

ЧАСТОТА І ОСОБЛИВОСТІ ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ

Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології (зав. – проф. І.Й. Сидорчук)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Вивчено частоту й особливості тиреоїдної патології, а також здійснено оцінку її зв'язку з основними клінічними і метаболічними показниками у хворих на цукровий діабет II типу. Встановлено, що у цих хворих частота патології щитоподібної залози значно перевершує популяційний рівень. Функціональні розлади тиреоїдного статусу (синдром еутиреоїдної патології) трапляються у 29,4% пацієнтів з цукровим діабетом II типу і у всіх випадках представлені синдромом "низького" T_3 . При досягненні компенсації вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет II типу відбувається зниження початкової високої йодурії, поліпшення конверсії T_4 в T_3 і зниження частки осіб із синдромом "низького" T_3 .

Ключові слова: цукровий діабет, щитоподібна залоза, йодурія.

Вступ. За оцінками експертів, у 2000 році число хворих на цукровий діабет (ЦД) у світі досягло 175,4 млн., однак уже до 2010 року ця величина може перевищити 235 млн. [8]. З цього числа 80–90% становлять хворі на ЦД II типу, тобто масштаби поширення цього типу діабету вже сьогодні набувають характеру епідемії [3].

Характерні для ЦД II типу метаболічні порушення призводять до дискоординативної діяльності багатьох органів організму, а також впливають і на функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи [9]. Враховуючи ту важливу роль, яка приділяється гормонам щитоподібної залози в забезпеченні нормальної діяльності серцево-судинної, нервової й інших систем організму, а також їхнього впливу на різні метаболічні процеси, зазначені порушення можуть істотно позначитися на характері перебігу та прогнозі ЦД II типу [6,7].

Дані літератури, присвячені вивченню особливостей тиреоїдної патології у хворих на ЦД II типу, досить суперечливі [1, 5]. Все ще залишаються невирішеними питання, що стосуються характеру і поширеності при ЦД II типу захворювань щитоподібної залози.

Мета дослідження. Вивчити частоту й особливості тиреоїдної патології, а також оцінити її зв'язок з основними клінічними і метаболічними показниками у хворих на ЦД II типу.

Матеріал і методи. Обстежено 145 осіб, з яких 95 – хворі на ЦД II типу, 25 – контрольна група без порушень вуглеводного обміну. Перша група представлена хворими на маніфестну форму ЦД II типу з числа пацієнтів Чернівецького обласного клінічного ендокринологічного диспансеру (46 чоловіків і 49 жінок). Вік пацієнтів перебував у межах від 33 до 72 років, середній вік – $57,9 \pm 1,2$ року (тут і далі $M \pm m$). Середнє значення індексу маси тіла (ІМТ) становило $28,3 \pm 0,5$ кг/м².

Діагностику і верифікацію типу ЦД здійснювали відповідно до діагностичних критеріїв ВООЗ [2], а також враховуючи методичні підходи, розроблені вітчизняними вченими – ендокринологами [3].

Тривалість захворювання перебула в межах від 1 року до 33 років, середня тривалість – $8,0 \pm 0,7$ року. Серед хворих із тривалістю захворювання до 1 року було 11 осіб (11,6%), від 1 до 5 років – 34 (35,8%), від 6 до 10 років – 36 (37,9%), понад 10 років – 14 осіб (14,7%). Надмірна маса тіла встановлена в 68 хворих на ЦД II типу (71,6%). Стан компенсації вуглеводного обміну спостерігався у 17 (17,9%) хворих, субкомпенсації – у 64 хворих (67,4%), декомпенсації – у 14 пацієнтів (14,7%).

У всіх хворих на ЦД II типу досліджували глікемічний профіль (значення рівня глюкози крові у 8–12–16–20 год), на підставі якого обчислювали середньодобову глікемію (G_c), її амплітуду (G_a), розраховували глікемічний показник (G_s) за формулою: $G_s = G_c + 1/2 G_a$ (ммоль/л) (Schambach H., Knappe G., Carol W., 1988). Вираховували вміст глюкози в ранковій (GC_r) і добовій (GC_d) сечі.

Стан ліпідного обміну оцінювали за рівнем у сироватці крові загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), бета-ліпопро-

теїдів. Рівень креатиніну в сироватці крові свідчив про функціональний стан нирок. Оцінка тиреоїдного статусу полягала у визначенні вмісту в сироватці крові тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину (T_4), трийодтироніну (T_3), антитіл до тиреоглобуліну (ТГ). Крім того, розраховували співвідношення T_4 до T_3 (T_4/T_3), а також досліджували вміст йоду в сечі.

Визначення концентрації йоду проводилося у разових порціях сечі згідно з реакцією Sandell-Kolthoff за методом Dunn et al. у лабораторії епідеміології ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України (керівник – д.мед.н. Кравченко В.І.). Результати вмісту йоду в сечі представлені в мкг/л. Ця реакція високочутлива і специфічна для йоду. Оскільки концентрація йоду в пробах сечі розподіляється нерівномірно, оцінювали не середнє значення, а медіану.

Визначення концентрацій ТТГ, T_4 , T_3 методом радіоімунологічного аналізу проводилось у лабораторії Чернівецького обласного медичного діагностичного центру. Показники нормальних величин для ТТГ становили від 0,5 до 5,0 мМО/л із межею чутливості – 0,003 мМО/л. Нормальні показники для T_3 становили від 1,17 до 2,18 нмоль/л, для T_4 – від 62 до 141 нмоль/л. Чутливість методу становила 0,8 нмоль/л при похибці 2,9–3,3% для T_3 і 1,0 нмоль/л при похибці 4,1–5,9% для T_4 .

Визначення параметрів ліпідного обміну (рівня загального холестерину, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ) проводилися за допомогою біохімічного аналізатора Screen master plus наборами CHOL 150, HDL CHOL DL 80, LDL CHOL DL 80 відповідно, фірми "Lachema", Чехія. Нормальні показники: для загального холестерину – 3,3–6,2 ммоль/л, для ХС ЛПНЩ – 3,0–4,5 ммоль/л, для ХС ЛПВЩ – 1,3–4,5 ммоль/л.

До клінічного обстеження входили інструментальні методи: ультразвукове дослідження щитоподібної залози за допомогою апарата "AU BIOMEDIKA" з лінійним датчиком 7,5 МГц, електрокардіографічне дослідження серцево-судинної системи, оцінка динаміки частоти серцевих скорочень та артеріального тиску.

Для виявлення чи підтвердження аутоімунних процесів у щитоподібній залозі проводилося радіоімунологічне визначення антитіл до ТГ у сироватці крові.

У всіх хворих був розрахований індекс маси тіла (ІМТ) за формулою (маса (кг) / ріст (m^2)). Значення ІМТ понад 25 вважалося надмірною масою, понад 30 – розцінювалося як ожиріння.

Ступінь збільшення щитоподібної залози оцінювали відповідно до міжнародної класифікації, прийнятої ВООЗ (1994 р.).

До контрольної групи, сформованої згідно із загальноприйнятими епідеміологічними підходами, увійшло 25 практично здорових осіб віком від 31 до 72 років (жінок – 13, чоловіків – 12).

Статистична обробка отриманих результатів проводилася на персональному комп'ютері IBM з допомогою статистичної програми Excel, використовуючи методи варіаційної статистики. Вірогідність відмінностей ознак встановлювали за допомогою t – критерію Стьюдента. Різниця показників вважали вірогідними при значенні $P < 0,05$, тобто у випадках, коли ймовірність відмінностей перевищувала 95%. Для вивчення ступеня взаємозв'язку параметрів, що вивчалися, розраховували коефіцієнти кореляції Пірсона (r).

Результати дослідження та їх обговорення. Дані комплексного обстеження стану щитоподібної залози у хворих на ЦД II типу дозволили встановити частоту тиреоїдної патології: дифузний нетоксичний зоб I ступеня – 25,2%, дифузний нетоксичний зоб II-III ступеня – 3,2%, вузловий зоб (без порушення функції залози) – 11,6%, аутоімунний тиреоїдит (у стані еутиреозу) – 5,3%, синдром тиреотоксикозу – 4,2%, явний гіпотиреоз – 5,3%, субклінічний гіпотиреоз – 8,4%. Загалом порушення з боку щитоподібної залози діагностовано у 63,2% хворих на ЦД II типу. Медіана йодурії у хворих на ЦД II типу становила 143 мкг/л.

При порівнянні даних про характер і частоту захворювань щитоподібної залози серед дорослого населення Чернівецької області за даними офіційної статистики [4] виявлено, що частота дифузного нетоксичного зоба I ступеня становить 1,8%, дифузного нетоксичного зоба II-III ступеня – 0,45%, вузлового зоба – 0,13%, гіпотиреозу – 0,08%, синдрому тиреотоксикозу – 0,08%, аутоімунного тиреоїдиту – 0,19%, що значно менше від показників у популяції хворих на ЦД II типу (табл.). Ренальна екскреція йоду з сечею у контрольній групі становила 82,5 мкг/л.

Як бачимо, частота патології щитоподібної залози у хворих на ЦД II типу значно перевищує відповідний середньостатистичний показник серед всього населення Чернівецької області.

Частота тиреоїдної патології серед хворих на цукровий діабет II типу та всього дорослого населення Чернівецької області

Позологічні одиниці	Частота серед хворих на ЦД II типу (%)	Частота в дорослій популяції області (%)
Дифузний нетоксичний зоб I ступеня	25,2	1,8
Дифузний нетоксичний зоб II-III ступеня	3,2	0,45
Вузловий нетоксичний зоб	11,6	0,13
Тиреотоксикоз	4,2	0,08
Автоімунний тиреоїдит	5,3	0,19
Гіпотиреоз	5,3	0,08

За даних проведених нами досліджень, поширеність патології щитоподібної залози у хворих на ЦД II типу перебуває у прямій залежності від тривалості діабету і характеру судинних уражень (діабетичної нефро- і ретинопатії). Найбільша частота тиреоїдної патології серед хворих на ЦД II типу відзначена у пацієнтів з простою і проліферативною стадіями діабетичної ретинопатії. При тривалості ЦД понад 5 років поширеність захворювань щитоподібної залози (74%) була істотно вищою, ніж у пацієнтів, тривалість ЦД в яких не перевищує 5 років (46,7%).

Частота тиреоїдної патології була вищою у хворих із діабетичною нефропатією IV стадії (67,3%) порівняно з пацієнтами, в яких відзначено нефропатію III стадії (43,4%).

Встановлено, що найбільша частота тиреоїдної патології спостерігається у хворих з простою і проліферативною діабетичною ретинопатією (76,5%). У них була істотно вищою частота дифузного нетоксичного зоба (68,3%), вузлового еутиреоїдного зоба (14,8%), і синдрому тиреотоксикозу (8,4%) порівняно з особами, що мають початкову стадію діабетичної ретинопатії. Таким чином, наявність діабетичної ретинопатії можна вважати істотним чинником ризику ураження щитоподібної залози у хворих на ЦД II типу.

Частота тиреоїдної патології не залежала від наявності і виразності макроангіопатії.

Поширеність вузлового еутиреоїдного зоба серед хворих на ЦД II типу віком понад 50 років була в 4,6 рази вищою, ніж у пацієнтів віком до 50 років (32,9% проти 7,1%). Частота вузлового еутиреоїдного зоба була значно вищою серед жінок, хворих на ЦД II типу, порівняно з аналогічним показником у чоловіків (36,4% проти 14,8%).

Слід зазначити основні чинники, які визначають підвищений ризик розвитку вузлового еутиреоїдного зоба у хворих на ЦД II типу: жіноча стать, вік понад 50 років, наявність виражених стадій діабетичної ретинопатії. У хворих на ЦД II типу загальна частота тиреоїдної патології (63,2%) значно перевершує популяційний рівень (2,73%).

Нами вивчено вплив обмінних порушень у хворих на ЦД II типу на екскрецію йоду з сечею. Реальна екскреція йоду з сечею у хворих на ЦД II типу в 1,7 рази перевищує аналогічний показник у здорових осіб без ЦД.

Така виражена йодурія в пацієнтів із ЦД II типу, на нашу думку, зумовлена глюкозурією і клубочковою гіперфільтрацією, внаслідок якої підсилюється ренальний транзит йоду. На правомірність цього припущення вказують сильні позитивні кореляційні зв'язки йодурії як із концентрацією глюкози в ранковій сечі ($r=0,62$; $P<0,001$), так і з добовою глюкозурією ($r=0,61$; $P<0,001$). Крім того, нами виявлено чіткий зв'язок між йодурією і ступенем компенсації вуглеводного обміну, який визначали за параметрами добового глікемічного профілю ($r=0,41$; $P<0,05$).

Нами проведено ретельний аналіз гормонального спектра, який ґрунтувався на зіставленні рівнів у крові T_3 , T_4 , ТТГ у кожного пацієнта з ЦД II типу. Серед хворих на ЦД II типу, в яких не було виявлено органічної патології з боку щитоподібної залози, спостерігалася значна частота функціональних розладів тиреоїдного статусу, що можна інтерпретувати у світлі сучасних поглядів як синдром еутиреоїдної патології (СЕІП) [9].

У 29,4% пацієнтів із ЦД II типу відзначався СЕП, причому у всіх випадках він був представлений синдромом "низького" T_3 , що є відображенням порушення процесів монодейодування (конверсії) T_4 в T_3 за участю ферменту йодтиронін-5'-монодейодинази (5'-МДІ) у периферичних тканинах (печінка, нирки, м'язи) [7]. Це підтверджується тим фактом, що у хворих на ЦД II типу порівняно з особами контрольної групи виявлено статистично значиме зниження рівня T_3 у крові ($0,6 \pm 0,1$ нмоль/л проти $1,1 \pm 0,09$ нмоль/л; $P < 0,001$), а також істотне зниження конверсії T_4 у T_3 , яку оцінювали за відношенням T_4/T_3 ($175,5 \pm 16,7$ проти $61,4 \pm 2,6$; $P < 0,001$). Було відзначено, що в жінок синдром "низького" T_3 траплявся значно частіше, ніж у чоловіків (45,7% проти 18,5%).

З метою оцінки зв'язку тиреоїдного статусу з основними метаболічними показниками, які характеризують стан жирового і вуглеводного обміну при ЦД II типу, нами проведений кореляційний аналіз між параметрами функціонального стану щитоподібної залози і показниками обміну речовин. Встановлено, що рівень тиреоїдних гормонів у крові і конверсія T_4 в T_3 пов'язані з порушеннями вуглеводного і ліпідного метаболізму, про що свідчать позитивні кореляції між T_4 і Γ_a ($r=0,29$; $P < 0,05$), T_4/T_3 і Γ_a ($r=0,34$; $P < 0,01$), T_4/T_3 і рівнем тригліцеридів ($r=0,27$; $P < 0,05$), ТТГ і ЛПНЩ ($r=0,35$; $P < 0,01$), а також негативні кореляції між ТТГ і ЛПВЩ ($r=-0,24$; $P < 0,05$).

Особливої уваги заслуговує позитивний кореляційний зв'язок між коефіцієнтом T_4/T_3 і збільшенням рівня тригліцеридів у сироватці крові ($r=0,27$; $P < 0,05$). Гіпертригліцеридемія вважається характерною ознакою ЦД II типу і, поряд з іншими механізмами, зумовлена посиленням окисненням ліпідів, які використовуються як основне енергетичне джерело при діабеті [1]. Результатом цього процесу є нагромадження великої кількості неестерифікованих жирних кислот у крові, які здатні інгібувати поглинання T_4 клітинами. Це, у свою чергу, призводить до зменшення концентрації T_4 у цитозолі і неможливості утворення з нього T_3 . Відомо, 5'-МДІ перетворює T_4 у T_3 тільки при достатньо високій концентрації T_4 у цитозолі [7].

Нами вивчено реакцію ТТГ на зниження рівня тиреоїдних гормонів і порушення конверсії T_4 у T_3 при декомпенсації ЦД II типу. Приводом для цього слугував позитивний кореляційний зв'язок між T_4/T_3 і Γ_a ($r=0,34$; $P < 0,01$) і відсутність кореляції між концентрацією ТТГ у крові і показниками вуглеводного обміну при ЦД II типу. Залежно від величини амплітуди глікемії нами розподілено хворих на 3 групи: 1 група – пацієнти з рівнем Γ_a до 5,5 ммоль/л, 2 група – рівень Γ_a від 5,6 до 10,0 ммоль/л, 3 група – рівень Γ_a понад 10,0 ммоль/л.

За результатами проведених досліджень встановлено, що із збільшенням Γ_a відбувається не тільки зниження концентрації T_3 у сироватці крові ($0,8 \pm 0,1$ нмоль/л у першій групі, $0,5 \pm 0,06$ нмоль/л – у другій і $0,3 \pm 0,09$ нмоль/л – у третій; $P_{1-2} < 0,05$; $P_{2-3} < 0,05$) і погіршення конверсії T_4 в T_3 ($140,3 \pm 16,1$ у першій групі, $200,7 \pm 36,0$ – у другій і $310,8 \pm 57,4$ – у третій; $P_{1-2} < 0,01$), але і зменшення рівня ТТГ ($1,7 \pm 0,4$ мМО/л у першій групі, $1,5 \pm 0,2$ мМО/л – у другій і $0,6 \pm 0,2$ мМО/л – у третій; $P_{1-2} < 0,05$, $P_{2-3} < 0,05$). Тому не виключено, що можливим механізмом формування синдрому "низького" T_3 при ЦД II типу може бути пригнічення секреції ТТГ гіпофізом, у тому числі зумовлене погіршенням обміну речовин внаслідок декомпенсації ЦД.

Нами вивчено динаміку показників тиреоїдного статусу у хворих на ЦД II типу після досягнення компенсації вуглеводного обміну (дослідження гормонального спектра в динаміці було проведено 30 хворим).

За період спостереження в стаціонарі досягнуте вірогідне зниження середньодобової глікемії (від $11,2 \pm 0,4$ ммоль/л до $9,8 \pm 0,4$ ммоль/л; $P < 0,05$) і глюкозурії (від $17,2 \pm 3,04$ г/л до $6,3 \pm 2,5$ г/л; $P < 0,05$), відзначалася тенденція до поліпшення ліпідного спектра крові (рівень тригліцеридів при поступленні становив $2,04 \pm 0,18$ ммоль/л, а при повторному обстеженні – $1,7 \pm 0,23$ ммоль/л; відповідні показники для ЛПНЩ становили $4,2 \pm 0,2$ і $3,3 \pm 0,2$ ммоль/л; для ЛПВЩ – $1,2 \pm 0,04$ і $1,37 \pm 0,07$ ммоль/л; $P > 0,05$ у всіх випадках).

При досягненні компенсації ЦД II типу відзначалися зниження співвідношення T_4/T_3 від $175,5 \pm 16,7$ до $126,7 \pm 15,5$; $P < 0,05$, а також тенденція до збільшення концентрації T_3 у крові від $0,69 \pm 0,1$ до $0,82 \pm 0,1$ нмоль/л; $P > 0,05$.

Досягнення компенсації діабету здійснює найвагоміший позитивний вплив на тиреоїдний статус хворих на ЦД II типу, в яких не виявлено органічної патології щитоподібної залози. У цієї категорії хворих у процесі корекції вуглеводного обміну вдалося на 72,3% скоротити число хворих із синдромом "низького" T_3 .

Показник медіани йодурії на тлі досягнення компенсації ЦД II типу зменшився від 143 мкг% до 98 мкг%, що безсумнівно пов'язано із зменшенням ренального кліренсу йодидів при зниженні глікемії, глюкозурії й осмотичного діурезу. Про це свідчать позитивні корелятивні зв'язки між показниками йодурії і T_4 ($r=0,54$; $P<0,01$), йодурії і T_3 ($r=0,51$; $P<0,01$), а також між концентрацією йоду в сечі і вмістом глюкози в ранковій ($r=0,62$; $P<0,001$) і в добовій сечі ($r=0,61$; $P<0,001$).

Таким чином, при досягненні компенсації вуглеводного обміну у хворих на ЦД II типу відбувається зниження початкової високої йодурії, поліпшення конверсії T_4 в T_3 і зниження частки осіб із синдромом "низького" T_3 . Збільшений ренальний транзит йоду у хворих на ЦД II типу вказує на можливе посилення в цій категорії пацієнтів збогнених тенденцій, спричинених нестачею йоду в біосфері регіону. Це повинно орієнтувати лікарів на необхідність включення в комплекс лікувальних заходів у хворих на ЦД профілактичних доз йодиду калію.

При здійсненні диспансерного спостереження хворих на ЦД II типу, особливо за наявності мікроангіопатій, можна рекомендувати моніторинг тиреоїдного статусу на предмет своєчасного виявлення дифузного і вузлового зоба та іншої патології щитоподібної залози.

Висновки. У хворих на цукровий діабет II типу частота патології щитоподібної залози (63,2%) значно перевершує популяційний рівень (2,73%), перебуваючи в прямій залежності від тривалості діабету і виразності діабетичної ретинопатії і нефропатії.

Функціональні розлади тиреоїдного статусу (синдром еутиреоїдної патології) трапляються у 29,4% пацієнтів з цукровим діабетом II типу і у всіх випадках представлені синдромом "низького" T_3 , що є відображенням порушення конверсії T_4 в T_3 . Встановлено пряму залежність між погіршенням конверсії T_4 в T_3 і збільшенням рівня тригліцеридів у крові.

При досягненні компенсації вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет II типу відбувається зниження початкової високої йодурії, поліпшення конверсії T_4 в T_3 і зниження частки осіб із синдромом "низького" T_3 .

Перспективою подальших досліджень за даним напрямком є вивчення функціонального стану щитоподібної залози в осіб з метаболічним синдромом та шляхів його корекції.

Література. 1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. – М.: Медицина, 2002. – 752 с. 2. Боднар П.М. (ред.). Эндокринология. – К.: Здоров'я, 2002. – 512 с. 3. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клинический диабетолог. – К.: Здоров'я, 1998. – 319 с. 4. Основы показники діяльності ендокринологічної служби України за 2002 рік. – К.: АМН України, МОЗ України, Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, 2003. – 60 с. 5. Паньків В.І. Захворювання щитоподібної залози. – Чернівці, 2003. – 258 с. 6. Тронько М.Д., Богданова Т.І., Терещенко В.П. Медичні аспекти Чорнобиля: проблеми тиреоїдної патології // Журнал сучасного лікаря. Мистецтво лікування. – 2003. – №1. – С.17-20. 7. Bando Y., Ushioji Y., Okafuji K. et al. Non-autoimmune primary hypothyroidism in diabetic and non-diabetic chronic renal dysfunction // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2002. – Vol.16. – P.408-415. 8. Diabetes Atlas, second edition – IDF, 2003. – 56 p. 9. Nussey S.S., Whitehead S.A. Endocrinology. An integrated approach. – BIOS Scientific Publishers Limited, 2001. – 358 p.

THE FREQUENCY AND FEATURES OF THYROID PATHOLOGY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

C.B.H.Lazhimi

Abstract. The frequency and features of thyroid pathology are studied, as well as their connection with the principal clinical and metabolic indices in patients with type 2 diabetes mellitus is established. It was found out that the frequency of thyroid pathology among these patients is considerably higher than among general population. The functional disorders of the thyroid status (pathologic euthyroid syndrome) are registered in 29,4% of the patients with type 2 diabetes mellitus and in all cases are represented as the "low T_3 " syndrome. Under conditions of compensation of carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus to reduction of initial high ioduria, improvement of the conversion of T_4 to T_3 and a decrease of the number of persons with "low T_3 " syndrome are occurred.

Key words: diabetes mellitus, thyroid gland, ioduria.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald.-2004.-Vol.8, №1.-P.71-75.

Надійшла до редакції 19.01.2004 року