

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

[Е.В. Аникина, Ю.М. Кляшева, С.М. Кляшев, Е.Н. Кузьмина, А.И. Бреднева](#)

*ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития
(г. Тюмень)*

В статье приводится оценка параметров эхокардиографии у больных множественной миеломой в сочетании с артериальной гипертонией. Обследовано 112 больных мужского и женского пола в возрасте от 37 до 75 лет, составивших 3 группы. В первую группу вошли 40 больных множественной миеломой, во вторую группу 30 пациентов с артериальной гипертонией I и II степени. В третью группу включены 42 больных множественной миеломой в сочетании с артериальной гипертонией. Отмечено повышение массы миокарда левого желудочка. Выявлены типы ремоделирования левого желудочка у больных множественной миеломой в ассоциации с артериальной гипертонией.

Ключевые слова: множественная миелома, артериальная гипертония, ремоделирование левого желудочка.

Аникина Екатерина Владимировна — заочный аспирант кафедры терапии ФПК и ППС с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», г. Тюмень, рабочий телефон: 8 (3452) 26-55-90, e-mail: evanikina@mail.ru

Кляшева Юлия Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом функциональной и ультразвуковой диагностики кафедры терапии ФПК и ППС с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», г. Тюмень, рабочий тел./факс: 8 (3452) 28-74-76, e-mail: TSMA.KS@yandex.ru

Кляшев Сергей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии ФПК и ППС с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», г. Тюмень, рабочий тел./факс: 8 (3452) 28-74-76, e-mail: TSMA.KS@yandex.ru

Кузьмина Елена Николаевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии ФПК и ППС с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой

диагностики ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», г. Тюмень, рабочий тел./факс: 8 (3452)28-74-76, e-mail: nauka@tyumsma.ru

Бреднева Анна Игоревна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии ФПК и ППС с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», г. Тюмень, рабочий тел./факс: 8 (3452) 28-74-76, e-mail: nauka@tyumsma.ru

Актуальность. Множественная миелома (ММ) является одним из распространённых заболеваний системы крови. Она составляет 1 % среди всех онкологических заболеваний и 10–15 % среди заболеваний крови [1, 2, 12]. Заболеваемость ММ увеличивается во всём мире [2, 3, 13]. В терапевтической практике ММ часто встречается в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди которых преобладает артериальная гипертензия (АГ). Более чем у трети больных ММ диагностируется повышение артериального давления (АД). У женщин АГ встречается в 2 раза чаще по сравнению с мужчинами [9]. Высокая частота АГ при ММ существенно ухудшает течение заболевания. В настоящее время, наряду с нарушениями кроветворной, свертывающей и иммунной систем, в развитии ММ важная роль отводится патологии сердечно-сосудистой системы. Она обычно развивается на фоне прогрессирования болезни, оказывает существенное влияние на клиническую картину заболевания и нередко приводит к летальному исходу [6].

Имеются лишь отдельные работы по изучению состояния структурно-функциональных показателей внутрисердечной гемодинамики при ММ. В ряде исследований у больных ММ отмечено увеличение размеров и соответствующих им объёмов левого желудочка (ЛЖ), а также отмечено снижение показателей, характеризующих сократительную способность миокарда (ФВ, %ΔS) и умеренное уменьшение ударного объёма. У данной категории больных наблюдалось достоверное утолщение задней стенки миокарда ЛЖ как в систолу, так и в диастолу, увеличение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) [2]. Снижение резервных возможностей сердечной мышцы на определенном этапе ММ приводит к развитию хронической сердечной недостаточности. По данным Г. Р. Мурзиной, ММ характеризуется существенным уменьшением фракции выброса ЛЖ [6].

Необходимо отметить, что особенности внутрисердечной гемодинамики и ремоделирования ЛЖ у больных ММ в ассоциации с сердечно-сосудистой патологией остаются малоизученными. В связи с вышеизложенным весьма актуальным является изучение морфометрических параметров сердца у больных с сочетанной патологией.

Цель: оценка параметров морфометрии и типов ремоделирования ЛЖ у больных ММ в сочетании с АГ по данным эхокардиографического исследования.

Задачи:

1. По данным эхокардиографии у больных ММ с наличием АГ исследовать размеры полостей и толщины стенок ЛЖ, ММЛЖ и её индекс в сравнении с больными с изолированным течением ММ и АГ.
2. У больных ММ с АГ выявить особенности ремоделирования миокарда ЛЖ в сравнении с больными АГ, не имеющими ММ.

Материалы и методы. В исследование было включено 112 больных мужского и женского пола в возрасте от 37 до 75 лет, составивших 3 группы. В первую группу вошли 40 больных ММ (из них 17 мужчин, 23 женщины), имевших достоверный диагноз, установленный согласно критериям В. G. M. Durie, S. E. Salmon [1, 8]. Вторую группу составили 30 пациентов с АГ I и II степени (из них 11 мужчин и 19 женщин). В третью группу включены 42 больных ММ в сочетании с АГ (из них 18 мужчин и 24 женщины). Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, вариантам ММ и степени АГ.

В исследование включались больные с проводимой программной специфической терапией до начала курса химиотерапии. Пациенты с прогрессирующим характером течения заболевания в исследование не вошли.

Длительность заболевания ММ в первой группе составила $1,8 \pm 0,4$ года, в третьей группе $2,1 \pm 0,6$ года. В нашем исследовании в группе больных с изолированной ММ I стадия заболевания выявлена у четырех (10,0 %) человек, II стадия отмечена у 15-ти (37,5 %) больных, III стадия заболевания наблюдалась у 21-го (52,5 %) больного. В группе больных с сочетанием ММ и АГ с I стадией ММ отмечен один (2,4 %) больной, II стадия выявлена у 15-ти (35,7 %) пациентов, III стадия заболевания у 26-ти (61,9 %) больных.

Диагноз АГ основывался на критериях ВОЗ-МОГ (1999) и российских рекомендациях (четвёртый пересмотр 2010 г.) [7].

В нашем исследовании у 14-ти (46,6 %) больных с изолированной АГ отмечена АГ I степени, у 16-ти (54,4 %) — АГ II степени. В группе больных ММ с наличием АГ I степени наблюдалась у 16-ти (38 %) пациентов, у 26-ти (62 %) — АГ II степени. Длительность заболевания АГ во второй группе больных составила $4,9 \pm 0,7$ года, в группе ММ с наличием АГ — $5,1 \pm 0,5$ года.

Всем пациентам выполнено эхокардиографическое исследование в М- и В-режимах на эхокардиографе «Phillips HD 11» (США). При эхокардиографии производилось измерение параметров ЛЖ: конечный диастолический размер полости ЛЖ (КДР, см), конечный систолический размер ЛЖ (КСР, см), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗС, см), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см). На основании полученных данных рассчитывали ММЛЖ (г) по формуле R. Devereux [10, 11]:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(ТЗС + ТМЖП + КДР)^3 - (КДР)^3] - 13,6.$$

Относительную толщину стенки ЛЖ определяли по формуле:

$$2H/D = (ТЗС + ТМЖП)/КДР \text{ ИНММ (г/м}^2\text{)}.$$

Рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Критерием увеличения массы миокарда являлся ИНММ, превышающий 134 г/м^2 [5,10]. Конечный систолический (КСО, мл) и конечный диастолический (КДО, мл) объемы ЛЖ, а также фракцию выброса (ФВ, %) определяли по формулам, предложенным L. Teicholz [5], далее рассчитывали ударный объем ЛЖ (УО, мл), минутный объем ЛЖ (МО, мл), степень укорочения передне-заднего размера ЛЖ (% ΔS , %).

Статистический анализ материала проводился с использованием статистической программы «SPSS» for Windows (версия 10.0). Полученные данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность межгрупповых различий средних величин определяли с помощью критерия t Стьюдента. Достоверность разности между выборочными долями определяли

по точному критерию Фишера. За достоверность различий изучаемых параметров принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Изучение внутрисердечной гемодинамики по данным эхокардиографии показало, что у больных в группе с изолированной АГ, а также у больных, имеющих АГ в сочетании с ММ, наблюдалось увеличение ТЗС ЛЖ ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$), ТМЖП ($p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,01$), относительной толщины стенки ЛЖ $2H/D$ ($p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,01$) по сравнению с больными с изолированным течением ММ. В группах больных АГ и сочетанием АГ с ММ отмечено увеличение ММЛЖ и ИНММ по отношению к больным с ММ ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$). Снижение ФВ у обследованных больных не выявлено. Результаты показателей эхокардиографии у обследованных пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели эхокардиографии у больных обследованных групп

Показатель	1 группа (ММ) n = 40	1 группа (АГ) n = 30	3 группа (ММ+АГ) n = 42
КДР, см	5,34 ± 0,05	5,25 ± 0,06	5,30 ± 0,05
КСР, см	3,61 ± 0,05	3,60 ± 0,06	3,64 ± 0,04
ТМЖП, см	1,14 ± 0,02	1,22 ± 0,02**	1,24 ± 0,02##
ТЗС, см	1,06 ± 0,02	1,19 ± 0,02*	1,20 ± 0,02#
2H/D	0,410 ± 0,005	0,459 ± 0,004**	0,460 ± 0,006##
ММЛЖ, г	273,8 ± 4,2	303,3 ± 5,6***	312,5 ± 5,2###
ИНММ, г/м ²	150,2 ± 2,1	160,4 ± 2,5***	165,3 ± 2,9###
КДО, мл	137,7 ± 3,1	132,4 ± 2,8	135,1 ± 3,9
КСО, мл	54,6 ± 2,2	54,2 ± 2,5	55,9 ± 2,6
УО, мл	83,1 ± 2,5	78,2 ± 2,3	79,1 ± 2,8
ФВ, %	59,9 ± 1,1	59,0 ± 1,0	58,3 ± 1,4
%ΔS, %	32,3 ± 0,8	31,4 ± 0,8	31,3 ± 0,6

Примечание. Достоверность различий: * — $p_{1-2} < 0,05$; ** — $p_{1-2} < 0,01$; *** — $p_{1-2} < 0,001$; # — $p_{1-3} < 0,05$; ## — $p_{1-3} < 0,01$; ### — $p_{1-3} < 0,001$

Анализ типов ремоделирования миокарда ЛЖ у обследованных больных показал, что признаки ремоделирования ЛЖ отмечались достоверно чаще у больных с сочетанием ММ и АГ по сравнению с группами с изолированным течением ММ и АГ ($p < 0,05$).

Распространенность типов ремоделирования миокарда ЛЖ у обследованных больных представлена в табл. 2. В группе АГ у 16-ти (53,3 %) больных отмечалась нормальная геометрия ЛЖ, у пяти (16,7 %) концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ ($2H/D > 0,45$; $ИНММ < 134 \text{ г/м}^2$), у семи (23,3 %) — концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ ($2H/D > 0,45$; $ИНММ > 134 \text{ г/м}^2$) и у двух (6,7 %) лиц наблюдалась эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ ($2H/D < 0,45$; $ИНММ > 134 \text{ г/м}^2$). В группе больных с изолированным течением ММ у 29-ти (72,5 %) пациентов выявлена нормальная геометрия ЛЖ, у трех (7,5 %) — концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ, у восьми (20,0 %) больных наблюдалась эксцентрическая гипертрофия миокарда, больных с концентрической гипертрофией миокарда ЛЖ в первой группе не выявлено. В группе с сочетанием ММ и АГ нормальная геометрия ЛЖ отмечена у 15-ти (35,7 %) больных, концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ — у восьми (19,0 %) пациентов, концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ — у 10-ти (23,8 %) больных и у девяти (21,5 %) лиц наблюдалась эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. Необходимо отметить, что, по данным литературы, концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ является неблагоприятным фактором в плане риска развития осложнений и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [4, 11].

Таблица 2

Типы ремоделирования миокарда ЛЖ у обследованных больных

Показатель	1 группа (ММ) n = 40	2 группа (АГ) n = 30	3 группа (ММ + АГ) n = 42
Нормальная геометрия ЛЖ	29 (72,5 %)	16 (53,3 %)*	15 (35,7 %)##×
Ремоделирование ЛЖ	11 (27,5 %)	14 (46,7 %)**	27 (64,3 %)##×
Концентрическое ремоделирование ЛЖ	3 (7,5 %)	5 (16,7 %)*	8 (19,0 %)##
Концентрическая гипертрофия ЛЖ	—	7 (23,3 %)	10 (23,8 %)
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ	8 (20,0 %)	2 (6,7 %)*	9 (21,5 %)×

Примечание. Достоверность различий: * — $p_{1-2} < 0,05$, ** — $p_{1-2} < 0,01$; # — $p_{1-3} < 0,05$; ## — $p_{1-3} < 0,01$; × — $p_{2-3} < 0,05$

Таким образом, у больных изучаемых групп наблюдались процессы гипертрофии и ремоделирования ЛЖ. В группах с изолированным течением АГ и с сочетанием АГ и ММ преимущественно отмечалась концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, а в группе с изолированным течением ММ у значительной части больных (72,5 %) наблюдалась нормальная геометрия ЛЖ и у 20,0 % пациентов отмечена эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. У больных с сочетанием ММ и АГ признаки ремоделирования наблюдались значительно чаще.

Выводы

1. В группе больных с сочетанием ММ и АГ по данным эхокардиографии наблюдается увеличение ММЛЖ и ИНММ по отношению к больным с ММ.

2. У больных с сочетанием ММ и АГ достоверно чаще наблюдались признаки ремоделирования ЛЖ по сравнению с больными с изолированным течением ММ и АГ.

Заключение. Согласно данным, полученным в ходе нашего исследования, у больных ММ в сочетании с АГ отмечаются выраженные структурно-функциональные изменения ЛЖ. По данным эхокардиографии у 27-ми (64,3 %) больных имелись признаки ремоделирования миокарда ЛЖ, причём у 10-ти (23,8 %) больных выявлена прогностически неблагоприятная концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. В настоящее время гипертрофия миокарда ЛЖ рассматривается как фактор риска желудочковых аритмий и независимый предиктор ранней сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4]. Таким образом, комплекс функциональных методов исследования, включающий электрокардиографию, позволяет проводить динамическое наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой системы и диагностировать признаки нарушения функции ЛЖ у больных с ММ в сочетании с АГ на ранних этапах.

Список литературы

1. Андреева Н. Е. Диагностика и лечение множественной миеломы / Н. Е. Андреева. — М., 2001. — 27 с.
2. Бессмельцев С. С. Множественная миелома / С. С. Бессмельцев, К. М. Абдулкадыров. — СПб., 2004. — 446 с.
3. Калимуллина Д. Х. Заболеваемость и смертность от множественной миеломы / Д. Х. Калимуллина, А. Б. Бакиров, В. Н. Ручкин // Рос. онкол. журн. — 2004. — № 4. — С. 40–41.
4. Конради А. О. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка / А. О. Конради // Артериальная гипертензия. — 2005. — Т. 11, № 2.
5. Кремнева Т. В. Молекулярно-клеточные механизмы ремоделирования миокарда при сердечной недостаточности / Т. В. Кремнева, О. В. Абатурова // Клин. медицина. — 2003. — № 2. — С. 4–7.
6. Мурзина Г. Р. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных множественной миеломой : автореф. дис... канд. мед. наук / Г. Р. Мурзина. — УФА, 2006. — 125 с.
7. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. — 2010. — Вып. 3. — С. 5–26.
8. Руководство по гематологии : в 3 т. / Под ред. А. И. Воробьева. — М. : Ньюдиамед, 2003. — Т. 2. — 277 с.
9. Выявление распространенности артериальной гипертензии у больных множественной миеломой // А. В. Щербакова, Е. А. Федорова, С. А. Пятидесятникова, Н. О. Сараева // Сочетанные заболевания внутренних органов в терапевтической практике : сб. материалов 1 межрегиональной конференции под ред. Ф. И. Белялова. — Иркутск, 2007. — С. 13–14.
10. Особенности ремоделирования миокарда у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от степени среднесуточной вариабельности артериального давления // С. Б. Шустов, А. В. Барсуков, М. А. Аль-Язиди [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2002. — Т. 8, № 2. — С. 54–57.
11. European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. — 2003. — Vol. 21. — P. 1011–53.

12. International Myeloma Foundation. Concise Review. USA Edition, 2003. — P. 34.
13. Hussein M. A. Multiple myeloma: present and future / M. A. Hussein, J. V. Juturi, I. Lieberman // Curr. Opin. Oncol. — 2002. — Vol. 14, N 1. — P. 31–35.

FEATURES OF REMODELLING OF LEFT VENTRICLE AT PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA COMBINED WITH ARTERIAL HYPERTONIA

E.V. Anikina, J.M. Klyasheva, S.M. Klyashev, E.N. Kuzmina, A.I. Bredneva

SEI HPE «Tyumen State Medical Academy Minhealthsocdevelopment» (Tyumen c.)

Assessment of parameters of echocardiography at patients with multiple myeloma combined with arterial hypertension is given in the article. 112 male and female patients, who are 37-75 years of age and who have been divided into 3 groups, are surveyed. 40 patients with multiple myeloma were included into the first group, 30 patients with arterial hypertension of the I and the II degrees were included into the second group. 42 patients with myeloma combined with arterial hypertension were included into the third group. Rising of myocardium mass of left ventricle is registered. Types of remodelling of left ventricle at patients with multiple myeloma in association with arterial hypertension are revealed.

Keywords: multiple myeloma, arterial hypertension, remodelling of left ventricle.

About authors:

Anikina Ekaterina Vladimirovna — correspondence post-graduate student of therapy chair with courses of endocrinology, functional and ultrasonic diagnostics of FAT and PDD at SEI HPE «Tyumen State Medical Academy Minhealthsocdevelopment», office number: 8 (3452) 26-55-90, e-mail: evanikina@mail.ru

Klyasheva Julia Mikhaylovna — doctor of medical sciences, professor, head of course of functional and ultrasonic diagnostics of therapy chair with courses of endocrinology, functional and ultrasonic diagnostics of FAT and PDD at SEI HPE «Tyumen State Medical Academy Minhealthsocdevelopment», work ph./fax: 8 (3452) 28-74-76, e-mail: TSMA.KS@yandex.ru

Klyashev Sergey Mikhaylovich — doctor of medical sciences, professor, head of therapy chair with courses of endocrinology, functional and ultrasonic diagnostics of FAT and PDD at SEI HPE «Tyumen State Medical Academy Minhealthsocdevelopment», work ph./fax: 8 (3452) 28-74-76, e-mail: TSMA.KS@yandex.ru

Kuzmina Elena Nikolaevna — candidate of medical sciences, assistant of therapy chair with courses of endocrinology, functional and ultrasonic diagnostics of FAT and PDD at SEI HPE

«Tyumen State Medical Academy Minhealthsocdevelopment», work ph./fax: 8 (3452) 28-74-76,
e-mail: nauka@tyumsma.ru

Bredneva Anna Igorevna — candidate of medical sciences, the assistant to chair of therapy of FPK and PPS with courses of endocrinology, functional and ultrasonic diagnostics at SEI HPE «Tyumen State Medical Academy Minhealthsocdevelopment», work ph./fax: 8 (3452) 28-74-76,
e-mail: nauka@tyumsma.ru

List of the Literature:

1. Andreeva N. E. Diagnostics and treatment of multiple myeloma / N. E. Andreev. — M, 2001. — 27 P.
2. Bessmeltsev S. S. Multiple myeloma / S. S. Bessmeltsev, K. M. Abdulkadyrov. — SPb., 2004. — 446 P.
3. Kalimullina D. H. Case rate and mortality from multiple Myeloma / D. H. Kalimullina, A. B. Bakirov, V. N. Ruchkin // *Rus. oncol. journ.* — 2004. — № 4. — P. 40-41.
4. Konradi A. O. Treatment of arterial hypertension in special groups of patients. Hypertrophy of left ventricle / A. O. Konradi // *Arterial hypertension.* — 2005. — V. 11, № 2.
5. Kremneva T. B. Molecular and cellular mechanisms of remodelling of myocardium at heart failure / T. B. Kremneva, O. V. Abaturova // *Clin. medicine.* — 2003. — № 2. — P. 4-7.
6. Murzina. G. R. Functional state of cardiovascular system at patients with multiple myeloma: autoref. dis... cand. medical sciences / G. R. Murzina. — UFA, 2006. — 125 P.
7. Russian medical society on arterial hypertonia (RMSAH), All-Russia scientific organization of cardiologists (ARSOC). Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Russian references (the fourth revision) // *Systemic hypertension.* — 2010. — Is. 3. — P. 5-26.
8. Guide to hematology: in 3 V. / Under the editorship of A. I. Vorobyov. — M: Nyyudiamed, 2003. — V. 2. — 277 P.
9. Detection of prevalence of arterial hypertension at patients with multiple myeloma // A. V. Shcherbakov, E. A. Fedorov, Pyatidesyatnikov, N. O. Saraeva // *Associated of disease of internals in therapeutic practice: col. materials of 1 interregional conference under the editorship of Belyalov.* — Irkutsk, 2007. — P. 13-14.
10. Features of remodelling of myocardium at patients with arterial hypertension depending on degree of daily average variability of arterial pressure // S. B. Shustov, A. V. Barsukov, M. A. Al-Yazidi [etc.] // *Arterial hypertension.* — 2002. — V. 8, № 2. — P. 54-57.
11. European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertension.* — 2003. — Vol. 21. — P. 1011-53.
12. International Myeloma Foundation. Concise Review. USA Edition, 2003. — P. 34.
13. Hussein M. A. Multiple myeloma: present and future / M. A. Hussein, J. V. Juturi, I. Lieberman // *Curr. Opin. Oncol.* — 2002. — Vol. 14, N 1. — P. 31-35.