

© В.І. Русин, Є.С. Сірчак, Н.Ю. Курчак, 2015

УДК 616.366-089.87:577.175.7]-06

В.І. РУСИН¹, Є.С. СІРЧАК², Н.Ю. КУРЧАК²

Ужгородський національний університет, медичний факультет, ¹кафедра хірургічних хвороб, ²кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, Ужгород

РОЛЬ ХОЛЕЦИСТОКІНІНУ У ФОРМУВАННІ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

Наведено результати комплексного обстеження 116 хворих на жовчнокам'яну хворобу та після проведеної холецистектомії. Доведено роль зміни показників холецистокініну в сироватці крові у формуванні функціональних та органічних порушень у хворих після холецистектомії.

Ключові слова: холецистектомія, холецистокінін, ускладнення

Вступ. Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) надзвичайно поширена в цивілізованих країнах. Основним методом лікування даного захворювання є холецистектомія (ХЕ). У 5–70% хворих, котрим застосовували ХЕ, або зберігаються, або через деякий час виникають болі в животі і диспепсичні розлади, що вимагають лікування. Патологічні стани, які спостерігаються у хворих після ХЕ, можна розділити на 3 групи: 1) функціональні розлади м'язо-замикача ампули – сфінктера Одді (СО) – підвищення тону м'язо-замикача спільної жовчної протоки або м'язо-замикача протоки підшлункової залози, або м'язо-замикача ампули в результаті втрати функціонуючого жовчного міхура (ЖМ); 2) біліарна гіпертензія з органічними перешкодами течії жовчі, за наявності якої у 5–20% хворих виявляються рецидивний або резидуальний холедохолітіаз, у 11–14% – стеноз великого дуоденального сосочка, у 6,5–20% – стриктури жовчних протоків і жовчовідвідних анастомозів, у 0,1–1,9% – надлишкова кукса протоки; 3) супутні захворювання, що розвинулися до оперативного втручання або після нього. Основними з них є хронічний панкреатит (ХП), дискінезія дванадцятипалої кишки (ДПК), синдром подразненого кишечника, дуоденіт, виразкова хвороба, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, кила стравохідного отвору діафрагми [1, 2, 6].

Для більш чіткого розуміння процесів, що можуть відбуватися в організмі хворих після ХЕ, слід згадати основні епати жовчоутворення і жовчовиділення. Вони є складними фізіологічними процесами з множинними ланками гормональної та нервово-рефлекторної регуляції, завдяки чому робота всієї жовчовивідної системи (ЖВС) є суворо координованою. У регуляції рухової активності ЖВС беруть участь симпатичний і парасимпатичний відділи вегетативної нервової системи, що роблять різноспрямований збалансований вплив (посилення активності симпатичної системи сприяє розслабленню ЖМ, а домінуючий вплив парасимпатичної – спастичному його скороченню з подальшою затримкою евакуації жовчі), а також ендокринна система та ендогенні опіюїдні пептиди, які забезпечують синхронізовану послідовність скорочення і розслаблення ЖМ і замикаючого апарату [3].

Механізми нервової регуляції здійснюються за допомогою різних нейромедіаторів. Розслаблення гладких клітин ЖВС відбувається під впливом вазоактивного інтестинального пептиду (vasoactive intestinal peptide – VIP) та оксиду азоту (NO). До нейромедіатора, що викликає скорочення гладких м'язових клітин, належать ацетилхолін і тахікініни. Існують також види нейромедіаторів, які не тільки безпосередньо впливають на гладкі м'язові клітини, а й на вивільнення інших «розслаблюючих» і «тонізуючих» медіаторів. Наприклад, γ -аміномасляна кислота стимулює, а опіюїдні пептиди – пригнічують виділення VIP і NO. Опіюїдні пептиди грають двояку роль у регуляції скорочувальної активності гладких м'язових клітин. При їх зв'язуванні з μ - і σ -опіюїдними рецепторами міоцитів відбувається стимуляція, а з κ -рецепторами – сповільнення моторики шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Серотонін по-різному діє на гладком'язові клітини залежно від типу рецептора: його зв'язування з 5-HT₃-рецепторами сприяє розслабленню, з 5-HT₄ – скорочення м'язового волокна.

Вплив психогенних факторів на функцію ЖМ і ЖВС реалізується за участю коркових і підкіркових утворень, нервових центрів довгастого мозку, гіпоталамусу, а також ендокринної системи (наприклад, недостатнє утворення тиреоїдину, окситоцину, кортикостероїдних та статевих гормонів призводить до зниження м'язового тону ЖМ і сфінктерів). Стресові фактори, негативні емоції сприяють формуванню осередків «застійного» збудження в гіпоталамусі, ретикулярній формації. Відомо, що порушення рухливості нервових процесів у корі головного мозку призводить до ослаблення регуляції вищих вегетативних центрів, розладу нейрогуморальних регуляторних механізмів, і відповідно, порушенню моторики ЖВС [3].

Вважають, що позапечінкові жовчовивідні шляхи (ЖВШ) ніколи не перебувають у спокої – їх активна перистальтика регулює течію жовчі. Для забезпечення адекватного травлення необхідно одномоментне надходження достатньої кількості жовчі в дванадцятипалу кишку (ДПК) під час прийому їжі. У міжтравлювальний пері-

од воно, навпаки, має бути мінімальним. Синхронізована робота ЖМ і СО сприяє підтримці цих процесів.

Поза травленням до 90% печінкової жовчі надходить у ЖМ і накопичується в ньому. Тиск жовчі в загальному жовчному протоці при цьому становить 60–185 мм. вод. ст. Прийом їжі за допомогою нервових і гормональних впливів ініціює спороження ЖМ більш ніж на 75%. При скороченні ЖМ тиск жовчі в загальному жовчному протоці підвищується до 150 – 260 мм. вод. ст., що забезпечує його вихід у ДПК, де тиск нижче.

ДПК є головною рецепторною зоною, що забезпечує регуляцію діяльності ЖВС. Її сенсорна, нервово-рефлекторна, ексреторна і інкреторна роль полягає в контролі нормального функціонування ферментів підшлункової залози та координації моторно-евакуаторної діяльності всіх органів ШКТ. Крім того, існують і зворотні рефлекторні впливи з ЖВШ на ДПК, тонку кишку і шлунок. Унікальна властивість ДПК оперативнo формувати рефлекторну відповідь при зміні хімічного складу його вмісту зумовлена, з одного боку, відносною автономністю функціонування інтрамуральної нервової системи, з іншого – комплексом ендокриноподібних клітин, які утворюють різні паракринні та ендокринні агенти, що впливають на чутливі закінчення блукаючого нерва [4].

Гуморальна регуляція роботи ЖВС здійснюється за допомогою гастроінтестинальних гормонів: холецистокініну (ХЦК), секретину, мотіліну, гастрину, глюкагону. З них провідна роль належить головному гормональному менеджеру дуоденальної фази травлення – ХЦК. Холіцістокінін – поліпептид, що складається з 33 амінокислот і утворюється в хромафінних клітинах ДПК і меншою мірою – в тощій і клубовій кишці. До основних його фізіологічних ефектів відносять стимулювання панкреатичної та інгібування шлункової секреції, холекінетичну дію на ЖВС (стимулювання скорочень ЖМ, розслаблення СО, зниження тиску у ДПК). У здорової людини під впливом ХЦК відбувається зменшення об'єму ЖМ на 30 – 80%. Порушення вироблення ХЦК або зниження рецепторної чутливості до нього може призвести до дискоординованого надходження жовчі у ДПК [3, 4, 5].

Отже, провідна роль у регуляції роботи сфінктерного апарату належить ХЦК, під впливом якого відбувається одночасне скорочення ЖМ і розслаблення СО, внаслідок чого жовч надходить у ДПК. Численними дослідженнями доведено зменшення реакції СО на ХЦК після ХЕ. У зв'язку з цим, віддалення ЖМ призводить не тільки до порушення депонування і концентрації жовчі в міжтравлювальний період, але і до дискоординації моторики СО.

Таким чином, адекватна терапія хворих залежить від правильного розуміння патогенезу клінічних симптомів, що розвиваються після ХЕ. Особ-

ливості їх формування пов'язані з тією обставиною, що патологічний процес протікає в нових анатомо-фізіологічних умовах, тобто за відсутності ЖМ.

Мета дослідження. Вивчити зміну секреції холецистокініну та його вплив на формування ускладнень у хворих після холецистектомії.

Наукове дослідження є фрагментом держбюджетної теми № 829 «Механізми оптимізації діагностики та лікування захворювань гепатопанкреатобіліарної зони залежно від впливу екзо- та ендекологічних факторів довкілля», що виконується на кафедрах хірургічних хвороб та пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Матеріали та методи. Досліджено перебіг хвороб 116 осіб, які стаціонарно лікувалися в хірургічному відділенні №1 Закарпатської обласної клінічної лікарні імені Андія Новака (м.Ужгород) та перебували на амбулаторно-диспансерному спостереженні у сімейного лікаря, гастроентеролога за місцем проживання. Всі дослідження проведені за згодою пацієнтів, а методика їхнього проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р.

Вік хворих становив від 20 до 65 років, середній вік – 44,6±3,7 року; чоловіків було 34 (29,3 %), жінок – 82 (70,7 %). В контрольну групу ввійшло 20 практично здорових осіб віком від 22 до 67 років, середній вік складав 42,5±5,5 року. Чоловіків було 7 (35,0 %), жінок – 13 (65,0 %).

Хворих розподілено на групи та підгрупи залежно від методу проведеної терапії, а також від наявності чи відсутності ускладнень з боку органів травлення у віддаленому післяопераційному періоді. У I групу ввійшло 36 хворих з ЖКХ у стадії ремісії захворювання, яким була проведена тільки консервативна терапія; в II групу – 80 хворих з ЖКХ, яким проведена ХЕ – середньому 5,6±1,4 року тому. Хворих II групи розподілили на підгрупи в залежності від наявності чи відсутності ускладнень та терміну виконання ХЕ: 2.1 підгрупу склали 20 хворих (термін проведення ХЕ від 0 до 1 року); у 2.2 підгрупу ввійшло 20 хворих після ХЕ без клінічних та лабораторно-інструментальних уражень з боку органів травлення (ОТ) (термін проведення ХЕ від 1 до 2 років); у 2.3 підгрупу ввійшло 20 хворих із дисфункцією СО (термін проведення ХЕ від 2 до 6 років); у 2.4 підгрупу – 20 хворих після ХЕ із хронічним панкреатитом (ХП) (термін проведення ХЕ від 2 до 8 років).

Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез та результати лабораторно-інструментальних методів обстеження. При біохімічному аналізі крові визначали рівень загального білірубину та його фракцій, активність сироваткових цитолітичних ферментів (аланінової (АЛТ) та аспарагінової (АСТ) амінотрансфераз), активність холестатичних ферментів (лужної фосфатази (ЛФ) та γ -глутамілтрансферази (ГГТ)), показники холе-

стерину, тригліцериду, глюкози, амілази у сироватці крові. Показники визначали на автоматичному біохімічному аналізаторі ChemWell, Awareness Technology INC (США). За допомогою хромогенного аналізу на апараті Sysmex 500 та 560 (Японія), використовуючи реактиви фірми Siemens у обстежених хворих визначали рівень інсуліну та С-пептиду у сироватці крові.

Всім хворим у сироватці крові методом імуноферментного аналізу проводили визначення рівня холецистокініну з використанням тест-системи фірми „Peninsula Laboratories” (США), а також у сироватці крові та калі досліджували рівень $\alpha 1$ -антитрипсину з використанням тест-системи фірми "Immundiagnostic AG" (Німеччина). На підставі отриманих результатів розраховували кліренс $\alpha 1$ -антитрипсину.

Всім обстеженим пацієнтам виконано фіброезофагогастроуденоскопію за допомогою обладнання для ендоскопії з відеопроцесором „Pentax” ЕРМ-3300 із використанням гнучких фіброендоскопів фірми „Pentax” Е-2430, GIF-K20. В окремих випадках (n=26) проводили ендоскопічну ретроградну панкреатохолангіографію. Також всім хворим проведено ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (Philips HDI – 1500). При цьому визначали розмір загальної жовчної (не більше 12 мм) та панкреатичної (не більше 5 мм) протоки. Їх збільшення свідчить про дисфункцію СО, у поєднанні з результатами інших лабораторно-інструментальних методів дослідження. Для верифікації дисфункції СО у хворих після ХЕ також застосовували УЗ пробу з жирним сніданком (150 грамів вершків і 2 яєчні жовтки) для стимуляції вироблення холецистокініну і збільшення виді-

лення жовчі. Проба проводилася вранці натщесерце і включала дослідження холедоха в ділянці воріт печінки до і кожні 15 хвилин упродовж 1 години після прийому пробного сніданку. Проба вважалася позитивною в разі приросту холедоха упродовж 1 години на 2 мм і більше в порівнянні з вихідним параметром і дозволяла судити про дисфункцію СО.

Для вивчення зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) підшлункової залози (ПЗ) проводилось копрологічне дослідження, визначався рівень амілази у сироватці крові. Також всім хворим виконували ^{13}C - змішаний тригліцеридний (^{13}C -ЗТДТ) та ^{13}C - амілазний (^{13}C -АДТ) дихальні тести. Дихальні проби аналізували на інфрачервоному спектроскопі IRIS (фірми IZINTA, Угорщина).

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA (фірми StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати досліджень та їх обговорення. З метою вивчення впливу холецистектомії на зміну секреції гастроінтестинального гормону проаналізовано рівень концентрації ХЦК у 80 пацієнтів, які перенесли в різні терміни холецистектомію (від 0 до 8 років) та у 36 хворих з ЖКХ в стадії ремісії захворювання, яким не проводилася ХЕ. В результаті дослідження встановлено вірогідну різницю між середніми показниками концентрації ХЦК в групі хворих з ЖКХ і пацієнтами після ХЕ. У групі пацієнтів після ХЕ, середнє значення концентрації ХЦК було вірогідно вище, ніж серед хворих з ЖКХ і в контрольній групі (табл.1).

Таблиця 1

Рівень холецистокініну в сироватці крові в обстежених хворих та контрольній групі

Обстежені	Рівень холецистокініну (нг/мл)
Контрольна група (n=20)	0,64±0,05
I група: хворі із ЖКХ (n=36)	0,87±0,07
II група: хворі після ХЕ (n=80)	4,25±0,09 *

Примітка: * p<0,05 різниця між показниками контрольної та I групи вірогідна

Доведено, що середні показники рівня ХЦК у групі хворих із ЖКХ не відрізнялися від показників у контрольній групі. Характеризуючи рівні ХЦК у хворих з ЖКХ та контрольній групі, встановлено, що наявність холецистолітіаза, яке не ускладнено органічною патологією з боку органів гепатопанкреатобіліарної системи, не призводить до істотного впливу на показники концентрації ХЦК у сироватці крові.

Показники рівня ХЦК в групі хворих після ХЕ були різноманітні і знаходилися в діапазоні від 0,47 нг/мл до 6,23 нг/мл. З 80 хворих після ХЕ тільки 14 (17,5 %) пацієнтів мали рівень ХЦК, що відповідає середнім показникам у контрольній групі, а у 66 (82,5 %) – рівень ХЦК був вище

1,00 нг/мл. На підставі отриманих результатів можна зробити висновок про збільшення концентрації ХЦК у сироватці крові після ХЕ у більшості обстежених хворих. Широкий діапазон концентрації ХЦК в групі хворих після ХЕ дозволяє припустити наявність залежності рівня зазначеного гормону від особливості перебігу проявів та ускладнень після ХЕ.

Для визначення взаємозв'язку між рівнем ХЦК і особливостями проявів та ускладнень після ХЕ співставили показники даного гормону з результатами клінічного та лабораторно-інструментального обстеження відповідних хворих. Для цього виділено 4 діапазони значень концентрації ХЦК (від 0,5

до 3,0 нг/мл і вище), в межах яких виявлені суттєві відмінності клініко-анамнестичних даних, даних біохімічного дослідження крові, рівня $\alpha 1$ -антитрипсину у крові та калі, показників інсуліну та С-пептиду у сироватці крові, результатів УЗД органів панкреатобіліарної зони, даних ^{13}C -ЗТДТ, ^{13}C -АДТ, копрологічного дослідження.

У I групу ввійшло 36 хворих із ЖКХ у стадії ремісії захворювання, яким призначена тільки консервативна терапія; в II групу ввійшло 80 хворих із ЖКХ, яким була проведена ХЕ в сере-

дньому 5,6 \pm 1,4 року тому. Хворих II групи розподілили на підгрупи в залежності від наявності чи відсутності ускладнень після ХЕ: 2.1 підгрупу ввійшло 20 хворих після ХЕ без клінічних та лабораторно-інструментальних уражень з боку ОТ (термін виконання ХЕ 0 – 1 рік); у 2.2 підгрупу ввійшли 20 хворих після ХЕ без уражень з боку ОТ (термін виконання ХЕ 1 – 2 рік); у 2.3 підгрупу – 20 хворих із дисфункцією СО; у 2.4 підгрупу – 20 хворих після ХЕ із хронічним панкреатитом (ХП).

Таблиця 2

Розподіл обстежених хворих залежно від рівня ХЦК у сироватці крові

Обстежені	Діапазон рівня ХЦК	Середні показники ХЦК (нг/мл)
I група: хворі із ЖКХ (n=36)	0,5 – 1,0 нг/мл	0,87 \pm 0,07
II група: хворі після ХЕ (n=80)		
2.1 підгрупа: хворі після ХЕ без ураження з боку ОТ, термін проведення ХЕ від 0 до 1 року (n=20)	0,5 – 1,0 нг/мл	0,82 \pm 0,06
2.2 підгрупа: хворі після ХЕ без ураження з боку ОТ, термін проведення ХЕ від 1 до 2 років (n=20)	1,1 – 2,0 нг/мл	1,64 \pm 0,05
2.3 підгрупа: хворі після ХЕ з дисфункцією СО, термін проведення ХЕ від 2 до 6 років (n=20)	2,1 – 3,0 нг/мл	2,59 \pm 0,11
2.4 підгрупа: хворі після ХЕ з ХП, термін проведення ХЕ від 2 до 8 років (n=20)	3,0 нг/мл і більше	4,89 \pm 0,16

Для вирішення питання про взаємовплив концентрації ХЦК і умов жовчовідтоку, що сформувалися після видалення ЖМ, проаналізовано дані клінічного і лабораторно-інструментального дослідження в кожній з виділених в залежності від діапазону значень ХЦК груп пацієнтів після ХЕ. В результаті вивчення клініко-анамнестичних та діагностичних особливостей у кожній з груп зроблено висновок про те, що показники ХЦК після видалення ЖМ змінюються залежно від терміну давності виконання операції і умов жовчовідтоку та наявності або відсутності функціональних та органічних змін з боку органів панкреатобіліарної системи.

Рівень ХЦК у хворих упродовж 1-го року після ХЕ співставимо з рівнем ХЦК у хворих з ЖКХ із збереженою функцією ЖМ (яким не виконувалось оперативне втручання) і відповідає 0,5 нг/мл – 1,0 нг/мл. Через рік внаслідок адаптаційно-компенсаторних механізмів відбувається підвищення концентрації ХЦК від 1,1 нг/мл до 2,0 нг/мл, що забезпечує роботу сфінктерного апарату біліарного тракту в режимі, що забезпечує адекватний жовчовідток. При цьому, під час лабораторно-інструментального дослідження зміни з боку ОТ відсутні, хворі періодично можуть скаржитись на прояви біліарної диспепсії (2.2 підгрупа пацієнтів). У ситуації, коли жовчовідтік порушується в результаті спазму СО, відбувається подальше збільшення рівня ХЦК до 2,0 – 3,0 нг/мл (етап субкомпенсації), завдячуючи чому забезпе-

чується жовчовиділення в умовах гіпертонусу сфінктера Одді. За даними лабораторно-інструментальних досліджень у таких хворих виявляли транзиторне підвищення лужної фосфатази, білірубину печінкових цитолітичних ферментів і розширення загальної жовчної протоки (більше 12 мм), позитивну УЗ пробу на жирний сніданок (приріст розміру холедоха на 60 хв. дослідження більше ніж на 2 мм), які нівелювали медикаментозно.

У хворих після ХЕ з ХП (2.4 підгрупа) спостерігали найвищі рівні ХЦК у сироватці крові – 3,0 нг/мл і більше. При цьому, за результатами копрологічного дослідження та даних ^{13}C -ЗТДТ, ^{13}C -АДТ у даних пацієнтів виявлена виражена ЗСН підшлункової залози. Саме в цій підгрупі пацієнтів при проведенні кореляційного аналізу встановили залежність між рівнем ХЦК у сироватці крові та показником інсуліну ($r=0,38$, $p<0,05$), С-пептиду ($r=-0,42$, $p<0,05$) та $\alpha 1$ -антитрипсину ($r=0,79$, $p<0,01$) у сироватці крові. Крім порушення жовчотворення та жовчовиділення, відповідні зміни свідчать про грубі органічні порушення в органах панкреатобіліарної системи, а саме у ПЗ із формуванням зовнішньосекреторної недостатності, а також схильністю до виникнення екзокринної недостатності.

Таким чином, результати проведених досліджень дозволили зробити припущення про можливість проведення диференціальної діагностики між минуючими порушеннями жовчовідтоку при

дисфункції м'яза-замикача ампули (С_о) та органічними порушеннями, що формуються у хворих після ХЕ за рівнем концентрації ХЦК у сироватці крові.

Висновки. 1. Підвищення рівня концентрації холецистокініну після холецистектомії свідчить про адаптацію замикального апарату біліарного тракту до умов відсутності жовчного міхура, а її

динаміка визначає особливості клінічного перебігу захворювання.

2. Зміна рівня холецистокініну у сироватці крові є диференціально-діагностичним критерієм функціональних порушень біліарного тракту (дисфункція м'яза-замикача ампули) та формування органічних уражень органів панкреатобіліарної системи у хворих після холецистектомії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Вовк Е.И. Желчнокаменная болезнь в XXI веке: лечение или профилактика? / Е.И. Вовк // *Consilium Medicum*. — 2010. — № 2. — С. 37—44.
2. Губергриц Н.Б. Симптомы и синдромы в клинике желчнокаменной болезни: перечитаем лекции С.П. Боткина / Н.Б. Губергриц // *Новости медицины и фармации*. — 2010. — № 4 (309). — С. 18—19.
3. Ильченко А.А. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта / А.А. Ильченко // *Consilium Medicum*. — 2002. — № 4 (1). — С. 20—21.
4. Сереброва С.Ю. Внешнесекреторная недостаточность у пациентов с заболеваниями желчевыводящих путей / С.Ю. Сереброва // *Русский медицинский журнал*. — 2010. — № 18 (28). — С. 1757—1761.
5. Феджага І.В. Спосіб діагностики вторинної зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози / І. В. Феджага // *Буковинський медичний вісник*. — 2010. — Т. 14, № 2 (54). — С. 102—105.
6. Щербиніна М.Б. Біліарна патологія: камінь спотикання на рівній дорозі сучасної гастроентрології? / М.Б. Щербиніна, І.Ю. Скирда, А.М. Буренко // *Здоров'я України*. — 2010. — Тематичний номер (Лютий). — С. 18—19.

V.I. RUSYN¹, Ye.S. SIRCHAK², N.YU. KURCHAK²

Uzhhorod National University, Faculty of Medicine, ¹ Department of Surgical diseases; ² Department of Propaedeutics, Uzhhorod

THE ROLE OF CHOLECYSTOKININ IN FORMATION OF COMPLICATION IN PATIENTS AFTER CHOLECYSTECTOMY

The results of a complex examination of 116 patients with cholelithiasis and after cholecystectomy are performed. The change of parameters of cholecystokinin in blood serum in the formation of functional and organic disorders in patients after cholecystectomy are proved.

Key words: cholecystectomy, cholecystokinin, complications

Стаття надійшла до редакції: 15.10.2014 р.