

Н. В. Макієнко, М. І. Яблчанський

ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ ПОСТІЙНОЇ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ АМІОДАРОНОМ І ЙОГО КОМБІНАЦІЯМИ З МЕТОПРОЛОЛОМ АБО КАРВЕДИЛОЛОМ

Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

Вступ

Фібриляція передсердь (ФП) є соціально-економічною проблемою суспільства, яка посідає перше місце серед інших аритмій за частотою виявлення, кількістю госпіталізацій і щорічними витратами на лікування пацієнтів із ФП. При цьому число нових випадків її виникнення збільшується з віком [1–3]. Вибір терапевтичної тактики у хворих із постійною ФП залишається невирішеним питанням попри існуючі рекомендації [1] і численні публікації [3–5]. Автори повідомлень не враховують сукупності таких факторів, як стать, вік, якість життя (ЯЖ) пацієнтів, тип реакції (ТР) загальної потужності спектра варіабельності серцевого ритму (ВСР) у гострій фармакологічній пробі (ГФП) з аміодароном, функціональний клас (ФК) хронічної серцевої недостатності (ХСН). Як показано нами раніше [3; 6; 7], враховуючи вищенаведені складові, можна розв'язати діагностичні та прогностичні завдання в лікуванні цього клінічного синдрому.

Робота виконана в межах НДР «Функціональні проби і інтерпретація досліджень варіабельності серцевого ритму» МОН України № госреєстрації 010U003327.

Проблемі прогнозування ефективності терапії ФП — не тільки пароксизмальної, персистуючої, але і постійної — приділяється багато уваги [8]. Використовуються як інва-

зивні, так і неінвазивні методи. У роботі [8] описаний спосіб добору ефективного антиаритмічного препарату у пацієнтів з пароксизмальною ФП за допомогою черезстравохідної електрокардіостимуляції з індукцією пароксизму. Автори [4; 6; 7] показали можливість прогнозування відновлення синусового ритму при персистуючій ФП і контролю ЧСС при постійній ФП з використанням неінвазивної технології ВСР і початкових клінічних ознак. Терапія цих пацієнтів проводилася препаратами різних фармакологічних груп (дигоксин, антагоністи кальцію, аміодарон, бета-адреноблокатори).

Актуальним сьогодні залишається прогнозування ефективності терапії постійної ФП аміодароном та його комбінаціями з метопрололом і карведилолом залежно від початкових її клінічних ознак і показників ВСР.

Метою цієї роботи є визначення прогностичних критеріїв для розробки пропозицій щодо підвищення ефективності терапії постійної ФП аміодароном та його комбінаціями з метопрололом і карведилолом відповідно до загальних початкових клінічних ознак і показників ВСР.

Матеріали та методи дослідження

У стаціонарних умовах обстежено 110 пацієнтів (чоловіків — 68 і жінок — 42) з постійною формою ФП у віці

(64±9) років (M±sd) — від 45 до 75 років. «Аритмологічний» анамнез охоплював період від 0,4 до 24 років. Артеріальна гіпертензія (АГ) м'якого, помірного і тяжкого ступенів виявлена у 28, ішемічна хвороба серця (ІХС) — безбольова форма та стабільна стенокардія напруження — у 23, поєднання цих нозологій — у 59 пацієнтів. У всіх обстежених діагностовано хронічну серцеву недостатність (ХСН) II–III ФК за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) і I–II А стадій за класифікацією Н. Д. Стражеска і В. Х. Василенка. Діагноз АГ і ІХС верифікували на підставі клініко-лабораторних методів (креатинін, ліпідний спектр), даних електрокардіограми (ЕКГ), контролю артеріального тиску (АТ, мм рт. ст.) на обох руках, тестів навантажень (велоергометрія (ВЕМ), холтер-радіомоніторинг ЕКГ або амбулаторне моніторування ЕКГ); ехокардіографії (ехоКГ).

До початку обстеження пацієнти протягом 24 год не вживали кави, алкоголю і медичних препаратів. Якість життя пацієнта й ехоКГ дані визначали до, через 1 міс, 1 рік терапії; артеріальний систолічний (САТ, мм рт. ст.) і діастолічний (ДАТ, мм рт. ст.) тиск і показники ВСР (ЧСС за 1 хв, абсолютні значення загальної потужності (ТР, мс²)) у клініко-статичній пробі до лікування, через 1 міс і 1 рік терапії. Якість життя оцінювали за загальним індексом (ЗІЯЖ, ба-



ли) за допомогою шкали Ferrans&Power (інститут MAPI), що включав оцінку індексів ЯЖ, соціального і психологічного статусу, а також відчуття задоволеності сім'єю і близькими. ЕхоКГ дослідження проводили на ультразвукових сканерах "SIM 5000 plus" (Італія) і "Radmir" TI Model 628A Харківського НДІ «Радіоприлад». Визначали стандартні кардіометричні параметри: кінцево-сistolічний (КСР, мм) і кінцево-діастолічний (КДР, мм) розміри лівого шлуночка (ЛШ), товщину задньої стінки ЛШ під час діастолі та систолі, товщину міжшлуночкової перегородки (МШП) при діастолі та систолі, діаметр лівого передсердя (ЛП, мм) і фракцію викиду (ФВ, %). Артеріальний тиск вимірювали за методом Короткова; ЕКГ реєстрували в 12 стандартних відведеннях. Показники ВСР вивчали за допомогою комп'ютерного електрокардіографа "Cardiolab 2000" з обробкою середніх 5 хв 7-хвилинного моніторного запису ЕКГ у II стандартному відведенні.

Для контролю ЧСС у пацієнтів із постійною ФП використовували аміодарон («Аміокодин», KRKA, Словенія, «Кордарон», Sanofi-Aventis, Франція) або його комбінацію з бета-адреноблокаторами (БАБ) — метопрололом («Корвітол», фірма BERLIN-CHEMIE, Німеччина) і карведилолом («Коріол», фірма KRKA, Словенія). Монотерапію аміодароном у дозі 600 мг одержували пацієнти з постійною ФП, в яких протягом першого тижня виявлено позитивну динаміку показників ЧСС або зменшення інших клінічних симптомів. При неефективному контролі ЧСС або повільному регресі клінічних проявів постійної ФП, зниженні АТ пацієнтам додатково призначався один з БАБ — кардіоселективний 2-го покоління — метопролол у початковій дозі 6,25 мг двічі на добу зі збільшенням дози кож-

ні 5 днів на 6,25 мг/добу, або некардіоселективний 3-го покоління з додатковим α -блокуючим ефектом — карведилол у початковій дозі 3,125 мг двічі на добу зі збільшенням дози кожні 5 днів на 3,125 мг/добу; при цьому призначення препаратів відбувалося випадковим чином. Відповідно до рекомендацій [1; 2], пацієнти одержували антитромботичну або антиагрегантну терапію (варфарин у початковій дозі 5 мг із подальшою корекцією дози або ацетилсаліцилову кислоту (100–325 мг/добу), інгібітори АПФ (еналаприлу малеат у дозі 5–20 мг/добу), сечогінні препарати (гідрохлортиазид 12,5–25 мг/добу) і при необхідності нітрати (іzosорбїду динітрат 20–40 мг/добу).

Пацієнти з постійною ФП розділені на фармакотерапевтичні групи: А — хворі, які одержували аміодарон (35 осіб), А+М — аміодарон у комбінації з метопрололом (35 осіб), А+К — аміодарон із карведилолом (40 осіб).

Критеріями ефективності терапії постійної ФП була якість контролю ЧСС, підвищення ЗІЯЖ у кожного пацієнта, зменшення клінічних проявів синдрому і гемодинамічних показників.

Статистичний аналіз проводився за допомогою програмного пакета Excel, Mathcad 2001 profession з використанням параметричних (визначення середнього значення (М) та його стандартного відхилення (sd)) і непараметричних критеріїв (Т-критерію Вілкоксона і Q-критерію Розенбаума) з оцінкою вірогідності [9; 10]. Відмінності вважалися статистично значущими при $P < 0,05$. Прогностичну значущість клінічних ознак і показників ВСР у пацієнтів з постійною ФП визначали ретроспективно за наслідками проведеної медикаментозної терапії ФП методом дискримінантного аналізу [9; 10]. Визначали критерій Фішера (F) з виділенням статистич-

но значущих показників. Обчислювали діапазон значень дискримінантної функції кожної з груп пацієнтів із постійною ФП, визначали коефіцієнти регресії для кожного статистично значущого показника з побудовою дискримінантної функції для прогнозу її ефективної терапії.

Результати дослідження та їх обговорення

Частота клінічних ознак ФП порівнюваних груп пацієнтів подана в табл. 1. Групи порівнювані за віком, складом (переважали чоловіки), частотою виявлення помірного ступеня АГ, ІХС і стенокардією напруження II ФК, ХСН II А стадії, III ФК, проте вони відрізнялися за тривалістю існування ФП. У групі А при меншій тривалості ФП частіше виявлялася АГ м'якого та помірного ступенів, а також ІХС зі стенокардією напруження II ФК. У групі А+М при більшій тривалості ФП переважала АГ помірного ступеня з однаковим співвідношенням випадків м'якого і важкого ступенів, ІХС зі стенокардією напруження III ФК і безболісною формою. У групі А+К при більшій тривалості ФП частіше виявлялися помірний і тяжкий ступені АГ, ІХС зі стенокардією напруження II ФК і безболісною формою.

Нами виконано дискримінантний аналіз із виділенням значущих клінічних ознак і показників ВСР у порівнюваних групах пацієнтів із постійною ФП, розділених на групи відповідно до терапії та вищезазначених критеріїв. У табл. 2 наводяться обчислені та критичні значення Фішера за допомогою дискримінантного аналізу для сукупності клініко-гемодинамічних параметрів і показників ВСР у групах пацієнтів із постійною ФП. Статистично значущими показниками виявилися давність ФП, ФК ХСН, ЯЖ, ЛП, ДАТ, ЧСС, ТР спектра ВСР.



Клінічна характеристика порівнюваних груп пацієнтів із постійною формою ФП до терапії

Показники		Групи пацієнтів, абс (%)		
		A, n=35	A+M, n=35	A+K, n=40
Вік, роки		64 (7,6)	61 (9,0)	64 (6,4)
Давність ФП, років		3,9 (4,6)	6,0 (6,4)	6,2 (5,9)
Стать	Чоловіки	23 (66)	20 (57)	25 (63)
	Жінки	12 (34)	15 (43)	15 (37)
Ступінь АГ	М'який	9 (26)	8 (23)	6 (15)
	Помірний	10 (29)	16 (46)	17 (43)
	Тяжкий	4 (11)	7 (20)	10 (25)*
ХІХС	Стенокардія напруження,	10 (29)	8 (13)	10 (25)
	ФК	7 (20)	10 (29)*	6 (15)
	Безболісна форма	8 (23)	9 (26)	14 (35)*
ХСН, стадія	I	20 (57)*	13 (37)	14 (35)
	IIA	15 (43)	22 (63)	26 (65)*
ХСН, ФК	II	20 (57)*	13 (37)	14 (35)
	III	15 (43)	22 (63)	26 (65)*
ХСН, серед. значення		2,5 (0,5)	2,7 (0,5)	2,7 (0,3)

Примітка. * — P<0,05 — порівняння між групами до терапії.

Обчислені та критичні значення критерію Фішера (F) для сукупності клініко-гемодинамічних параметрів і показників ВСР у групах пацієнтів із постійною ФП

Клінічні ознаки, параметри ВСР	Групи					
	A		A+M		A+K	
	Значення критерію F					
	Обчислений	Критичний	Обчислений	Критичний	Обчислений	Критичний
Вік	1,11	2,01	1,22	1,94	1,53	1,93
Давність ФП, років	1,02	2,01	2,12*	1,94	2,20*	1,87
АГ, ступінь	1,27	2,01	1,01	1,94	1,17	1,87
ІХС, ФК	1,05	1,88	1,13	1,89	1,22	1,87
ІХС, безболісна форма	1,67	2,01	1,29	1,89	1,17	1,87
ХСН, ФК	1,13	1,88	3,06*	1,89	0	1,87
САТ, мм рт. ст.	1,52	2,01	1,24	1,94	1,34	1,87
ДАТ, мм рт. ст.	2,53*	2,01	1,07	1,89	1,07	1,93
ЗІЯЖ, бали	1,17	2,01	1,11	1,89	2,00*	1,87
ЛП, мм	2,13*	1,88	2,55*	1,89	1,55*	1,93
ФВ ЛШ, %	1,09	1,88	1,17	1,89	1,14	1,93
ЧСС, уд/хв	5,18*	1,88	14,04*	1,94	3,41*	1,93
ТР, мс ²	2,23*	1,88	1,23	1,94	2,47*	1,87

Примітка. * Вказує на статистичну значущість при дискримінації кожної з клінічних і функціональних ознак у порівнюваних групах.

Коефіцієнти рівнянь розмежувальних функцій, обчислені за допомогою дискримінантного аналізу, наведено в табл. 3.

Найвищі значення F показала ЧСС з високим ступенем вірогідності в групі А+М і більш низьким — у А+К; найнижчі значення F мали ЛП, давність ФП і ЗІЯЖ.

Коефіцієнти для ЧСС відмінні від нуля в усіх трьох рівняннях, для решти показників — в одному або двох рівняннях із трьох. Інші значення коефіцієнтів виявляються лише в одному або двох випадках з трьох. Найбільшими значення коефіцієнтів для ЧСС були в групі А+М, для ФК ХСН — в

А+М, для ЛП — в А, для давності ФП — в А+К, для ЗІЯЖ — в А+К і для ТР спектра ВСР — в групі А.

Рівняння розмежувальних функцій у загальному вигляді для груп А, А+М і А+К:

$$K_j = \sum_j b_{ij} \cdot X_{ij}$$



Коефіцієнти рівнянь розмежувальних функцій для прогнозування ефективності контролю ЧСС у пацієнтів із постійною ФП

Групи пацієнтів	Коефіцієнти рівнянь лінійної регресії розмежувальних функцій						
	b ₁ (ЧСС)	b ₂ (ФК ХСН)	b ₃ (ЛП)	b ₄ (давність ФП)	b ₅ (ЗІЯЖ)	b ₆ (ДАТ)	b ₇ (ТР)
А	-1,3·10 ⁻⁵	—	9,6·10 ⁻³	—	—	1,0·10 ⁻⁵	-2,1·10 ⁻⁶
А+М	-1,1·10 ⁻²	2,8·10 ⁻²	-3,2·10 ⁻³	-1,0·10 ⁻³	—	—	—
А+К	-7,9·10 ⁻³	—	—	-5,4·10 ⁻³	-4,5·10 ⁻⁴	—	7,5·10 ⁻⁷

де K_i — значення дискримінантної функції; b_{ij} — коефіцієнти рівнянь лінійної регресії розмежувальних функцій (див. табл. 3); X_{ij} — обчислені значення критерію Фішера для сукупності клініко-гемодинамічних параметрів і показників ВСР.

Рівняння розмежувальних функцій у розгорнутому вигляді:

а) рівняння для пацієнтів групи А:

$$K_1 = -1,3 \cdot 10^{-5} \cdot \text{ЧСС} + 9,6 \cdot 10^{-3} \cdot \text{ЛП} + 1,0 \cdot 10^{-5} \times \text{ДАТ} - 2,1 \cdot 10^{-6} \cdot \text{ТР};$$

б) рівняння для пацієнтів групи А+М:

$$K_2 = -1,1 \cdot 10^{-2} \cdot \text{ЧСС} + 2,8 \cdot 10^{-2} \times \text{ФК ХСН} - 3,2 \cdot 10^{-3} \cdot \text{ЛП} - 1,0 \cdot 10^{-3} \cdot (\text{давність ФП});$$

в) рівняння для пацієнтів групи А+К:

$$K_3 = -7,9 \cdot 10^{-3} \cdot \text{ЧСС} - 5,4 \cdot 10^{-3} \times (\text{давність ФП}) - 4,5 \cdot 10^{-4} \times \text{ЗІЯЖ} + 7,5 \cdot 10^{-7} \cdot \text{ТР},$$

де ЧСС — частота серцевих скорочень; ФК ХСН — функціональний клас ХСН; ЛП — розмір лівого передсердя; ЗІЯЖ — загальний індекс якості життя; ДАТ — діастолічний АТ; ТР — загальна потужність спектра ВСР.

Коефіцієнти в розмежувальних рівняннях розміщені в порядку їх зменшення.

У проведеній раніше роботі [4; 7] показано значення початкових клінічних ознак і параметрів ВСР в ефективному контролі ЧСС. Такими критеріями були: тривалість перебігу ФП, рівень ФК ХСН, просторово-часові та спектральні показники ВСР. Також було відзначено, що контроль ЧСС протягом першого тижня терапії відбувається при пере-

важно аритмологічному анамнезі ФП, I та II ФК ХСН, з більш високими початковими значеннями просторово-часових і спектральних характеристик ВСР, а протягом другого тижня — при переважанні III ФК серцевої недостатності, більш низьких просторово-часових і спектральних показників ВСР. Проте в цій роботі прогностичні дані не пов'язані з тривалістю терапії та її впливом на ЯЖ пацієнтів.

Наші результати доповнюють дані, викладені в роботах [4; 7]. Показано значення ЧСС, ЛП, ЗІЯЖ, ДАТ для прогнозування ефективного контролю ЧСС при постійній ФП. Одержані показники дозволили побудувати дискримінантні функції для випадків, в яких застосовували аміодарон, аміодарон з метопрололом або карведилолом.

Висновки

1. Побудова розмежувальних функцій дозволяє планувати й прогнозувати ефективний контроль ЧСС при постійній ФП.

2. Прогностичні критерії ефективного контролю ЧСС при постійній ФП аміодароном та його комбінаціями з метопрололом і карведилолом за сукупністю її початкових клінічних ознак і показників ВСР визначаються за допомогою побудови рівнянь розмежувальних функцій.

3. Прогностично значущими параметрами для ефективності терапії постійної ФП, що увійшли до рівнянь розмежувальних функцій, виявилися в групі пацієнтів, що одержували монотерапію аміодароном,

ЧСС, розмір ЛП, рівень ДАТ і ТР спектра ВСР; у групі комбінації аміодарону з метопрололом — ЧСС, ФК ХСН, розмір ЛП і давність ФП, а в групі комбінування аміодарону з карведилолом — ЧСС, давність ФП, ЗІЯЖ і ТР спектра ВСР.

4. Найвагомим параметром, що впливає на результати терапії постійної ФП, є ЧСС, і найменш впливовими — ДАТ, ЗІЯЖ.

Одержані результати показують доцільність подальшого використання технології ВСР для поліпшення якості прогнозування й оптимізації терапії пацієнтів із постійною ФП за допомогою комбінації аміодарону з іншими БАБ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Принципи ведення хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь: Рекомендації Робочої групи з порушень серцевого ритму Українського наукового товариства кардіологів. — К., 2002. — 42 с.
2. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation / V. Fuster, L. E. Ryde'n, R. W. Asinger et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2001. — Vol. 38. — P. 12312-12366.
3. Дзяк Г. В., Ханюков А. А., Дзяк В. Г. Современные представления об этиологии, патогенезе, классификации и принципах лечения фибрилляции предсердий // Medicus Amicus. — 2004. — № 2. — С. 2-4.
4. Прогностическая значимость показателей вариабельности сердечного ритма при персистирующей фибрилляции предсердий / Л. А. Мартимьянова, Н. В. Лысенко, О. Ю. Бычкова, Н. В. Макиенко // Буковин. мед. вісник. — 2004. — Т. 8, № 3-4. — С. 58-61.
5. Folkerling J. R., Crijns H. J. G. M., Van Veldhuisen D. J. Prognosis of Atrial Fibrillation in Congestive Heart Failure // Circulation. — 2004. — Vol. 109 (2). — P. 11-12.



6. Патент № 66993 А Україна, МПК 7 А61В5/04, А61В5/0402. Спосіб прогнозування терміну відновлення синусового ритму при медикаментозній терапії персистоючої фібриляції передсердь / М. І. Яблучанський, Л. О. Мартим'янова, Н. В. Макієнко, О. М. Лукін. — № 2003043023; Заявл. 07.04.2003; Опубл. 15.06.2004. — Бюл. № 6.

7. Патент № 66994 А Україна, МПК 7 А61В5/04, А61В5/0402. Спосіб прогнозування терміну досягнен-

ня ефективного контролю частоти скорочення шлуночків при медикаментозній терапії постійної фібриляції передсердь / М. І. Яблучанський, Л. О. Мартим'янова, Н. В. Макієнко, О. М. Лукін. — № 2003043030; Заявл. 07.04.2003; Опубл. 15.06.2004. — Бюл. № 6.

8. Патент № 31029 А Україна, МПК 6 А61В5/04, А61В5/0402. Спосіб підбору ефективного антиаритмічного препарату у хворих з пароксизмальною фібриляцією перед-

сердь / Г. М. Солов'ян, Є. М. Бесага. — № 98073466; Заявл. 02.07.1998; Опубл. 15.12.2000. — Бюл. № 7.

9. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.

10. Сенетлиев Д. А. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. — М.: Медицина, 1968. — 419 с.

УДК 616.36-002.2-08:612.017

К. М. Усиченко

ВПЛИВ ІНТЕРФЕРОНОГЕНУ «АМІКСИН» НА РЕЦЕПТОРНУ ЧУТЛИВІСТЬ Т-ЛІМФОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Одеський державний медичний університет

Вступ

Порушення балансу продукції цитокінів Т-лімфоцитами-хелперами (Т-1 та Т-2) відіграє важливу роль в імунопатогенезі хронізації та прогресуванні HCV-інфекції [1; 2]. Центральними цитокінами клітинного імунітету є ІЛ-12 та γ-інтерферон, які продукуються Т-1 [3].

Ефекторні системи цитотоксичності (НК-клітини) опосередковують низку нетоксичних регуляторних взаємодій з іншими клітинами та є одним із джерел інтерферону [4].

Патогенетичним обґрунтуванням для використання інтерферонотерапії у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) є функціональна недостатність системи інтерферону, низька здатність вірусу гепатиту С індукувати інтерферогенез [5; 6].

Альтернативою лікування хворих на вірусні гепатити є індукція ендogenous інтерферону [7; 8]. Інтерферогени мають імунomodulatory ефект,

сприяють тривалій циркуляції інтерферону на терапевтичному рівні, однак не спричинюють гіперінтерферонемії та посилення аутоімунної відповіді організму.

Вивчення процесів міжклітинної взаємодії та можливості їх корекції у хворих на ХГС дозволить розробити найбільш оптимальні схеми лікування з використанням інтерферогенів.

Метою дослідження є вивчення взаємозв'язку рецепторної чутливості Т-лімфоцитів та цитотоксичної активності НК-клітин у хворих на ХГС, які отримували комплексну терапію з використанням інтерферогену «Аміксин».

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходилися 130 хворих зі слабкою та помірною активністю ХГС віком від 18 до 62 років. Крім цього, було обстежено 30 здорових людей, які склали контрольну групу.

Хворі отримували вітчизняний індуктор ендogenous ін-

терферону «Аміксин». Препарат призначали по 0,125 г підряд 2 дні на тиждень протягом 4–5 тиж на курс на фоні базисної терапії. Повторні курси лікування проводилися з інтервалом в 1 міс.

Обстежені хворі були поділені на 3 групи: 1-ша — хворі на ХГС, які отримали на фоні базисної терапії 3 курси аміксину; 2-га — хворі на ХГС, які отримали 6 курсів аміксину; 3-тя — хворі на ХГС, які отримали 9 курсів аміксину.

Для підтвердження діагнозу й оцінки ефективності лікування використовувалися біохімічні, серологічні (аHCV загальні, аHCV IgM та IgG), визначення RNA HCV та його сероваріанта).

Для оцінки рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів був використаний тест навантаження. При змінах активності рецепторного апарату лімфоцитів, які навантажені препаратом, відбувається зміна їх здатності зв'язувати неспецифічний Т-антиген еритроцитів барана. Ступінь

