — к устранению причин основного заболевания и также к применению симптоматических средств.

Общими принципами терапии ДЛП у детей являются адекватная диета, соответствующий режим физической нагрузки, применение медикаментозных средств направленного действия, включая патогенетические корректоры и общеукрепляющие препараты.

Диетотерапия зависит от типа ГЛП [7]. Основная калорийность рациона должна приходиться на первую половину дня: 1-й завтрак — 25% суточной калорийности, 2-й завтрак — 15%, обед — 30-35%, полдник — 10%, ужин — 15%. Для детей с ДЛП и нормальной массой тела рекомендуется 4-кратный прием пищи, для детей с ожирением — 5-6-разовое питание, так как при редких приемах пищи у них начинает появляться избыточная масса тела, снижается толерантность к глюкозе, возникают гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия.

Медикаментозная терапия ДЛП и ожирения является дополнением к диетическому и антигиподинамическому методам лечения. Применяется большой арсенал препаратов, нормализующих липидный обмен. В педиатрической практике обычно используются препараты мягкого действия — холестерамин, пробукол, гемфиброзил, клофибрат и др.

Схема медикаментозного лечения детей с ДЛП и ожирением рассчитана на 12 нед. Курс лечения состоит из первого этапа длительностью 1-2 нед; второго этапа — максимального терапевтического действия — продолжительностью 4-6 нед. Цель первого этапа — нормализовать у больного аппетит (при наличии полифагии, булимии), улучшить функцию печени, окислительно-восстановительные процессы, углеводный обмен, снизить содержание атерогенных фракций липидов, оказать сосудорасширяющее действие и уменьшить гипоксию. Цель второго этапа — нормализовать функцию печени, окислительно-восстановительные процессы, липидный, углеводный и белковый обмен, оказать сосудорасширяющее и антигипоксическое действие, нормализовать вегетососудистые реакции.

Литература

1. Klimov A.N., Nikulcheva N.G. Lipoproteidy, dislipoproteidemi i ateroskleroz. L.: Meditsina; 1984. Russian. (Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липопротейды, дислипидемии и атеросклероз. Л.: Медицина; 1984).
2. Turkina T.I., Marchenko L.F. Chastota vstrechaemosti tipov giperlipoproteidemi pri sakharnom diabete u detey. V: Essentsial'nye fosfolipidy v lechenii sakharnogo diabeta i dislipidemi u detey. Tezisy dokladov. M; 1993. S. 8-9. Russian. (Туркина Т.И., Марченко Л.Ф. Частота встречаемости типов гиперлипидемий при сахарном диабете у детей. В: Эссенциальные фосфолипиды в лечении сахарного диабета и дислипидемий у детей. Тезисы докладов. М; 1993. С. 8-9).
3. Formazyuk V.E., Deev A.I., Vladimirov Yu.A. Syvorotochnye lipoproteidy cheloveka v norme i patologii. Uspekhi biologicheskoy khimii 1985;26:218-45. Russian. (Формазюк В.Е., Деев А.И., Владимиров Ю.А. Сывороточные липопротейды человека в норме и патологии. Успехи биологической химии 1985;26:218-45).
4. Turkina T.I., Marchenko L.F., Sapelkina L.V. Diagnostika pokazateley lipidnogo i fosfolipidnogo spektra syvorotki krovi i membran eritrotsitov, kholesterina lipoproteidov vysokoy plotnosti u detey s sakharnym diabedom. V: Mediko-sotsial'nye aspekty sostoyaniya zdorov'ya naseleniya Tsentral'nogo regiona Rossii. Sbornik tezisov. Tver; 2007. S.425. Russian. (Туркина Т.И., Марченко Л.Ф., Сапелькина Л.В. Диагностика показателей липидного и фосфолипидного спектра сыворотки крови и мембран эритроцитов, холестерина липопротейдов высокой плотности у детей с сахарным диабетом. В: Медико-социальные аспекты состояния здоровья населения Центрального региона России. Сборник тезисов. Тверь; 2007. С.425).
5. Turkina T.I., Marchenko L.F. Diagnosticheskoe znachenie opredeleniya kholesterina lipoproteidov vysokoy plotnosti. Pediatriya 1987;4:102-4. Russian. (Туркина Т.И., Марченко Л.Ф. Диагностическое значение определения холестерина липопротейдов высокой плотности. Педиатрия 1987;4:102-4).
6. Fredrickson D.S.: Die Klassifikation und Behandlung der Hyperlipidamien. In: Berg G (Hrsg): Hyperlipidamien. Stuttgart: Georg Thieme; 1971. S.7.
7. Ladodo K.S., Knyazev Yu.A., Lebedkova S.E. i dr. Dietoterapiya dislipidemi. Vopr pitan 1987;2:20-3. Russian. (Ладодо К.С., Князев Ю.А., Лебедекова С.Е. и др. Диетотерапия дислипидемий. Вopr питан 1987;2:20-3).

Поступила 01.03.2010

Принята в печать 10.09.2010