

УДК 616.441:618.2/3:616-053.31:616-036.21

А.Б.Пирогов, Н.М.Судакова

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНЫХ АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ОРВИ В УСЛОВИЯХ ЗОБНОЙ ЭНДЕМИИ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение характера и частоты изменений тиреоидного статуса новорожденных от матерей с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в эндемической по зубу зоне проживания.

Материал и методы. Оценивали показатели гипофизарно-тиреоидной системы у 156 беременных женщин, страдающих ОРВИ и их новорожденные в зависимости вариантов гормонального профиля фетоплацентарной системы беременных с эндемическим зобом с использованием радиоиммунных тест-систем.

Результаты. Изменения гормонального профиля щитовидной железы у рассмотренных женщин оценены как проявления субклинического гипотериоза. Новорожденные от матерей с ОРВИ страдают гипертиреотропинемией на 3-е сутки без признаков нормализации показателей тиреотропина к 5-м суткам, вероятно, в результате йодного дефицита у матери.

Заключение. Нарушения тиреоидной функции у детей от матерей с ОРВИ по данным неонатального тиреотропин-первичного скрининга обусловлены нарушениями функционирования отдельных звеньев гормональной системы фетоплацентарного комплекса и, в частности, щитовидных желез у матери.

SUMMARY

A.B. Pirogov, N.M. Sudakova

HORMONAL ADAPTIVE RESPONSE PECULIARITIES HYPOPHYSIAL-THYROID SYSTEM IN INFANTS BORN FROM MOTHERS WITH ARVI

Study objective. To study thyroid status changes in infants born from mothers with acute respiratory virus infections in the environment with high risk of goiter.

Materials and methods. Radio-immune test-systems have been used to evaluate hypophysial thyroid system values in 156 pregnant women.

Results. Thyroid hormonal profile changes have been classified as manifestation of subclinical hypothyrosis. Infants born from mothers

with ARVI show hyperthyretropinemia on the 3d day with these values remaining the same, probably due to iodine deficit. in their mothers.

Conclusion. Neonatal thyrotropin screening data show that thyroid function disturbances infants born from mothers with ARVI result from hormonal system disturbances and particularly thyroid gland in their mothers.

Общеизвестна исключительно важная роль тиреоидный гормонов как модуляторов процессов имплантации эмбриогенеза и нормального развития плода и ребенка 2-го или 3-го года жизни. Особенно гормоны щитовидной железы чрезвычайно ответственны в плане развития головного мозга, формирование которого происходит внутриутробно и в раннем постнатальном периоде [1, 6, 7, 8]. Считают, что нормальное функционирование щитовидной железы у женщины во время беременности и грудного кормления являются благоприятными факторами для рождения здорового ребенка и его дальнейшего развития [2, 3]. Снижение функциональной активности тиреоидной ткани, которое в большей мере наблюдается у беременных женщин и плода, проживающих в регионах с недостаточностью йода в окружающей среде, способствует развитию широкого спектра так называемых «йоддефицитных заболеваний» у лиц любого возраста. В числе наиболее распространенных болезней в йоддефицитных областях в педиатрической эндокринологии прослеживается высокий уровень транзиторного гипотериоза и транзиторной гипертиротропинемии у новорожденных, частота которых по данным неонатального скрининга достигает 9-11% [1, 8]. Если это транзиторное состояние, связанное с наличием йодного дефицита развивается в критические периоды формирования головного мозга ребенка (в конце беременности и в 1-е недели постнатальной жизни), то оно представляет серьезную опасность реализации эндемических (йоддефицитных) легких интеллектуальных и нейромоторных нарушений, которые прослеживаются довольно длительное время даже при восстановлении функции щитовидной железы [1, 8].

Риск развития транзиторного гипотериоза значительно повышается с увеличением степени недоношенности ребенка и с особенностями адаптационного периода у детей, вызванных неблагоприятным течением беременности, патологией родов, болезнями матери [5, 6].

В настоящее время сложно судить о потенциальной роли йоддефицитной зубной эндемии в форми-

ровании тиреоидного статуса у новорожденных, матери которых во время беременности страдали неспецифическими заболеваниями дыхательной системы, ввиду немногочисленности имеющих сообщений [1, 2]. Тем не менее, полученные результаты ряда исследований не исключают факт усугубления отклонений тиреоидной функции у плода и новорожденных в условиях эндемического зоба и дефицита йода у инфицированных беременных вследствие повреждения фетоплацентарной системы и внутриутробного инфицирования ребенка [5, 8]. При этом среди этиологических факторов трансплацентарного инфицирования наиболее важную роль играют вирусы гриппа (А, В) и аденовирус. Отсюда, вполне логично можно допустить факт рассматривания инфекционного заболевания дыхательных путей у матери (на фоне йоддефицита в организме беременной женщины) с позиций высокого риска формирования и развития функциональных или органических поражений фетальной щитовидной железы, которые могут довольно часто сопровождаться постнатальным первичным гипотиреозом в виде транзиторной или постоянной формы [1, 2, 3].

Целью настоящего сообщения явилось изучение характера и частоты изменений тиреоидного статуса новорожденных от матерей с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в эндемической по зобу зоне проживания и оценка взаимосвязи и взаимозависимости состояний гипотиреоидной системы матери и ребенка при наличии у беременной ОРВИ и эндемического зоба.

Материалы и методы

Обследовано 156 беременных женщин (основная 1-я группа), страдающих ОРВИ и их новорожденные дети, проживающие на территории области эндемичной по йодной недостаточности и зобу. Из них у 106 женщин (67,9%) обнаружен зоб I степени, у 50 (32,1%) – зоб II степени. Контрольную – 2-ю группу составили 38 беременных женщин с эндемическим зобом преимущественно (63,9%) I степени без какой-либо акушерской и соматической патологии и их дети. Все обследованные пациенты клинически находились в эутиреоидном состоянии и среди них не проводились профилактические мероприятия по йоддефициту.

Оценку функционального состояния системы гипотиреоидной железы у беременных женщин проводили на основании анализа традиционных исследований концентрации в сыворотке крови трийодтиронина (Т₃), тироксина (Т₄), тиреотропина (ТТГ) и тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ)

радиоиммунным методом диагностики с помощью наборов реактивов производства ИБОХ АН (Беларусь). Для определения ТТГ использовали тест-системы ОСРЛО7-TSH (CIS-International), Франция. Оценка неонатального функционирования гипотиреоидной системы выполнена на основании полученных величин первичного одновременного определения уровней ТТГ и Т₄ в капиллярной крови новорожденного на 3–5-е сутки жизни с помощью коммерческих наборов ELSATSN и TETRAK (CIS-International, Франция) [4].

Индивидуальная диагностика раннего неонатального врожденного гипотиреоза (ВГ) была выполнена на основании полученных результатов исследования концентраций ТТГ в первичных пробах новорожденных. Значения ТТГ (мЕД/л) равные 0-5 рассматривались как нормальные; 5-20 – как критические; 20-5 и более – как пороговые и обязательные для повторного контрольного исследования в связи с подозрением на наличие ВГ [1, 2, 3].

Для характеристики неонатальных состояний гормонального тиреоидного статуса с позиций эпидемиологических исследований выраженности напряженности йоддефицита в окружающей среде использовали современные рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Детского фонда Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) и Международного совета по йоддефицитным заболеваниям (Женева, 1994): при адекватном йодном обеспечении частота повышения значений ТТГ более 5 мЕД/л не превышает 3%. Йодная недостаточность рассматривается как легкая при частоте 3-19%; средне-тяжелая – 20-39,9% и тяжелая – ≥40%.

Диагностика и характеристика течения ОРВИ у обследованных пациентов основывались на результатах клиникофункциональных данных и состояний гормонального баланса фетоплацентарной системы (ФПС) [5]. Последняя была изучена путем интегральной оценки полученных величин содержания в сыворотке крови ряда гормонов: плацентарного лактогена, прогестерона, эстриола и кортизола. Определение последних основывалось на использовании тест-систем ИБОХ АН (Беларусь). Для выяснения степени зависимости возможной неполноценной тиреоидной функции у новорожденных от матерей с ОРВИ от картины выраженности фетоплацентарной недостаточности (ФПН) количественные величины отдельных вариантов гормонального фона (табл. 1) ФПС были сопоставлены с показателями тиреотропина крови новорожденных.

Таблица 1

Варианты гормонального профиля ФПС беременных, страдающих ОРВИ (М.Т.Луценко, 1998)

| Варианты | Показатели гормонального профиля |
|----------|--|
| I | Гормональный статус сохранен |
| II | Повышен уровень одного или нескольких гормонов на 35-40% (плацентарный лактоген, прогестерон, эстриол, кортизол) |
| III | Разнонаправленность до 45-50% в показателях гормонов плацентарной и фетальной систем |
| IV | Снижение не 25-30% одного из исследуемых гормонов |

Результаты и их обсуждение

Изучение показателей тиреоидного статуса у беременных, страдающих ОРВИ (1-я группа – основная) позволило более полно оценить особенности функционирования щитовидной железы в различные trimestры беременности при сопоставлении полученной картины активности щитовидной железы в контрольной группе женщин (2-я группа).

Было установлено, что более чем у половины женщин основной группы (73,4%) четко прослеживается выраженная наклонность к достоверному увеличению концентрации ТТГ на фоне гипотироксемии, повышения величин соотношений T_3/T_4 и снижения $T_4/ТСГ$ (табл. 2). На наш взгляд, указанные изменения гормонального профиля щитовидной железы у рассмотренных беременных, несмотря на отсутствие клинической картины, можно оценить как проявления субклинического гипотиреоза, вероятно, в результате дефицита поступления йода из окружающей среды. Нельзя исключить и вероятность того, что снижение тиреоидной функции у беременных с ОРВИ связано не только с обеспечением этим микроэлементом, но и воздействием иных факторов, в частности респираторно-вирусной инфекции.

Следует особо подчеркнуть, что выше указанные признаки несостоятельности функционирования щитовидной железы у женщин основной группы в наибольшей мере имеют место на поздних сроках гестации (III триместр беременности), когда повышение уровня ТТГ в крови достигает максимальных величин, что приводит к недостаточности проявлений тиреоидных гормонов на гипофизарном уровне в течение довольно длительного времени.

Между тем, именно в этот период тиреоидные гормоны матери наиболее свободно преодолевают гематоплацентарный барьер и выступают в роли основных модуляторов дальнейшего процесса деления и дифференцировки клеточных структур ЦНС

плода, повышая в значительной мере уровень обменных процессов развивающегося ребенка за счет интратиреоидного йода [7].

Отсюда, безусловно повышается риск рождения у таких женщин детей с целой гаммой разнообразных, так называемых, легких функциональных расстройств ЦНС, связанных с физиологической незрелостью или с поражениями мозга ребенка органического генеза. Такое утверждение в определенной мере находит свое подтверждение при анализе ряда клинических признаков, обуславливающих тяжесть состояний наблюдаемых новорожденных от матерей с ОРВИ во время беременности.

Так, данные в таблице 3, свидетельствуют о том, что доминирующей патологией детей, родившихся от матерей 1-й группы, является перинатальное поражение ЦНС. У этих новорожденных в первые дни жизни в 3-4 раза чаще, чем у детей 2-й группы имели место чрезмерно высокая возбудимость и двигательная активность, тремор конечностей, быстрая истощаемость физиологических рефлексов и, наконец, у них четко определялись признаки со стороны сердечно-сосудистой системы и изменений функции дыхательной системы, не регистрируемые во 2-й группе новорожденных. В большинстве случаев (67,5%) указанная картина неблагоприятных клинических проявлений состояний детей 1-й группы характеризовалась выраженной обратимостью к 12,2+1,4 суткам жизни. В противоположность данному факту во 2-й группе детей, родившихся от матерей только с эндемическим зобом, отмечаемые у ряда новорожденных (в 12,7% случаев) изменения реактивности со стороны ЦНС на протяжении 2-3-х суток жизни на день выписки из стационара (через 8,9+1,3 суток) не регистрировались. Столь неблагоприятные проявления со стороны симптоматики неврологического статуса у детей рожденных от матерей с ОРВИ коррелировали с данными неонатального скрининг-диагностики наличия у них врожденного гипотиреоза (табл. 3).

Таблица 2

Уровни гормонов гипофизарно-тиреоидной системы и ТСГ в крови беременных женщин с ОРВИ (основная группа) и контрольной группы в динамике беременности

| Исследуемые группы | T_3 , нмоль/л | T_4 , нмоль/л | T_3/T_4 | ТТГ, мЕД/л | ТСГ, мг/л |
|---------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--|
| I триместр | | | | | |
| Основная (1) | 1,79±0,07 | 139±1,21 | 0,0128±0,0006 | 2,40±0,09 | 23,5±0,09 |
| Контроль (2) | 1,88±0,05 | 134±1,83 | 0,0140±0,0005 | 2,31±0,007 | 25,5±1,2 |
| II триместр | | | | | |
| Основная (3) | 2,18±0,10 $p_{1-3}<0,05$ | 142±1,34 $p_{1-3}<0,05$ | 0,0153±0,0008 $p_{1-3}<0,05$ | 2,93±0,10 $p_{1-3}<0,05$ | 26,3±1,5 $p_{1-3}<0,05$ |
| Контроль (4) | 2,28±0,09 $p_{2-4}<0,05$ | 146±1,79 $p_{2-4}<0,05$ | 0,0156±0,0008 $p_{2-4}<0,05$ | 2,54±0,08 $p_{2-4}<0,05$ | 29,8±1,6 $p_{2-4}>0,05$ |
| III триместр | | | | | |
| Основная (3) | 2,17±0,08 $p_{1-5}<0,05$ | 143±1,81 $p_{2-4}>0,05$ | 0,0151±0,0008 $p_{2-4}<0,05$ | 3,11±0,11 $p_{2-4}<0,05$ | 27,1±1,7 $p_{2-4}>0,05$ |
| Контроль (4) | 2,32±0,06 $p_{2-6}<0,05$ | 148±1,97 $p_{2-6}<0,05$ | 0,0156±0,0007 $p_{1-5}<0,05$ | 2,56±0,09 $p_{2-6}<0,05$ | 30,5±1,9 $p_{2-6}<0,05$ $p_{2-6}>0,05$ |

Таблица 3

Частота признаков, характеризующих тяжесть состояний новорожденных в раннем неонатальном периоде

| Признак | 1 группа детей, n = 156 | | 2 группа детей, n = 38 | |
|---------------------------------|-------------------------|------|------------------------|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Асфиксия новорожденных | | | | |
| тяжелая | 18 | 11,5 | 0 | 0 |
| средней тяжести | 10 | 6,4 | 2 | 5,3 |
| Внутриутробная гипотрофия | | | | |
| I степень | 17 | 10,9 | 3 | 7,9 |
| II степень | 12 | 7,7 | 1 | 2,6 |
| Перинатальное поражение ЦНС | 130 | 83,6 | 12 | 32,5 |
| Синдром дыхательных расстройств | 21 | 13,5 | 4 | 10,5 |

Таблица 4

Содержание T₄ и ТТГ в крови новорожденных на 3- и 5-е сутки жизни

| Гормоны | 3-и сутки жизни | | 5-е сутки жизни | |
|--------------------------|-----------------|-------------|-----------------|------------|
| | 1 группа | 2 группа | 1 группа | 2 группа |
| T ₄ , нмоль/л | 130,6+ 4,1* | 147,3 + 3,2 | 118,4+ 3,9* | 140,8+ 3,7 |
| ТТГ, мЕД/л | 30,5+2,3* | 14,3+1,8 | 24,6+2,7* | 6,5+0,6 |

Примечание: здесь и далее * - p<0,05 при сравнении со 2-й группой.

Из данных таблицы 4 следует, что регистрируемые у матери во время беременности ОРВИ отрицательно влияют на показатели гипотиреоидно-тиреоидных взаимоотношений у новорожденных на 3–5-е сутки жизни. Так, сравниваемых группах детей от матерей с зобом в 1-й группе отмечаются более низкие концентрации в крови T₄ на фоне достоверно высокого содержания ТТГ. В этом случае первично выявленная гипертиреотропинемия на 3-е сутки без каких-либо признаков нормализации к 5-м суткам позволяет заподозрить в 1-й группе детей тиреоидную недостаточность в виде первичного ВГ, требующего проведения 2-го этапа оценки тиреоидного статуса младенца для окончательного диагноза относительно функции щитовидной железы [1, 2, 3].

Дать однозначный ответ на причину установленной гипертиреотропинемии у обследованных новорожденных от матерей с ОРВИ довольно затруднительно. По нашему мнению, данное обстоятельство может быть обусловлено тяжестью йодного дефицита в регионе или особенностями проявлений раннего адаптационного периода ребенка вследствие неблагоприятного течения беременности и родов, осложненных респираторной инфекцией [5] или, наконец, одновременным сочетанием обоих факторов. Отсюда, возникает определенный интерес хотя бы ориентировочно оценить степень выраженности йодной недостаточности в районе проживания обследованных женщин и их детей, рассмотренных в настоящей работе. Эти сведения нами были изучены на основании проведенного анализа частоты встречаемости у новорожденных уровней ТТГ более 5 мЕД/л [1, 2, 3]. Согласно полученных результатов первичного неонатального ТТГ скрининга и частотного анализа распределения уровней ТТГ в крови в г.Благовещенске степень йодного дефицита можно

расценить как легкую – частота случаев ТТГ 5 мЕД/л составила 15,8% (табл. 5). Следует отметить, что подавляющее большинство новорожденных (84,2%) от матерей 2-й группы (контроль) имеют абсолютно нормальные показатели ТТГ, тогда как у новорожденных от матерей с ОРВИ, проживающих в этих же условиях йодной недостаточности, более чем у половины (61,5%) установлены повышенные концентрации в крови гормона. Привлекает внимание и тот факт, что даже у детей с нормальным тиреоидным статусом в 1-й группе средние значения величин ТТГ выше, чем они имели место у таких же в контроле (табл. 6). У них же и отмечаются случаи [7] регистрации так называемых сверхпороговых уровней ТТГ (в среднем 33,3+2,71 мЕД/л и 59,4+3,05 мЕД/л; табл. 6).

Анализ частоты встречающихся случаев содержания ТТГ более 5 мЕД/л в крови новорожденных основной и контрольной группы в зависимости от эндокринных проявлений ФПН у матерей во время беременности с учетом значительного разброса индивидуальных показателей картины отдельных и комплекса гормонов ФПС позволил установить довольно неоднозначную роль гормонального профиля

Таблица 5

Частота уровней ТТГ в крови новорожденных на 3-5-й день жизни (в диагностических интервалах)

| Диагностический интервал уровней ТТГ | 1 группа, n = 156 | | 2 группа, n = 38 | |
|--------------------------------------|-------------------|------|------------------|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| 0-5 мЕД/л | 96 | 61,5 | 32 | 84,2 |
| Более 5 мЕД/л | 60 | 38,5 | 6 | 15,8 |
| Более 25 мЕД/л | 7 | 11,6 | 0 | 0 |

Таблица 6
Средние значения показателей ТТГ в крови
новорожденных на 3- 5-й день жизни
(в диагностических интервалах)

| Диагностический интервал уровней ТТГ | Средние показатели ТТГ | |
|--------------------------------------|------------------------|-------------------|
| | 1 группа, n = 156 | 2 группа, n = 38 |
| 0-5 мЕД/л | 3,12± 0,14* n=96 | 1,87±0,07 n=32 |
| 5,01-20 мЕД/л | 9,08± 0,98 n=52 | 7,84±0,71 n=6 |
| 20,01-50 мЕД/л | 33,3±2,01* n=6 | 0 |
| 50,01-100 мЕД/л | 59,4+ 3,05 * n=2 | 0 |

Таблица 7
Частота уровней ТТГ более 5 мЕД/л в крови
новорожденных в зависимости от варианта
гормонального профиля ФПС у матери
во время беременности

| Вариант гормонального профиля ФПС | 1-я группа детей | 2-я группа детей |
|-----------------------------------|------------------|------------------|
| I | 23,8± 0 02 * | 83,1± 0,09 |
| II | 19,8± 2,1 * | 3,7±0,03 |
| III | 26,3± 2,1 * | 6,4±0,08 |
| IV | 29,5± 1,7 * | 5,3±0,05 |

ФПС в изменении неонатальной транзитной гипертиреотропинемии. Так, в наибольшей степени сверхнормальные величины ТТГ прослеживаются у новорожденных 1-й группы при недостаточности функционирования ФПС у матери по III-IV вариантам. Последние у беременных женщин 1-й группы регистрировались значительно чаще, чем у пациентов 2-й группы (табл.7).

Таким образом, у новорожденных от матерей с ОРВИ на фоне субклинического гипотиреоза в большей мере, вероятно, в результате йодного дефицита у матери, имеет место выраженная гипофункция щитовидной железы. На основании полученных данных в настоящее время трудно однозначно указать основную причину ранних неонатальных отклонений тиреоидной функции у рассмотренных детей. Возможно, что такую потенциальную роль играют условия сочетанного воздействия неблагоприятных факторов внешней среды (йодная недостаточность) и токсических продуктов бактериально-вирусной инфекции у матери на внутриутробное развитие плода в целом и на функцию, не исключено, что и на онтогенез щитовидной железы.

Снижение тиреоидной функции у рассмотренных детей основной группы по сравнению с функциональной активностью щитовидной железы у детей контрольной группы выявляется в виде существенного преобладания у них увеличения случаев легкого и умеренного повышения уровня ТТГ в крови в диапазоне от 5 до 50 мЕД/л, которое наиболее часто служит показателем транзитной гипофункции

щитовидной железы во время неонатальной адаптации ребенка на фоне природной йодной недостаточности. Как известно, расстройства тиреоидного статуса в период новорожденности транзитного характера без проведения лечебно- профилактических мероприятий приводят к существенным отставаниям в психомоторном и интеллектуальном развитии таких детей. Отсюда, на наш взгляд, вполне очевидна настоятельная необходимость проведения дальнейших исследований о характере, длительности и исходах выявленных изменений щитовидной железы у младенцев на различных этапах дальнейшего развития вследствие сочетанного воздействия йодной недостаточности и ОРВИ у матери во время беременности с позиций медицинских и социальных проблем.

Выводы

1. У наблюдаемых новорожденных от матерей с ОРВИ в периоде ранней неонатальной адаптации на фоне йодной недостаточности средняя концентрация ТТГ в крови достоверно выше, чем у детей младенческого возраста, родившихся в этих же условиях у матерей с зобом и нормальным течением и исходом беременности.

2. Выявленные нарушения тиреоидной функции у детей от матерей с осложненной беременностью по данным неонатального ТТГ первичного скрининга достаточно четко связаны с изменениями функционирования отдельных звеньев гормонального профиля ФПС и в частности щитовидной железы у матери.

ЛИТЕРАТУРА

1. Касаткина Э.П. Йоддефицитные заболевания у детей и подростков (пленарная лекция) // Проблемы эндокринологии.- 1997.- № 3.- С.3-7.
2. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Ибрагимова Г.В. Анализ современных рекомендаций и критериев Всемирной организации здравоохранения по оценке йоддефицитных состояний // Проблемы эндокринологии.- 1997.-№4.- С.3-6.
3. Касаткина Э.П., Петрекова В.А., Мартынова М.И. и др. Консенсус. Эндемический зоб у детей: терминология, диагностика, профилактика, лечение //Проблемы эндокринологии.- 1999.-№ 6.- С.29-30.
4. Ткачева Р.А., Балаболкина М.И., Ларичева И.П. Радиоиммунологические исследования.- М.: Медицина, 1983.- 191с.
5. Фетоплацентарная система при ОРВИ / Луценко М.Т., Пирогов А.Б., Гориков И.Н. и др.- Благовещенск, 2000.- 165 с.
6. Karahanjan E. Hormones of the thyroid gland in children with non-thyroid diseases //Folia med.- 1995.- Vol.37, №4.- P.51-54.
7. Lasarus J.H. Thyroid hormones and neurodevelopment //Clin.Endocrin.- 1999.- Vol.50, №2.- P.147-148.
8. Montanelli L., Pinchera A., Santini F., et al. Ipotiroidismo congenito transitorio: Fisiopatologiae clinica // Ist. super. sanita.- 1998.- Vol.34, №3.- P.321-329.