

Как видно из таблицы 4, в подгруппе пациентов с первым рецидивом 5-летнего БРВ составила 70 % в группе ЭПО+Г-КСФ против 33 % в группе Г-КСФ и 65 % в группе без ГРФ. Пятилетняя БРВ в подгруппе пациентов с ПХР составила 55 % в группе ЭПО+Г-КСФ против 62 % в группе Г-КСФ и 53 % в группе без ГРФ. Пятилетняя БРВ в подгруппе пациентов с множественными рецидивами составила 75 % в группе ЭПО+Г-КСФ против 25 % в группе Г-КСФ и 53 % в группе без ГРФ.

Заключение

При проведении сочетанной терапии ГРФ у пациентов после аллогенной ТГСК выявлена тенденция к увеличению степени приживления донорского костного мозга в виде относительного содержания донорских эритроцитов в организме реципиента по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию Г-КСФ.

Получено статистически значимое уменьшение средней длительности пребывания в стационаре в посттрансплантационном периоде пациентов с лимфомой Ходжкина, пролеченных ЭПО+Г-КСФ ($15,5 \pm 7,5$), по сравнению с пациентами, не получавшими ГРФ ($20,2 \pm 7,7$; $p = 0,009$).

Полученные результаты демонстрируют, что сочетанное применение ЭПО+Г-КСФ у пациентов с лимфомой Ходжкина после ВХТ с ТГСК, имеющих ранний рецидив заболевания, а также множественные рецидивы болезни привело к улучшению показателей 5-летней безрецидивной выживаемости по сравнению с пациентами из групп, пролеченных монотерапией Г-КСФ и не получавших в раннем посттрансплантационном периоде ГРФ.

Вышеприведенные данные позволяют рекомендовать терапию ЭПО+Г-КСФ с +1 дня

после аутологичной и аллогенной ТГСК у пациентов с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Intensification of the stem cell transplant induction regimen results in increased treatment-related mortality without improved outcome in multiple myeloma / R. Abraham [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* — 1999. — Vol. 94. — P. 1291–1297.
2. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation / S. Bearman [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* — 1988. — Vol. 6. — P. 1562–1568.
3. High dose melphalan (200 mg/m²) supported by autologous stem cell transplantation is safe and effective in elderly (> 65 years) myeloma patients: comparison with younger patients treated on the same protocol / E. Jantunen [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* — 2006. — Vol. 107. — P. 917–922.
4. A randomized, active-control, pilot trial of front-loaded dosing regimens of darbepoetin-alfa for the treatment of patients with anemia during chemotherapy for malignant disease / J. A. Glaspy [et al.] // *Cancer.* — 2003. — Vol. 97. — P. 1312–1320.
5. Human neutrophils produce high levels of the interleukin 1 receptor antagonist in response to granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and tumor necrosis factor alpha / M. McColl [et al.] // *J. Exp. Med.* — 1992. — Vol. 176. — P. 593–598.
6. Белогурова, М. Б. Клиническое использование гемопоэтических ростовых факторов / М. Б. Белогурова // *Практическая онкология.* — 2003. — Т. 4, № 3 — С. 183–190.
7. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone / N. Flomenberg [et al.] // *Blood.* — 2005. — Vol. 106. — P. 1867–1874.
8. Pusic, I. The Use of Growth Factors in Hematopoietic Stem Cell Transplantation / I. Pusic, J. F. DiPersio // *Current Pharmaceutical Design.* — 2008. — Vol. 14. — P. 1950–1961.
9. Addition of erythropoietin to granulocyte colony-stimulating factor after priming chemotherapy enhances hematopoietic progenitor mobilization / A. Olivieri [et al.] // *Bone Marrow Transplantation.* — 1995. — Vol. 16. — P. 765–770.
10. EPO in combination with G-CSF improves mobilization effectiveness after chemotherapy with ifosfamide, epirubicin, and etoposide and reduces costs during mobilization and transplantation of autologous hematopoietic progenitor cells / C. Hart [et al.] // *Bone Marrow Transplantation.* — 2009. — Vol. 43(3). — P. 197–206.
11. Kaushansky, K. Lineage-specific hematopoietic growth factors / K. Kaushansky // *N Engl J Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 2034–2045.

Поступила 29.11.2011

УДК 616.136–004.6:611(472.2) МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА БРЮШНОГО СЕГМЕНТА АОРТЫ СРЕДИ МОЛОДОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Е. Е. Линкевич

Гомельский государственный медицинский университет

В соответствии с программой ВОЗ, для эпидемиологических исследований атеросклероза проведено визуально-планиметрическое исследование образцов брюшного сегмента аорты у молодого населения Гомельской области (возрастной интервал 20–49 лет). Атеросклеротический процесс на разных стадиях развития выявлен в 84 (94,4 %) из 89 изучаемых образцов. Осложненные поражения, указывающие на нестабильность патологического процесса, регистрируются уже в возрасте 25–29 лет. Отмечено интенсивное уменьшение с возрастом индекса ФБ/ОП, выражающего отношение площадей фиброзных бляшек и возвышающихся поражений и являющегося интегральным показателем темпа прогрессирования атеросклероза. Представленные результаты свидетельствуют об «омоложении» и быстром прогрессировании атеросклероза в популяции молодого населения Гомельской области, что, в свою очередь, может быть результатом влияния неблагоприятных экзо- и эндогенных факторов на сосудистую стенку.

Ключевые слова: атеросклероз, брюшной сегмент аорты, липидные пятна и полосы, возвышающиеся поражения, осложненные поражения.

MORPHOLOGIC CHARACTERISTICS OF ATHEROSCLEROSIS OF THE AORTA INTESTINAL SEGMENT IN YOUNG POPULATION OF GOMEL REGION

E. E. Linkevich

Gomel State Medical University

According to WHO program, the visual-planimetric study of aorta intestinal segment samples in young population (age interval 20–49) of Gomel region has been carried out for epidemiologic research of atherosclerosis. 84 (94,4 %) of the 89 studied samples detected atherosclerotic process at various stages. Complicated lesions indicating an unstable pathological process were already registered at the age of 25–29. There was an intensive decrease of FP/CL (fibrous plaques and complicated lesions) index with age which expresses an area ratio of fibrous plaques and high lesions and is an integral index of atherosclerosis progressing rate.

The received data are evident of «rejuvenation» and quick progressing of atherosclerosis in the young population of Gomel region which in turn can be a consequence of unfavorable exo- and endogenic effect on the vascular wall.

Key words: atherosclerosis, aorta intestinal segment, lipid spots and striae, high lesions, complicated lesions.

Введение

Несмотря на некоторые успехи в лечении и профилактике, атеросклероз и его осложнения являются одной из основных причин инвалидности и смертности населения, в том числе наиболее ценного экономически трудоспособного [1, 2]. По данным ВОЗ, от сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, в высокоразвитых странах умирает 45,6–70 % населения. Клиническая манифестация атеросклероза наблюдается в среднем или старшем возрасте, тогда как сам патологический процесс начинает развиваться намного раньше [3, 4].

В последние годы в ряде стран проводятся исследования по изучению распространенности и степени выраженности атеросклероза аорты и коронарных артерий. Повторные эпидемиологические патоморфологические исследования атеросклероза как выполненные впервые в 1963–1966 гг., так и повторенные в 1985–1989 гг., имели популяционный характер и были основаны на изучении безвыборочных аутопсийных материалов, охватывающих не менее 75 % умерших в изучаемых городах [5, 6]. В настоящее время возникла необходимость формирования группы наблюдения, которая, несмотря на свою ограниченность, отражала бы истинное развитие и течение атеросклероза. В этом отношении представляет интерес изучение атеросклероза у практически здоровых лиц, умерших от случайных причин [6].

Для изучения иммунопатогенеза атеросклероза Беларусь представляет собой уникальную территорию, поскольку, после катастрофы на ЧАЭС действует группа факторов, способных привести к ускорению развития атеросклероза у населения — малые дозы ионизирующей радиации, загрязнение окружающей среды, особенности питания, хронический оксидантный стресс и другие [3, 7]. Атеросклероз относят к мультифакториальным заболеваниям. Большинство исследователей считают, что пусковым моментом формирования и прогрессирования атеросклероза является дисфункция эндотелия, при этом

особое внимание уделяют роли и месту воспаления в сосудистой стенке [8–12]. Известно, что одним из основных эффектов ионизирующего излучения является воздействие на иммунную систему, которое приводит к изменению противомикробной резистентности и, как следствие, к реактивации латентных инфекций, характерной особенностью которых является оппортунистический характер течения.

Цель

Изучение частоты и степени выраженности атеросклеротического поражения крупных сосудов (брюшного сегмента аорты) среди населения молодого, возраста, проживавшего на территории Гомельской области с уровнем загрязнения ^{137}Cs 1–15 Ки/км² после катастрофы на ЧАЭС.

Материал и методы исследования

Материал для исследования — образцы брюшного сегмента аорты были получены от 89 человек (69 мужчин и 20 женщин), умерших в возрасте 20–49 лет (средний возраст $35,2 \pm 9,8$ года). Образцы забирали в течение 24 часов после констатации смерти и хранили в холодильной камере «Revko» (США) при температурном режиме от –80 до –70 °С. Критерии исключения из исследования: злокачественные новообразования, сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая почечная и печеночная недостаточность, аутоиммунные заболевания. В процессе работы использовали метод ретроспективного анализа протоколов аутопсий (форма № 013/у) и медицинских карт амбулаторного больного (форма № 025/у).

Секционный материал был разделен на 2 группы. Первая группа включала образцы аорты, полученные от 25 человек, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, таких как ИБС (72 %), разрыв атеросклеротической аневризмы аорты (4 %), острое нарушение мозгового кровообращения (24 %). У 18 (72 %) из 25 умерших в анамнезе была стабильная стенокардия напряжения длительностью от 1 года до 15 лет. Вторую группу составил секционный материал, полученный от

64 практически здоровых при жизни людей, погибших от случайных причин, не связанных с заболеваниями атеросклеротического генеза.

Количественная оценка атеросклеротического поражения сосудистой стенки осуществлялась визуально-планиметрическим методом в соответствии с программой ВОЗ для эпидемиологических исследований атеросклероза [1]. Стадию и степень атеросклероза устанавливали под микроскопической бинокулярной системой МБС-10 в соответствии с классификацией Г. Г. Автандилова (1970). Определяли общую площадь атеросклеротического повреждения и площади его структурных составляющих — липидных пятен/полосок и возвышающихся поражений (в процентах от площади поверхности интимы изучаемого образца сосудистой стенки).

Результаты исследований обработаны с применением пакета программного обеспечения «Statistica» 6.0 и «BioStat». Данные представлены в виде средних и относительных величин, стандартной ошибки показателя. Использованы: однофакторный дисперсионный анализ и метод множественного сравнения данных с применением t критерия Student и поправки Бонферрони;

95 % доверительный интервал для разности средних; критерий χ^2 с построением таблиц сопряженности для сравнения долей; точный двусторонний критерий Фишера; метод линейной корреляции с расчетом коэффициента корреляции Пирсона. Использовалась доверительная вероятность, равная 95 % ($p = 0,05$).

Результаты и обсуждение

В результате морфометрического исследования образцов брюшного сегмента аорты атеросклеротический процесс на разных стадиях развития — от липидных пятен и полосок (ЛП) до фиброзных бляшек (ФБ), осложненных поражений (ОП) и кальциноза (К) — был выявлен в 94 % случаев из 89. Только в 5 (7,8 %) образцах аорты не удалось обнаружить признаки наличия патологического процесса. Указанные сосуды были получены при аутопсии троих мужчин и двух женщин (средний возраст $25,0 \pm 5,3$ года), практически здоровых при жизни, умерших насильственной смертью.

Данные о частоте структурных составляющих атеросклеротического поражения 89 изучаемых образцов брюшного сегмента аорты представлены на рисунке 1.

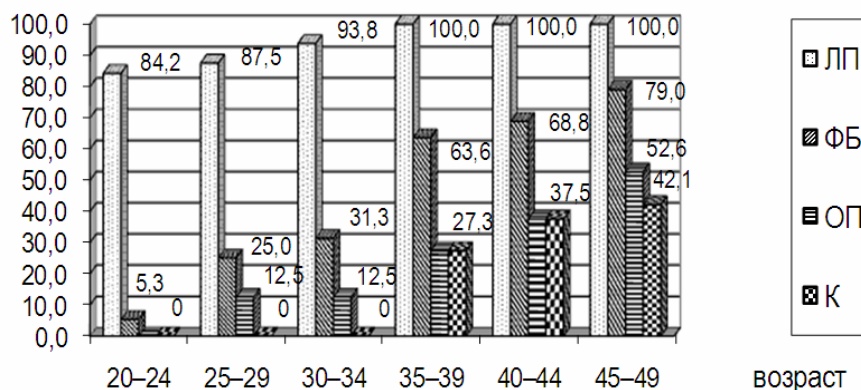


Рисунок 1 — Частота ЛП, ФБ, ОП и К в аорте в зависимости от возраста

Высокая частота липоидоза отмечена уже в возрасте 20–24 лет (84,2 %), к 35–39 годам показатель достиг 100 %. ФБ были обнаружены во всех изучаемых возрастных группах, при этом значимое увеличение (в 12 раз) его частоты по отношению к младшей (20–24 года) возрастной группе зарегистрировано в 35–39 лет (63,6 % против 5,3 %, $p = 0,001$). Осложненные поражения, указывающие на нестабильность атеросклеротического процесса, также регистрировались уже в молодом возрасте, начиная с 28 лет — у мужчины, умершего от острой коронарной недостаточности. В возрастной группе 30–34 года частота ОП составила 12,5 % случаев, 35–39 лет — 27,3 %, 40–44 года — 37,5 %, 45–49 лет — 52,6 %. Кальциноз брюшного сегмента аорты встречался в более позднем возрасте,

начиная с 35-39 лет (27,3 %). К 45–49 годам процент выявления атерокальциноза увеличился в 1,5 раза и составил 42,1 % случаев.

Установлено, что липоидоз аорты одинаково часто ($p > 0,05$) регистрировался как в группе умерших от атеросклероза (100%), так и в группе практически здоровых при жизни и умерших от случайных причин лиц (92,2 %). Более тяжелое течение патологического процесса, оцениваемое наличием возвышающихся поражений (ВП), включающих ФБ, ОП и К, было зарегистрировано в группе 1 по сравнению с группой 2: для ФБ, соответственно, 76 % против 34,4 %, для ОП — 60 % против 10,9 %, для К — 48 % против 7,8 % ($p < 0,001$).

В результате статистической обработки данных с помощью двустороннего варианта точ-

ного критерия Фишера не были установлены значимые различия частоты ЛП, ФБ, ОП и К в зависимости от половой принадлежности умерших для всех изучаемых возрастных групп ($p > 0,05$).

Общая усредненная площадь атеросклеротического повреждения изучаемых образцов артерии закономерно увеличивалась с возрастом

($r = +0,5$, $p < 0,001$). В группе 20–24 года она составила $14,3 \pm 2,8$ % (0,56–37,69 %), 25–29 лет — $22,9 \pm 3,9$ % (9,9–38,1 %), 30–34 года — $30,3 \pm 4,6$ % (8,9–66,1 %), 35–39 лет — $42,4 \pm 9,3$ % (2,4–96,1 %), 40–44 года — $45,6 \pm 6,6$ % (2,1–91,8 %), 45–49 лет — $49,8 \pm 5,9$ % (12,0–95,0 %) поверхности интимы (рисунок 2).

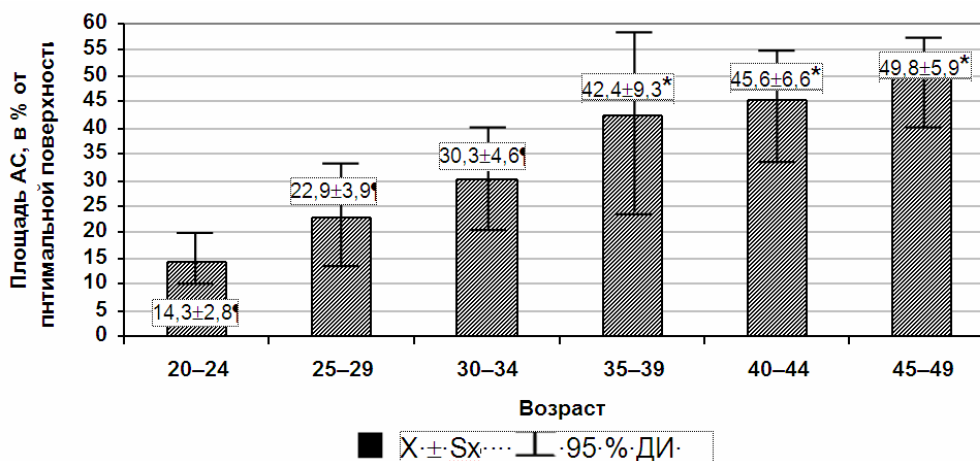


Рисунок 2 — Общая усредненная площадь атеросклероза брюшного сегмента артерии с учетом возраста (в % от поверхности интимы)
Примечание. * Различия достоверны при $p < 0,05$

В результате однофакторного дисперсионного анализа и последующего сравнения данных с применением критерия Стьюдента и поправки Бонферрони установлено, что статистически значимое увеличение общей площади атеросклероза по отношению к младшей изучаемой возрастной группе происходит в группе 35–39 лет ($F = 5,9$, $t = 3,2$, $p < 0,05$), при этом показатель площади соответствует выраженной степени атеросклеротического поражения.

Сравнение протяженности структурных составляющих атеросклеротических поражений показало, что средняя площадь ЛП в возрастной группе 20–24 года составила $14,3 \pm 2,8$ % (0,6–37,7 %) поверхности интимы, 25–29 лет — $21,7 \pm 3,9$ % (9,9–38,1 %), 30–34 года — $26,9 \pm 4,2$ % (8,9–66,1 %). Максимальная площадь ЛП была зарегистрирована у 35–39-летних — $31,4 \pm 7,9$ % (2,4–81,3 %) поверхности интимы. У людей в возрасте 40–44 года показатель уменьшился до $22,1 \pm 3,5$ % (1,0–44,8 %), а у 45–49-летних был минимальным — $19,0 \pm 3,2$ % (2,1–58,9 %). Возрастную динамику площади ЛП можно объяснить трансформацией начальных атеросклеротических изменений сосудистой стенки в более поздние стадии развития патологического процесса в ходе его прогрессирования. Так, площадь ВП закономерно увеличивалась с возрастом ($r = +0,5$, $p = 0,002$): в 20–24 года она составила 1,4 % поверхности интимы, в 25–29 лет — $4,3 \pm 2,8$ % (1,5–7,1 %), в 30–34 года — $10,3 \pm 1,9$ % (4,8–16,0 %), в 35–39 лет — $17,2 \pm$

$6,3$ % (1,2–41,9 %), в 40–44 года — $34,2 \pm 7,9$ % (2,4–90,8 %), в 45–49 лет — $39,1 \pm 7,5$ % (2,7–92,2 %). Значимое увеличение площади ВП установлено у 40–44-летних ($F = 5,8$, $t = 3,2$, $p < 0,05$).

Интегральным показателем тяжести и темпа прогрессирования атеросклероза является индекс, выражающий отношение площадей ФБ/ОП. Установлено закономерное уменьшение индекса ФБ/ОП с возрастом: в 25–29 лет индекс ФБ/ОП составил 71,8; в 30–34 года — 14,5; после 35–39 лет — 1,4. Полученные данные свидетельствуют о тяжелом течении атеросклероза у лиц молодого возраста, начиная уже с 30–39 лет.

Сравнительный анализ частоты и протяженности атеросклероза в зависимости от причины смерти позволил установить высокий уровень атеросклеротического поражения брюшного сегмента артерии, в частности, липоидоза у молодого населения Гомельской области независимо от наличия клинической манифестации патологического процесса. Не было выявлено достоверных различий и между показателями средней площади ЛП в сравниваемых группах ($t = -0,6$, $p > 0,05$, 95 % ДИ: -11,3–5,9). В то же время общая усредненная площадь атеросклероза и площадь ВП были больше ($t = 3,4$, $p < 0,001$, 95 % ДИ: 8,2–30,7) в группе умерших от манифестации атеросклероза по сравнению с группой практически здоровых при жизни и умерших от случайных причин лиц — соответственно, $49,2 \pm 4,7$ % (8,0–86,8 %) и $35,7 \pm 4,7$ % (3,1–

74,7 %) против $29,8 \pm 3,1$ % (0,6–96,1 %) и $18,8 \pm 5,5$ % (1,2–92,2 %) поверхности интимы.

Таким образом, сравниваемые по причине смерти группы отражают динамику атеросклеротического процесса в изучаемой популяции. Выявленные между группами различия отражают принципиальные типы прогрессирования атеросклероза. Быстрый темп развития патологического процесса характерен для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза. Для практически здоровых людей также характерно раннее формирование атеросклероза, но более медленное его развитие. По всей видимости, медленный темп развития атеросклеротического процесса под влиянием различных факторов риска может трансформироваться в быстрый.

Заключение

1. Для населения Гомельской области изучаемой возрастной группы 20–49 лет установлены высокие показатели атеросклероза брюшного сегмента аорты независимо от наличия клинической манифестации патологического процесса. Высокий показатель атеросклероза в группе лиц, умерших от случайных причин, обусловлен наличием патологического процесса в сосудистой стенке на стадии липоидоза, что свидетельствует о более легком его течении у лиц данной группы.

2. Морфологические признаки атеросклероза, в том числе осложненные поражения (3,7 %), регистрируются у людей уже с возраста 25–29 лет.

3. Статистически значимое увеличение общей площади атеросклеротического поражения брюшного сегмента аорты происходит к 35–39-летнему возрасту, при этом показатель средней площади (42,4 %) соответствует выраженной степени поражения.

4. Присутствие в группе умерших от заболеваний атеросклеротического генеза лиц возрастного интервала 20–39 лет (20 %) свидетельствует о неблагоприятном течении патологического процесса уже в молодом возрасте.

Полученные результаты указывают на актуальность изучения атеросклероза у населения молодого возраста, проживающего на территории Гомельской области с уровнем загрязнения ^{137}Cs 1–15 Ки/км², с целью проведения сравнительного анализа с показателями контрольной группы из незагрязненных территорий для изучения влияния эндо- и экзогенных факторов на развитие атеросклеротического процесса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Жданов, В. С. Эволюция и патология атеросклероза у человека / В. С. Жданов, А. М. Вихерт, Н. Г. Стерниби. — М.: Триада-Х, 2002. — 143 с.
2. Чирейкин, Н. В. Распространенность ишемической болезни сердца и её связь с основными факторами риска среди мужчин организованного и неорганизованного населения по данным кардиологического скрининга // Н. В. Чирейкин, Д. Б. Шестов // Кардиология. — 1998 — Т. 38, № 4. — С. 20–23.
3. Чиркин, А. А. Атеросклероз и радиация / А. А. Чиркин // Рецпт. — 2000. — № 13. — С. 91–94.
4. The second nation — wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan / M. Imakita [et. al.] // Atherosclerosis. — 2001. — Vol. 155. — P. 487–497.
5. Особенности эволюции атеросклероза за 25-летний период у мужчин с различными темпами развития атеросклероза в пяти европейских городах / В. С. Жданов [и др.] // Кардиология. — 2001. — № 7. — С. 4–8.
6. Саввинова, В. Д. Особенности эволюции атеросклероза аорты у практически здоровых мужчин Москвы за 40-летний период / В. Д. Саввинова, В. С. Жданов И. . Галахов // Кардиол. — 2005. — № 6. — С. 14–18.
7. Нагорнев, В. А. Аутоиммунные и воспалительные механизмы развития атеросклероза / В. А. Нагорнев, С. В. Мальцева // Арх. пат. — 2005. — Т. 67, № 5. — С. 6–15.
8. Дисфункция эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью / Н. А. Ковалев [и др.] // Кардиол. — 2004. — Т. 44, № 1. — С. 39–42.
9. Нагорнев, В. А. Атерогенез как иммуновоспалительный процесс / В. А. Нагорнев, А. Н. Восканьянц // Вестн. Рос. АМН. — 2004. — № 7. — С. 3–10.
10. Libby, P. Inflammation and thrombosis the clot thickens / P. Libby, D. Simon // Circulation. — 2001. — Vol. 103, № 13. — P. 1718–1720.
11. Koh, K. K. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability / K. K. Koh // Cardiovasc. Res. — 2000. — Vol. 47, № 4. — P. 648–657.
12. Infections, inflammation, and risk of coronary heart disease / M. Roivainen [et al.] // Circulation. — 2000. — Vol. 101, № 3. — P. 252–257.

Поступила 21.10.2011

УДК 616.14:616.136/.137-089

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛУБОКИХ ВЕН ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ АОРТО-ПОДВЗДОШНОГО СЕГМЕНТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А. А. Лызиков, С. Л. Ачинович, А. А. Печенкин

Гомельский государственный медицинский университет
Гомельский областной клинический онкологический диспансер

Цель. Изучение функциональной адекватности различных сосудистых кондуитов.

Материал и методы. Изучались морфофункциональные свойства бедренной вены в сравнении с поверхностной и искусственным протезом у 12 беспородных собак-самцов весом $15,3 \pm 3,7$ кг. Всем собакам выполняли подвздошно-бедренное протезирование комбинированным протезом, состоящим из фрагментов бедренной вены, большой подкожной вены и протеза из политетрафторэтилена. Материал получали с интервалом 3 месяца в сроки 3, 6, 9 и 12 месяцев. Для сравнения величин, не подчиняющихся распределению Гаусса, использовался непараметрический метод сравнения двух независимых выборок — U-критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. Пик морфофункциональной перестройки, вызванной включением в артериальный кровоток, для венозных кондуитов приходится на интервал от 3 до 6 месяцев с момента имплан-