

Т. Л. Процюк¹, Н. М. Суркова², О. В. Герасимова¹

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ФЕНОТИПИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, УСКЛАДНЕНОЇ КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ, ТА ЇХ ДІАГНОСТИЧНЕ І ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ У ДІТЕЙ

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова,
Вінниця, Україна,

² Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня, Вінниця, Україна

УДК 616.248-085

Т. Л. Процюк¹, Н. М. Суркова², О. В. Герасимова¹

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ФЕНОТИПЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, И ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕ- НИЕ У ДЕТЕЙ

¹ Винницкий национальный медицинский университет им. М. И. Пирогова, Винница, Украина,

² Винницкая областная детская клиническая больница, Винница, Украина

По результатам анализа клинического течения фенотипа бронхиальной астмы, осложненно-го сопутствующими заболеваниями респираторного и желудочно-кишечного тракта, у больных наблюдается персистирующее, недостаточно контролируемое течение заболевания с частыми обострениями, приемом высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов, а также частыми приемом антибактериальных препаратов по поводу ОРЗ/ОРВИ и обострениями сопутствующей патологии, что значительно ухудшало течение основного заболевания.

Ключевые слова: фенотип, бронхиальная астма, дети.

UDC 616.248-085

T. L. Protsiuk¹, N. M. Surkova², O. V. Gerasimova¹

CLINICAL AND LABORATORY PHENOTYPES OF BRONCHIAL ASTHMA COMPLICATED BY COMORBID PATHOLOGY, THEIR DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE IN CHILDREN

¹ Vinnytsya National Medical University named after M. I. Pirogov, Vinnytsya, Ukraine,

² Vinnytsya Regional Children Clinical Hospital, Vinnytsya, Ukraine

Study of clinical manifestations and pathogenesis of bronchial asthma (BA) complicated by co-morbid diseases, foci of chronic infection as well as the elaboration of differential and diagnostic criteria of its variants taking into account clinical, allergologic, genetic and immunologic aspects are the urgent problems in modern medicine.

Purpose of the study. To establish the criteria of various clinical and laboratory genotypes of bronchial asthma complicated by comorbid pathology.

Materials and methods. 120 patients aged 3–17 years were evaluated. Group I included 48 children with BA resulting from frequent ARVI/ARD and respiratory pathology. Group II consisted of 28 children with nonallergic BA phenotype and associated gastro-intestinal pathology. 23 children with mixed type of BA were included in group III. All children underwent general clinical laboratory investigations, immunologic blood tests, determination of respiratory function, esophagogastroduodenoscopy, ultrasound examination of abdominal organs, chest X-ray, microbiological investigation of nasopharynx. Statistical data processing was done with Statistica 6.0 programs using statistical parametric and non-parametric methods.

Results of the investigation. The study found essentially higher values of total IgE concentration in the patients of group 3 ((201.2±3.1) IU/ml) when compared with those in group 1 — (115.3±3.2) IU/ml, and group 2 — (25.9±5.7) IU/ml (p=0.0001, respectively). 24.6% of patients with BA associated with ARVI/ARD had specific IgE antibodies to *Staphylococcus aureus*: 8.8% — of high, 8.6% — of medium and 7.2% — of low levels. Among the deviations of immunologic parameters there was considerable decreased number of CD8+ lymphocytes (p=0.0002), induced HCT-test (p=0.0001), increased number of CD4+ lymphocytes (p=0.004) and immunoregulatory index CD4+/CD8+ (p=0.0001) when compared to normal values.

Conclusions. Patients with BA and comorbid pathology have disturbances presented as functional insufficiency of neutrophil phagocytosis and imbalance between the values of T-cell and humoral components of immunity. Combination of BA with associated GIT pathology and predominance of Th1 immune response in pathogenesis, normal total IgE level appeared to be common for nonallergic phenotype of BA, while in mixed phenotype of BA severe non-controlled clinical course associated with intake of high doses of IGCS is observed, and combination of Th1 and Th2 immune response types dominates in pathogenesis.

Key words: phenotype, asthma, children.



Вступ

Актуальним питанням сьогодення є вивчення різноманітності клінічних проявів астми. У багатьох вітчизняних і зарубіжних роботах показано, що бронхіальна астма (БА) є гетерогенним захворюванням з безліччю клініко-патогенетичних варіантів, що розрізняються клінічними, алергологічними та імунологічними проявами. Різноманітність етіологічних факторів і патогенетичних механізмів визначає клінічні прояви БА [3; 4].

Вперше фенотипові особливості БА у дітей та різні підходи до її лікування було визначено у міжнародному погоджувальному документі PRACTALL (2008). Визначено вірус-індукований, алерген-індукований фенотипи і фенотип БА фізичного зусилля. Поняття «фенотипи» і «ендотипи» астми ґрунтуються на патофізіологічній гетерогенності та клінічній різноманітності форм БА. За даними S. Wenzel, визначення клінічного фенотипу БА включає клінічні й анамнестичні характеристики, які дозволяють розподілити пацієнтів на підгрупи (фенотипувати) з урахуванням загальних, статистично усереднених функціональних показників і тригерних факторів. Клінічний підхід до фенотипування сприяє забезпеченню індивідуального підходу до ведення пацієнтів на етапах динамічного спостереження, вибору терапії та прогнозування можливої протизапальної відповіді. Прояви фенотипів такі: клінічні, патофізіологічні, функціональні, відповідь на терапію, прогностичні фактори [1].

У сучасній літературі обговорюється роль інфекційного фактора в розвитку БА, який є причиною загострення захворювання більш ніж у 80 % хво-

рих [4–6]. Більшість дискусій виникає з приводу ролі умовно-патогенної флори у розвитку БА. Без сумніву, бактерії відрізняються від неінфекційних алергенів насамперед тим, що можуть викликати інфекційний процес у дихальних шляхах. Разом з тим, алергени умовно-патогенних мікроорганізмів, що заселяють респіраторний тракт хворих на БА, можуть формувати сенсibiliзацію, тобто алергічний процес. Отже, виникає питання: чи можливо зарахувати даний варіант (фенотип) БА до алергічної («атопічної») форми? Дане питання дискутується донині та має актуальне значення як з наукової, так і практичної точки зору.

Бронхіальна астма, ускладнена вогнищами хронічної інфекції і коморбідною патологією, є найменш вивченим фенотипом, який не відображений у сучасній класифікації і вважається найбільш тяжким для практичних лікарів щодо діагностики та призначення патогенетично обґрунтованої терапії. Відсутній алгоритм верифікації діагнозу даної форми БА та її варіантів [1; 7; 8].

Складний механізм патогенезу астми вивчений недостатньо, а методи лікування потребують подальшого вдосконалення і диференціації відповідно до різноманітності клініко-патогенетичних фенотипів БА [6]. Сьогодні відомі як мінімум два механізми, що лежать в основі патогенезу БА: «атопічний» і «неатопічний». Кожний варіант БА потребує диференційованого підходу до вибору методу терапії, тому що призначення лише стероїдних препаратів не приводить до досягнення бажаного результату у більшості хворих.

На думку дослідників, імунологічний патерн визначає клітинний склад запалення, про-

дукцію різних цитокинів та їх взаємовідношення з імунокомпетентними клітинами [2; 3; 7]. Більшість авторів вказують на той факт, що фенотипи БА формуються на основі генотипу у взаємозв'язку з факторами зовнішнього середовища [1; 2].

Таким чином, актуальною сучасною проблемою медицини є проведення клінічних наукових досліджень з вивчення особливостей клінічних проявів, патогенезу БА, ускладненої коморбідними захворюваннями, вогнищами хронічної інфекції, розробка диференційно-діагностичних критеріїв її різних варіантів з урахуванням клінічних, алергологічних, генетичних та імунологічних аспектів.

Мета дослідження — визначити критерії різних клініко-лабораторних фенотипів бронхіальної астми, ускладненої коморбідною патологією.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 120 хворих віком від 3 до 17 років, які знаходилися на лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні. З урахуванням супровідної патології та основного патогенетичного механізму хворі розподілилися за клінічними фенотипами БА на три групи: I групу (n=48) утворили діти з БА, зумовленою частими ГРВІ/ГРЗ та респіраторною патологією; до II групи (n=28) увійшли хворі з неалергічним фенотипом БА (НАБА) із переважанням супровідної шлунково-кишкової патології, а до III групи (n=23) — хворі діти зі змішаною БА (ЗБА).

До дослідження залучено дітей за такими критеріями включення: встановлений діагноз «БА, ускладнена коморбідною патологією»; зв'язок за-



гострень БА з інфекційним фактором (ГРВІ/ГРЗ і/або наявність вогнищ хронічної інфекції у вигляді супровідної патології респіраторного і шлунково-кишкового тракту (ШКТ); згода хворих на проведення дослідження.

Клініко-лабораторні та інструментальні методи обстеження включали: клінічний огляд пацієнтів, оцінку перебігу БА, алергоанамнезу, загальноклінічні лабораторні дослідження, визначення функції зовнішнього дихання (ФЗД), езофагогастродуоденоскопію, УЗД органів черевної порожнини, рентгенографію органів грудної клітки, ЕКГ, консультації спеціалістів: ЛОР-лікаря, гастроентеролога, пульмонолога для оцінки перебігу та корекції терапії супровідної патології, мікробіологічне дослідження носоглотки. Рівень сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G визначали у сироватці крові за допомогою методу радіальної імунодифузії за Манчіні. Імунофенотипування субпопуляцій Т-лімфоцитів проводили методом непрямой мембранної імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл. На поверхні лімфоцитів виявлялися такі диференціювальні антигени: CD3 — маркер усіх зрілих Т-лімфоцитів; CD4 — диференціювальний антиген Т-хелперів, CD8 — диференціювальний антиген цитотоксичних Т-лімфоцитів. Рівень загального та специфічних IgE-антитіл до бактеріальних і неінфекційних алергенів визначали методом імуноферментного аналізу.

Статистична обробка результатів проведена в пакеті Statistica for Windows v. 8.0. Якісні показники описували в абсолютних і відносних (відсоткових) величинах. Характер

розподілу кількісних ознак, оцінений графічним способом, був близьким до нормального, що дозволило застосувати параметричні методи статистики. Опис центральної закономірності здійснено за допомогою середньої арифметичної величини (M), варіативність ознаки характеризували з обчисленням стандартної помилки середньої (m). Вірогідність відмінності вибірок за кількісними та частотними показниками обчислювали за допомогою t-критерію Стьюдента. В усіх статистичних розрахунках пороговою величиною рівня значущості р обрано 0,05. Дослідження відповідало вимогам Гельсінської декларації (1989) Всесвітньої медичної асоціації та було схвалене Етичним комітетом при Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова. Отримано письмову інформовану згоду кожного пацієнта щодо участі в дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення

У ході дослідження встановлено, що 91,8 % хворих на БА дітей I групи пов'язували загострення БА з ГРЗ/ГРВІ та 74,6 % хворих — із загостренням іншої супровідної патології. В анамнезі 5,8 % хворих — перенесена пневмонія, яка, на їх думку, і призвела до виникнення БА. Серед супровідної патології у 72,6 % хворих переважали захворювання респіраторного тракту, такі як гострий та обструктивний бронхіт (n=32; 25,5 %) і ЛОР-патологія: аденоїдити (12,5 %), аденоїдні вегетації (n=12; 12,2 %) тощо.

Аналіз клінічних проявів БА у хворих з наявністю коморбідної патології виявив, що середня кількість загострень захворювання становила $5,8 \pm$

$\pm 0,1$ на рік, частота ГРЗ/ГРВІ — $6,30 \pm 0,09$ на рік. З приводу частих загострень БА, які провокувалися ГРВІ/ГРЗ, 52,4 % хворих отримували антибактеріальні препарати у середньому ($2,70 \pm 0,09$) разу на рік. Крім того, було встановлено, серед хворих із наявністю супровідної патології досягти контролю над захворюванням вдавалося лише у 8,9 % випадків, у решти хворих контроль БА у середньому становив ($1,96 \pm 0,03$) бала. Середні значення об'єму форсованого видиху (ОФВ1) і пікової швидкості видиху (ПШВ) сягали ($78,7 \pm 0,8$) та ($81,80 \pm 0,80$) % відповідно. Разом з тим, значення добової варіабельності показників ПШВ дорівнювали 32,8 %, що вказує на наявність гіперреактивності бронхів і недостатній контроль БА.

Більшість хворих (68,9 %), отримували інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) у середніх дозах, тимчасом як високі дози — 22,8 % пацієнтів і низькі — 9,3 %.

Серед хворих на БА дітей II групи патологія ШКТ проявлялася різними захворюваннями. Найчастіше траплялися функціональні захворювання жовчного міхура (n=21; 75,0 %), хронічний панкреатит (n=5; 17,85 %), дисбактеріоз кишечника (n=4; 14,28 %), а у 59,8 % хворих встановлено наявність гельмінтної інвазії та гастроезофагеальної рефлексної хвороби — у 23,9 % дітей. У 9 (32,1 %) хворих на БА спостерігалися кропив'янка, набряк Квінке, у 7 (25,0 %) — атопічний дерматит.

Вірогідно частіше у пацієнтів III групи виявлялися гостра або хронічна кропив'янка і набряк Квінке порівняно з частотою даної патології у пацієнтів I та II груп (28,3 % проти 9,1 та 8,3 % відповідно; $p < 0,01$). Да-



Таблиця 1

Клінічні симптоми захворювання та обсяг медичної допомоги у хворих з різними фенотипами бронхіальної астми

Показник	Група дослідження		
	I	II	III
Позачергові відвідування лікаря, %	16*	9*	100
Потреба в системних ГКС, %	6*	0	41
Нічні напади, %	28*	26*	81
Доза ІГКС мкг на добу за ФП, М±m	302,8± ±159,1*	220,1± ±89,7*	559,4± ±345,2
Частота ГРВІ/ГРЗ за місяць, М±m	4,3±2,1*	2,3±1,9*	7,4±3,6
Застосування антибактеріальних препаратів, %	36,9*	0	79,8

Примітка. * — статистична значущість різниці між групами (p<0,05).

ний клінічний фенотип БА статистично значущо відрізнявся за клінічним перебігом, обсягом протизапальної терапії та імунологічними параметрами від інших клінічних фенотипів БА. Вірогідно частіше спостерігалися загострення БА, ГРЗ/ГРВІ, застосування антибактеріальних препаратів при порівнянні з даними критеріями у пацієнтів інших груп (p<0,05; табл. 1).

Бронхіальна астма мала більш тяжкий ступінь порівняно з I і II групами (p=0,016; p=0,0003 відповідно; рис. 1).

Значні зміни виявлені за показниками ФЗД у пацієнтів цієї групи: значення ОФВ1 були вірогідно нижчими, а

показники добового розкиду ПШВ — вірогідно вищими порівняно зі значеннями у хворих з іншими варіантами БА (p<0,05). Контроль БА становив (2,30±0,04) бала, що наближається до неконтрольованого перебігу, на відміну від (1,78±0,02) та (1,92±0,06) бала у I і II групах (відповідно p=0,002; p=0,030). Базисну терапію високими дозами стероїдів отримували 41,5 % пацієнтів цієї групи.

Виявлено статистично значущу більш високу сироваткову концентрацію загального IgE у пацієнтів III групи, у яких середній рівень загального IgE дорівнював (201,2±3,1) МО/мл, порівняно зі значеннями дано-

го параметра у хворих I групи — (115,3±3,2) МО/мл, II групи — (25,9±5,7) МО/мл (p=0,0001 відповідно). Крім того, у 24,6 % хворих на БА в поєднанні з ГРВІ/ГРЗ були виявлені специфічні IgE антитіла до *Staphylococcus aureus*: у 8,8 % — високого, у 8,6 % — середнього і 7,2 % — низького рівнів. Можливо, підвищення рівня загального IgE відбувається за рахунок поліклональної активації суперантигеном *Staphylococcus aureus* і/або інших бактерій в результаті активності вогнища хронічної інфекції в респіраторному тракті. Наявність специфічних IgE антитіл до *Staphylococcus aureus* є предиктором розвитку БА тяжкого перебігу, що узгоджується з даними, одержаними в інших дослідженнях [5; 8].

Оцінка параметрів імунної системи у хворих з різними коморбідними захворюваннями виявила у 79,8 % випадків відхилення показників імунограми від норми і лише у 7,7 % пацієнтів не встановлено відхилення показників. Серед відхилень імунологічних параметрів спостерігалось вірогідне зниження кількості CD8+-лімфоцитів (p=0,0002), зниження реакції бласттрансформації лейкоцитів з фітогемаглютиніном (РБТЛ з ФГА) (p=0,0001), індукованого НСТ-тесту (p=0,0001), підвищення кількості CD4+ лімфоцитів (p=0,004) і збільшення імунорегуляторного індексу (IPI) CD4+/CD8+ (p=0,0001) порівняно з показниками норми (табл. 2).

Встановлено вірогідне зниження рівня IgM та підвищення рівня IgG у хворих на БА, ускладнену ГРВІ/ГРЗ та ЗБА порівняно із показниками здорових дітей (p=0,0001; p=0,001 відповідно). Крім того, у хворих з даними формами захво-

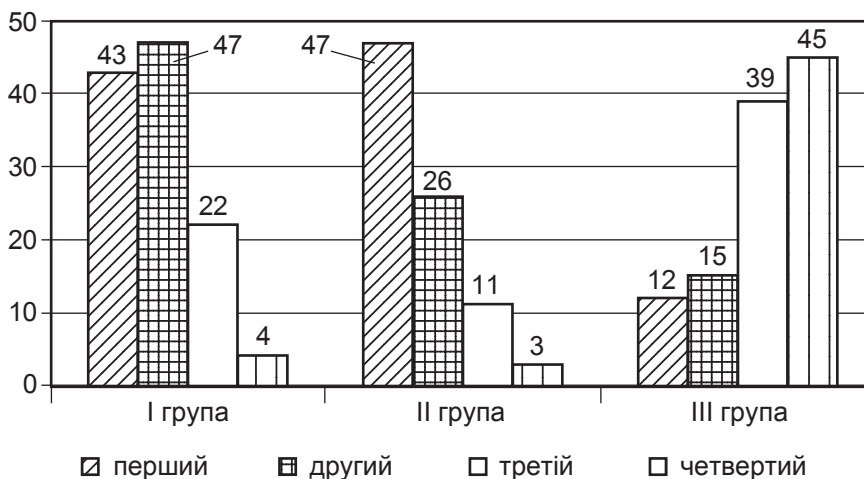


Рис. 1. Ступені тяжкості бронхіальної астми за фенотипами захворювання

Показники імунологічного дослідження у хворих на бронхіальну астму з різними клініко-патогенетичними фенотипами

Показник	Здорові	БА (ГРВІ/ГРЗ)	НАБА	ЗБА
CD4+-лімфоцити 10 ⁹ %	0,73±0,02 45,33±0,20	0,89±0,01 46,90±0,18	0,67±0,01 43,5±0,1	0,81±0,01 45,30±0,14
CD8+-лімфоцити 10 ⁹ %	0,29±0,01 26,57±0,34	0,27±0,01 19,90±0,25	0,30±0,04 22,6±0,2	0,26±0,03 21,60±0,17
IPI CD4+/CD8+, %	1,71±0,02	2,30±0,03	1,99±0,02	2,13±0,02
Індукований НСТ-тест, %	63,60±0,74	50,30±0,62	52,3±0,4	52,70±0,41
РБТЛ з ФГА, %	63,20±0,73	53,10±0,61	57,30±0,33	56,00±0,39
IgG, г/л	10,28±0,25	11,80±0,15	10,80±0,17	11,80±0,13
IgM, г/л	1,68±0,11	0,98±0,03	0,95±0,05	1,02±0,02
IgA, г/л	1,81±0,08	2,00±0,04	2,13±0,04	1,91±0,03
IgE, МО/мл	44,8±5,0	179,6±5,4	90,80±2,71	161,8±5,8

рювання спостерігалось підвищення кількості CD4+-лімфоцитів та IPI CD4+/CD8+. Таким чином, визначення параметрів імунної системи показало, що у хворих на БА з наявними коморбідними станами спостерігаються порушення, які проявляються функціональною недостатністю нейтрофільного фагоцитозу і дисбалансом показників Т-клітинної та гуморальної ланок імунітету.

Висновки

Клініко-імунологічними особливостями алергічного фенотипу БА, ускладненого ГРВІ/ГРЗ, є: виражена алергічна реактивність, що полягає у формуванні сенсibiliзації до алергенів бактерій, переважання в патогенезі Th2 імунної відповіді, підвищений рівень загального IgE і специфічних IgE антитіл до бактеріальних алергенів. Розвиток клінічних проявів на неспецифічні фактори, відсутність сенсibiliзації до етіотропних алергенів, поєднання БА із супровідною патологією ШКТ і переважанням у патогенезі

Th1 імунної відповіді, нормальним рівнем загального IgE виявилися характерними для неалергічного фенотипу БА, а для змішаного фенотипу БА характерним є більш тяжкий клінічний неконтрольований перебіг на тлі прийому високих доз ІГКС. У патогенезі даного варіанта БА є поєднання Th2- і Th1-типу імунного реагування.

Перспективи подальших досліджень. Продовження досліджень у даному напрямі дозволить поглибити уявлення про патогенез зазначеної патології та потребує подальшого урахування при розробці нових підходів до лікування і профілактики даної патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Untangling asthma phenotypes and endotypes* / C. Agache, C. Akdis, M. Jutel, J. S. Virchow // *European J. of Allergy and Clinical Immunology*. 2012. – N 67. – P. 835–846.
2. *Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis* / C. Bachert // *Clin Ther.* – 2008. – N 31. – P. 921–944.

3. *Bush A. Management of severe asthma in children* / A. Bush, S. Saglani // *Lancet.* – 2010. – N 4. – P. 814–825.

4. *Cosmi L. Th17 plasticity: pathophysiology and treatment of chronic inflammatory disorders* / L. Cosmi, V. Santarlasci, R. Angeli // *Current opinion in pharmacology.* – 2014. – Vol. 7. – P. 12–16.

5. *Bousquet J. Extended Global Allergy and Asthma European Network, World Allergy Organization and Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Study Group Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD)* / J. Bousquet, C. Bachert, G. W. Canonica // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 124 (3). P. 428–433.

6. *Moore W. C. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program*. Am / W. C. Moore, D. A. Meyers, S. E. Wenzel // *J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – № 181 (4). – P. 315–323.

7. *Message S. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production* / S. Message, V. Laza-Stanca, P. Mallia // *Proc Nat Acad Sci.* – 2008. – Vol. 105. – P. 13562–13567.

8. *Takemura M. Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma* / M. Takemura, A. Niimi, H. Matsumoto // *Respiration.* – 2012. – Vol. 83 (4). – P. 308–315.



REFERENCES

1. Agache C., Akdis C., Jutel M., Virchow J.S. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *European J. of Allergy and Clinical Immunology* 2012; 67: 835-846.
2. Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Ther.* 2008; 31: 921-944.
3. Bush A., Saglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet* 2010; 4: 814-825.
4. Cosmi L., Santarlaschi V., Angeli R. Th17 plasticity: pathophysiology and treatment of chronic inflammatory disorders. *Current opinion in pharmacology* 2014; 7: 12-16.
5. Bousquet J., Bachert C., Canonica G. W. Extended Global Allergy and Asthma European Network, World Allergy Organization and Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Study Group Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 124 (3): 428-433.
6. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J. Respir Crit. Care Med.* 2010; 181 (4): 315-323.
7. Message S., Laza-Stanca V., Mallia P. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *Proc Nat Acad Sci.* 2008; 105: 13562-13567.
8. Takemura M., Niimi A., Matsumoto H. Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma. *Respiration* 2012; 83 (4) : 308-315.

Надійшла 2.11.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Ю. П. Харченко

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

