

Внутриполостная рН-метрия как современный метод исследования желудочной секреции

Практически все заболевания верхних отделов (ВО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в той или иной степени коррелируют с воздействием на слизистую оболочку ВО ЖКТ кислоты, вырабатываемой в процессе пищеварения. Для правильной диагностики (а иногда и лечения) многих из этих заболеваний необходимо исследование кислотопродуцирующей и кислотонейтрализующей функций ЖКТ. Впервые возможность определения внутрижелудочной кислотности при помощи специального рН-метрического зонда была описана McClellan в 1915 г. Вплоть до начала 80-х годов XX века целью разработки оборудования для внутрижелудочной рН-метрии было обоснование необходимости метода и создание пионерских медицинских методик. Первые в СССР серийные приборы и рН-зонды были сконструированы в г. Фрязино Московской области под руководством академика РАН Н.Д. Девяткова. В последнее десятилетие ведущая роль в разработке и производстве отечественных приборов для внутриполостной рН-метрии принадлежит фрязинскому научно-производственному предприятию «Исток-Система».

Клинические задачи, решаемые с помощью внутрижелудочной рН-метрии

Появление рН-метрических приборов инициировало развитие клинических исследований кислотозависимых процессов в организме человека. Особое значение рН-метрия занимает в диагностике ГЭРБ. Согласно «Рекомендациям по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью» (Ивашкин В.Т. и др., 2001) «Основным методом диагностики ГЭРБ является рН-метрия». Однако диагностика ГЭРБ, хотя и наиболее признанная, но далеко не единственная область применения рН-метрии. В современной медицине рН-метрия применяется для решения следующих задач.

Диагностические задачи

Среди них наиболее актуальны:

- ♦ топографическая внутрижелудочная экспресс рН-метрия ЖКТ;
- ♦ кратковременное (до 3 часов) исследование базальной и стимулированной секреции ВО ЖКТ;
- ♦ длительный (до 24 часов и более) мониторинг гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР);
- ♦ исследование быстропотекающих кислотных процессов, типа дуоденогастральных рефлюксов (ДГР);
- ♦ пристеночная интраэндоскопическая рН-метрия;
- ♦ длительный мониторинг кислотности в пищеводе с целью исследования роли ГЭР в бронхолегочных и ЛОР заболеваниях: хронического кашля, пневмонии, бронхиальной астмы, синуситов, дисфонии, ларингита, бронхообструкции, контактной гранулемы, фарингита, эрозии зубов, злокачественных поражений глотки, гортани, голосовых связок, а также

исследования роли ГЭР в возникновении и развитии заболеваний сна;

- ♦ одновременный длительный мониторинг кислотности в ВО ЖКТ и электрической активности сердца с целью дифференциальной диагностики кардио- и гастрозаболеваний и для изучения болезней сердца, вызванных ГЭР; одновременный мониторинг кислотности в ВО ЖКТ и электрической активности различных отделов ЖКТ.

Задачи, связанные с оценкой воздействия фармакологических препаратов:

- ♦ подбор препаратов и их дозировок для оптимального медикаментозного лечения конкретных пациентов;

- ♦ оценка эффективности воздействия препаратов (или комплексов препаратов) на больных, страдающих определенными заболеваниями;

- ♦ исследования, связанные с получением разрешений на применение тех или иных фармакологических препаратов в лечебной практике.

Приборы для внутриполостной рН-метрии востребованы при решении многочисленных научно-исследовательских задач, среди которых, кроме создания и апробации новых методик диагностирования и лечения заболеваний ВО ЖКТ, включая сочетанные, отметим изучение кислотозависимых процессов в нижних отделах ЖКТ, в ротовой полости, интравагинальную и трансуретральную рН-метрию.

Приборы для внутриполостной рН-метрии

1. Ацидогастрометр микропроцессорный «АГМ-03» – базовый прибор серии недорогих ацидогастрометров. Предназначен для исследования базальной и стимулированной кислотности ЖКТ, проведения щелочных, кислотных и других тестов, а также

для подбора лекарственных препаратов. Отдельной областью его применения является топографическая интраэндоскопическая рН-метрия.

2. Компьютерный стационарный ацидогастрометр «Гастроскан-5М». Предназначен для кратковременной (в т.ч. стимулированной) рН-метрии ВО ЖКТ до пяти пациентов одновременно, в одном, двух, трех или пяти отделах ЖКТ. Период измерений рН – 20 или 5 с. Дает подсказки медицинскому персоналу по ведению обследования. Выдает заключение о состоянии ВО ЖКТ. Сохраняет результаты исследования в базе данных и выполняет различные виды статистической обработки массива исследований. Позволяет проводить индивидуальный подбор лекарственной терапии.

3. Ацидогастромонитор суточный носимый «Гастроскан-24». Компьютерный прибор «Гастроскан-24» предназначен для длительного (до 24 ч. и более) исследования кислотности ВО ЖКТ. Для обработки результаты измерения после окончания обследования передаются в персональный компьютер (ПК). Прибор позволяет оценивать влияние действия лекарственных средств, осуществлять их подбор и режим приема. Во время исследования, с помощью клавиатуры, которой снабжен носимый блок, пациент вводит данные о своем состоянии (боль, изжога, тошнота и др.) или действиях (курение, прием лекарственных препаратов и т.п.).

4. Гастрокардиомонитор «Гастроскан-ЭКГ». Прибор предназначен для одновременного 24-часового мониторинга кислотности в трех точках ВО ЖКТ и кардиосигнала в трех отведениях. Такой мониторинг позволяет проводить дифференциальную диагностику загрудинных болей неясной этиологии на основе корреляционного анализа изменений величины кислотности и кардиосигнала.

5. рН-метрические зонды. НПП «Исток-Система» серийно выпускает разнообразные рН-зонды, различающиеся по конструкции и применению: а) пероральные, трансназальные, эндоскопические; б) имеющие 1, 2, 3 или 5 измерительных электрода; в) в возрастных исполнениях, утвержденных МЗ РФ – 4 детских и 1 взрослое (многоэлектродные рН-зонды). Все рН-зонды обеспечивают точность измерений 0,2 рН в диапазоне от 1,1 до 9,2 рН.

В настоящее время гастроэнтерология относится к наиболее быстро развивающейся области терапии. В значительной степени этот прогресс обусловлен внедрением в клиническую практику современных, высокотехнологичных методов исследования функций органов пищеварения. С другой стороны, с каждым годом расширяется познание физиологии процессов секреции, пищеварения, моторики в желудочно-кишечном тракте, что заставляет, в некоторых случаях, переосмыслить методики, назначение и трактовку результатов традиционных, рутинно используемых методов исследования в гастроэнтерологии.

Ещё сравнительно недавно функциональная диагностика в гастроэнтерологии была инструментом в руках немногочисленных исследователей, с помощью которого они могли оценивать степень нарушения функции того или иного органа пищеварительного тракта. В настоящее время накоплен большой фактический материал, позволяющий не только диагностировать выраженность функциональных нарушений, но и, что важно, верифицировать диагноз пациента.

Интубация желудочно-кишечного тракта для рН-метрии

Противопоказания. В каждом конкретном случае необходимо соотносить тяжесть состояния больного и предполагаемую диагностическую ценность исследования.

Использование микрозондов сокращает количество противопоказаний к проведению зондирования. Тем не менее, вопрос о целесообразности данного исследования нужно решать индивидуально в следующих случаях:

- ✓ заболевания полости рта, носа, глотки, препятствующие введению зонда, дыханию больного;
- ✓ дивертикулы, стриктуры пищевода;
- ✓ тяжелая неконтролируемая коагулопатия;
- ✓ бронхиальная астма, сердечно-сосудистые заболевания, при которых противопоказана стимуляция блуждающего нерва;
- ✓ выраженная дыхательная недостаточность;
- ✓ недавно перенесенная операция на желудке;
- ✓ опухоли и язвы пищевода;
- ✓ варикозное расширение вен пищевода;
- ✓ психические заболевания (неврозы, психопатии, истерия) при отсутствии взаимопонимания с пациентом.

Осложнения интубации

- ✓ кровотечение из носа или глотки;
- ✓ травма носа или глотки;
- ✓ трахеальная интубация;
- ✓ травма или перфорация пищевода, желудка;
- ✓ рвота;
- ✓ синкопальные состояния, связанные с раздражением чувствительных афферентных волокон системы блуждающего нерва, вследствие иницирования вазовагального рефлекса (возникает эфферентный разряд, проводящийся по двигательным волокнам блуждающего нерва и вызывающий остановку сердца);
- ✓ бронхоспазм;
- ✓ обострение невралгии тройничного нерва;
- ✓ инфицирование пациента.

Оборудование для зондирования с целью проведения рН-метрии:

- ✓ зонд;
- ✓ аэрозоль, гель для анестезии;
- ✓ лоток для рвотных масс;
- ✓ полотенце;
- ✓ резиновые перчатки;
- ✓ рН-метр переносной.

Подготовка к рН-метрии

Интубация проводится не менее, чем через 6 часов после приема пищи. За 3–4 часа до начала исследования исключаются курение, прием жидкостей, употребление жевательной резинки. При нарушении эвакуации содержимого из желудка накануне исследования вечером проводится промывание желудка через толстый зонд до получения чистых промывных вод.

Перед исследованием необходимо уточнить, какие лекарственные средства пациент принимал накануне исследования. Большинство методик требует отмены предшествующего приема препаратов. Время ограничения приема лекарственных препаратов зависит от дли-

тельности их эффекта и используемого метода, так, при рН-метрии прием антацидов и холинолитиков необходимо отменить за 12 часов, H₂-гистаминовых блокаторов за 24 часа, а ингибиторов протонной помпы – за 36 часов.

Важно тщательно изучить историю болезни пациента, выслушать его жалобы на момент исследования. Это необходимо для исключения у пациента возможных противопоказаний для проведения исследования, аллергии на лекарственные средства, используемые для анестезии.

С целью снижения нервно-психического напряжения и предотвращения осложнений во время исследования нужно объяснить пациенту методику проведения процедуры, отметить ее безопасность.

Методика интубации

Непосредственно перед исследованием поместить зонд в теплую воду на некоторое время для сведения к минимуму температурных изменений катетера и повышения его эластичности. Усадить пациента в кресло.

В случае введения зонда через нос, попросить пациента глубоко подышать с закрытым ртом, попеременно зажимая одну из ноздрей, для оценки носового дыхания. Интубация проводится через носовой ход с наиболее эффективным носовым дыханием.

Проверить рвотный рефлекс, коснувшись небного язычка или глотки. У пациентов со слабым или отсутствующим рвотным рефлексом максимальный риск легочной аспирации.

При отсутствии аллергии на препарат проводится анестезия носового хода или глотки аэрозолем анестетика (лидокаин и др.). Однако некоторые пациенты при повторных исследованиях хорошо их переносят и без проведения местной анестезии.

После наступления эффекта анестезии медленно и осторожно зонд вводится в носовой ход, либо в рот, и, далее, в глотку пациента.

При введении зонда в носоглотку пациенту рекомендуется наклонить голову вперед так, чтобы подбородок касался груди. Наклон головы вперед приводит к закрытию трахеи надгортанником и способствует прохождению зонда в пищевод.

В момент введения зонда пациент глубоко дышит и производит глотательные движения. Появление кашля указывает на то, что зонд установлен неправильно.

При наличии гипертонуса нижнего пищеводного сфинктера (ахалазия кардии) зонд может закрутиться в дистальной части пищевода. В этом случае необходимо извлечь зонд и медленно вводить его снова.

Зонд продвигается до желаемой глубины. В процессе исследования необходимо наблюдать за реакцией пациента, поскольку желудочная интубация и страх могут привести к острым вазомоторным реакциям вплоть до потери сознания. Зонд закрепляется пластырем на щеке и за ухом.

Перед началом исследования необходимо дать возможность пациенту привыкнуть к зонду. При большинстве исследований слюна сплевывается в специальный лоток.

Для проведения исследования используется аппаратура для длительного мониторинга кислотности, состоящая из компактного носимого блока регистрации рН, к которому присоединяется рН-метрический зонд, транс-

назально вводимый в желудок пациента, и компьютера с программным обеспечением. Панель носимого блока имеет специальные кнопки, нажимая на которые пациент регистрирует в памяти прибора время возникновения и длительность боли, диспептических явлений, прием пищи и другие события. Внутриполостной рН определяется через установленные интервалы времени от 1 до 60 с в различных приборах.

рН измеряют натощак в теле и антральном отделе (6–7), в норме в антральном отделе после введения гистамина рН=4–7. Условной нормой при стимуляции секреции экстрактивными веществами принято считать в теле желудка рН=1,7–1,5, а при максимальном стимулировании гистамином – 1,2–1,1. Если рН при гистаминовой стимуляции остается выше 1,8, то вероятность атрофии слизистой желудка значительна.

Для оценки внутрижелудочной кислотности используются следующие виды внутрижелудочных рН-метрий:

Топографическая экспресс рН-метрия.

Интрагастральный мониторинг рН.

Топографическая трансэндоскопическая рН-метрия.

Топографическая внутрижелудочная экспресс рН-метрия

Больному натощак в пищевод до нижнего пищеводного сфинктера вводится зонд. Длина введения зонда ориентировочно определяется расстоянием от мочки уха пациента до мечевидного отростка или от верхней губы до пупка. Затем, по мере дальнейшего введения зонда, через каждый сантиметр проводят замеры показателей рН. Всего производится 20 замеров рН в течение не более 3 мин. Зонд фиксируется и оставляется в желудке на 10 минут. Через 10 мин зонд извлекается, при этом также замеряется рН через каждый сантиметр. Для исследования используются ацидогастрометры АГМ-01, АГМ-03 и «Гастроскан-5М».

Значения рН при введении зонда определяют уровень тощакового кислотообразования. Значения рН при извлечении зонда позволяют оценить уровень базального кислотообразования.

При рН-метрии важно учитывать, в каком отделе желудка находится датчик. В таблице представлены функциональные интервалы рН для тела желудка.

В антральном отделе желудка в большинстве случаев рН выше за счет нейтрализации хлористоводородной кислоты щелочным секретом желез. При этом по разности рН антрального отдела и тела желудка определяют степень выраженности кислотонейтрализующей функции желудка. В случае если разность рН составляет 2,1 и более, диагностируют компенсированное ощелачивание, 1,0–2,0 – субкомпенсированное, 1,0 и менее – декомпенсированное ощелачивание в антральном отделе.

Таблица. Функциональные интервалы рН в теле желудка

5,0–7,0	анацидность
3,0–4,9	гипоацидность
1,8–2,9	нормацидность
1,5–1,7	гиперацидность умеренная
0,9–1,4	гиперацидность выраженная

Существуют схемы исследования, когда рН регистрируется в течение 45 мин в базальных условиях, а затем в течение следующих 45 мин после стимуляции секреции.

Для стимуляции желудочного кислотообразования используют те же медикаментозные средства, что и для многомоментного желудочного зондирования (гистамин дигидрохлорид, гистамин фосфат, гастрин (2 мкг/кг), пентагастрин (пентавлон) в дозе 6 мкг/кг и др.

Главным недостатком метода является невозможность оценить объем желудочного содержимого, и вследствие этого кислотной продукции. Тем не менее, косвенно оценить кислотопродукцию помогает **щелочной тест Неллера**.

Щелочной тест заключается во введении через канал рН-зонда раствора 0,5 г питьевой соды (NaHCO_3) в 30 мл кипяченой воды. Он проводится через 20 мин после стабилизации рН в базальных условиях или через 45 мин после введения стимуляторов.

Данная методика позволяет получить представление не только о концентрации водородных ионов в просвете желудка, но и о количестве желудочного сока, т.е. продукции соляной кислоты. Показателем этого теста является щелочное время – интервал между повышением рН после введения раствора до возвращения его к исходному уровню. В норме в теле желудка оно составляет от 15 до 30 мин. Снижение щелочного времени менее 15 мин свидетельствует о повышении дебита хлористоводородной кислоты, повышение более 30 мин – о подавлении кислотообразования. Тест проводится в базальных и стимулированных условиях.

При высоком кислотообразовании проводится **атропиновый тест**. Он дает возможность дифференцировать нейрорефлекторный механизм базальной кислотной продукции от гуморального. Тест проводится как в базальных условиях, так и при стимуляции секреции. При этом подкожно вводят 1 мл 0,1% раствора атропина сульфата и регистрируют в течение часа рН в теле желудка. Оценка результатов атропинового теста в базальных условиях проводится по степени повышения рН в теле желудка. При повышении рН более чем на 2 ед. – эффект сильный, от 1,1 до 2,0 – средний, от 0,5 до 1,0 – слабый, до 0,5 – отрицательный. При оценке результатов теста необходимо учитывать, что холинолитики преимущественно снижают объем кислотной продукции, мало влияя на концентрацию хлористоводородной кислоты в желудочном секрете.

Интрагастральный длительный мониторинг рН

Метод позволяет:

- ◆ оценить суточный ритм и интенсивность секреции хлористоводородной кислоты;
- ◆ оценить скорость наступления, продолжительность эффекта антисекреторных средств;
- ◆ соотнести возникновение симптомов кислотозависимого заболевания с колебаниями внутрижелудочного рН;
- ◆ дифференцировать за грудиной боль кардиального и некардиального генеза.

Для проведения исследования используется аппаратура для длительного мониторинга кислотности, состоящая из компактного носимого блока регистрации рН, к которому присоединяется рН-метрический зонд, транс-

назально вводимый в желудок пациента, и компьютера с программным обеспечением. Панель носимого блока имеет специальные кнопки, нажимая на которые, пациент регистрирует в памяти прибора время возникновения и длительность боли, диспептических явлений, прием пищи и другие события.

рН-метрический зонд имеет несколько электродов и позволяет одновременно записывать рН из 2–3 отделов желудка. рН определяется через установленные интервалы времени от 1 до 60 с в различных аппаратах.

Не так давно в Федеральном гастроэнтерологическом центре завершены клинические испытания ацидогастрометрического автоматизированного комплекса АГМ-24 МП («Тастроскан-24») производства «Исток-Система» (г. Фрязино Московской области). Прибор АГМ-24 МП предназначен для непрерывной регистрации значений рН в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке в течение 24 часов с интервалом считывания каждые 20 секунд. Исследование осуществляется с помощью рН-зонда, введенного трансназально, подключенного к вторичному преобразователю (ацидогастрометр АГМ-24 МП), с последующей передачей массива данных для обработки на ПК. По окончании обследования выдается информация в текстовом и графическом режимах о динамике рН за время исследования. Полученные результаты сохраняются в базе данных. Ацидогастрометр АГМ-24 МП представляет собой вторичный преобразователь, работающий с рН-зондом. Ацидогастрометр выполнен в переносном варианте (вес около 500 г) с автономным питанием от аккумуляторов. Это позволяет регистрировать значения рН каждые 20 секунд в течение 24 часов. Прибор оснащен символьно-цифровым индикатором, позволяющим контролировать его работу. Наличие 15 клавиш позволяет как устанавливать режим работы аппарата (калибровка, считывание данных, начало и завершение работы), так и отмечать различные временные интервалы и события в ходе обследования больного (прием пищи, лекарств, боль, изжога и т. д.). рН-зонды, применяемые при этом исследовании, состоят из измерительных сурьмяных электродов диаметром 2 мм, закрепленных в полимерной трубке диаметром 2,0 мм, и наружного хлорсеребряного электрода сравнения. Зонды имеют три основных вида исполнения: с одним (Г1), с двумя (Г2) и тремя (Г3) измерительными электродами. Для пациентов разных возрастных групп преобразователи выполнены с межэлектродным расстоянием 50, 70, 90, 110 и 120 мм.

Программное обеспечение, входящее в состав системы «Гастроскан-24», предназначено для работы на IBM PC-совместимом ПК. В комплект программного обеспечения входят файлы с базой данных, файлы для проведения обследования, файлы с инструкциями по эксплуатации комплекса, демонстрационные файлы. Эта программа позволяет анализировать полученные данные за различные временные интервалы и сохранять данные исследования в базе данных.

Также НПП «Исток-Система» выпускает аппаратуру для проведения традиционного исследования желудочной секреции в течение двух-пяти часов («Гастроскан-5М», «Гастроскан-5», «Гастроскан», «АГМ-03»), которая может применяться в работе кабинетов функциональной диагностики, гастроэнтерологических и хирургических отделений стационаров, поликлиник и диагностических

Таблица 1

Нормы базальной, субмаксимальной и максимальной секреции желудка (Фишзон-Рысс Ю.И., 1974)

Показатели	Натощак	BAO	SAO	MAO
Объем сока, мл	До 50	50–100	100–140	180–220
Общая кислотность, т.е.	До 40	40–60	80–100	100–120
Свободная HCL, т.е.	До 20	20–40	65–85	90–110
Дебит HCL, мэкв/час		1,5–5,5	8–14	18–26

Таблица 2

Гиперплазия и гиперреактивность слизистой желудка

Показатели	Гиперплазия	Гиперреактивность
BAO	> 11–12 мэкв/час	7–10 мэкв/час
SAO	> 22–25 мэкв/час	Норма
MAO	> 35–40 мэкв/час	Норма

центров, а также в научных исследованиях. Эти приборы комплектуются рН-зондами, которые имеют от одного до пяти датчиков рН диаметром от 7 до 1,8 мм, что позволяет проводить измерение рН через инструментальный канал фиброскопа.

Топографическая транзэндоскопическая рН-метрия

Позволяет осуществлять визуальный контроль места замера рН и функционально дополняет эндоскопическое исследование.

В основу метода положен анализ функционального состояния зон кислотообразования и нейтрализации секрета при эндоскопическом исследовании. Исследование проводится посредством замера показателей рН через проведенный в эндоскопическом канале эндоскопа рН-метрический зонд.

Для исследования используются ацидогастрометры АГМ-01, АГМ-03, «Гастротест МК-90».

Перед исследованием целесообразно провести рН-метрический зонд с измерительным электродом через биопсийный канал эндоскопа до уровня его выходного отверстия на дистальном конце. Это предотвратит возможный контакт электрода с густой слизью желудочного содержимого, попадающего в биопсийный канал эндоскопа при отсасывании, способной изменить показания рН-метра.

В случае проведения рН-метрии во время выполнения эндоскопического исследования перед введением рН-зонда, биопсийный канал эндоскопа следует промыть 20 мл стерильной дистиллированной воды, вводя ее в просвет канала шприцем.

Для уменьшения раздражения слизистой оболочки, эндоскопическое исследование следует проводить с минимальной инссуфляцией желудка воздухом. Определение рН следует проводить под контролем зрения с умеренным давлением электрода на слизистую оболочку (до появления легкого воронкообразного «кратера» вокруг электрода).

Контакт электрода со слизистой оболочкой проводится в течение 5–10 с, результаты измерения фиксируются и считываются с индикатора ацидогастрометра. При отсутствии контакта значения рН будут неверными и могут иметь значение ниже 0,8. Значения рН могут изменяться в зависимости от давления зонда на слизистую оболочку и от угла атаки зонда к поверхности слизистой оболочки желудка. Для более достоверного снятия показаний

рекомендуется проводить трехкратное измерение рН в каждой контрольной точке и высчитывать средний результат.

Длительное мониторирование рН в верхних отделах пищеварительного тракта позволяет выявлять гастроэзофагальный и дуоденогастральный рефлюксы, определять кислотообразующую функцию желудка после оперативных вмешательств на желудке, а также предоставляет возможность индивидуального подбора дозы и режима приема антисекреторного препарата и контроля за проводимым лечением

В процессе изучения профиля 24-часовой интрагастральной кислотности у здоровых людей был выявлен суточный циркадный ритм продукции соляной кислоты и существенные его изменения у больных хроническим гастритом (антральный, тела желудка, пангастрит), дуоденитом (антропилородуоденит), язвенной болезнью, рефлюкс-эзофагитом. На основании этого исследования предоставляется возможность в большинстве случаев дифференцировать аутоиммунный гастрит (вплоть до ахлогидрии в результате атрофии париетальных клеток) от геликобактерного гастрита. Последний никогда не проявляется ахлогидрией, так как при этой форме гастрита атрофический процесс носит очаговый характер, а при антральном гастрите, антропилоробульбите, язвенной болезни с локализацией язвы в выходном отделе желудка и в луковице двенадцатиперстной кишки кислотопродуцирующая функция обычно повышена, особенно в ночное время. При рефлюкс-эзофагите и недостаточности нижнего пищеводного сфинктера с помощью этого метода выявляются забросы кислого содержимого желудка, а также представляется возможным изучить частоту и длительность рефлюксов. Чрезвычайно важно, что этот метод позволяет оценить влияние различных препаратов на внутрипищеводную, внутрижелудочную среду в зависимости от дозы, способа введения и времени их приема.

Список литературы находится в редакции