© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.126.42-089:616.126.45-089.844:616.132.2-089.819.5

КРИОМОДИФИКАЦИЯ ОПЕРАЦИИ «ЛАБИРИНТ» В СОЧЕТАНИИ С ПРОТЕЗИРОВАНИЕМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА, ПЛАСТИКОЙ ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА И АОРТОКОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ (клинический случай)

Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, С. Ю. Камбаров, О. Р. Мота, А. Ю. Заварина, П. П. Рубцов, А. С. Мордвинова*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Хирургическое лечение фибрилляции предсердий (ФП) было и остается одной из актуальнейших проблем современной кардиохирургии. Среди всего разнообразия нарушений ритма сердца ФП – вторая по распространенности аритмия (после экстрасистолии), которая встречается, по данным разных авторов, у 0,15–2% населения [10, 17]. Чаще всего ФП осложняет течение митральных пороков и наблюдается у 40–60% пациентов, оперируемых на митральном клапане [12]. Несмотря на адекватную коррекцию порока, у большинства больных ФП сохраняется и после операции.

Признаки сердечной недостаточности наблюдаются у 20% пациентов, а застойная сердечная недостаточность как итог ФП развивается в течение пяти лет и сама может поддерживать нарушения ритма [21]. В начале девяностых годов прошлого века M. Grogan и соавт. провели исследования, которые показали, что высокая частота желудочковых сокращений приводит к дисфункции левого желудочка и является причиной развития тахикардия-медиатерной кардиомиопатии [15].

Не менее грозным осложнением сочетания митрального порока с ФП является тромбоэмболия, частота которой увеличивается в 5–17 раз по сравнению с сопоставимыми группами пациентов с синусовым ритмом [20, 23]. Сохранение ФП в отдаленном периоде после вмешательства на митральном клапане также ухудшает отдаленные результаты, значительно снижая толерантность пациентов к физической нагрузке и отдаленную выживаемость.

Несмотря на это, многие кардиохирурги продолжают игнорировать сопутствующую митральному пороку ФП. Однако у больных с рефрактерной к медикаментозной терапии ФП уже с начала 80-х гг. XX в. применяются различные хирургические методы устранения этой патологии [3–5].

В 1980 г. J. Cox впервые выполнил операцию изоляции левого предсердия у больного с пороком митрального клапана [22]. Операция разрабатывалась также в нашем Центре и была проведена в 1984 г.

В 1985 г. G. Guiraudon и соавт. описали операцию «коридор», которая заключалась в изоляции правого и левого предсердий [16].

В 1991 г. J. Cox разработал операцию, которая стала важнейшим шагом в хирургическом лечении мерцательной аритмии. Она предусматривала устранение ФП и трепетания предсердий (ТП) посредством прерывания всех возможных кругов макрориентри, уменьшения критической массы предсердного миокарда множественными надрезами в правом и левом предсердии. При этом сохранялись функции синусно-предсердного (СПУ) и атриовентрикулярного (АВУ) узлов, а также транспортная функция предсердий [9].

В дальнейшем J. Cox разработал модификации операции («лабиринт-2», «лабиринт-3»), при которых восстановление синусового ритма достигалось в 88–92% случаев.

Последняя модификация операции «лабиринт» – «лабиринт-3» стала операцией выбора не только для лечения изолированной ФП, но и для лечения ФП, осложняющей течение пороков митрального клапана.

J. Cox и соавт. показали, что большинство пациентов после операции «лабиринт-3» имеют синусовый ритм; у оперированных небольшой процент послеоперационных осложнений, требующих имплантацию электрокардиостимулятора,

* Адрес для переписки: e-mail: leoan@online.ru

значительно улучшена транспортная функция предсердий по сравнению с предыдущими модификациями, меньше риск тромбоэмболий [13].

В России операцию «лабиринт», которую разработал J. Cox, стали выполнять одними из первых в мире. Родоначальником этого направления стал академик РАМН Л. А. Бокерия, который провел первую в России операцию «лабиринт» в 1992 г. пациенту с идиопатической формой ФП [6]. В 1998 г. в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН М. С. Ольшанский успешно защитил диссертацию, в которой оценивались результаты операции «лабиринт», а также были сформулированы показания для ее проведения: длительность ФП более 6 мес, возраст больного не старше 65 лет, отсутствие признаков выраженной дисфункции синусного узла, размер левого предсердия не более 6 см, амплитуда *f*-волн в V_1 более 0,1 мВ [8].

Операция «лабиринт» восстанавливает правильный ритм у большинства больных, однако она сложна, травматична и сопровождается длительной ишемией миокарда. В связи с этим были разработаны новые методики, основанные на принципах оригинальной процедуры, позволяющие ускорить время выполнения операции, уменьшить время пережатия аорты и искусственного кровообращения, что особенно актуально при выполнении сочетанных операций.

Так, в 1994 г. Y. Kosakai и соавт. предложили модификацию, при которой часть атриотомий, характерных для стандартной операции «лабиринт», были заменены криоаблацией. Данный метод позволил сохранить синусовый ритм у 80% больных [18]. M. Chen в 1998 г. применил комбинированную радиочастотную и криоаблацию. В его исследованиях показано, что синусовый ритм также сохранялся у 80% больных [11]. H. Sie и соавт. в 2001 г. предложили использовать вместо надрезов только РЧ-аблацию, при этом синусовый ритм в отдаленном периоде был отмечен у 76% пациентов [19].

K. Khargi в 2004 г. провел сравнительную оценку методов хирургического «лабиринта» и модификаций операции (радиочастотной, микроволновой и криоаблации) у 3686 больных. На основании анализа литературных данных было показано, что хирургический «лабиринт» позволяет восстановить синусовый ритм у 84% больных, модифицированный – у 78% [2]. Меньшая эффективность, по сравнению с хирургическим «лабиринтом», операций с применением аблаций связана с недостаточной глубиной проникновения РЧ-волн и холода, тогда как при полном хирургическом «лабиринте» поражение всегда трансмуральное. В связи с риском возврата ФП рекомендуется профилактический прием антиаритмических препаратов после операции. Препаратом выбора является кордарон.

В нашей стране с каждым годом увеличивается количество операций с одновременным вмешательством на проводящих путях и других структурах сердца. По данным результатов деятельности большинства клиник, отделений кардиохирургии и сосудистой хирургии, в России в 2003 г. выполнено 78 операций, в 2004 г. – 133, в 2005 г. – 117, а в 2006 г. – 227 операций. Наибольшую часть составляла группа пациентов с приобретенными пороками сердца и нарушениями ритма (56,4%). Около 40% операций проведено в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН [1].

Опыт сочетанных операций на митральном клапане и одновременной хирургической коррекции ФП в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН является самым большим в России. Первая РЧ-модификация операции «лабиринт» в сочетании с коррекцией митрального клапана выполнена академиком РАМН Л. А. Бокерия и профессором А. Ш. Ревишвили в марте 1999 г. В диссертационной работе С. В. Рычина проведен анализ выполненных в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН с марта 1999 по май 2003 г. операций по поводу ФП в сочетании с коррекцией митрального клапана у 40 больных [9]. Операция «лабиринт-3» была выполнена 16 пациентам, а ее РЧ-модификация – 24 больным. Правильный ритм сохранялся в сроки до двух лет у 80% пациентов после сочетанных операций с использованием хирургического «лабиринта» и у 66% – с использованием его РЧ-модификации. Меньший процент пациентов с правильным ритмом после операций с использованием РЧА был связан с возвратом аритмии из-за недостаточности трансмурального повреждения миокарда. В работе было продемонстрировано, что операция «лабиринт-3» в сочетании с коррекцией митрального клапана – эффективная процедура по восстановлению сердечного ритма и транспортной функции предсердий и, несмотря на увеличение времени искусственного кровообращения, не повышает летальность, а ее РЧ-модификация уменьшает стабильность результатов, но упрощает операцию и укорачивает время ее проведения. Таким образом, необходим индивидуальный подход, и в каждом конкретном случае должен быть выбран тот или иной метод хирургического лечения ФП.

В настоящее время на основании анализа 247 операций, выполненных в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН у больных с митральными пороками сердца, определены четкие показания для одномоментной коррекции хронической ФП и порока: хроническая ФП длительностью от 6 мес до 10 лет, эпизоды тромбоэмболий в анамнезе, возраст

пациента моложе 70 лет, линейные размеры левого предсердия меньше 60–65 мм по данным ЭхоКГ, объем левого предсердия меньше 200 мм^3 по данным СКТ и МРТ, фракция выброса левого желудочка более 35%, амплитуда *f*-волн в V_1 более 0,1 мВ [2].

Наше сообщение – демонстрация успешного устранения фибрилляции предсердий с применением криомодификации операции «лабиринт» при многокомпонентном вмешательстве, включавшем протезирование митрального клапана механическим протезом, пластику трикуспидального клапана по Де-Вега, аортокоронарное шунтирование, у больной после ранее проведенной закрытой митральной комиссуротомии.

Пациентка Л., 53 лет, поступила в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН с жалобами на одышку при физической нагрузке (при подъеме на 2-й этаж), учащенное сердцебиение, чувство тяжести в области грудной клетки, возникающее независимо от физической нагрузки, повышение АД до 190/110 мм рт. ст., общую слабость.

Из анамнеза известно, что пациентка в 5-летнем возрасте перенесла ревматизм. В возрасте 16 лет (1971 г.) при обследовании по поводу одышки был выявлен митральный порок сердца – стеноз митрального клапана. В 1972 г. в МОНИКИ была выполнена закрытая митральная комиссуротомия. До 32 лет (1987 г.) пациентка чувствовала себя удовлетворительно. С 1987 г. периодически беспокоила одышка. В возрасте 47 лет (2002 г.) наступило ухудшение состояния: наросла одышка, появилась общая слабость. При обследовании выявлен рестеноз отверстия митрального клапана. В сентябре 2007 г. диагностирована фибрилляция предсердий, рефрактерная к антиаритмической терапии.

Из сопутствующих заболеваний – гипертоническая болезнь в течение 10 лет, сахарный диабет II типа, нарушение липидного обмена.

При поступлении в Центр обращали на себя внимание избыточный вес больной (индекс массы тела 29,2), пастозность голеней, акроцианоз, акцент II тона на легочной артерии, систолический и диастолический шум на верхушке сердца, повышение АД до 190/110 мм рт. ст. При регистрации ЭКГ выявлено: фибрилляция предсердий с частотой желудочковых сокращений 68–130 в минуту.

Эхокардиография показала, что у пациентки имелись признаки сочетанного митрального порока сердца с преобладанием стеноза: митральный клапан фиброзно изменен, подклапанные структуры утолщены, створки втянуты в левый желудочек, диаметр фиброзного кольца 40 мм, площадь отверстия 1,9 см^2, пиковый градиент 18 мм рт. ст., средний градиент 7 мм рт. ст., регургитация II степени. По данным эхокардиографии выявлены также относительная недостаточность трикуспидального клапана II степени, признаки легочной гипертензии – расчетное давление в правом желудочке составило 70 мм рт. ст., увеличение обоих предсердий (левое предсердие 55×65 мм, объем левого предсердия 150 мл, правое предсердие 50×63 мм), минимальная регургитация на аортальном клапане. Параметры левого желудочка составили: конечный диастолический размер 46 мм, конечный систолический размер 33 мм, конечный диастолический объем 100 мл, конечный систолический объем 47 мл, фракция выброса 53%, ударный объем 53 мл.

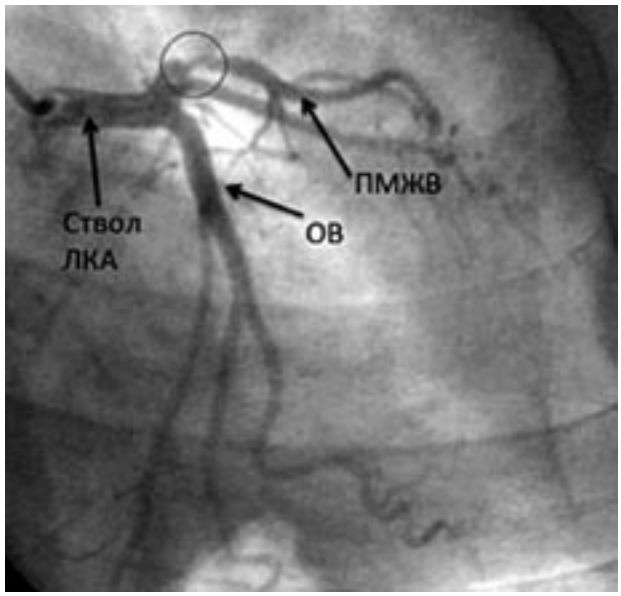

Рис. 1. Коронарограмма пациентки Л., 53 лет, до операции. Стеноз проксимальной трети межжелудочковой ветви ЛКА 85%

ЛКА – левая коронарная артерия, ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ОВ – огибающая ветвь

При рентгенографии органов грудной клетки – митральная конфигурация сердца, признаки венозного застоя в легких, КТИ 53%.

Была выполнена селективная коронарография, выявившая изолированное гемодинамически значимое поражение передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) – стеноз в проксимальной трети 85% (рис. 1). По данным ангиографии были выявлены и другие признаки мультифокального атеросклероза: стеноз правой почечной артерии до 45%, стеноз в устье левой позвоночной артерии до 50% .

По результатам проведенного обследования был поставлен основной диагноз: ревматизм, неактивная фаза; состояние после закрытой митральной комиссуротомии в 1972 г.; сочетанный митральный порок сердца с преобладанием стеноза; относительная недостаточность трикуспидального

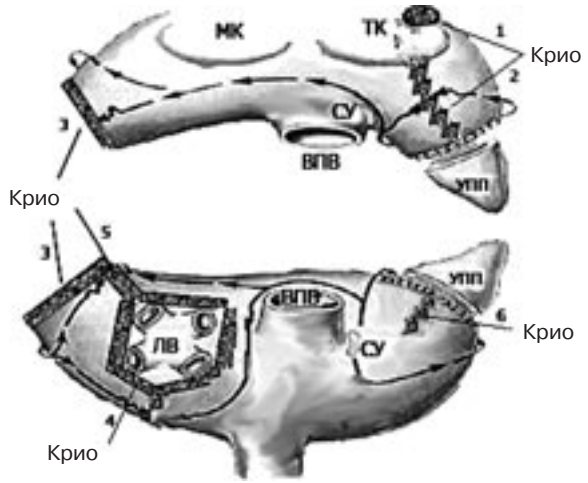

Рис. 2. Схема криомодификации операции «лабиринт», проведенной пациентке Л. аппаратом Крио-01. Этапы криомодификации:

1 – локальное криовоздействие между нижней полой веной и фиброзным кольцом трикуспидального клапана в правом предсердии; 2 – локальное криовоздействие между культей ушка правого предсердия и фиброзным кольцом ТК; 3 – линейное криовоздействие на основание культи левого предсердия; 4 – линейная криоизоляция устьев легочных вен; 5 – локальное криовоздействие между линией аблации устьев легочных вен и культей ушка левого предсердия; 6 – локальное криовоздействие между культей ушка правого предсердия и разрезом по G. Guiraudon

клапана II степени; умеренная легочная гипертензия; постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант; ИБС; атеросклероз коронарных артерий, артерий почек и брахиоцефальных артерий; НК IIА ст.; СН – III ФК по NYHA.

В связи с имеющимся поражением сердца пациентке была проведена хирургическая операция (оперировал академик РАМН Л. А. Бокерия) в условиях искусственного кровообращения и гипотермии: протезирование митрального клапана механическим протезом МИКС № 29, пластика трикуспидального клапана по Де-Вега, криомодификация операции «лабиринт» (рис. 2), аорто-коронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви. Время искусственного кровообращения составило 210 мин, время пережатия аорты – 127 мин.

Из особенностей операции можно отметить выполнение полного кардиолиза.

Послеоперационный период протекал гладко. Пациентка на третьи сутки переведена в палату из отделения реанимации и интенсивной терапии. В течение всего послеоперационного периода сохранялся регулярный среднепредсердный ритм, регистрировалась АВ-блокада I степени (рис. 3).

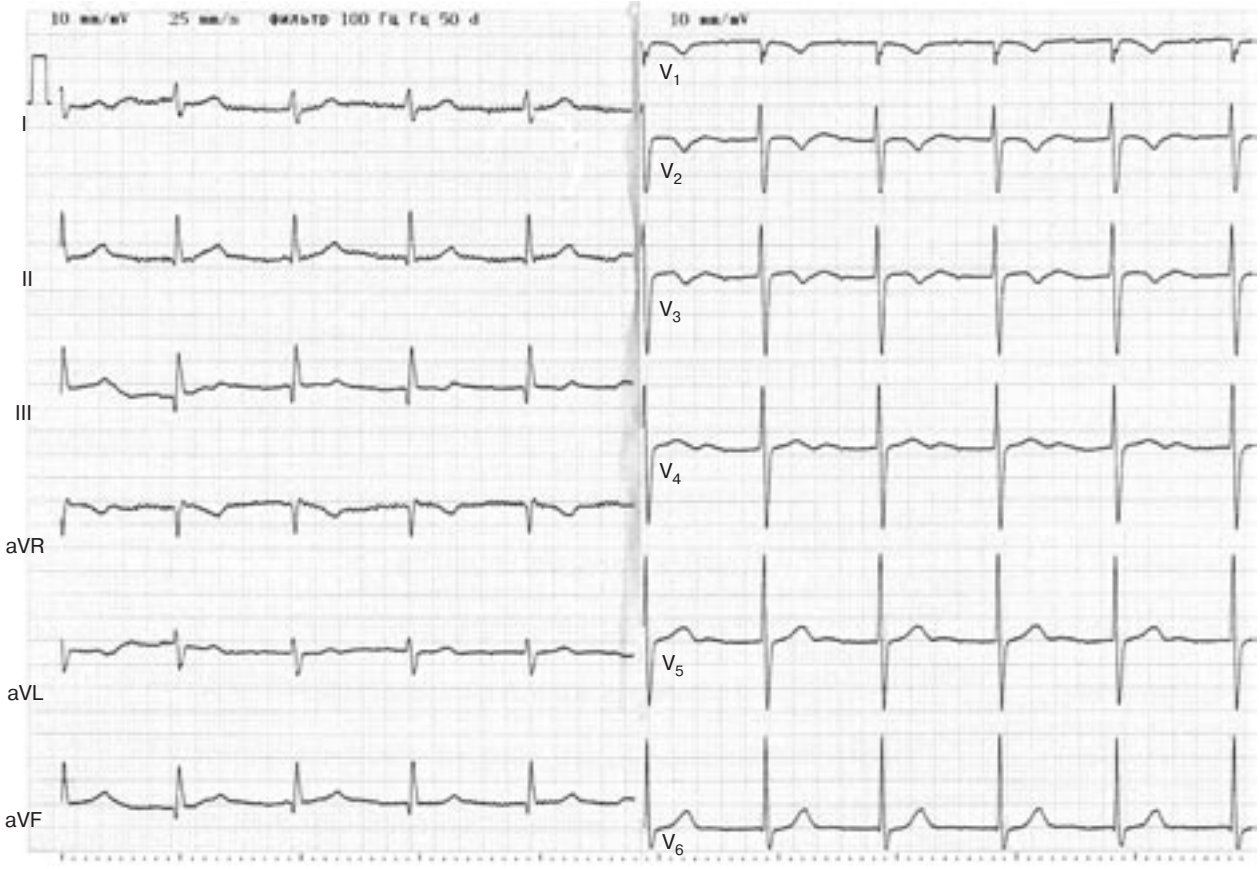

Рис. 3. ЭКГ пациентки Л., 53 лет, после операции. Регулярный среднепредсердный ритм, АВ-блокада I степени

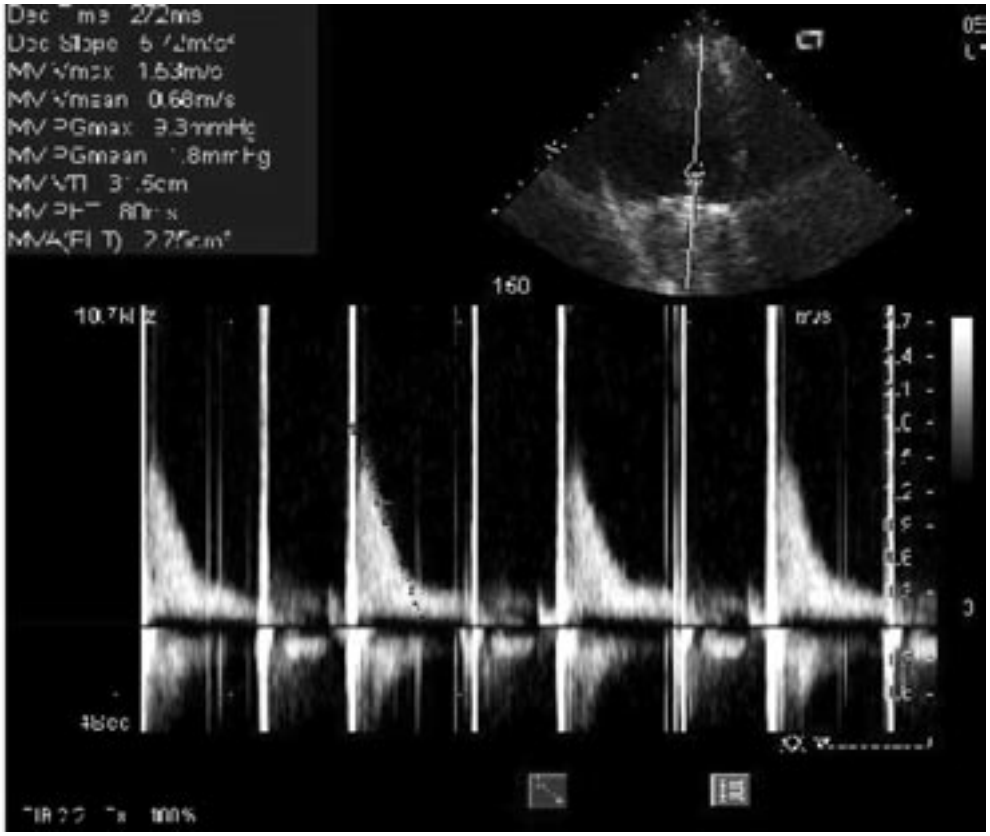

Рис. 4. Эхокардиограмма пациентки Л., 53 лет, после операции

При контрольном эхокардиографическом исследовании (рис. 4) на митральном протезе пиковый градиент составил 9 мм рт. ст., средний 2 мм рт. ст., площадь отверстия протеза 2,75 см^2, уменьшилась полость левого предсердия (его размер составил 50×45 мм, объем 140 мл), регургитация на трикуспидальном клапане не определялась, расчетное давление в правом желудочке снизилось до 35 мм рт. ст. Параметры левого желудочка составили: конечный диастолический размер 44 мм, конечный систолический размер 24 мм, конечный диастолический объем 86 мл, конечный систолический объем 21 мл, фракция выброса 75%, ударный объем 65 мл.

По данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру регистрировался регулярный среднепредсердный ритм со средней частотой сердечных сокращений 74 уд/мин.

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии на 10-е сутки после операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе представлены результаты операций «лабиринт-3» и ее модификаций в различных сочетаниях с коррекцией пороков сердца. Больше всего публикаций по одномоментной коррекции ФП и митрального порока, которая в ряде случаев дополнялась пластикой трикуспидального клапана. Есть работы, в которых изучены случаи хирургического лечения ФП и ИБС. Однако мы не нашли обзоров, освещавших опыт более расширенных операций, когда одномоментно выполняется хирургическое лечение фибрилляции предсердий, митрального порока и ИБС. Единственный клинический случай описан А. В. Лавровым (2004 г.): пациенту провели протезирование митрального клапана, двухсосудистое аортокоронарное шунтирование и «лабиринт-3» [7].

В представленном нами клиническом описании была выполнена операция по устранению комплексного сердечного заболевания: проведены и протезирование митрального клапана, и пластика трикуспидального клапана, и аортокоронарное шунтирование ПМЖВ, и криомодификация операции «лабиринт». Важно отметить, что это была повторная операция у пациентки с высоким интраоперационным риском, обусловленным длительным анамнезом фибрилляции предсердий, большими размерами предсердий, сопутствующими ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, вторичной легочной гипертензией, атеросклерозом брахиоцефальных и почечных артерий, сахарным диабетом, а также избыточным весом. В данном случае операцией выбора стала более щадящая криомодификация операции «лабиринт», при выполнении которой уменьшается

время искусственного кровообращения и пережатия аорты, что было необходимо, учитывая объем операции и все факторы риска. Кроме того, при этой модификации не требуется полного кардиолиза.

Хочется обратить внимание клиницистов на то, что пациентка достаточно поздно обратилась за хирургической помощью. Так, с 2002 г. ее беспокоила одышка, которая существенно снижала качество жизни, а при обследовании был выявлен рестеноз отверстия митрального клапана. Прооперирована она только в 2008 г., когда уже увеличились размеры предсердий, развились нарушения ритма, стала снижаться фракция выброса левого желудочка. В России существует проблема несвоевременного обращения таких пациентов к кардиохирургу, поскольку не всегда пороки сердца вовремя диагностируются в регионах страны, не хватает специального оборудования и квалифицированного медперсонала, который бы вовремя направлял пациента в кардиохирургическую клинику. Многих пациентов пытаются лечить консервативно даже когда есть все показания для хирургического вмешательства и любое промедление ухудшает прогноз заболевания и результат операции.

Несмотря на все трудности, операция пациентке была успешно выполнена, что явилось результатом правильного определения показаний и, самое главное, радикальной коррекции всех патологий сердца: и клапанной, и сосудистой, и ФП.

Описанный случай клинического применения криомодификации операции «лабиринт» показывает ее высокую эффективность в устранении ФП, а также хорошую сочетаемость с операцией коррекции пороков митрального и трикуспидального клапанов и с шунтированием коронарной артерии.

Наше наблюдение свидетельствует о существовании достаточных возможностей для кардиохирурга в достижении оптимальных результатов при коррекции пороков клапанов сердца в сочетании с ФП, в том числе длительно персистирующей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокерия, Л. А.* Сердечно-сосудистая хирургия–2006 / Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2006.
2. *Бокерия, Л. А.* Современные подходы к нефармокологическому лечению фибрилляции предсердий / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили // Вестник аритмологии. – 2006. – № 45. – С. 5–16.
3. *Бокерия, Л. А.* Опыт хирургического лечения фибрилляции предсердий в сочетании с коррекцией порока митрального клапана / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили, Р. М. Муратов и др. // Грудная и серд.-сосуд. хир. – 2003. – № 6. – С. 12–17.
4. *Бокерия, Л. А.* Результаты хирургического лечения хронической фибрилляции предсердий у больных с пороками митрального клапана / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили, Р. М. Муратов и др. // Анналы аритмологии. – 2004. – № 1. – С. 64–70.
5. *Бокерия, Л. А.* Хирургическое лечение фибрилляции предсердий: опыт и перспективы развития / Л. А Бокерия, А. Ш. Ревишвили, М. С. Ольшанский // Грудная и серд.-сосуд. хир. – 1998. – № 1. – С. 7–14.
6. *Бураковский, В. И.* Руководство по сердечно-сосудистой хирургии / В. И. Бураковский, Л. А. Бокерия. – М., 1996.
7. *Лавров, А. В.* Операция «лабиринт-3» в сочетании с протезированием митрального клапана и аортокоронарным шунтированием / А. В. Лавров // Грудная и серд.-сосуд. хир. – 2004. – № 1. – С. 73.
8. *Ольшанский, М. С.* Хирургическое лечение фибрилляции предсердий: дис. ... канд. мед. наук / М. С. Ольшанский – М., 1998.
9. *Рычин, С. В.* Операция «лабиринт» при хирургическом лечении фибрилляции предсердий у больных с пороком митрального клапана: эволюция методов и результаты: дис. ... канд. мед. наук / С. В. Рычин. – М. – 2004.
10. *Alpert, J. S.* Atrial fibrillation: natural history, complications and management / J. S. Alpert, P. Peterson, J. Godtfredsen // Ann. Rev. Med. – 1988. – Vol. 39. –P. 41–52.
11. *Chen, M. S.* Atrial size reduction as a predictor of the success of radiofrequency Maze procedure for chronic atrial fibrillation in patiens undergoing concomitant valvular surgery / M. S. Chen, J. P. Chang, G. B. Guo, H. W. Chang // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2001. – Vol. 12, № 8. – P. 875–876.
12. *Chua, L. Y.* Outcome of mitral valve repair in patients with preoperative atrial fibrillation / L. Y. Chua, H. V. Schaff, T. A. Orszulak, J. J. Morris // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1994. –Vol. 107. – P. 408–415.
13. *Cox, J. L.* Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrion fibrillation. I. Rationale and surgical results / J. L. Cox, J. P. Boineau, R. B. Schuessler, D. G. Lappas // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1995. –Vol. 110. – P. 473–484.
14. *Cox, J. L.* The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a difinitive surgical procedure / J. L. Cox, R. B. Schuessler, H. J. D'Agostino et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1991. – Vol. 101. – P. 569–583.
15. *Grogan, M.* Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy / M. Grogan, H. C. Smith, B. J. Gersh, D. L. Wood // Amer. J . Cardiol. – 1992. – № 69. – P. 1570–1573.
16. *Guiraudon, G. M.* Combined sinoatrial node and atrioventricular node isolation. A surgical alternative to His bundle ablation in patients with atrial fibrillation / G. M. Guiraudon, C. S. Campbell, D. L. Jones et al. // Circulation. – 1985. – Vol. 72. – P. 220 (Suppl. 3).
17. *Kannel, W. B.* Epidemiologie features of chronic atrial fibrillation. The Framingham study / W. B. Kannel, R. D. Abbott, D. D. Savage, P. M. McNamara // New Engl. J. Med. – 1982. – Vol. 306, № 17. – P. 1018–1022.
18. *Kosakai, Y.* Cox maze procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease / Y. Kosakai, A. T. Kawaguchi, F. Isobe et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1994. – Vol. 108. – P. 1049–1055.
19. *Sie, H. T.* The radiofrequency modified maze procedure. A less invasive surgical approach to atrial fibrillation during open-heart surgery / H. T. Sie, W. P. Beukema, A. R. Ramdat Misier et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2001. – № 19. – P. 443–447.
20. *Sherman, D. G.* The secondary prevention of stroke in patients with atrial fibrillation / D. G. Sherman, R. G. Hart, J. D. Easton // Arch. Neurol. – 1986. –№ 43. – P. 68–70.
21. *Stevenson, W. G.* Atrial fibrillation and heart failure – five more years / W. G. Stevenson, L. W. Stevenson // N. Engl. J. Med. – 2004. –Vol. 351. – P. 2437–2440.
22. *Williams, J. M.* Left atrial isolation: new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias / J. M. Williams, R. M. Ungerleider, G. K. Lofland, J. L. Cox // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1980. – Vol. 80, №3. – P. 373–380.
23. *Wolf, P. A.* Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and a risk of stroke. The Framingham study / P. A. Wolf, T. R. Dawber, H. E. Thomas, W. B. Kannel // Neurology. – 1978. – № 28. – P. 973–977.