

## КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

А.Г. Осиев, С.П. Мироненко, И.В. Малетина, А.М. Чернявский, Г.П. Нарциссова, С.А. Резепин

ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий»

Рассмотрены современные представления о распространенности, клинических особенностях, диагностике и результатах хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии (ГОКМП). Проанализированы патофизиологические механизмы нарушений внутрисердечной гемодинамики; основные клинические синдромы при ГОКМП; возможности современных диагностических методов. Показаны преимущества различных лечебных стратегий.

### Классификации гипертрофической обструктивной кардиомиопатии

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – сравнительно редкое заболевание сердечной мышцы неизвестной этиологии, характеризующееся гипертрофией миокарда. Распространенность ГОКМП составляет 1 на 500 случаев, что соответствует 0,2% [9].

В настоящее время заметно возрос интерес клиницистов к проблеме ГКМП. Это связано с тем, что, с одной стороны, ГКМП относится к недостаточно изученным «идеопатическим» заболеваниям сердца, с другой – больных с этой патологией становится все больше и высока частота внезапной смерти, особенно среди лиц молодого, трудоспособного возраста. Последнее связано не только со сложными нарушениями сердечного ритма, характерными для данной патологии, но и с разнообразными нарушениями внутрисердечной гемодинамики. Так, величина градиента давления в выносящем тракте левого желудочка (ЛЖ) является основным гемодинамическим фактором при оценке тяжести течения болезни и лежит в основе большинства классификаций, представленных ниже.

Гемодинамическая классификация ГКМП (наличие или отсутствие обструкции на выходном отделе левого желудочка (ВОЛЖ). (J.F. Goodwin, 1966, доработка Wigle с соавт. 1985): 1. Обструктивная: а) с постоянной обструкцией (в состоянии покоя); б) с латентной обструкцией; 2. Необструктивная: [6].

Классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (1999) (по величине градиента давления на уровне ЛЖ/аорта: Стадия 1. Градиент давления не более 25 мм рт. ст. Жалоб нет; Стадия 2. Градиент давления не более 36 мм рт. ст. Жалобы на небольшие затруднения дыхания при физической нагрузке; Стадия 3. Гра-

диент давления не более 44 мм рт. ст. Более выраженные нарушения гемодинамики – появление приступов стенокардии; Стадия 4. Градиент давления от 44 мм рт. ст. и выше [5].

В соответствии с локализацией гипертрофии миокарда выделяют следующие морфологические варианты ГКМП.

1. Идеопатический гипертрофический субаортальный стеноз (ИГСС) с непропорциональной гипертрофией межжелудочковой перегородки (МЖП), обструкцией выходного тракта ЛЖ, утолщением эндокарда под аортальным клапаном, утолщением и парадоксальным движением передней створки митрального клапана (МК) к перегородке в систолу.
2. Асимметричная гипертрофия перегородки (АГП) без изменения аортального и митрального клапана и без обструкции выходного тракта ЛЖ.
3. Верхушечная ГКМП с ограничением зоны гипертрофии областью верхушки.
4. Симметричная ГКМП с концентрической гипертрофией миокарда ЛЖ.

Согласно современным представлениям, для того чтобы возникла обструкция пути оттока из ЛЖ, необходимы несколько условий: 1) решающее – анатомическое сужение пути оттока гипертрофированной МЖП; 2) удлинение створок или створки МК; 3) аномальное расположение и гипертрофия папиллярных мышц.

Важным патофизиологическим механизмом является диастолическая дисфункция гипертрофированного ЛЖ, связанная как с пассивным его компонентом (уменьшение полости ЛЖ, снижение мышечной растяжимости), так и с активным энергозависимым компонентом (желудочковая релаксация). Считается, что наполнение ЛЖ может быть нарушено из-за неправильной формы его полости [2]. Возникающие при этом гиперфункция и гипертрофия левого предсердия (ЛП) долгое время компенсируют

недостаточное диастолическое расслабление ригидного ЛЖ. Ишемия миокарда при ГКМП обусловлена несоответствием коронарного кровотока массе гипертрофированного миокарда, неполноценностью диастолического расслабления и нарушением утилизации кислорода патологически измененным миокардом [4]. Это способствует дальнейшему ухудшению диастолического расслабления и податливости ЛЖ и развитию потенциально фатальных желудочковых аритмий. Некоторыми авторами доказано, что сердечная недостаточность (СН) развивается на фоне истощения функциональных резервов ЛП при расширении его полости и перегрузке малого круга кровообращения (МКК) [4].

Макроскопически при этой патологии выявляется отчетливо видимая асимметричная гипертрофия МЖП, непропорциональная остальным отделам гипертрофированного ЛЖ, которая охватывает либо всю перегородку, либо локализуется в ее базальной части.

Для качественной оценки степени гипертрофии вычисляют отношение толщины МЖП – на расстоянии 1,5 см ниже соединения ее мембранозной и мышечной частей – к толщине задней части ЛЖ. Соотношение 1,3 указывает на возможный субаортальный стеноз. Другим характерным анатомическим признаком ГКМП являются изменения передней створки МК, которая утолщена и выпадает в просвет выносящего тракта ЛЖ (полость которого малых размеров), образуя дополнительное препятствие кровотоку [3]. Микроскопически картина характеризуется нарушением взаимной ориентации мышечных волокон. Интрамиокардиальные сосуды и экстрамиокардиальные коронарные артерии обычно не изменены [7]. Следует подчеркнуть, что при этой патологии отсутствуют строго специфические изменения миокарда

#### **Клинические синдромы при гипертрофической кардиомиопатии**

Гипертрофическая кардиомиопатия отличается значительным полиморфизмом клинической симптоматики, что затрудняет ее диагностику. В 30–40% случаев заболевание протекает бессимптомно [7]. Кардиальным клиническим синдромом, встречающимся у пациентов с ГКМП, является синдром синкопальных состояний: обмороки, предобморочные состояния, головокружения. Их возможные причины: паузы синусовой активности или сино-атриальной блокады (более 4–5 с) при брадикардии с частотой сердечных сокращений (ЧСС) менее 35–40 уд/мин; пароксизмы тахикардии с ЧСС бо-

лее 180 уд/мин; левожелудочковая обструкция (синдром малого выброса); вазомоторные расстройства; ортостатический синдром. Возникновение синкопальных состояний неясной этиологии, особенно у молодых лиц, является специфическим маркером риска внезапной смерти [10]. Доказано, что механизм, приводящий к синкопе, может быть обнаружен только у 20% больных. По данным некоторых авторов, пациенты с выраженной диффузной гипертрофией желудочков и МЖП имеют больший риск внезапной смерти.

Нередко при ГКМП встречается синдром кардиалгии. При этом боли в сердце могут быть разнообразного характера, от кардиалгии до стенокардитических. В основе болевого синдрома лежит раздражение интерорецепторов интенсивно сокращающегося миокарда, а также ишемия миокарда.

Синдром сердечной недостаточности при ГКМП проявляется появлением одышки и связан с нарушением диастолической функции ЛЖ. Довольно часто при ГКМП отмечается синдром нарушения ритма. Спектр аритмий при данной патологии широк: фибрилляция и трепетание предсердий, экстрасистолия и парасистолии. Кроме того, характерен в ряде случаев синдром преждевременного возбуждения желудочков и их ранняя реполяризация. Известно, что нарушения ритма возникают либо при активации эктопического очага под влиянием ряда условий (гипоксия, гипокалиемия, растяжение и др.), либо при наличии предпосылок для циркуляции волны возбуждения: существование анатомически или функционально разделенных проводящих путей с разновременной их активацией и блокадой [8].

Обнаружение поздних потенциалов желудочков сочетается с повышенным риском желудочковых аритмий высоких градаций по Lown и синкопе. Ряд авторов полагает, что фибрилляция желудочков характерная для поздних стадий ГКМП, протекающих с недостаточностью кровообращения.

Иногда единственным проявлением ГКМП может стать внезапная смерть. К категории внезапной смерти относится 50% всех случаев смерти от данного заболевания. В большинстве случаев она наступает во время или непосредственно после физической нагрузки. Выделяют три возможные причины внезапной смерти: 1) внезапное повышение градиента давления в области обструкции ЛЖ; 2) повышение сопротивления току крови в ЛЖ; 3) сочетание этих факторов.

### Диагностика гипертрофической кардиомиопатии

К характерным физикальным признакам при ГКМП относят: неравномерный толчкообразный пульс, «двойной» верхушечный толчок, систолический шум.

Выслушивается систолический шум изгнания, отстающий от 1-го тона, с эпицентром в 4-ом межреберье слева, хотя более слабый шум может быть у основания сердца, но он не проводится на сонные артерии и в подмышечную область. Интенсивность шума зависит от степени наполнения ЛЖ и скорости его наполнения. Шум резко усиливается при уменьшении полости ЛЖ и повышении сократимости миокарда.

За счет переднесистолического движения створки МК могут неплотно смыкаться и пропускать струю крови в ЛП. При этом появляется 2-й систолический шум – шум митральной регургитации (МР), который наслаивается на шум выброса. Этот шум проводится в подмышечную впадину. Часто встречается и 4-й тон, связанный с усилением систолы ЛП. Третий тон выслушивается и регистрируется сравнительно редко [5]. В большинстве случаев для ГКМП не характерно существенное увеличение границ сердца.

Типичной ЭКГ картины не существует, но описаны признаки, которые могут навести на мысль ГКМП. Обычно определяется синусовый ритм, реже выявляется мерцательная аритмия. Положение электрической оси сердца обычно нормальное. Возможная гипертрофия предсердий с формированием *P-mitrale*, реже – развитие *P-pulmonale* (высокие заостренные зубцы *P* в отведениях 2,3 aVF, V1-V2). Изменения желудочкового комплекса разнообразны, в основном отмечаются признаки гипертрофии ЛЖ и появление зубца *Q* или комплекса *QS* [6]. Всем больным с ГКМП показано проведение суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, так как нарушения ритма сердца у данной категории часто протекают без субъективных симптомов и могут привести к синкопальным состояниям и внезапной смерти. При этом частота выявления опасных аритмий довольно высока. По данным Н.М. Мухарлямова [5], в 84,1% случаев регистрируется наджелудочковая экстрасистолия, в 65,1% – желудочковая экстрасистолия, в 31,8% – спаренные желудочковые экстрасистолы, в 14,3% – пароксизмы желудочковой тахикардии.

Характерных рентгенологических признаков при ГКМП нет. Выявляют увеличение преимущественно левых отделов сердца. При массив-

ной гипертрофии свободной стенки ЛЖ может определяться выбухание левой границы сердца в переднезадней проекции. Кроме того, часто обнаруживается некоторая степень увеличения ЛП [10].

Большую диагностическую ценность в распознавании ГКМП представляет ЭхоКГ-исследование. Основные ЭхоКГ-признаки ГКМП: а) гипертрофия миокарда чаще всего в области МЖП при отношении ее диастолической толщины к диастолической толщине ЗСЛЖ – более 1,3. По мнению других авторов, отношение МЖП/ЗСЛЖ должно быть более или равным 1,5 [6]; б) переднесистолическое движение передней створки МК.

Дополнительные признаки ГКМП: а) уменьшение амплитуды движения МЖП; б) систолическое прикрытие аортального клапана; в) снижение скорости раннего диастолического прикрытия передней створки МК; г) уменьшение полости ЛЖ; д) гиперкинезия ЗСЛЖ; е) увеличение ЛП.

Вентрикулография выявляет характерные изменения при данном заболевании: Уменьшение конечного систолического объема (КСО) и конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ. Полость ЛЖ во время систолы имитирует иногда полную облитерацию апикальной части ЛЖ. Наблюдается выбухание гипертрофированной МЖП в выносящий тракт ЛЖ (реже правого). В некоторых случаях создается впечатление, что в систолу ЛЖ состоит из двух камер, одна выше, другая ниже места обструкции (симптом «песочных часов»). Определяются также выраженная гипертрофия сосочковых мышц и слабая степень МР.

При катетеризации сердца можно измерить внутривентрикулярный градиент давления в зоне обструкции. Градиент давления менее 10 мм рт. ст. не рассматривается как признак обструкции, он формируется за счет ускорения кровотока в ранней фазе систолы [6]. При сочетании с нагрузочными тестами можно оценить состояние кардиодинамики и сократительный резерв миокарда у больных с ГКМП.

При этом оценивается общая фракция выброса (ФВ), ударный объем (УО), КСО и конечный диастолический объем (КДО), средняя нормализованная скорость изгнания, средняя нормализованная скорость укорочения круговых волокон миокарда, максимальная скорость изгнания и время ее движения. Сократительная способность миокарда ЛЖ у больных с ГКМП склонна к усилению.

При проведении пробы с дозированной физической нагрузкой наблюдаются три типа реакции: 1) положительный инотропный эффект; 2) отрицательный инотропный эффект; 3) промежуточный вариант (отклонение основных параметров не более 25% от исходного уровня).

Положительный инотропный эффект свидетельствует о достаточно сохраненном резерве миокарда, отрицательный – о снижении сократительного резерва миокарда ЛЖ.

Магнитно-резонансная томография в настоящее время – наиболее точный и объективный метод выявления ГКМП. Она позволяет оценить размеры камер сердца, степень и локализацию гипертрофии миокарда. При проведении МРТ сердца в кино-режиме можно оценить наличие и выраженность обструкции выносящего тракта, степень МР.

Биопсия эндомиокарда – один из важных инвазивных методов диагностики ГКМП. Диагноз считается подтвержденным, если имеются: а) короткие волокна, прерываемые соединительной тканью; б) крупные уродливые ядра; в) фиброз; г) дегенерирующая мышца с исчезновением миофибрилл; д) хаотичное расположение мышечных волокон с завихрениями.

Выраженность перечисленных признаков оценивается в баллах от 0 до 3, максимальная сумма 15 баллов принимается за 100%. Диагностическая ценность исследования возрастает при сопоставлении данных гистологического, гистохимического и электронно-микроскопического исследований. Опасность биопсии эндомиокарда невелика, она редко осложняется гемоперикардом и эмболией. Применение метода определяется трудностями дифференциальной диагностики, возможностью перспективного использования хирургических вмешательств [3].

Таким образом, диагностика ГКМП основывается на данных анамнеза о наличии семейных случаев заболевания, жалобах на боли в сердце, слабость, одышку, обморочные состояния, особенно при физических нагрузках, на выявлении умеренной кардиомегалии, систолического шума над верхушкой или у левого края грудины в 3–4-м межреберье, ЭКГ-признаков гипертрофии ЛЖ и предсердий, специфических признаков, полученных при ЭхоКГ. В сомнительных случаях используется магнитно-резонансная томография, вентрикулография и биопсия миокарда.

#### **Дифференциальная диагностика гипертрофической кардиомиопатии**

Гипертрофическую кардиомиопатию следует дифференцировать с клапанным стенозом ус-

тья аорты, дискретным субаортальным стенозом, ИБС, вторичной гипертрофией МЖП. В последнее время проблема дифференциальной диагностики ГКМП и вторичной асимметричной гипертрофии (ВАГ) МЖП стала чрезвычайно актуальной [5]. Однако многие аспекты дифференциальной диагностики идиопатической и вторичной асимметричной гипертрофии МЖП до конца не ясны: в частности, отсутствуют четкие дифференциально-диагностические признаки, позволяющие отличить эти два варианта гипертрофии.

Недостаточно изучена роль наследственности в возникновении этих заболеваний; не ясно, может ли иметь место латентная обструкция пути оттока ЛЖ при ВАГ; нет определенной точки зрения по поводу различий систолической функции миокарда ЛЖ при ГП и ВАГ; не изучены механизмы нарушения диастолического наполнения ЛЖ при этих состояниях. Правда, применение Допплер-ЭхоКГ позволило получить около 10 показателей, характеризующих состояние диастолического наполнения ЛЖ, но сведения о значимости и последовательности появления отклонений каждого из них при гипертрофии ЛЖ отсутствуют.

По данным исследований, проведенных Н.М. Мухарлямовым в 1990 г., для больных с клапанным стенозом аорты характерны стенокардитические боли, с локализацией за грудной и хорошим эффектом от приема нитроглицерина. Реже бывают головокружения и синкопе, появления сердцебиений. Не характерны случаи семейного заболевания и внезапной смерти. При стенозе устья аорты систолический шум – с максимумом во 2-м межреберье справа, с проведением на крупные сосуды, с уменьшением интенсивности шума при ортостатических пробах. Пульс больных со стенозом малый и медленный. На ЭКГ не характерны признаки гипертрофии предсердий, не бывает изменений в виде патологического зубца Q.

Основной метод, позволяющий дифференцировать ГКМП с клапанным стенозом, – ЭхоКГ, при этом выявляется уменьшение систолического расхождения створок клапана аорты, утолщение и уплотнение створок клапана и стенок аорты, увеличение толщины стенок ЛЖ. При стенозе аорты быстрее развивается СН.

Дифференцировать ГКМП и ИБС приходится у больных в возрасте старше 40 лет, страдающих приступами стенокардии. При ИБС не обнаруживается систолический шум изгнания, редко возникает шум МР на верхушке сердца, проводящийся в аксиллярную область. Основ-

ная роль также принадлежит ЭхоКГ: при ИБС могут обнаруживаться зоны гипо-, а- и дискинеза, признаки систолической дисфункции. В особо трудных случаях используются инвазивные методы исследования (коронаро- и вентрикулография).

Дискретный субаортальный стеноз (врожденная аномалия выносящего тракта ЛЖ) и ГКМП имеют много общих черт. Наиболее важный метод дифференциальной диагностики – ЭхоКГ. При этом не всегда удается выявить субаортально расположенную мембрану или фиброзно-мышечное кольцо. Существенным признаком считается раннее систолическое закрытие створок клапана аорты. При этом не обнаруживаются никаких признаков ГКМП [10].

#### **Методы лечения гипертрофической кардиомиопатии**

Применяемые в настоящее время методы лечения можно разделить на хирургические и фармакологические. Медикаментозная терапия направлена на нормализацию систолической и диастолической функции ЛЖ и подавление аритмии. Основу медикаментозной терапии составляют  $\beta$ -блокаторы и блокаторы Са-каналов, традиционные антиаритмические препараты 1–2 классов, кордарон.

Есть сообщения о возможности длительного применения при ГКМП ингибитора ангиотензин-превращающего фермента с целью уменьшения гипертрофии.

При отсутствии эффекта от медикаментозной терапии больным 3–4-го функционального класса NYHA с выраженной асимметричной гипертрофией МЖП и градиентом давления в покое 50 мм рт. ст. и более показано выполнение хирургического вмешательства. Проводится чрезаортальная миектомия (иссечение отдельных участков МЖП) или миотомия (рассечение МЖП).

Операция обеспечивает хороший эффект с полным устранением или уменьшением градиента давления. Показано улучшение 10-летней выживаемости оперированных по сравнению с лечаемыми медикаментозно. Также может проводиться миектомия в сочетании с реконструкцией подклапанного аппарата МК путем частичного иссечения и восстановления подвижности сосочковых мышц.

В случаях обструктивной ГКМП, когда операция показана, но миектомия затруднена, выполняют протезирование МК низкопрофильным протезом. Таким образом, устраняется контакт створок МК с МЖП во время систолы, что пре-

дупреждает образование обструкции и градиента давления.

К преимуществам данных вмешательств можно отнести: немедленное и полное устранение обструкции в покое и при нагрузке, а также при сопутствующей МР; документально подтвержденные долгосрочные результаты давностью до 10 лет; возможность лечения сопутствующей патологии сердца (ИБС, клапанные пороки); дополнительное лечение папиллярной мышцы при расширенной миектомии.

Потенциальными недостатками таких технологий являются: необходимость расширенного индивидуального хирургического опыта (высокая хирургическая смертность в неспециализированных центрах); низкий риск послеоперационной аортальной регургитации; возможное ухудшение функции ЛЖ после расширенной миектомии в долгосрочном периоде в связи с высокой частотой блокады левого пучка Гиса или его ветвей; более инвазивный подход, требующий экстракорпоральной циркуляции крови.

В последние годы в качестве альтернативы хирургическому лечению предлагается последовательная двухкамерная электрокардиостимуляция из правого предсердия и верхушки правого желудочка. Измерение последовательности распространения возбуждения и сокращения желудочков с верхушки, а затем МЖП приводит к уменьшению градиента давления и расширению выносящего тракта ЛЖ. Это также способствует запаздыванию переднесистолического движения створки МК. Хотя первоначальные наблюдения были весьма обнадеживающими, более поздние исследования показали, что эффект и снижение градиента давления (около 25%) относительно невелики. Не удалось обнаружить существенного влияния на частоту внезапной смерти [2].

В настоящее время большой интерес представляет новый метод хирургического лечения ГКМП с использованием инвазивных катетерных методик под названием транскоронарной септальной аблации.

Преимуществами данной технологии следует считать: отсутствие необходимости сердечно-легочного шунтирования и, соответственно, высокого сопутствующего риска (больные пожилого возраста сопутствующим заболеванием сердца); лечение больных с изолированной срединножелудочковой или комбинированной субаортальной и срединножелудочковой обструкцией; короткий госпитальный период; короткий период реабилитации; меньшие экономические затраты.

Несмотря на это, транскоронарная септальная абляция имеет и ряд потенциальных недостатков: риск повреждения левой коронарной артерии (с проведением экстренной операции шунтирования или стентирования левой основной артерии/левой передней нисходящей артерии); в ряде случаев техническую невозможность достижения или идентификации целевой септальной ветви; низкий уровень успеха у пациентов с аномалиями створок МК или папиллярной мышцы, а также с большой толщиной перегородки (лица молодого возраста).

Данный метод разработан С.G. Knight 19 лет назад. Эта методика широко используется за рубежом в настоящее время и рассматривается как альтернатива более травматичному и сложному хирургическому методу коррекции данной патологии. В России произведены единичные вмешательства, однако динамика состояния пациентов в послеоперационном периоде не отслеживалась. В Новосибирском НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина данная методика внедрена в 2002 году.

В первую септальную ветвь передней нисходящей артерии интраартериально вводят 2–5 мл раствора 96% этилового спирта, что вызывает постоянную окклюзию данной ветви. В результате вмешательства происходит локальный инфаркт миокарда (ИМ), ограниченный зоной кровоснабжения септальной ветви, вследствие чего снижается градиент давления и скорость кровотока в выходном тракте ЛЖ. Наличие ИМ подтверждается данными ЭКГ, ЭхоКГ, маркерами ИМ – КФК, КФК МВ, тропонинами Т. В раннем послеоперационном периоде отмечается прогрессивное улучшение состояния па-

циентов – регрессия одышки, снижение или полное купирование загрудинной боли, увеличение толерантности к физической нагрузке. В последующем пациенты получают необходимую медикаментозную терапию.

Разумное сочетание консервативного и хирургического методов лечения ГОКМП, а не их противопоставление, является наиболее оправданным в настоящее время подходом к рациональной терапии этого достаточно грозного заболевания.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гуревич М.А., Янковская М.О. // *Клин. мед.* 1992. № 9–10. С. 19–25.
2. Гусаров Г.В., Моршкин В.С. // *Грудная и серд.-сосуд. хирургия.* 1995. № 5. С. 82–104.
3. *Кардиомиопатии. Доклад Комитета экспертов ВОЗ. Женева, 1990.*
4. Маколкин В.И., Сыркин А.Л., Капелиович М.Р. *Кардиомиопатии.* 1984.
5. Мухарлямов Н.М. *Кардиомиопатии. М: Медицина, 1990. С. 285.*
6. Новикова Т.Н., Мыслицкая Г.В. // *Кардиология.* 1990. № 5. С. 42–47.
7. Тарасов С.Д., Шварцман А.Н., Макарова О.В. // *Грудная и серд.-сосуд. хирургия.* 1992. № 6. С. 102–112.
8. Строжаков Г.И., Селиванова А.И., Кисляк О.А. // *Тер. архив.* 1988. С. 137–141.
9. Maron B.J. *Appraisal of dual-chamber pacing therapy in hypertrophic cardiomyopathy: too soon for a rush to judgment?* // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997.
10. McKenna W.J., Deanfield J.E. // *Arch. Dis. Child.* 1984. V. 59. P. 971–975.