

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЗОНЕ АРТЕРИОВЕНОЗНОГО АНАСТОМОЗА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ПОСТОЯННОГО СОСУДИСТОГО ДОСТУПА ДЛЯ ГЕМОДИАЛИЗА

© Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Егоров

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
Рязань, Российская Федерация

Обоснование. Проблема длительно функционирующего сосудистого доступа для программного гемодиализа остается актуальной. Тромбоз артериовенозной фистулы приводит к частым повторным операциям и дополнительным проблемам проведения гемодиализа.

Цель. Изучить особенности морфологической картины у пациентов с тромбозом артериовенозной фистулы.

Материал и методы. В исследование было включено 35 пациентов с диагнозом хроническая болезнь почек 5 стадии (ХБП-5), получавших лечение заместительной почечной терапией более 1 года. Все пациенты перенесли три и более реконструкции в связи с тромбозом или критическим стенозом артериовенозного анастомоза. Заболевания, которые привели к почечной недостаточности: гломерулонефрит – 15 (43%) пациентов; гипертоническая болезнь – 10 (28%) пациентов; сахарный диабет – 5 (14%) пациентов; поликистоз почек наблюдался у 1 (4%) пациента. На гистологическое исследование направляли фрагменты тромбированных фистул. Фиксацию осуществляли в 10% растворе нейтрального формалина. Тканевый материал подвергали стандартной гистологической проводке. Применяли окрашивание гематоксилином и эозином и по Маллори.

Результаты. В большей части удаленных артериовенозных фистул обнаружены схожие изменения, заключающиеся в десквамации эндотелиальной выстилки, гиперплазии t.intima за счет разрастания соединительной ткани, причем ее структура наиболее соответствует неоформленной плотной волокнистой соединительной ткани. В связи с указанной особенностью в большинстве случаев не удается проследить четкую границу между внутренним слоем сосуда и t.media. В связи с десквамацией эндотелия, внутренняя поверхность сосуда становится плацдармом для пристеночного тромбообразования. В большей части организованных тромбов имеются каналы, фрагментарно выстланные эндотелием, что свидетельствует о протекающих процессах реканализации фистулы. Однако их «пропускной способности» недостаточно для компенсации кровотока по сосуду. Структура средней оболочки также видоизменена. Отмечен отек, дисконфлексация гладкомышечного компонента за счет врастания между лейомиоцитами элементов рыхлой волокнистой соединительной ткани. Наружная оболочка представлена волокнистой соединительной тканью разной степени упорядоченности. Отмечены vasa vasorum. Особенностей изменений в зависимости от заболевания, приведшего пациентов к хронической почечной недостаточности (ХПН), срока давности тромбоза, количества предшествующих операций у данного пациента не выявлено.

Заключение. Основной причиной развития тромбоза артериовенозной фистулы является разрастание соединительной ткани в стенке интимы. Данная морфологическая картина характерна для всех исследованных пациентов независимо от заболевания, которое послужило причиной развития ХПН.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность; постоянный сосудистый доступ; гемодиализ; артериовенозная фистула; морфологические изменения.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE ZONE OF ARTERIOVENOUS ANASTOMOSIS IN FORMATION OF PERMANENT VASCULAR ACCESS FOR HEMODIALYSIS

R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, A.A. Egorov

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Background. Importance of the problem of long-functioning vascular access for program hemodialysis. Thrombosis of arteriovenous fistula leads to repeated operations and creates additional problems in hemodialysis procedure.

Aim. To study peculiarities of morphological picture in patients with thrombosis of arteriovenous fistula.

Materials and Methods. The study included 35 patients diagnosed with 5 degree chronic kidney disease (CKD-5) who were receiving replacement therapy for more than 1 year. All the patients underwent three and more reconstructions due to thrombosis or critical stenosis of arteriovenous anastomosis. Diseases that led to renal failure were: glomerulonephritis in 15 (43%) patients, essential hypertension in 10 (28%) patients, diabetes mellitus in 5 (14%) patients, and polycystic kidney in 1 (4%) patient. Fragments of thrombosed fistulae were sent to histologic examination. Fixation was done in 10% neutral formalin solution. The tissue material was subject to standard histological preparation. Specimens were stained with hematoxylin and eosin by Mallory method.

Results. Most of the removed arteriovenous fistulae showed identical changes: desquamation of endothelial lining, hyperplasia of t.intima due to overgrowth of connective tissue with the structure corresponding to that of cribriform dense connective tissue. Because of this peculiarity, it was impossible in most cases to determine a distinct boundary between the internal layer of the vessel and t.media. Due to desquamation of the epithelium, the internal surface of the vessel became a starting point for formation of parietal thrombus. Most organized thrombi had channels with fragments of endothelial lining that evidenced recanalization processes in the fistula. However, the 'throughput' capacity of these channels was insufficient to compensate for the blood flow through the vessel. The structure of t.media also changed. There were noted edema, dyscomplexation of the smooth muscle component due to growth of the elements of the cribriform connective tissue between the leiomyocytes. The external layer was represented by fibrous connective tissue with different extent of ordering. Vasa vasorum was noted. No special changes were found associated with the disease that led the patient to the CKD, with duration of thrombosis and with the number of previous operations.

Conclusion. The main cause of thrombosis of arteriovenous fistula was overgrowth of connective tissue in intima. This morphological picture was characteristic of all the examined patients irrespective of the disease which provoked chronic renal failure.

Keywords: *chronic renal failure; permanent vascular access; hemodialysis; arteriovenous fistula; morphologic changes.*

За последние 20 лет количество пациентов с ХБП постоянно увеличивается [1-3]. Последние успехи трансплантологии сделали операцию трансплантации почки весьма доступной, но остается достаточно большое количество пациентов,

которые нуждаются в проведении программного гемодиализа в течение многих лет. Поэтому наличие длительно функционирующего постоянного сосудистого доступа (ПСД) является важной задачей, которая стоит перед сосудистыми хирур-

гами. Вариантов формирования доступа для гемодиализа достаточно много [3-6]. К сожалению, частота развития тромбоза ПСД в течение первого года после операции достаточно высока и попытки применения различных антикоагулянтов, по аналогии с профилактикой тромбоза глубоких вен, не снижает количество осложнений [7-9]. Это обусловлено тем, что одной из ведущих причин тромбоза артериовенозной фистулы является гиперплазия интимы в зоне анастомоза [10-12]. Пусковым фактором развития гиперплазии интимы в зоне сосудистого анастомоза может являться эндотелиальная дисфункция [13-15]. Выявление возможных особенностей или предикторов морфологических изменений может изменить тактику ведения данных пациентов.

Цель – выявление морфологических особенностей в зоне артериовенозной фистулы при формировании ПСД для гемодиализа.

Материал и методы

В исследование было включено 35 пациентов с диагнозом ХБП-5, получавших лечение заместительной почечной терапией более 1 года. Все пациенты имели проблемы с функционированием сосудистого доступа, то есть перенесли три и более реконструкции в связи с тромбозом или критическим стенозом артериовенозного анастомоза. Возраст пациентов составил от 34 до 72 лет, 19 (55%) женщин и 16 (45%) мужчин. Заболевания, которые привели к почечной недостаточности в данной группе были разные и распределялись следующим образом: гломерулонефрит – 15 (43%) пациентов; гипертоническая болезнь – 10 (28%) пациентов; сахарный диабет – 5 (14%) пациентов; поликистоз почек наблюдался у 1 (4%) пациента.

На гистологическое исследование направляли фрагменты удаленных в ходе хирургического вмешательства фрагментов тромбированных фистул, а именно артериовенозные анастомозы. Объем хирургического вмешательства заключался в реконструкции ПСД путем формирования нового

анастомоза и иногда дополнялся тромбэктомией из фистульной вены. В связи с этим производить забор материала было безопасно для пациента и удобно для хирурга.

Фиксацию осуществляли в 10% растворе нейтрального формалина не менее 48 часов, после чего вырезали материал таким образом, чтобы гистологические срезы проходили как в поперечном, так в продольном по отношению к длиннику направлениях. Тканевый материал подвергали стандартной гистологической проводке; кусочки заливали в парафин, изготавливали гистологические срезы толщиной 5 мкм. Применяли окрашивание гематоксилином и эозином и по Маллори; последнее – для визуализации соединительнотканых структур в стенке измененного сосуда.

Результаты и их обсуждение

В большей части удаленных артериовенозных фистул обнаружены схожие изменения, заключающиеся в десквамации эндотелиальной выстилки, гиперплазии t.intima за счет разрастания соединительной ткани, причем ее структура наиболее соответствует неоформленной плотной волокнистой соединительной ткани. В связи с указанной особенностью в большинстве случаев не удается проследить четкую границу между внутренним слоем сосуда и t.media. В связи с десквамацией эндотелия, внутренняя поверхность сосуда становится плацдармом для пристеночного тромбообразования. О длительном периоде роста тромба свидетельствуют слоистые напластования тромботических масс, пропитанные фибрином и находящиеся в разных стадиях организации, в толще тромба, при специальном методе окрашивания, визуализируются как участки рыхлой волокнистой соединительной ткани, так и зоны с плотно расположенными разнонаправленными пучками коллагена. В большей части организованных тромбов имеются каналы, фрагментарно выстланные эндотелием, что свидетельствует о протекающих процессах реканализации фистулы. Однако их «пропускной способности» недостаточно для компенсации кровотока по сосуду.

Структура средней оболочки также видоизменена. Отмечен отек, дисконплексаия гладкомышечного компонента за счет врастания между лейомиоцитами элементов рыхлой волокнистой соединительной ткани.

Наружная оболочка представлена волокнистой соединительной тканью разной степени упорядоченности. Отмечены vasa vasorum.

Особенностей изменений в зависимости от заболевания, приведшего пациентов к ХПН, срока давности тромбоза, количества предшествующих операций у данного пациента не выявлено.

Клинический пример №1. Артериовенозная фистула пациента X. 68 лет. Основное заболевание: мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит. Сопутствующее заболевание: гипертоническая болезнь III ст., 3 ст., риск 4. Срок функционирования данной фистулы 5 месяцев, на программном гемодиализе 7 лет.

Гистологически просвет сосуда обтурирован тромбом, состоящим из эозинофильных при окраске гематоксилином и эозином нитей и комплексов фибрино-

вых масс (рис. 1), частично гемолизированных эритроцитов. В тромбе отмечаются каналы, сформированные вследствие контракции тромба. Тромб тесно связан с сосудистой стенкой. Эндотелий сосуда отсутствует. Со стороны сосудистой стенки в толщу тромба отмечается прорастание фибробластов и элементов внеклеточного матрикса. Субинтимальный слой гипертрофирован и представлен уплотненной волокнистой соединительной тканью. В циркулярном слое мышечной оболочки и адвентиции имеются очаги роста грануляционной ткани, что свидетельствует о продолжении повреждения сосудистой стенки и реактивной ее перестройки. Часть лейомиоцитов находятся в состоянии реактивных изменений и гибели.

При окраске того же участка фистулы в продольном и поперечном срезе по методу Маллори в толще тромба более явно визуализируется слоистое, смешанное строение; его объем состоит из эритроцитов, фибрина; также отмечены участки роста коллагеновых волокон (рис. 2), что свидетельствует о его продолжающейся организации и рубцеванию сосудистой стенки в целом (рис. 3).

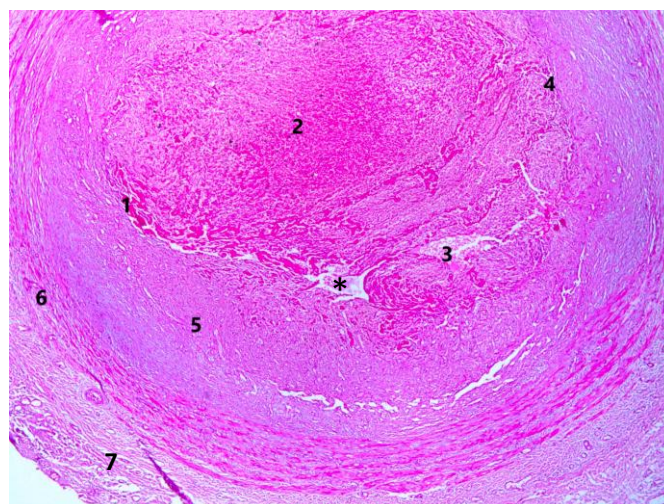


Рис. 1. Артериовенозная фистула пациента X., поперечный срез: * – сохранившийся просвет, лишенный эндотелиальной выстилки; 1 – фибриновые массы; 2 – гемолизированные эритроциты; 3 – эритроциты в просвете; 4, 5 – уплотненная волокнистая соединительная ткань в t. intima; 6 – слой циркулярно расположенных разобщенных гладкомышечных клеток; 7 – t. externa. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. ×40

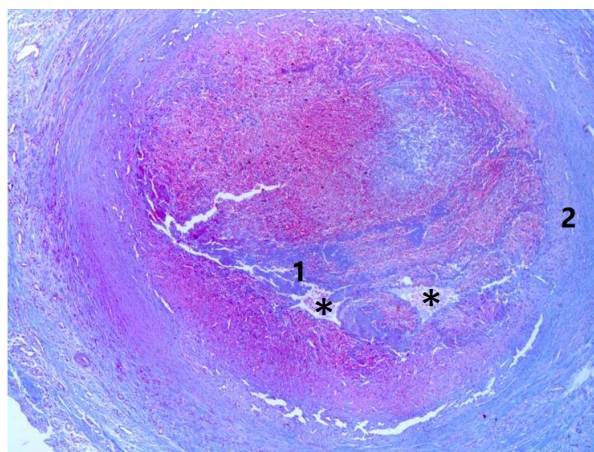


Рис. 2. Артериовенозная фистула пациента Х., поперечный срез: * – сохранившийся просвет, лишенный эндотелиальной выстилки; 1 – фибриновые массы и соединительнотканые волокна; 2 – уплотненная волокнистая соединительная ткань на границе t. intima и t. media; 3 – v. vasorum в t. externa. Окраска: по Маллори. Ув. $\times 40$

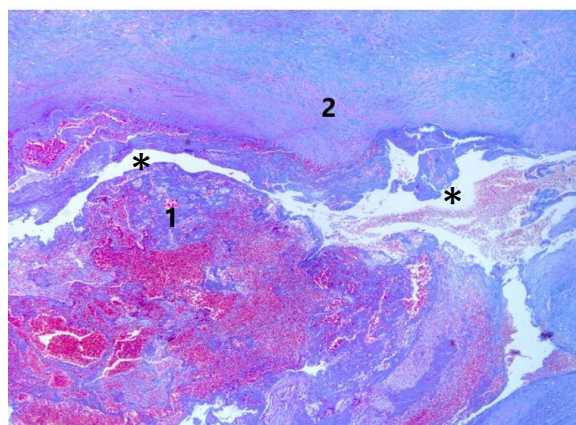


Рис. 3. Артериовенозная фистула пациента Х., поперечный срез: * – сохранившийся просвет, лишенный эндотелиальной выстилки; 1 – фибриновые массы и поля, занятые эритроцитами; 2 – уплотненная неоформленная волокнистая соединительная (рубцовая) ткань t. intima. Окраска: по Маллори. Ув. $\times 100$

Клинический пример №2. Артериовенозная фистула пациентки К., 37 лет. Основное заболевание: сахарный диабет I типа; сопутствующее заболевание: гипертоническая болезнь. Срок функционирования фистулы 3 месяца, на программном гемодиализе 2,5 года.

Состояние тканевых изменений в основном соответствует описанному примеру. Вместе с тем в t. media отмечены участки кальцификации (рис. 4), которые являются зонами дистрофического обызвествления измененной за счет ангиопа-

тии в связи с длительным стажем гипергликемии средней оболочкой сосуда.

Заключение

Основной причиной развития тромбоза артериовенозной фистулы, у пациентов на программном гемодиализе является разрастание соединительной ткани в стенке интимы (гиперплазия неоинтимы). Данная морфологическая картина характерна для всех исследованных пациентов независимо от заболевания, которое послужило причиной развития ХПН. У пациентов с сахарным диабетом отмечаются

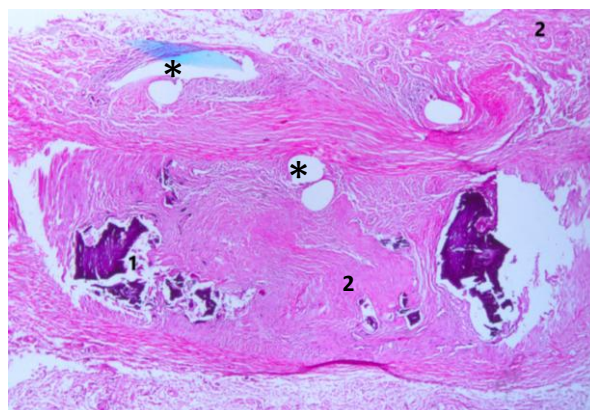


Рис. 4. Артериовенозная фистула пациентки К., продольный срез: 1 – участки дистрофической минерализации t. media; 2 – плотная волокнистая соединительная ткань с ангиоматозом в t. intima; 3 – плотная волокнистая соединительная (рубцовая) ткань в t. media; * – отверстия от нитей шовного материала. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. $\times 100$

медиакальциноз, который существует независимо от формирования неоинтимы и говорит о наличии тяжелого сахарного диабета либо о нарушении фосфорно-кальциевого обмена.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в

связи с публикацией данной статьи.

Этика. В исследовании использованы данные пациентов в соответствии с подписанными ими информированными согласиями.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – Калинин Р.Е.

Сбор и обработка материала – Егоров А.А.

Написание текста – Сучков И.А., Егоров А.А.

Редактирование – Калинин Р.Е., Сучков И.А.

Литература

1. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access // American Journal of Kidney Diseases. 1997. Vol. 3, №4, Suppl. 3. P. 150-191.
2. Akoh J.A., Nakim N.S. Preserving function and long-term patency of dialysis access // Annals of the Royal College of Surgeons of England. 1999. Vol. 81, №5. P. 339-342.
3. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А. Возможности рентгенэндоваскулярной и гибридной коррекции постоянного сосудистого доступа у диализных пациентов // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018. Т. 6, №4. С. 561-568. doi:10.23888/HMJ201864561-568
4. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А., и др. Примеры нестандартных реконструкций постоянного сосудистого доступа у диализных пациентов // Новости хирургии. 2017. Т. 25, №1. С. 87-92. doi:10.18484/2305-0047.2017.1.87
5. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А. Плечевое шунтирование – постоянный сосудистый доступ при окклюзии подключичных вен // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2017. Т. 5, №3. С. 428-434. doi:10.23888/HMJ20173428-434
6. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А. Случай нестандартной реконструкции артериовенозной фистулы для проведения гемодиализа // Вестник Авиценны. 2016. Т. 20, №2. С. 53-55. doi:10.25005/2074-0581-2016-18-2
7. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., и др. Оценка эффективности и безопасности различных вариантов антикоагулянтной терапии при венозных тромбозах // Новости хирургии. 2015. Т. 23, №4. С. 416-423. doi:10.18484/2305-0047.2015.4.416
8. Weitz J.I., Lensing A.W.A., Prins M.H., et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism // New England Journal of Medicine. 2017. Т. 376, №13. С. 1211-1222.
9. Агапов А.Б., Сучков И.А., Рябков А.Н. Прямые пероральные антикоагулянты в лечении пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2016. Т. 4, №2. С. 147-157.
10. Oleśkowska-Florek W., Połubinska A., Baum E., et al. Hemodialysis-induced changes in the blood composition affect function of the endothelium // Hemodialysis International. 2014. Vol. 18, №3. P. 650-656. doi:10.1111/hdi.12148
11. Murphy G.J., White S.A., Knight A.J., et al. Long term results of arteriovenous fistulas using transposed autologous basilic vein // British Journal of

- Surgery. 2000. Vol. 87, №6. P. 819-823. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01435.x
12. Кудасов А.Б., Старосельцев С.Л. Выбор постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) в качестве первого метода лечения терминальной хронической почечной недостаточности // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2006. №3. С. 71-74.
 13. Gottmann U., Sadick M., Kleinhuber K., et al. Central vein stenosis in a dialysis patient: a case report // Journal of Medical Case Reports. 2012. №6. P. 189. doi:10.1186/1752-1947-6-189
 14. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А., и др. Эндотелиальная дисфункция у пациентов на программном гемодиализе // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №1. С. 79-85. doi:10.23888/HMJ20197179-85
 15. Мойсюк Я.Г., Беляев А.Ю. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа. М.; 2004.
- References**
1. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. *American Journal of Kidney Diseases*. 1997;30(4, Suppl 3):150-91.
 2. Akoh JA, Hakim NS. Preserving function and long-term patency of dialysis access. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1999; 81(5):339-42.
 3. Kalinin RE, Suchkov IA, Egorov AA. Possibilities of roentgen-endovascular and hybrid correction of permanent vascular access in dialysis-dependent patients. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(4):561-8. (In Russ). doi:10.23888/HMJ2018 64561-568
 4. Kalinin RE, Suchkov IA, Egorov AA, et al. P Examples of non-standard reconstructions in hemodialysis patients with permanent vascular access. *Novosti Khirurgii*. 2017;25(1):87-92. (In Russ). doi:10.18484/2305-0047.2017.1.87
 5. Kalinin RE, Suchkov IA, Egorov AA. Brachiojugular shunting provides permanent vascular access in occlusion of subclavian veins. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2017;5(3):428-34. doi:10.23888/HMJ20173428-434
 6. Kalinin RE, Suchkov IA, Egorov AA. Case of non-standard reconstruction of arteriovenous fistula for hemodialysis. *Avicenna Bulletin*. 2016;20(2): 53-5. (In Russ). doi:10.25005/2074-0581-2016-18-2
 7. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, et al. Evaluation of efficacy and safety of different types of anticoagulant therapy in venous thrombosis. *Novosti Khirurgii*. 2015;23(4):416-23. (In Russ). doi:10.18484/2305-0047.2015.4.416
 8. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(13):1211-22.
 9. Agapov AB, Suchkov IA, Ryabkov AN. Direct oral anticoagulants in patients with deep venous thrombosis of lower extremities. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2016; 4(2):147-57. (In Russ).
 10. Oleśkowska-Florek W, Połubinska A, Baum E, et al. Hemodialysis-induced changes in the blood composition affect function of the endothelium. *Hemodialysis International*. 2014;18(3):650-6. doi: 10.1111/hdi. 12148
 11. Murphy GJ, White SA, Knight AJ, et al. Long term results of arteriovenous fistulas using transposed autologous basilic vein. *British Journal of Surgery*. 2000;87(6):819-23. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01435.x
 12. Кудасов А.Б., Старосельцев С.Л. Continuous ambulant peritoneal dialysis as the primary method for treating terminal chronic kidney failure. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2006; (3):71-4. (In Russ).
 13. Gottmann U, Sadick M, Kleinhuber K, et al. Central vein stenosis in a dialysis patient: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2012; (6):189. doi:10.1186/1752-1947-6-189
 14. Kalinin RE, Suchkov IA, Egorov AA, et al. Endothelial dysfunction in program hemodialysis-dependent patients. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(1):79-85. (In Russ). doi:10.23888/HMJ20197179-85
 15. Moisiuk IaG, Beliaev AiU. *Postoiannyi sosudisty dostup dlia gemodializa*. Moscow; 2004. (In Russ).

Информация об авторах [Authors Info]

Калинин Роман Евгеньевич – д.м.н., профессор, зав/ кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 5009-2318, ORCID ID: 0000-0002-0817-9573.

Roman E. Kalinin – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Cardiovascular, Roentgen-Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 5009-2318, ORCID ID: 0000-0002-0817-9573.

***Сучков Игорь Александрович** – д.м.н., профессор, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. e-mail: i.suchkov@rzgmu.ru

SPIN: 6473-8662, ORCID ID: 0000-0002-1292-5452.

Igor A. Suchkov – MD, PhD, Professor of the Department of Cardiovascular, Roentgen-Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. e-mail: i.suchkov@rzgmu.ru

SPIN: 6473-8662, ORCID ID: 0000-0002-1292-5452.

Егоров Андрей Александрович – к.м.н., соискатель кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

ORCID ID: 0000-0003-0768-7602.

Andrey A. Egorov – PhD, doctoral candidate of the Department of Cardiovascular, Roentgen-Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

ORCID ID: 0000-0003-0768-7602.

Цитировать: Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А. Морфологические изменения в зоне артериовенозного анастомоза при формировании постоянного сосудистого доступа для гемодиализа // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №3. С. 383-390. doi:10.23888/HMJ201973383-390

To cite this article: Kalinin RE, Suchkov IA, Egorov AA. Morphological changes in the zone of arteriovenous anastomosis in formation of permanent vascular access for hemodialysis. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):383-90. doi:10.23888/HMJ201973383-390

Поступила / Received: 16.05.2019

Принята в печать / Accepted: 20.09.2019