

Персонализована і геномна медицина в гастроентерології — взгляд в майбутнє

20–21 листопада 2014 г. в столиці України відбулася вже ставшая традиційною Научно-практическая конференція «Дні гастроентерології в Києві», яку організовує і проводить Українське товариство терапевтів разом з кафедрою внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені А.А. Богомольця. Формат конференції передбачав міждисциплінарний підхід до розгляду актуальних проблем гастроентерології і тенденцій розвитку сучасної медицини, а також продовження заданого на конференції 2013 г. нового наукового напрямку, присвяченого питанням персоналізованої і геномної медицини в області гастроентерології і внутрішніх захворювань. В рамках відбувшоїся конференції прозвучали доповіді провідних спеціалістів різних медичних спеціальностей: генетиків, терапевтів, гастроентерологів, хірургів, дослідників-фармакологів і представників фундаментальних наук.



Перше засідання, присвячене можливість персоналізації і геномної медицини в клінічній практиці, відкрив професор **Вячеслав Передерій**, завідувач кафедри

внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету (НМУ) імені А.А. Богомольця (Київ), голова Українського товариства терапевтів. Він нагадав, що в нинішній час генетика знаходиться на унікальному етапі свого розвитку — «постгеномній ері». Їй передувала низка ключових моментів, однак початок розвитку цієї науки ознаменовано відкриттям Грегором Менделем (Gregor Mendel) в 1865 г. законів спадковості. Значення відкриттів Г. Менделя оцінили лише після відкриття його законів в 1900 г. трьома вченими-біологами незалежно один від одного: голландцем Хуго де Фрізом (Hugo de Vries), німцем Карлом Корренсом (Carl Correns) і австрійцем Ерихом Чермаком (Erich Tschermak). Цей етап без сумніву можна назвати початком становлення класичної генетики. В 1953 г. Джеймсом Уотсоном (James Watson) і Френсісом Криком (Francis Crick) в співпраці з Розалін Франклін (Rosalind Franklin) розшифрована структура ДНК, а в 1968 г. Д. Уотсоном і Ф. Криком опублікована автобіографічна книга «Двійна спіраль», присвячена історії відкриття структури ДНК, що стало початком ери ДНК в генетиці.

Геномна ера, наступний етап в розвитку генетики, знаменувалася початком в 1990 г. міжнародного науково-дослідницького проекту «Геном людини» під керівництвом Д. Уотсона і під егідою Національної організації охорони здоров'я США. В 2000 г. представлено черновик структури геному, а 14 квітня 2003 г., після 50 років з моменту відкриття ДНК,

оповіщено про повне розшифрування геному людини. Основний обсяг досліджень виконано в університетах і дослідницьких центрах США, Канади і Великої Британії. В подальшому участь в проекті прийняли Японія, Німеччина, Китай і Франція.

Як зауважив В. Передерій, в суспільстві глибоко закоренилася догма генетичного детермінізму, згідно з якою всі якості людини закладені в ДНК і, в відмінності від образу життя, впливають на ці якості незмінно. С легким серцем популяризатори перетворили поняття «ген» в поняття «суперген» — некую майже абсолютну сутність, яка визначає все, починаючи з фізичних характеристик і закінчуючи поведінкою, соціальними взаємовідносинами. Дане популяризоване судження суперечить неперервно змінюваній картині генетичної структури.

Сравнительно новий термін «епигенетика» дозволяє стверджувати, що гени не так немінливі, як вважали раніше. Епигенетика — наука, що вивчає фактори, активуючі або дезактивуєчі гени (внутрішня середовище клітки і фактори зовнішнього середовища), які розглядають в епигенетиці, можна розділити на:

- випадкові, неспроможливі — вплив хімічних речовин, сонячного випромінювання, алергенів, бактерій і вірусів, забруднення зовнішнього середовища;
- цілеспрямовані, спроби — неправильне харчування, куріння, вживання алкоголю, вживання наркотиків, порушення сну, низька фізична активність, стан душі.

Вплив вищеперелічених факторів призводить до порушення епигенетики: змінюється метаболізм клітки, порушується цикл диференціації клітки, апоптозу, пошкодженню клітки, запаленню органів і тканин, зміні метаболізму.

Інтенсивне вивчення геному людини, епигенетичних зв'язків і впливу привело до виникнення нових наукових напрямків, таких як нутриціогенетика, нутриціо-

геноміка, фармакогенетика, фармакогеноміка, епігеноміка, протеоміка, ліпидоміка, метаболоміка. Отримані знання широко застосовують в практичній медицині, в тому числі гастроентерології. Уже сьогодні пацієнтам пропонують дослідити свій геном для оцінки ризику розвитку серцево-судинних захворювань, остеопорозу, ожиріння, захворювань суглобів, жовчнокам'яної хвороби, мочекаменної хвороби, целиакиї, колоректального раку, раку молочної залози, раку передстатальної залози, захворювань крові, бронхіальної астми, алкоголізму, визначення поліморфізму цитохрому Р450 і др.

Розвиток персоналізованої і геномної медицини відкриває широкі можливості для лікарів, оскільки індивідуальна генетична інформація, ставши доступною в клінічній практиці, змінить всю нинішню концепцію клінічної і профілактичної медицини. Лікарі практично всіх спеціальностей, використовуючи ці знання, зможуть прогнозувати ризик розвитку того чи іншого захворювання і проводити персоналізовану профілактику, терапію і вибір лікарських засобів.

Говорячи про прогноз на найближчі 10 років, можна також відзначити зміни самої парадигми охорони здоров'я. Традиційна медична модель, що існує протягом значительного періоду і обмежена результатами суб'єктивного і об'єктивного дослідження, даними лабораторних досліджень, методами візуалізації, дозволяла проводити діагностику і лікування лише емпірично. Не враховували головного — індивідуальні варіації геному. Сьогодні на основі генетичного тестування протеомного, ліпидного профілювання і аналізу метаболізму виникла необхідність в переході до персоналізованої медицини як в прогнозуванні і профілактиці, так і в лікуванні.

Початок цьому процесу покладено в березні 2007 г., коли Міністерством охорони здоров'я і соціальних служб США (Department of Health and Human Services —

(НHS) инициирована программа персонализированного здравоохранения, цель которой — медицинская помощь, основанная на генетической составляющей, в сочетании с развитием информационных технологий. Именно такое сочетание необходимо для развития инфраструктуры персонализированной медицины. В настоящее время обязанность архивации клинических, лабораторных и инструментальных данных лежит на медицинских работниках. Эта модель не может работать в постгеномную эру, поскольку для размещения всех данных одного генома данной модели недостаточно. Необходимы новые подходы с применением легкодоступных электронных медицинских карт (electronic medical records — EMR).

Подводя итоги, Г. Передерий отметил, что ожирение, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, сахарный диабет, опухоли, остеопороз и ряд других заболеваний являются глобальной проблемой, доставшейся человечеству в XX ст. В XXI ст., в постгеномную эру, основной задачей является прогнозирование возможного развития заболеваний и оказание персонализированной медицинской помощи на основе изучения индивидуального генома человека. Сегодня лишь некоторые страны идут этим путем, объединяя серьезные научные исследования с обучением и переобучением врачей всех поколений.



Продолжая работу конференции, профессор **Елена Гречанина**, член-корреспондент Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины, заведующая кафедрой медицинской генетики Харьковского национального медицинского университета (ХНМУ), директор Харьковского специализированного медико-генетического центра (ХСМГЦ), директор Украинского института клинической генетики ХНМУ, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Медицинская генетика», отметила, что с момента первого секвенирования генома человека произошли значительные изменения в генетике, определены все составляющие, которые образуют психосоциосоматическое здоровье. Всемирная организация здравоохранения еще в 1999 г. объявила, что основой физического, психического и репродуктивного здоровья человека является геномное здоровье, тем самым подчеркнув значение генетики. Благодаря многолетним работам генетиков определено само понятие геномного здоровья, которое представляет собой сложную структуру, состоящую из ряда составляющих, таких как мутации ядерной и митохондриальной ДНК, взаимодействие генов,

влияние эпигенетических и внешнесредовых факторов.

Активное развитие молекулярной медицины предопределило необходимость объединения фундаментальных и прикладных знаний с целью эффективного предупреждения, диагностики и лечения наследственной патологии. С этой целью в 1984 г. в Харькове создано лечебно-учебное научно-организационно-методическое объединение «Медицинская генетика», в состав которого в настоящее время входят:

- ХСМГЦ и 5 профильных центров (пренатальной медицины, онкогенетический, наследственных заболеваний легких, метаболический, патологии соединительной ткани);
- кафедра медицинской генетики ХНМУ;
- Украинский институт клинической генетики ХНМУ;
- Ассоциации специалистов и семей, имеющих детей с наследственной патологией.

Ежегодно ХСМГЦ принимает 35–40 тыс. пациентов с подозрением на наследственную патологию со всех регионов Украины. На его базе создана закрытая кольцевая система генетического консультирования (генетический навигатор) при подозрении на наличие наследственной патологии, состоящая из ряда этапов: соматогенетического анализа; осмотра экспертным советом специалистов; визуализационного обследования; биохимического, цитогенетического, молекулярно-генетического обследований; этиологического и патогенетического лечения; индивидуальной прекоцепционной профилактики и др.

Значительную часть доклада Е. Гречанина уделила рассмотрению абдоминальных симптомов как составляющей полиорганных поражений при метаболических заболеваниях. Так, хронический панкреатит связан с целым рядом индивидуальных нозологических форм хронических наследственных заболеваний, таких как муковисцидоз, тропический кальцифицирующий панкреатит, значительное количество наследственных нарушений обмена веществ (аминоацидопатии), парциальная липодистрофия, болезнь Вильсона, гемохроматоз, фиброзирующий панкреатит, гемоцистинурия и др. В ходе доклада рассмотрены частые клинические признаки при дефектах дыхательной цепи, проанализирован митохондриальный континуум патологических изменений органов больного с нарушением энергетического обмена.

В заключение Е. Гречанина отметила, что у пациентов с митохондриальной дисфункцией поражения желудочно-кишечного тракта в общей структуре заболеваний составляют >40% случаев. Следует помнить, что клинические проявления заболеваний желудочно-кишечного тракта с высокой степенью вероятности могут быть не изолированной патологией. При задействовании >2 систем необходимо исключить наличие наследственного заболевания.



Профессор кафедры внутренней медицины № 1 НМУ имени А.А. Богомольца, доктор медицинских наук **Сергей Клименко** проинформировал собравшихся о современных достижениях

и научных перспективах персонализированной и геномной медицины в клинической практике. Он подробно остановился на рассмотрении вопросов полиморфизма единичных нуклеотидов как самых распространенных нелетальных мутаций в геноме человека, приводящих к изменению последовательности белков и их функций. Знания о полиморфизме генов нарушений можно использовать с целью определения их носительства (скрининг родителей и новорожденного) для прогнозирования и диагностики риска наследственных заболеваний, тестирования риска возникновения заболевания и прогнозирования результатов терапии.

Новые технологии секвенирования значительно облегчают выявление таких патогенных полиморфизмов, мутаций и позволяют открывать патогенез ранее неизвестных заболеваний. Тесты прогноза терапии являются мощным инструментом планирования лечебной тактики. Появилась возможность определения еще на долечном этапе доли лиц с предполагаемым положительным терапевтическим ответом и пациентов с риском развития неблагоприятных побочных эффектов лечения, что позволяет либо скорректировать дозу препарата, либо заменить его на другое, более благоприятное, лекарственное средство.

По мнению С. Клименко, на сегодняшний день чрезвычайно трудно максимально индивидуализировать терапевтический подход к каждому пациенту, поскольку все существующие рекомендации базируются на результатах групповых исследований. Необходимо сфокусировать возможные варианты принятия решений для конкретного пациента и не упустить важную информацию, которая может быть использована для наибольшей персонализации, но которая, тем не менее, должна базироваться на результатах крупных групповых и организационных исследований.



Профессор **Галина Фадеенко**, директор ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», рассказала о роли генетического полиморфизма в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ожирения. Она отметила, что в мире оба эти заболевания широко распространены и имеют тенденцию к прогрессированию.

По данным национального рандомизированного опроса США, проведенного в 2006 г., распространенность ГЭРБ среди взрослого населения достигает 50%, в странах Западной Европы и США 40–50% лиц постоянно испытывают изжогу. В частности рефлюкс-эзофагит отмечают у 12–16% обследованных, пищевод Барретта развивается у 15–20% больных с эзофагитом, аденокарцинома — у 0,5% больных в год с пищеводом Барретта при низкой степени дисплазии эпителия, у 6% в год — при дисплазии высокой степени. Согласно статистическим данным, 12% населения мира имеет избыточную массу тела, а ежегодная смертность по причине избыточной массы тела и ожирения составляет 2,8 млн человек в мире. Кроме того, ожидается, что к 2025 г. липоматоз будет отмечаться у 40 и 50% мужчин и женщин соответственно.

Несмотря на отсутствие единого мнения относительно первичности экзогенных или генетических факторов в развитии ожирения, бесспорным является их обоюдное влияние и значимость в этом процессе. Эпидемия ожирения объясняется изменениями экзогенных факторов, в то время как индивидуальные особенности относят к генетическим различиям между отдельными лицами.

Прослеживается связь ожирения с возникновением ряда заболеваний органов пищеварения: желчнокаменной болезни, неалкогольной жировой болезни печени, стеатоза поджелудочной железы, ГЭРБ. Как оказалось, на развитие ГЭРБ существенное влияние оказывают конституциональные особенности больных, в частности масса тела. Кроме того, ожирение является одним из факторов риска развития осложнений ГЭРБ. Увеличение массы тела приводит к активации жировой ткани, которой отводится роль не только энергетического депо организма, но и самостоятельного органа, оказывающего как эндокринную, так и паракринную активность, обладающего способностью существенно влиять на состояние других органов и систем.

Патогенетическими механизмами, лежащими в основе связи между ожирением и ГЭРБ, являются обусловленные ожирением анатомические и физиологические изменения гастроэзофагеальной зоны:

- повышение внутрибрюшного давления;
- замедление опорожнения желудка;
- снижение давления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и ножек диафрагмы;
- формирование грыжи пищеводного отверстия диафрагмы;
- увеличение переходящих расслаблений НПС.

Изучена связь ГЭРБ и с рядом генетических факторов. Так, у монозиготных близнецов ГЭРБ отмечают статистически значимо чаще, чем у гетерозиготных ($p < 0,001$). На генетическую связь указывает и семейный анамнез — наличие ГЭРБ у родителей и других близких родственников (при этом не прослеживается возникновение ГЭРБ у супругов). Также отмечено

влияние полиморфизма генов на воспалительный ответ, лекарственный метаболизм, регуляцию клеточного цикла и метаболизм ксенобiotиков.

Несомненно, ГЭРБ является полигенной патологией, поскольку на сегодняшний день методом полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) выявлено 88 генов, отвечающих за развитие и течение данного заболевания, таких как гены интерлейкина (IL)-1B, IL-1RN, IL-1Ra, IL-10, циклооксигеназы (COX)-2, циклина D1 (CCND1), эпидермального фактора роста (EGF), G-белка (GNB3), системы репарации ДНК (hMLH1). В свою очередь, влияние полигенных ассоциаций на течение ГЭРБ может быть как позитивного, так и негативного характера. Так, наличие провоспалительных аллелей IL-1B-511*Т и IL-1RN*1 может привести к деструкции париетальных клеток и уменьшению секреции соляной кислоты и, следовательно, к снижению тяжести ГЭРБ. В свою очередь, IL-1RN*2-аллели выполняют защитную роль в отношении развития ГЭРБ у пациентов с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). У носителей генетически обусловленного перевеса в сторону продукции IL-1B воспаление протекает более быстро, а при перевесе IL-1Ra воспалительный ответ более продолжителен, что может приводить к хронизации воспаления. Полиморфизм гена IL-10 ассоциирован с редуцированным риском развития пищевода Барретта. Развитие аденокарциномы пищевода у пациентов с пищеводом Барретта и рефлюкс-эзофагитом зависит от полиморфизма гена COX-2. С геном CCND1 связан повышенный риск развития ГЭРБ, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода. Гомозиготный вариант полиморфизма гена EGF ассоциирован с более высоким риском развития аденокарциномы пищевода, особенно у пациентов с более выраженной или длительно протекающей ГЭРБ. Ген GNB3 обуславливает гиперчувствительность слизистой оболочки пищевода к воздействию кислотного рефлюкса. В свою очередь, ген hMLH1 предложен в качестве основной причины развития аденокарциномы пищевода.

Говоря о препятствиях на пути молекулярно-генетических исследований ГЭРБ и ожирения, Г. Фадеенко отметила основные из них:

- наличие десятков генов-кандидатов, которые имеют косвенный эффект (то есть действуют посредством взаимодействий «ген — ген», «окружающая среда — ген»);
- популяционные и/или расовые различия;
- эффект на малых выборках популяций может не подтверждаться в больших выборках;
- высокая стоимость исследований.

Пути решения данных проблем являются тщательный сбор семейного анамнеза (составление медико-генетических карт пациентов), использование биоинформационных ресурсов (NarMap), проведение исследований на больших популяционных выборках с формированием банка ДНК.

В завершение выступления докладчик подчеркнула, что изучение роли полимор-

физма генов в развитии ГЭРБ и ожирения играет ключевую роль в определении риска развития патологии, ранней диагностике, прогнозе течения и осложнений заболевания, прогностической оценке эффективности лечения.

О современных тенденциях в лечении ГЭРБ рассказал в своем выступлении профессор **Юрий Степанов**, директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (Днепропетровск), вице-президент Всеукраинской общественной организации «Украинская гастроэнтерологическая ассоциация». Он подчеркнул важность изменения образа жизни и питания пациента, способствующих развитию и поддержанию ГЭРБ, а также охарактеризовал варианты медикаментозной терапии ГЭРБ на разных этапах понимания подходов к лечению данного заболевания. В частности антациды и альгинаты обычно применяют по требованию из-за быстрого и непродолжительного эффекта. Кроме того, избыточное применение антацидов может привести к диарее или запору, а у пациентов с почечной недостаточностью — к повышению концентрации магния и алюминия в организме. По причине всех этих недостатков на сегодняшний день антациды выведены из рекомендаций по лечению пациентов с ГЭРБ.

Отдельно докладчик остановился на блокаторах гистаминовых рецепторов, которые ознаменовали целую эпоху в лечении кислотозависимых заболеваний и по-прежнему в некоторых случаях находят применение в клинической практике. Добавление блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов на ночь у узкой категории пациентов с ночными симптомами ГЭРБ улучшает блокаду ночной секреции, однако может привести к развитию тахифилаксии в течение нескольких недель. Применение прокинетики, основная функция которых состоит в усилении тонуса НПС, целесообразно при развитии рефрактерности к терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) у пациентов с ГЭРБ, после дополнительного обследования.

В контексте вышеизложенного Ю. Степанов отметил основные аспекты в лечении ГЭРБ:

- 8-недельный курс ИПП является терапией выбора для купирования симптомов и заживления эзофагита;
- для максимального контроля кислотности ИПП следует принимать за 30–60 мин до еды;
- терапия ИПП должна быть иницирована в стандартной дозе 1 раз в сутки до первого приема пищи;
- у пациентов, частично отвечающих на терапию ИПП в стандартной дозе, следует рассмотреть удвоение дозы и/или коррекцию времени приема.

Сергей Ткач, профессор кафедры внутренней медицины № 1 НМУ имени А.А. Богомольца, представил собравшимся современные методы эмпирического лечения при диспепсии. Прежде всего он подчеркнул чрезвычайную актуальность проблемы диспепсии в свете высокой распространенности этого патологического состояния. Диспепсию в разных странах диагностируют у 12–

54% населения; она является причиной 4–10% всех обращений за медицинской помощью. В среднем диспепсию отмечают у 20–40% взрослого населения развитых стран. Например, в Швейцарии распространенность диспепсии составляет 25%, в Дании — 26%, в Великобритании — 40%. В США диспептические жалобы составляют ≈10% всех консультаций врачей общей практики, а затраты на лечение — не менее 1 млрд дол. США в год.

Подходы к ведению пациентов с диспепсией в разных странах различаются, и отличия касаются ряда вопросов:

- Всем ли пациентам с диспепсией обязательно проводить эндоскопию?
- В каком возрасте и при каких состояниях показано проведение верхней эндоскопии и дообследования?
- Какая неинвазивная терапия более предпочтительна — тестирование на *H. pylori* или эмпирическое лечение?

Как отметил докладчик, за рубежом, в отличие от Украины, большинство практических врачей склоняются в пользу эмпирического лечения лиц с неисследованной диспепсией при условии отсутствия тревожных симптомов. В пользу данного мнения свидетельствуют результаты ряда рандомизированных клинических исследований, цель которых — сравнение стратегии первичного проведения эндоскопии и стратегии первичного применения различных лекарственных средств. Согласно результатам 4 из 5 исследований, каких-либо различий между этими двумя стратегиями не выявлено. Так, в 2009 г. проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование DIAMOND, в котором сравнивали стратегии первичного применения ИПП по методикам step-up и step-down у пациентов с впервые возникшей неисследованной диспепсией. При исследовании >600 пациентов показано, что обе стратегии имели сравнимый терапевтический эффект, отличаясь лишь стоимостью назначенных медикаментов. В течение 6 мес терапевтический эффект

отмечен у 70% пациентов. В случаях применения генерических или растительных препаратов стоимость лечения существенно снижается, что делает стратегию эмпирического применения лекарственных средств (при отсутствии тревожных симптомов) еще более привлекательной.

По мнению С. Ткача, современная клиническая тактика при диспепсии и/или функциональной диспепсии (ФД) состоит в ряде положений:

- при *H. pylori*-ассоциированной диспепсии основным методом лечения является антихеликобактерная терапия, второй линией лечения — эмпирическое применение ИПП (при эпигастральном болевом синдроме (ЭБС)), современных прокинетики (при преобладании постпрандиального дистресс-синдрома (ПДС)), комбинированных препаратов или фитопрепаратов (при overlap-синдроме);
- в *H. pylori*-негативных случаях первой линией терапии является применение ИПП при (ФД ЭБС), современных прокинетики (ФД ПДС), комбинированных препаратов или фитопрепаратов (overlap-синдром);
- резервной линией лечения являются антидепрессанты или другие альтернативные методы (ферментные препараты, антифлатуленты, антисеротониновые средства, висцеральные анальгетики, гомеопатия).

Ирина Палий, профессор кафедры внутренней и семейной медицины Винницкого национального медицинского университета имени М.И. Пирогова, выступила с докладом «Комплаенс в гастроэнтерологии и современные возможности его оптимизации». Она отметила, что в настоящее время наблюдается очень интересный феномен современной медицины: разрыв между уровнем медицинских научных знаний, с одной стороны, и низкими показателями результатов лечения — с другой. Казалось бы, медицина достигла потрясающих

достижений, но ни на заболеваемости, ни на смертности, ни на продолжительности жизни людей это принципиальным образом не сказывается. Среди причин неэффективности — некомплаентность пациента, проблема огромная и трудно решаемая. Для решения этой проблемы необходимы совместные усилия всех участников лечебного процесса — как медиков, так и пациентов.

Как подчеркнула И. Палий, оптимизация комплаентности пациента лечением невозможна без соблюдения ряда условий:

- четкого озвучивания цели лечения при любой возможности;
- привлечения пациента к формированию плана лечения;
- обращения внимания на способ жизни пациента;
- обсуждения вероятности побочных эффектов применяемых препаратов;
- назначения препаратов с минимальной кратностью приема;
- принятия во внимание финансовых возможностей пациента.

В рамках секционного заседания «Современные аспекты диагностики и лечения патологии печени» рассмотрены вопросы современного состояния проблемы цирроза печени (профессор И.Н. Скрипник, Полтава), современные стратегии лечения хронического вирусного гепатита С (профессор О.А. Голубовская, Киев), современные возможности гепатотропной терапии и способы оценки их эффективности (профессор О.Ю. Губская, Киев).

Большое количество интересных и актуальных докладов объединила работа секционных заседаний: «Патология желудочно-кишечного тракта: современные возможности глазами гастроэнтеролога и хирурга», «Новые возможности диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения и сочетанной патологии» и «Комплексная фармакотерапия и диетотерапия гастроэнтерологической патологии».

*Сергей Боровик,
фото Сергея Бека*

