

## REFERENCES

- Juvenile arthritis: Clinical Recommendations of the Russian Federation (Russia) 2013-2017. The Union of Pediatricians of Russia, MZRF. M., 2017.:92. (In Russ.)
- A subgroup of patients with juvenile idiopathic arthritis who respond well to methotrexate is identified by the serum biomarker of the protein MRP8/14/ N. Moncrieff [et al.]// *Rheumatology (Oxford)*. 2013; (52):1467-1476.
- Kanevskaya, M.Z. Methotrexate in the treatment of rheumatic diseases/ M.Z. Kanevskaya, S.V. Gurskaya // *Modern rheumatology*. 2013; (4): 47-53.(In Russ.)
- Nasonov, E. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: Russian and international recommendations / E.L. Nasonov // *Scientific and practical rheumatology*.2016;54(5):557-571.
- Smolen, J. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis with synthetic and biological modifying anti-rheumatic drugs disease: update 2016/ J. Smolen [et al.]// *Ann Rheum Dis*.2017; 76 (6): 960-77.doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715/
- Hinks, A. Association of the 5-aminimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase gene with a reaction to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis/A. Hinks [et al.]// *Annals of rheumatic diseases*.2011.70(8):1395-1400.
- de Rotte, MC. Polymorphisms of the ABCB1 and ABCC3 genes are associated with the reaction of the first year to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis /MC. de Rotte// *Rheumatol*. 2012;(39): 2032-2040.
- Qiu, K. Polymorphisms and pharmacogenomics of toxicity of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis /Q Qiu [et al.]// *Medicine*. 2017;96(11):e6337doi: 10.1097/MD.0000000000006337 doi: 10.1097/MD.0000000000006337
- Bohanets Grabar, P. Genetic variability of the SLC19A1 gene and toxicity of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis /Bohanets Grabar, P. [et al.]// *Pharmacogenomics*. 2012;(13):1583-1594.
- Owen, S. A. Genetic polymorphisms in key genes of the way of methotrexate associated with response to treatment in patients with rheumatoid arthritis / S. A. Owen// *Pharmacogenomics J*. 2013; 13(3): 227-234.
- Plaza-Plaza, J. C. Pharmacogenetic polymorphisms that contribute to toxicity induced by methotrexate, the population of the South of Spain with rheumatoid arthritis / J. C. Plaza-Plaza [et al.]// *omics is*. 2012;16(11):589-595.
- Dewald I.V. Allelic polymorphisms of the thymidylate synthase gene and their haplotypes as predictors of the response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis / Dewald I.V. [et al.]// *Scientific and practical rheumatology*. 2019; 57 (2): 149-153
- Fung, K.L. Synonymous polymorphism in the general haplotype MDR1 (ABCB1) forms the function of a protein / K.L. Fung, M.M. Gottesman//*Biochim. Biophys. Acta.* – 2009; 1794(5): 860-871.
- Milich, V. Association of dihydrofolate reductase (DHFR)-317AA genotype with poor response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis / V.Milich// *Klin. exp. Rheumatol*. 2012; 30(2): 178-183.
- Nazarova L.Sh. Relationship of polymorphic variants of immune response mediator genes with methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis/ L.Sh.Nazarova [et al.]// *Turk J Med Sci*. 2020;(50):1038-1047.
- Lima, A. Genetic polymorphisms in low-dose methotrexate transporters: current relevance as methotrexate therapeutic outcome biomarkers // A. Lima [et al.] // *Pharmacogenomics*. 2014;15 (12):14.116.

УДК 616.125.3

© Коллектив авторов, 2021

А.В. Бочаров<sup>1,3</sup>, Е.Д. Карташова<sup>2</sup>, Л.В. Попов<sup>2</sup>, А.К. Митциев<sup>3,4</sup>, М.Д. Лагкуев<sup>3</sup>  
**НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФАРКТА ПРЕДСЕРДИЙ**

<sup>1</sup>ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница им. Е.И. Королева», г. Кострома

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup>РГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава РСО-Алания, г. Владикавказ

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»

Минздрава России, г. Владикавказ

Инфаркт миокарда предсердий в настоящее время является одной из незаслуженно обделенных вниманием проблем кардиологии. Нами проведен поиск в базах данных PubMed, WebofScience, eLibrary, GoggleScholar статей, опубликованных с 1 января 1960 года по темам: инфаркт предсердий, острое ишемическое повреждение предсердий, ишемия предсердий. Практически отсутствует современная литература по названной проблеме. Характерными особенностями острого ишемического повреждения предсердий являются трансмуральное поражение миокарда вследствие малой толщины стенки предсердий, частого возникновения наджелудочковых нарушений ритма. В настоящее время нет надежных диагностических критериев инфаркта предсердий. В некоторых случаях электрокардиографические признаки инфаркта предсердий опережают появление признаков ишемии миокарда желудочков и могут быть единственным прижизненным проявлением острого инфаркта миокарда желудочков. Выделяют большие и малые электрокардиографические критерии диагностики данного заболевания. Помимо электрокардиографических признаков имеются ультразвуковые критерии ишемического повреждения миокарда предсердий при чреспищеводной эхокардиографии. Однако отсутствуют данные о патологических изменениях в коронарном русле при данной патологии. Необходимо дальнейшее комплексное изучение данной проблемы для разработки соответствующих рекомендаций по диагностике и лечению.

**Ключевые слова:** инфаркт предсердий, острое ишемическое повреждение предсердий, диагностика, клиника инфаркта миокарда предсердий.

A.V. Bocharov, E.D. Kartashova, L.V. Popov, A.K. Mittsiev, M.D. Lagkuev  
**NON-INVASIVE DIAGNOSIS OF ATRIAL INFARCTION**

Atrial myocardial infarction is currently one of the undeservedly neglected problems of cardiology. A search was conducted in the databases PubMed, Web of Science, eLibrary, Google Scholar of articles published since January 01, 1960, using the keywords: atrial infarction, acute ischemic atrial injury, atrial ischemia. Additional articles were obtained by viewing the literature lists previously included in the publication. There is practically no modern literature on this problem. Characteristic features of acute ischemic atrial damage are transmural myocardial damage due to the small thickness of the atrial wall, frequent occurrence of supraventricular

lar rhythm disturbances. Currently, there are no reliable diagnostic criteria for atrial infarction. In some cases, electrocardiographic signs of atrial infarction outstrip the appearance of signs of ventricular myocardial ischemia and may be the only in vivo manifestation of acute ventricular myocardial infarction. Currently, there are no reliable diagnostic criteria for atrial infarction, but there are large and small electrocardiographic criteria for the diagnosis of this disease. In addition to electrocardiographic signs, there are ultrasound criteria for ischemic damage to the atrial myocardium in transesophageal echocardiography. Further study of the problem is needed to develop appropriate recommendations for its diagnosis and treatment.

**Key words:** atrial infarction, acute ischemic atrial injury, diagnosis, clinic.

Инфаркт миокарда предсердий в настоящее время является одной из незаслуженно обделенных вниманием проблем кардиологии. Основными причинами этого являются низкая осведомленность о данной патологии среди кардиологов и врачей первичного звена, многообразие и неспецифичность клинических проявлений, отсутствие крупных исследований, посвященных данной проблеме.

Целью настоящего обзора является ознакомление читателя с немногочисленными литературными источниками, посвященными проблеме неинвазивной диагностики острого ишемического повреждения предсердий, что будет способствовать дальнейшему комплексному изучению этой проблемы.

Методологические подходы. Проведен литературный поиск в базах данных PubMed, WebofScience, eLibrary, GoggleScholar статей, опубликованных с 1 января 1960 года, с использованием ключевых слов: инфаркт предсердий, острое ишемическое повреждение предсердий, ишемия предсердий. Предпочтение отдавалось мета-анализам и систематическим обзорам. Нами анализировались статьи, опубликованные на русском и английском языках, рассматривались только те публикации, имеющие полный текстовый формат. Следует отметить, что практически отсутствует современная литература по названной проблеме.

Несмотря на то, что первое упоминание об инфаркте предсердий в литературе относится еще к 1925 году [1], мы даже сегодня не знаем об истинной распространенности данного заболевания в популяции. Частота инфаркта предсердий по данным аутопсии у больных с острым инфарктом миокарда левого желудочка варьирует от 0,17 до 42% [2].

Основными причинами возникновения инфаркта предсердий являются атеросклероз коронарных артерий, хроническая обструктивная болезнь легких с формированием легочного сердца, мышечная дистрофия, первичная легочная гипертензия и атаксия Фридрейха [3].

Характерными особенностями острого ишемического повреждения предсердий являются трансмуральное поражение миокарда вследствие малой толщины стенки предсердий, частое возникновение наджелудочковых нарушений ритма, обусловленное кровоснаб-

жением предсердий от тех же артериальных ветвей венечных артерий, которые обеспечивают кровоснабжение синусового узла. [3]. Предсердные ветви, как правило, отходят от правой коронарной артерии и/или огибающей артерии [4-5].

Несмотря на то, что чаще всего инфаркт предсердий выявляется у больных с инфарктом миокарда желудочков, имеются данные об изолированном инфаркте предсердий [6].

В настоящее время нет надежных диагностических симптомов инфаркта предсердий, однако выделяют большие и малые электрокардиографические критерии диагностики данного заболевания [7]:

#### **Большие диагностические критерии:**

1. Элевация сегмента PQ > 0,5 мм в I стандартном отведении с реципрокной депрессией сегмента PQ во II, III стандартных отведениях;

2. Элевация сегмента PQ > 0,5 мм в отведениях V5, V6 с реципрокной депрессией сегмента PQ в отведениях V1, V2.

3. Депрессия сегмента PQ > 1,5 мм в отведениях V1 – V6.

4. Депрессия сегмента PQ > 1,2 мм в I, II, III стандартных отведениях и любая суправентрикулярная аритмия.

5. Депрессия сегмента PQ > 1,2 мм в отведениях II, III и avF.

6. Элевация сегмента PQ > 0,5 мм в отведениях avR и V1.

7. Удлинение сегмента PQ более 200 мс.

#### **Малые диагностические критерии:**

1. Появление патологических зубцов P любой формы.

2. Увеличение длительности зубца P более 95,5 мс [8].

Имеются работы, доказывающие, что появление патологического зубца P на электрокардиограмме связано с возникновением фибрилляции предсердий и более высокой смертностью больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в ближайший период (до 90 дней) с момента возникновения острого коронарного синдрома [9].

Считается, что для того, чтобы с большой долей вероятности заподозрить инфаркт предсердий, достаточно одного большого диагностического критерия или двух малых диагностических критериев [7,8].

Острое ишемическое повреждение предсердий может быть причиной появления практически любых видов нарушений ритма: синусовая брадикардия, синусовая аритмия, предсердная тахикардия, предсердная экстрасистолия, АВ-узловой ритм, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, миграция водителя ритма, АВ-блокада. При остром ишемическом повреждении миокарда предсердий предсердные нарушения ритма встречаются гораздо чаще, чем при инфаркте желудочков [10].

Liu C.K. et al [7] отмечают, что в некоторых случаях электрокардиографические признаки инфаркта предсердий опережают появление признаков ишемии миокарда желудочков и могут быть единственным прижизненным проявлением острого инфаркта миокарда желудочков.

Помимо электрокардиографических признаков имеются ультразвуковые критерии ишемического повреждения миокарда предсердий при чреспищеводной эхокардиографии [11]:

1. Акинезия свободных стенок правого предсердия по сравнению с сокращениями левого предсердия.
2. Дилатация со спонтанным эффектом эхо-контрастирования в правом предсердии.
3. Наличие пристеночных тромбов в зоне акинеза.
4. Отсутствие доплеровской А волны на трикуспидальном клапане при ее наличии на митральном клапане.

Инфаркт предсердий является достаточно грозным заболеванием прежде всего из-за следующих осложнений, которые достаточно часто усугубляют его течение:

1. Нарушения ритма сердца [10].
2. Формирование тромбов в полости предсердий с высоким риском возникновения тромбоэмболических осложнений [12].
3. Разрыв стенки предсердий [13].

4. Прогрессирование сердечной недостаточности вследствие снижения сердечного выброса [14].

5. Дилатация полости предсердий [15].

Vargas-Barron J. с соавт. (2002) описали увеличение риска смерти у больных с инфарктом предсердий и инфарктом левого желудочка по сравнению с пациентами с изолированным инфарктом левого желудочка [16].

Ни одно из вышеприведенных осложнений нельзя считать специфичным для инфаркта предсердий. В частности, все осложнения могут приводить к изменениям на электрокардиограмме и повышению уровня тропонинов, однако подобные симптомы могут быть и при других нозологиях. Депрессия сегмента PR может быть признаком острого перикардита [17,18], а повышение уровня тропонинов может иметь множественные причины как сердечные, так и экстракардиальные. На данном этапе даже с появлением высокочувствительных тест-систем, определяющих даже следовые концентрации тропонинов в плазме крови, зачастую невозможно установить точную локализацию некроза кардиомиоцитов, если объем поражения мал, т.е. дифференцировать инфаркт миокарда желудочков и предсердий. Достаточно сложно определить точную причинно-следственную связь между повышением уровня тропонинов и развитием острых нарушений сердечного ритма. Что касается ультразвуковых признаков изменения объемов и/или сократимости предсердий, то они встречаются при многочисленной сердечно-сосудистой патологии.

Подводя итог вышесказанному, можно констатировать, что на сегодняшний день отсутствуют четкие, однозначно трактуемые в клинической практике критерии диагностики некроза предсердий.

Необходимо дальнейшее изучение данной проблемы для разработки соответствующих рекомендаций по ее верификации.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Бочаров Александр Владимирович** – д.м.н., заведующий отделением РХМДЛ КОКБ имени Королева Е.И. Адрес: 156013, Россия, Костромская область, г. Кострома ул. проспект Мира, 114. E-mail: bocharovav@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6027-2898.

**Карташова Евгения Дмитриевна** – к.м.н., заведующий отделением кардиореанимации НМХЦ имени Н.И. Пирогова. Адрес: 105203, г. Москва ул. Нижняя Первомайская, 70.

**Попов Леонид Валентинович** – д.м.н., заведующий отделением кардиохирургии НМХЦ им. Н.И. Пирогова. Адрес: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70. ORCID: 0000-0002-0530-3268.

**Митциев Астан Кременович** – д.м.н., главный врач РКБ МЗ РСО-Алания. Адрес: 362001, Россия, г. Владикавказ, ул. Барбашова, 39. ORCID: 0000-0002-5814-0060.

**Лагкуев Магомет Джабраилович** – заместитель главного врача РКБ МЗ РСО-Алания. Адрес: 362001, Россия, г. Владикавказ, ул. Барбашова, 39. ORCID: 0000-0002-5773-6196.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Cler, A. Infarctusauriculaire: tachyarhythmiaterminale / A. Cler, R. Levy // Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris. – 1925. – Vol. 41. – P. 1603-1607.

2. Atrial infarction: Diagnosis and management / E.J. Lazar [et al.] // *Am. Heart J.* – 1988. – Vol. 116. – P. 1058 – 1063. DOI: 10.1016/0002-8703(88)90160-3
3. Atrial infarction: a literature review / L. Duque-Gonzalez [et al.] // *Cardiovasc. Metab. Sci.* – 2020. – Vol. 31, № 1. – P. 17-24.
4. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 2nd ed. / Ed. E. Braunwald.; Gensini G.G. [et al.] // W.B. Saunders Co. – 1984. – P. 32-54.
5. Cardiac anatomy. An integrated text and colour atlas / R.H. Anderson, A.E. Becker // London: Churchill Livingstone. - 1980. – Part 10.
6. Pathology of isolated atrial infarction: case report and review of the literature / K.S. Cunningham, K.L. Chan, J.P. Veinot // *Cardiovascular Pathology.* – 2008. – Vol. 17, № 3. – P. 183-185.
7. Atrial infarction of the Heart / C.K. Liu, G. Greenspan, R.T. Piccirillo // *Circulation.* – 1961. – Vol. 23, № 3. – P. 331 – 338. DOI: 10.1161/01.cir.23.3.331
8. Electrocardiographic diagnosis of atrial infarction in patients with acute inferior ST-segment elevation myocardial infarction / S.S. Yildiz [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2018. – Vol. 41, № 7. – P. 972 – 977. DOI: 10.1002/clc.22987
9. Do baseline atrial electrocardiographic and infarction patterns predict new-onset atrial fibrillation after ST-elevation myocardial infarction? Insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction Trial / S. Diepen [et al.] // *Electrocardiol.* – 2010. – Vol. 43, № 4. – P. 351 – 358. DOI: 10.1016/j.electrocard.2010.04.001
10. Early atrial arrhythmias in acute myocardial role of the sinus node artery / M. Kyriakidis [et al.] // *Clinical Investigations.* – 1992. – Vol. 101, № 4. – P. 944 – 947. DOI: 10.1378/chest.101.4.944
11. Transesophageal Echocardiography and Right Atrial Infarction / J. Vargas-Barron [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography.* – 1993. – Vol. 6, № 5. – P. 543 – 547. DOI: 10.1016/S0894-7317-(14)80475-6
12. Pathology of isolated atrial infarction: case report and review of the literature / K.S. Cunningham [et al.] // *Cardiovasc. Pathol.* – 2007. – Vol. 17, № 3. – P. 183 – 185. DOI: 10.1016/j.carpath.2007.05.002
13. Left atrial infarction: a case report and review of the literature / K.L. Rose, K.A. Collins // *Am. J. Forensic. Med. Pathol.* – 2010. – Vol. 31, № 1. – P. 1 – 3
14. Atrial infarction is a unique and often unrecognized clinical entity / R.G.G. Mendes, P.R.B. Evora // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* – 1999. – Vol. 72, № 3. – P. 333 – 342. DOI: 10.1590/S0066-782X19990000300007
15. Atrial Infarction and Ischemic Mitral Regurgitation Contribute to Post-MI Remodeling of the Left Atrium / J. Agüero [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 70, № 23. – P. 2878 – 2889
16. Vargas-Barron J., Lopez-Meneses M., Roldan F. et al. The impact of right atrial ischemia on inferior myocardial infarction with extension to right ventricle: transesophageal echocardiographic examination / J. Vargas-Barron [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2002. – Vol. 25. – P. 181 – 186.
17. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) / Y. Adler [et al.] // *The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Heart Journal.* – 2015. – Vol. 36, № 42. – P. 2921–2964.
18. Imazio M., Demichelis B., Cecchi E. et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis / M. Imazio [et al.] // *J Am CollCardiol.* – 2003. – Vol.42, № 12. – P. 2144-2148.

## REFERENCES

1. Cler A., Levy R. Infarctusauriculaire: tachyarrhythmiaterminale. *Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris.* 1925; 41: 1603 – 1607
2. Lazar E.J., Goldberger J., Peled H., et al. Atrial infarction: Diagnosis and management. *Am. Heart J.* 1988; 116:1058– 1063. DOI: 10.1016/0002-8703(88)90160-3
3. Duque-Gonzalez L., Orrego-Garay M.J., Lopera-Mejia L. et al. Atrial infarction: a literature review. *Cardiovasc. Metab. Sci.* 2020; 31(1): 17 – 24
4. Gensini G.G. Coronary arteriography / Gensini G.G. // *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine / Ed. E. Braunwald.* – 2nd ed. – W.B. Saunders Co., 1984
5. Anderson R.H. Cardiac anatomy. An integrated text and colour atlas / R.H. Anderson, A.E. Becker. – London: Churchill Livingstone, 1980. – Part 10.
6. Cunningham K.S., Chan K.L., Veinot J.P. Pathology of isolated atrial infarction: case report and review of the literature. *Cardiovascular Pathology.* 2008; 17 (3): 183 – 185
7. Liu C.K., Greenspan G., Piccirillo R.T. Atrial infarction of the Heart. *Circulation.* 1961; 23(3): 331 – 338. DOI: 10.1161/01.cir.23.3.331
8. Yildiz S.S., Keskin K., Avsar M. et al. Electrocardiographic diagnosis of atrial infarction in patients with acute inferior ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin. Cardiol.* 2018; 41(7): 972 – 977. DOI: 10.1002/clc.22987
9. Diepen S., Siha H., Fu Y. et al. Do baseline atrial electrocardiographic and infarction patterns predict new-onset atrial fibrillation after ST-elevation myocardial infarction? Insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction Trial. *Electrocardiol.* 2010; 43(4): 351 – 8. DOI: 10.1016/j.electrocard.2010.04.001
10. Kyriakidis M., Barbetseas J., Antonopoulos A. et al. Early atrial arrhythmias in acute myocardial role of the sinus node artery. *Clinical Investigations.* 1992; 101(4): 944 – 947. DOI: 10.1378/chest.101.4.944
11. Vargas-Barron J., Romero-Cardenas A., Keirns C. et al. Transesophageal Echocardiography and Right Atrial Infarction. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 1993; 6(5): 543 – 547. DOI: 10.1016/S0894-7317-(14)80475-6
12. Cunningham K.S., Chan K.L., Veinot J.P. Pathology of isolated atrial infarction: case report and review of the literature. *Cardiovasc. Pathol.* 2007; 17(3): 183 – 185. DOI: 10.1016/j.carpath.2007.05.002
13. Rose K.L., Collins K.A. Left atrial infarction: a case report and review of the literature. *Am. J. Forensic. Med. Pathol.* 2010; 31(1): 1 – 3
14. Mendes R.G.G., Evora P.R.B. Atrial infarction is a unique and often unrecognized clinical entity. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 1999; 72(3): 333 – 342. DOI: 10.1590/S0066-782X19990000300007
15. Agüero J., Galan-Arriola C., Fernandez-Jimenez R. et al. Atrial Infarction and Ischemic Mitral Regurgitation Contribute to Post-MI Remodeling of the Left Atrium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70(23): 2878 – 2889
16. Vargas-Barron J., Lopez-Meneses M., Roldan F. et al. The impact of right atrial ischemia on inferior myocardial infarction with extension to right ventricle: transesophageal echocardiographic examination. *Clin. Cardiol.* 2002; 25: 181 – 186.
17. Yehuda Adler, Philippe Charron, Massimo Imazio et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *European Heart Journal*, Volume 36, Issue 42, 7 November 2015, Pages 2921–2964.
18. Imazio M., Demichelis B., Cecchi E. et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis. *J Am CollCardiol.* 2003 Dec 17;42(12):2144 – 2148.