

П. П. Бідзіля

Гендерні особливості змін лабораторних показників і структурних параметрів міокарда лівого шлуночка при хронічній серцевій недостатності на тлі цукрового діабету 2 типу та ожиріння

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: серцева недостатність, цукровий діабет, ожиріння, лабораторна діагностика, серце.

Сучасними дослідженнями доведено, що поширеність серцево-судинної патології та хронічної серцевої недостатності (ХСН), зокрема у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД), становить майже 50%. З метою дослідження гендерних особливостей змін лабораторних показників і структурних параметрів міокарда лівого шлуночка (ЛШ) при ХСН на тлі ЦД 2 типу обстежили 111 пацієнтів, які мали I–III функціональний клас захворювання з нормальною, надлишковою масою тіла та абдомінальним ожирінням I–III ступенів. Здійснили загальноклінічне та біохімічне дослідження крові, розраховувалась швидкість клубочкової фільтрації. Методом ехокардіографії оцінювали структурні показники серця. Встановили, що при ХСН на тлі ЦД 2 типу та ожиріння наявна схильність до розвитку анемії та ниркової дисфункції в жінок. Структурні зміни міокарда більш виражені в чоловіків і представлені переважанням гіпертрофії ЛШ і дилатації порожнин серця.

Гендерные особенности изменений лабораторных показателей и структурных параметров миокарда левого желудочка при хронической сердечной недостаточности на фоне сахарного диабета 2 типа и ожирения

П. П. Бидзиля

Современными исследованиями доказано, что распространённость сердечно-сосудистой патологии и хронической сердечной недостаточности (ХСН), в частности у пациентов с сахарным диабетом (СД), составляет около 50%. С целью исследования гендерных особенностей изменений лабораторных показателей и структурных параметров миокарда левого желудочка (ЛЖ) при ХСН на фоне СД 2 типа было обследовано 111 пациентов с I–III функциональным классом заболевания с нормальной, избыточной массой тела и абдоминальным ожирением I–III степени. Проводилось общеклиническое и биохимическое исследования крови, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации. Методом эхокардиографии оценивали структурные показатели сердца. Установлено, что при ХСН на фоне СД 2 типа и ожирения существует склонность к развитию анемии и почечной дисфункции у женщин. Структурные изменения миокарда более выражены у мужчин и представлены преобладанием гипертрофии ЛЖ и дилатации полостей сердца.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сахарный диабет, ожирение, лабораторная диагностика, сердце.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №6 (93). – С. 19–23

Gender-specific changes in laboratory indexes and structural parameters of the left ventricle myocardium in chronic heart failure on the background of diabetes mellitus type 2 and obesity

P. P. Bidzilya

Modern studies have shown that the prevalence of cardiovascular disease and chronic heart failure (CHF) specifically, in patients with diabetes mellitus (DM) is about 50%.

Aim. To study gender-specific changes in laboratory indexes and structural myocardial parameters of left ventricle (LV) in CHF on the background of diabetes mellitus (DM) type 2. 111 patients with I–III functional class of disease with normal, overweight and abdominal obesity I–III degree were examined.

Methods and results. Clinical and biochemical blood tests? glomerular filtration rate were used. Structural parameters of the myocardium were estimated with echocardiography. It is established that in CHF on the background of DM type 2 and obesity there is a tendency to develop anemia and renal dysfunction in women. Structural changes of the myocardium is more pronounced in men and presents the prevalence of LV hypertrophy and dilatation of the heart cavities.

Conclusion. This demonstrates different ways of negative impact of gender factor on the laboratory indexes and structural myocardial parameters in CHF on the background of DM type 2 and obesity.

Key words: Heart Failure, Diabetes Mellitus, Obesity, Laboratory Diagnosis, Heart.

Zaporozhye medical journal 2015; №6 (93): 19–23

Сучасними дослідженнями доведено, що поширеність серцево-судинної патології та хронічної серцевої недостатності (ХСН), зокрема в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД), становить майже 50% [1]. ЦД 2 типу та вісцеральний тип ожиріння є доведеними негативними прогностичними факторами прогресування та негативних наслідків ХСН [2]. За результатами дослідження, здійсненого в США, яке

включало 1 млн учасників, ХСН і ЦД 2 типу незалежно одне від одного збільшували ризик смерті на 50–100%, а їхнє поєднання – на 300% [3]. Поясненням цьому може бути вплив ЦД 2 типу на розвиток і прогресування патологічного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ), систолічної та діастолічної дисфункції міокарда, дегенеративних змін клапанного апарату, ниркової дисфункції, анемії тощо [4,5].



Незважаючи на велику кількість робіт, котрі присвячені вивченню зв'язків ЦД 2 типу та ХСН, бракує досліджень щодо впливу статевго фактора на перебіг захворювання. Отже, актуальність представляє вивчення гендерних особливостей перебігу та патогенетичних механізмів прогресування ХСН у пацієнтів із супутніми метаболічними порушеннями у вигляді ЦД 2 типу, надлишкової маси тіла й ожиріння.

Мета роботи

Вивчити гендерні особливості змін лабораторних показників і структурних параметрів міокарда ЛШ при ХСН на тлі цукрового діабету 2 типу й ожиріння.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 111 хворих на ХСН I–III функціонального класу (ФК) при ЦД 2 типу на тлі нормальної, надлишкової маси тіла та абдомінального ожиріння I–III ступенів. Учасники досліджування лікувалися стаціонарно на базі центральної клінічної лікарні №4 м. Запоріжжя. Діагноз ХСН встановлювали згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування ХСН Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2012) [6]. Відповідно до критеріїв Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА) визначали ФК захворювання. Діагноз ЦД 2 типу встановлювали на підставі характерної клінічної картини, рівня глікемії натщесерце вище 6,1 ммоль/л, підвищеного рівня глікованого гемоглобіну та нормального або підвищеного рівня С-пептиду (ВООЗ). Наявність надлишкової маси тіла, ступінь і тип ожиріння встановлювали за загальноприйнятими метричними індексами. ХСН у досліджуваних розвивалась унаслідок артеріальної гіпертензії (АГ), хронічних форм ІХС (стабільна стенокардія напруження, післяінфарктний, дифузний кардіосклероз) або їх поєднанні.

Дослідження виконували згідно зі стандартами належної клінічної практики (Good Clinical Practice) [7] та принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено Етичним комітетом Запорізького держмедуніверситету, в дослідження включили пацієнтів, які дали письмову інформовану згоду.

Згідно з метою роботи сформували дві групи. До I групи увійшли 77 жінок із ХСН I–III ФК і цукровим діабетом 2 типу на тлі надлишкової маси тіла й ожиріння. До II групи включили 34 чоловіки, які хворі на ХСН I–III ФК, цукровий діабет 2 типу на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння.

Усім хворим виконали загальноклінічне (загальний аналіз крові, цукор капілярної крові натще), біохімічне (печінкові та ниркові проби, коагулограма, електроліти, білок, альбумін, вміст глікованого гемоглобіну) дослідження крові. Розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулами СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) та Cockcroft-Goult. Варто відзначити, що, враховуючи наявність у пацієнтів надлишкової маси тіла та ожиріння, найбільш інформативними формулами для розрахунку функціонального стану нирок є саме методики СКД-EPI та MDRD.

Ехокардіографічне дослідження здійснили за загальноприйнятою методикою на ультразвуковому сканері SAMSUNG Medison «SONOACE» 8000 SE. Визначали показники: розмір аорти, лівого передсердя (ЛП), правого передсердя (ПП) та правого шлуночка (ПШ). Вимірювали кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, кінцево-систолічний розмір (КСР) ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) у діастолу. Розраховували масу міокарда ЛШ (ММЛШ) та індекс ММЛШ (ІММЛШ).

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою ліцензійних пакетів прикладних програм багатомірного статистичного аналізу «STATISTICA» (version 6.0, StatSoft Inc., США, номер ліцензії AXXR712D833214FAN5). Гіпотезу про нормальність розподілу показників перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Використовували порядкові описові статистичні методи, критерій Манна-Вітні та кореляцію Спірмена. Дані представлені у вигляді: середнє значення \pm напівширина довірчого інтервалу середнього, за заданим рівнем значущості, стандартним відхиленням і числом значень у вибірці. Різниця показників вважалась вірогідною при значеннях $p < 0,05$ [8].

Результати та їх обговорення

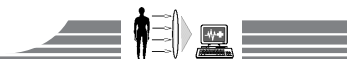
Хворі обох груп були зіставні за віком і поширеністю ФК ХСН (табл. 1). Чоловіки мали статистично більші показники зросту та ваги (на 11,1 см (7%) і 10 кг (11%) відповідно) ($p < 0,05$). Показник ІМТ і поширеність ожиріння були дещо вищими у жінок ($p > 0,05$). За частотою ожиріння I, II та III ступенів значущих відмінностей між групами не було, а поширеність нормальної та надлишкової ваги була невірогідно більшою в чоловіків.

Таблиця 1

Загальна, антропометрична та етіологічна характеристика хворих на ХСН із цукровим діабетом 2 типу та ожирінням

Показники	Жінки, (n=77)	Чоловіки, (n=34)
Вік, років	64,6 \pm 2,27	62,3 \pm 4,11
ХСН I ФК (НУНА), n (%)	22 (29)	6 (18)
ХСН II ФК (НУНА), n (%)	35 (45)	19 (56)
ХСН III ФК (НУНА), n (%)	20 (26)	9 (26)
Зріст, см	162,7 \pm 1,14	173,8 \pm 2,85*
Вага, кг	94,2 \pm 3,88	104,2 \pm 8,93*
ІМТ	35,5 \pm 1,35	34,4 \pm 2,24
Ожиріння, загалом n (%)	65 (84)	24 (71)
Ожиріння I ступеня, n (%)	23 (36)	11 (46)
Ожиріння II ступеня, n (%)	25 (38)	6 (25)
Ожиріння III ступеня, n (%)	17 (26)	7 (29)
Надлишкова вага, n (%)	9 (12)	7 (21)
Нормальна вага, n (%)	3 (4)	3 (8)
АГ, поширеність, n (%)	73 (95)	28 (82)*
Стадія АГ	2,38 \pm 0,11	2,43 \pm 0,19
Ступінь АГ	2,42 \pm 0,13	2,39 \pm 0,18
Дифузний кардіосклероз, n (%)	16 (21)	7 (21)
Стабільна стенокардія напруги, n (%)	30 (40)	14 (41)
Післяінфарктний кардіосклероз, n (%)	16 (21)	13 (38)

Примітка: * – різниця показників між групами вірогідна ($p < 0,05$).



Під час аналізу етіологічних чинників ХСН встановили: частота АГ у групі жінок була вищою (на 13%, $p < 0,05$), а за середніми значеннями стадії та ступеня АГ вірогідної різниці не спостерігали. Мали місце майже однакові показники поширеності дифузного кардіосклерозу та стабільної стенокардії напруги. Частота післяінфарктного кардіосклерозу переважала в чоловіків на 17%, але відмінність була невірогідною.

Вивчаючи гендерні характери особливості важкості перебігу та стану компенсації ЦД 2 типу у хворих на ХСН на тлі ожиріння (табл. 2), не виявили вірогідної різниці показників у групах. У жінок спостерігали незначне переважання за частотою ЦД середньої важкості та стадії декомпенсації захворювання. У чоловіків існувала тенденція до переважання легкої форми ЦД 2 типу та стадії компенсації.

Таблиця 2

Гендерна характеристика перебігу та стану компенсації цукрового діабету 2 типу у хворих на ХСН на тлі ожиріння

Показники	Жінки, (n=77)	Чоловіки, (n=34)	p
Важкість цукрового діабету 2 типу			
Легкий перебіг, n (%)	9 (12)	6 (18)	>0,05
Середньої важкості, n (%)	64 (83)	26 (76)	>0,05
Важкий перебіг, n (%)	4 (5)	2 (6)	>0,05
Компенсація цукрового діабету 2 типу			
Стадія компенсації, n (%)	12 (16)	8 (24)	>0,05
Стадія субкомпенсації, n (%)	16 (20)	10 (29)	>0,05
Стадія декомпенсації, n (%)	49 (64)	16 (47)	>0,05

За лабораторними показниками виявили такі зміни (табл. 3): показник гемоглобіну та кількість еритроцитів у жінок поступались середнім значенням в чоловіків (на 11,8 г/л (9%) та $0,43 \times 10^{12}$ л (11%) відповідно) ($p < 0,05$). За іншими показниками загального клінічного аналізу крові вірогідних відмінностей між групами не відзначали. Рівень протромбіну був дещо вищим у жінок, а вміст фібриногену та фібриногену-В мав тенденцію до збільшення в чоловіків. Аналізуючи дані печінкових проб, встановили, що активність аланінамінотрансферази (АЛТ), рівень загального білірубину та тимолової проби невірогідно переважали в чоловіків. Показник прямого білірубину в чоловіків значно перевищував аналогічний у жінок на 4,2 мкмоль/л, 77% ($p < 0,05$).

Вивчаючи стан вуглеводного обміну, встановили відсутність вірогідної різниці між групами за вмістом глюкози крові натще та рівнем глікованого гемоглобіну. Також не спостерігали вірогідних відмінностей за показниками електrolітів крові, загального білка й альбуміну.

Концентрація креатиніну у крові чоловіків на 9,7 мкмоль/л, 10% ($p < 0,05$) перевищувала значення в жінок, а рівень сечовини вірогідно не відрізнявся. ШКФ у жінок була меншою, ніж аналогічний показник у чоловіків, за формулою СКД-ЕРІ на $10,2 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ (17%), ($p < 0,05$), MDRD на $10,1 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ (18%), ($p < 0,05$), та Cockcroft-Goult – на $17,9 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ (21%), ($p > 0,05$).

Таблиця 3

Лабораторні показники у хворих на ХСН із цукровим діабетом 2 типу та ожирінням

Показники	Жінки, (n=77)	Чоловіки, (n=34)
Гемоглобін, г/л	135,8±4,06	147,6±5,57*
Еритроцити, $\times 10^{12}$ л	3,79±0,0,22	4,22±0,28*
Кольоровий показник	1,05±0,02	1,05±0,05
Лейкоцити, $\times 10^9$ л	6,42±0,52	6,70±0,64
Еозинофіли, %	1,86±0,28	2,12±0,56
Паличкоядерні нейтрофіли, %	2,25±0,25	2,84±0,54
Сегментоядерні нейтрофіли, %	59,2±1,94	59,9±3,09
Лімфоцити, %	34,0±1,98	31,3±3,25
Моноцити, %	2,91±0,42	3,93±1,03
ШЗЕ, мм/год	18,2±2,80	14,0±2,96
Тромбоцити, $\times 10^9$ л	232,6±27,5	231,5±31,5
Протромбін, %	98,1±1,82	97,3±2,93
Фібриноген, г/л	3,39±0,20	3,61±0,32
Фібриноген-В, +	1,20±0,39	1,25±0,49
АЛТ, мкмоль/год*мл	0,69±0,12	0,83±0,22
Білірубін загальний, мкмоль/л	15,0±2,19	18,4±4,46
Білірубін прямий, мкмоль/л	5,44±2,01	9,64±3,04*
Тимолова проба, Од	3,17±0,45	3,62±0,99
Глюкоза крові, ммоль/л	8,71±0,77	8,60±1,54
Глікований гемоглобін, %	9,11±0,66	8,31±0,66
Натрій, ммоль/л	139,8±1,57	138,4±2,92
Калій, ммоль/л	4,43±0,23	4,51±0,27
Кальцій, ммоль/л	1,14±0,05	1,17±0,06
Загальний білок, г/л	70,5±2,56	71,7±2,60
Альбумін, г/л	43,0±5,19	41,2±3,72
Креатинін, мкмоль/л	97,1±11,37	106,8±10,9*
Сечовина, ммоль/л	6,30±0,69	6,19±0,82
ШКФ СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73 м ²	60,8±4,17	71,0±7,23*
ШКФ MDRD, мл/хв/1,73 м ²	57,0±3,66	67,1±6,60*
ШКФ Cockcroft-Goult, мл/хв/1,73 м ²	85,9±8,25	103,8±16,3

Примітка: * – різниця показників між групами вірогідна ($p < 0,05$).

Досліджуючи гендерні зміни структурних показників серця у хворих на ХСН при ЦД 2 типу та ожирінні (табл. 4), встановили більш значну дилатацію порожнин серця в чоловіків. Це підтверджувалось вірогідним переважанням розміру аорти (на 17 мм, 5%), ПП (на 32 мм, на 8%), КДР ЛШ (на 48 мм, 10%), КСР ЛШ (на 45 мм, 13%) і ПШ (на 0,32 мм, 17%). Розмір ЛП був більшим у чоловіків на 6 мм, на 1,5% ($p > 0,05$). За значеннями ТМШП і ТЗСЛШ різниці між групами не спостерігали, наявна тенденція до їхнього збільшення в жінок. У чоловіків відзначали переважання за показниками ММЛШ (на 37 г, 14%) та ІММЛШ (на 9 г/м², 7%) ($p < 0,05$).



Структурні показники серця та стан клапанного апарату хворих на ХСН із цукровим діабетом 2 типу та ожирінням

Показники	Жінки, (n=77)	Чоловіки, (n=34)
Аорта, см	3,32±0,04	3,49±0,08*
ЛП, см	4,06±0,10	4,12±0,16
ПП, см	4,13±0,10	4,45±0,17*
КДР ЛШ, см	5,0±0,13	5,48±0,21*
КСР ЛШ, см	3,51±0,11	3,96±0,23*
ПШ, см	1,83±0,06	2,15±0,15*
ТМШП, см	1,31±0,02	1,29±0,04
ТЗСЛШ, см	1,31±0,01	1,30±0,02
ММЛШ, г	263,7±12,6	300,7±16,3*
ІММЛШ, г/м ²	133,1±6,75	142,0±6,25*
Кальциноз мітрального клапана, n (%) середній ступінь	77 (100) 2,33±0,12	33 (97) 2,07±0,14*
Кальциноз аортального клапана, n (%) середній ступінь	75 (97) 2,37±0,12	32 (94) 2,19±0,15
Мітральна регургітація, n (%)	53 (69)	16 (47)
Аортальна регургітація, n (%)	13 (17)	4 (12)
Трикуспідальна регургітація, n (%)	42 (55)	15 (44)
Пульмональна регургітація, n (%)	13 (17)	7 (21)

Примітка: * – різниця показників між групами вірогідна (p<0,05).

Аналізуючи стан клапанного апарату, не виявили вірогідних відмінностей між групами за поширеністю кальцинозу мітрального й аортального клапанів, що наявні в більшості пацієнтів, які брали участь у дослідженні. У жінок спостерігали переважання за середнім значенням ступеня мітрального (p<0,05) та аортального (p>0,05) кальцинозу. За поширеністю клапанної регургітації вірогідних відмінностей між групами не було.

Висновки

1. При ХСН на тлі ЦД 2 типу та ожиріння існує схильність

до розвитку анемії та ниркової дисфункції у жінок.

2. Структурні зміни міокарда більш виражені в чоловіків і представлені переважанням гіпертрофії ЛШ і дилатації порожнин серця.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні стану систолічної та діастолічної функцій ЛШ, особливостей ремоделювання міокарда в умовах ХСН на тлі ЦД 2 типу, надлишкової маси тіла та ожиріння залежно від статі, з метою оптимізації діагностики, прогнозування та лікування захворювання.

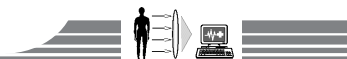
Список літератури

- Тронько Н.Д. Государственная программа / Н.Д. Тронько, Б.Н. Маньковский // Цукровий діабет. Лікування та діагностика. – 2011. – №1. – С. 58–59.
- Кравчун П.П. Патогенетичне значення порушень вуглеводного обміну у прогресуванні ХСН у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, цукровим діабетом 2 типу та ожирінням / П.П. Кравчун // Клінічна та експериментальна медицина. – 2014. – Вип. 4. – Т. 4(116). – С. 86–90.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker et al. // European Journal of Heart Failure. – 2012. – Vol. 14. – P. 803–869.
- Risk Factors for Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Stage 4 Chronic Kidney Disease Treated With Bardoxolone Methyl / M. Chin, D. Wrolstad, G. L. Bakris et al. // Journal of Cardiac Failure. – 2014. – Vol. 20. – P. 953–958.
- Impact of body mass index on left ventricular diastolic dysfunction / H. Cil, S. Bulur, Y. Türker et al // Echocardiography. – 2012. – Vol. 29. – P. 647–651.
- Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2012) / Л.Г. Воронков и др. // Украинский кардиологический журнал. – 2013. – №1 (дополнение). – С. 6–44.

- Руднева Е.А. Надлежащая клиническая практика и исследователь. Общие принципы GCP ICH / Е.А. Руднева // Український медичний часопис. – 2008. – №1(63). – С. 49–56.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

References

- Tron'ko, N. D., & Man'kovskij, B. N. (2011). Gosudarstvennaya programma [State program]. *Tsukrovyy diabet. Likuvannya ta diahnostyka*, 1, 58–59. [in Ukrainian].
- Kravchun, P. P. (2014). Patohenytychne znachennia porushen vuhlevodnoho obminu u prohresuvanni KHSN u khvorykh z postinfarktym kardiosklerozom, tsukrovym diabetom 2 typu ta ozhyrinniam [Pathogenetic value of disturbances of carbohydrate metabolism in the progression of CHF in patients with postinfarction cardiosclerosis and diabetes mellitus type 2 and obesity]. *Klinichna ta eksperymentalna medytsyna*, 4, 4(116), 86–90. [in Ukrainian].
- McMurray, J.J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K. et al. (2012). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*, 14, 803–869. doi: 10.1093/eurjhf/hfs105.



4. Chin, M. P., Wrolstad, D., Bakris, G. L., Chertow, G. M., de Zeeuw, D., Goldsberry, A., et al. (2014). Risk Factors for Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Stage 4 Chronic Kidney Disease Treated With Bardoxolone Methyl. *Journal of Cardiac Failure*, 20, 953–958. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.10.001.
5. Cil, H., Bulur, S., Türker, Y. Kaya, A., Alemdar, R., Karabacak, A., et al. (2012). Impact of body mass index on left ventricular diastolic dysfunction. *Echocardiography*, 29, 647–651. doi: 10.1111/j.1540-8175.2012.01688.x.
6. Voronkov, L. H. et al. (2013). Rekomendacii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti (2012) [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (2012)]. *Ukrainskii kardiologicheskii zhurnal*, 1, 6–44. [in Ukrainian].
7. Rundneva, E. A. (2008). Nadlezhashaya klinicheskaya praktika i issledovatel'. Obshie principy GCP ICH. [Good clinical practice and the researcher. General principles of ICH GCP]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 1(63), 49–56. [in Ukrainian].
8. Rebrova, O. Yu. (2002). Statisticheskij analiz medicinskih dannykh. Primenenie paketa prikladnykh program STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of software package STATISTICA]. Moscow: Media Sfera [in Russian].

Відомості про автора:

Бідзіля П. П., к. мед. н., доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, E-mail: pbidzilya@mail.ru.

Сведения об авторе:

Бидзиля П. П., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: pbidzilya@mail.ru.

Information about author:

Bidzilya P. P., MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases 1, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: pbidzilya@mail.ru.

Поступила в редакцию 10.12.2015 г.