



**Проф. Т. Д. Звягинцева,
доц. А. И. Чернобай**

Харьковская медицинская академия
последипломного образования
Кафедра гастроэнтерологии

Первичный билиарный цирроз: От патогенеза до лечения

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) — хроническое медленно прогрессирующее деструктивно-воспалительное заболевание печени, характеризующееся хроническим негнойным деструктивным гранулематозным холангитом с поражением междольковых и септальных желчных протоков на различных этапах его эволюции в билиарный цирроз. При ПБЦ постепенно разрушаются внутрипеченочные желчные протоки, что ведет к дуктопении и персистирующему холестазу с развитием в терминальной стадии печеночной недостаточности.

Обычно ПБЦ болеют преимущественно женщины европейского происхождения (соотношение женщин и мужчин составляет 10:1), чаще в возрасте 35 лет и старше. Среди всех циррозов печени ПБЦ составляет 6—12%. Заболевание встречается с частотой 19—35 случаев на 1 млн населения. Ежегодно ПБЦ заболевают от 4 до 15 человек на 1 млн населения. В структуре мировой смертности от всех циррозов печени доля ПБЦ составляет почти 2%.

Этиология

ПБЦ представляет собой заболевание неизвестной этиологии. Возможными триггерными факторами его развития могут быть:

1. Бактериальная инфекция: ряд инфекционных агентов (*Escherichia coli*, *Mycobacterium gordonae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Novosphingobium aromaticovorans*) предположительно выступают в качестве запускающих факторов развития ПБЦ. У больных ПБЦ часто выявляется хроническая мочевиная инфекция, обусловленная контаминацией *E. coli*.

2. Вирусная инфекция — прежде всего реовирус III-го типа. Предполагается триггерная роль реовируса III-го типа в развитии иммунологически опосредованного поражения желчных протоков.

3. Лекарственные средства, в первую очередь — хлорпромазин, который является триггером аутоим-

мунного повреждения междольковых и септальных желчных ходов.

4. Ксенобиотики (химические вещества из окружающей среды, пищевые приправы и косметика (краска для волос), метаболизируясь в печени, могут стимулировать антимиохондриальные антитела (АМА), модифицировать молекулярную структуру нативных белков (вариант антигенной мимикрии) и стимулировать хронический иммунный ответ.

5. Гормональные факторы — эстрогены (учитывая соотношение числа заболевших мужчин и женщин).

6. Генетические факторы (в отличие от других аутоиммунных заболеваний при ПБЦ нет четкой ассоциации между болезнью и генотипом HLA-системы). Описаны случаи семейных заболеваний при ПБЦ, их частота — 1—7%, а заболеваемость среди родственников первой линии родства в 500 раз выше, чем в общей популяции. При развитии заболевания в нескольких поколениях отмечается более ранний дебют и более агрессивное течение ПБЦ в последующих поколениях.

Патогенез

В качестве возможных факторов патогенеза рассматриваются аутоиммунные реакции, характеризующиеся нарушением как клеточного, так и гуморального иммунитета. В спектр гуморальных изменений входит образование специфических антимиохондриальных антител (АМА), которые выявляются у 95% пациентов. АМА M2 являются серологическим маркером ПБЦ. Центральной мишенью для развития иммунного ответа и последующей воспалительной реакцией являются междольковые и септальные желчные протоки, деструкция которых вызывает холестаз.

Основным механизмом гибели клеток желчного эпителия является усиленный апоптоз, который инициируют Th1-лимфоциты с последующим привлечением В-лимфоцитов и выработкой антител.

При ПБЦ увеличивается концентрация лейкотриенов (LTC-4, LTD-4 и LTE-4), обладающих противовоспалительным эффектом, затруднено их выделение с желчью в результате изменений желчных протоков (накапливаясь, лейкотриены повреждают структуру печени и желчных ходов). По многим характеристикам ПБЦ представляет реакцию «трансплантат против хозяина».

В настоящее время концепция патогенеза ПБЦ представлена следующим: на первом этапе имеет место генетически детерминированная предрасположенность к аутоиммунной агрессии против эпителия междольковых и септальных желчных протоков, которая реализуется с участием АМА под действием факторов внешней среды, среди которых лекарства и инфекции занимают ведущие позиции.

Дальнейшее прогрессирование заболевания протекает по универсальному для всех холестатических заболеваний механизму — имеет место билиарный цитолиз гепатоцитов вследствие детергентного действия желчных кислот, накапливающихся в повышенных концентрациях в печеночных клетках из-за механической блокады оттока желчи на фоне прогрессирующей деструкции мелких внепеченочных желчных протоков.

Результатом прогрессирования заболевания становится медленное формирование ПБЦ.

Клиническая картина

ПБЦ в настоящее время диагностируют на значительно более ранних стадиях, чем в прошлые годы (у 50—60% пациентов на момент установления диагноза еще нет клинических проявлений). Заболевание выявляют на бессимптомной стадии по измененным анализам крови, которые выполняют по причинам, не всегда связанным с заболеваниями печени.

В течении ПБЦ выделяют следующие стадии:

Доклиническая стадия, при которой у пациентов определяется наличие АМА при нормальной биохимии печени.

Начальная стадия, когда клинические симптомы отсутствуют, лабораторные признаки холестаза не выявляются и болезнь можно заподозрить на основании выявления АМА в сыворотке крови. Диагноз подтверждается пункционной биопсией печени. Период от выявления АМА в сыворотке крови до изменений лабораторных тестов составляет около 6 лет.

Во второй стадии при отсутствии клинических проявлений можно обнаружить повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) в 2—3 раза, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), лейцинаминопептидазы (ЛАП), холестерина, повышаются АМА в диагностическом титре при нормальных показателях функциональных печеночных тестов (кроме синдрома холестаза).

Заболевание проявляется внезапно, неспецифической симптоматикой в виде повышенной утомляемости, слабости, кожного зуда, не сопровождающегося желтухой, по поводу которого больные вначале обращаются к дерматологу и психиатру и лечатся по поводу нейродермита, аллергии.

Наиболее характерным начальным симптомом ПБЦ у 50—64% больных является зуд кожи, на многие годы опережающий развитие желтухи. Зуд вначале интермиттирующий, а затем постоянный, усиливающийся в ночное время: на коже спины, бедрах, руках имеются следы расчесов, что существенно снижает качество жизни больных ПБЦ. Нередко зуд кожи, продолжающийся от полугода до 5—10 лет (до появления холестатической желтухи), бывает единственным симптомом болезни и может не сопровождаться гепатомегалией, желтухой и астеновегетативным синдромом. Зуд кожи при ПБЦ обусловлен раздражением кожных рецепторов не экскретируемыми печенью желчными кислотами, которые поступают в кровь (холемиа) из пораженных внутрипеченочных желчных протоков. В качестве возможной причины зуда рассматривается также повышенный опиоидэргический тонус, связанный с хроническим холестазом.

Желтуха может отсутствовать в начале заболевания, но появляется через 6 мес. — 2 года после возникновения зуда. Желтуха — поздний признак ПБЦ, нарастает медленно. В 25% случаев оба симптома возникают одновременно, а появление желтухи перед зудом наблюдается крайне редко. Кожный зуд может появиться во время беременности, что часто расценивается как проявление внутрипеченочного холестаза беременных, а не ПБЦ.

Первыми проявлениями заболевания могут быть боль в правом подреберье, иногда с лихорадкой, появление кожных ксантелазм (отложение глыбок холестерина) в области век, ладоней, локтей, ягодиц, боль в суставах и мышцах. Темнокоричневая пигментация кожи (меланодермия) сначала появляется в области лопаток, а затем диффузная, имеет место у 53% больных уже на начальных стадиях болезни. Медленно нарастающая холестатическая желтуха с умеренной на начальных стадиях конъюгированной гипербилирубинемией может быть одним из первых симптомов у 50—60% больных ПБЦ. В среднем до появления первых печеночных клинических признаков проходит 5 лет, а до развития терминальной стадии болезни — 10—15 лет.

В третьей стадии на фоне ухудшения состояния больного и прогрессирующей слабости появляются развернутые клинические признаки холестаза.

Заболевание сопровождается мучительным кожным зудом, интенсивной желтухой со следами расчесов на теле, кожными ксантомами, ксантелазмами, которые могут приводить к парестезиям в конечностях за счет развития периферической полиневропатии (у 50% больных). Патогномичным является наличие гепатомегалии часто со спленомегалией и гиперспленизмом. Характерен ахоличный стул, содержащий следы стеркобилина и темно-коричневая моча (с положительной реакцией на билирубин), симптомы дефицита жирорастворимых витаминов (гемералопия, остеопороз, спонтанные переломы, скользящие межпозвоночные диски, генерализованная костная боль, склонность к кровоточивости, изменения свертывания крови, стеаторея).

Часто наблюдаются разнообразные поражения кожи: сходные с витилиго очаги депигментации — «паучьи пятна», или спайдеры, на серовато-коричневом фоне, папулезная и везикулезная сыпь. Пациенты имеют повышенную чувствительность к лекарствам, особенно, к фенотиазинам, снотворным и анаболическим стероидам, которые инициируют и усиливают холестаза. У них формируются желчные конкременты в результате повышенной секреции холестерина в желчь. «Кожные» симптомы — телеангиэктазии и пальмарная эритема при ПБЦ, как правило, отсутствуют.

На поздних стадиях ПБЦ часто развивается остеомаляция, остеопороз и периостальное новообразование кости (увеличение концевых фаланг пальцев — барабанные палочки). Остеопороз выражен в позвоночнике, ребрах, костях таза и нередко сопровождается компрессионными переломами нижнегрудных и поясничных позвонков, ребер, трубчатых костей: интенсивная боль в позвоночнике является симптомом поздних стадий ПБЦ;

Четвертая стадия характеризуется медленным развитием декомпенсированного ЦП: прогрессирующая желтуха, кахексия, проявления портальной гипертензии. Зуд кожи в терминальной стадии часто ослабевает или исчезает при прогрессирующей печеночно-клеточной недостаточности. Пигментация кожи усиливается, определяется плотный отек кожи (гиперкератоз), как при склеродермии. Нарушение секреции желчи приводит к атрофии ворсинок тонкой кишки и развитию синдрома мальабсорбции жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К). По мере нарастания холестаза прогрессирует диарея, креаторея, стеаторея, остеопороз с остеомаляцией и патологическими переломами, ксерофтальмия и геморрагический синдром.

Печень становится огромной, занимает правое и левое подреберья, нарастает спленомегалия с гиперспленизмом, появляется варикозное расширение вен пищевода. Асцит появляется редко, в самом конце терминальной стадии заболевания. Больные погибают от явлений печеночно-клеточной недостаточности, кровотечений из расширенных вен пищевода, патологических переломов.

У 15% больных выделяют бессимптомное течение ПБЦ, характеризующееся отсутствием специфической клинической симптоматики. Приблизительно у 30% пациентов может определяться гепатомегалия без спленомегалии, иногда в дальнейшем повышаются маркеры холестаза (ЩФ или билирубин) и АМА. Продолжительность заболевания при бессимптомном течении — 10 лет, а при наличии клинических проявлений — 7 лет.

Патогномичным для ПБЦ являются яркие клинические проявления — интенсивный кожный зуд, желтуха, гиперпигментация кожных покровов, ксантомы и ксантелазмы, стеаторея. Характерным считается повышение в 2—3 раза маркеров холестаза (ЩФ, ГГПТ, ЛАП, холестерин), повышение IgM и выявление АМА в сыворотке крови в титре > 1: 40,

отсутствие изменений со стороны внепеченочных желчных протоков, системные проявления ПБЦ (эндокринные — аутоиммунный тиреоидит, экзокринные — синдром Шегрена, недостаточность поджелудочной железы, кожные — красный плоский лишай, гематологические — аутоиммунная тромбоцитопения, гемолитическая анемия и др.).

Системные проявления ПБЦ выявляются в 43—84% случаев, они могут предшествовать развернутой клинической картине ПБЦ, долгое время оставаться единственными его признаками.

Диагностика

Важным в диагностике ПБЦ является выраженная и нарастающая гипербилирубинемия, отражающая процесс декомпенсации и являющаяся неблагоприятным прогностическим фактором. Характерные изменения для синдрома холестаза проявляются повышением активности ЩФ (более 4 норм), ГГПТ, ЛАП, конъюгированного билирубина, холестерина, трансаминаз (не более 5 норм), увеличением сывороточной меди, концентрации желчных кислот, церулоплазмина, псевдохоллинэстеразы в сыворотке крови, снижением количества сывороточного железа.

Уже в начале заболевания характерна выраженная гиперлипидемия с увеличением концентрации холестерина, бета-липопротеидов, фосфолипидов и неэстерифицированных жирных кислот.

Специфические антитела при ПБЦ обнаруживаются часто, особенно АМА в титре >1:40. У 10—40% больных определяются и антиядерные антитела (ANA), а у 40% больных ПБЦ — антитела к мембранам гепатоцитов, все они принадлежат к IgM. До недавнего времени отличительным признаком ПБЦ считалось обнаружение АМА в титре 1:40 или более, обычно выше 1:160. Характерным является выявление неспецифических аутоантител (ревматоидный фактор, антитела к гладкой мускулатуре (ASMA), антитромбоцитарные антитела и др.), повышение концентраций молекул адгезии в крови (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин), периферическая эозинофилия.

Биопсия печени для диагностики ПБЦ обязательна с целью подтверждения диагноза, определения стадии болезни и принципиально важна при подозрении на наличие сочетанного с ПБЦ аутоиммунного гепатита (оверлап-синдром).

Выделяют 4 морфологические стадии ПБЦ: стадия 1 (портальная), стадия 2 (перипортальная), стадия 3 (септальная), стадия 4 (цирроз): морфологическая картина выраженного микронодулярного цирроза с нарушением архитектоники печени и формированием регенераторных узлов на фоне выраженных фибротических изменений, признаки периферического и центрального холестаза.

ПБЦ дифференцируют с обструкцией внепеченочных желчных ходов, первичным склерозирующим холангитом, холангиокарциномой, аутоиммунным гепатитом, аутоиммунным холангитом, лекарственным холестазом, ХВГС, саркоидозом.

Лечение

В настоящее время достаточно эффективной и специфической терапии ПБЦ нет.

Диета при ПБЦ должна быть физиологически полноценной по содержанию белка (1,2—1,4 г/кг), углеводов (4—5 г/кг), с умеренным ограничением жиров (до 1,2 г/кг) за счет растительных масел, богатых омега-6 жирными кислотами. Необходимо пищевой рацион обогащать антиоксидантами, витаминами А, Е, С, В5, солями кальция, лецитином, омега-3 жирными кислотами, клетчаткой.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) считается препаратом выбора для лечения первичного билиарного цирроза. Применение препарата способствует снижению уровня основных сывороточных маркеров холестаза и уровня иммуноглобулинов, а также приводит к снижению уровня общего IgM и IgM — АМА в сыворотке крови пациентов.

Положительное влияние УДХК связано с цитопротективным, иммуномодулирующим, антихолестатическим, антипруритическим, антиапоптотическим, антифибротическим, химиофилактическим действием (снижает риск печеночной и внепеченочной малигнизации при ПБЦ, т. е. риск развития холангиолеллюлярной карциномы и колоректального рака).

Препараты УДХК (Урсофальк, Урсолизин, Урсосан, Урсохол) назначается в дозе 13—15 мг/кг/сутки однократно вечером либо в два приема. При неэффективности стандартных доз УДХК возможно применение высоких доз препарата — 20 мг/кг/сутки.

Терапия УДХК наиболее эффективна у пациентов с I и II гистологической стадией ПБЦ и позволяет повысить показатели выживаемости у этих пациентов. Препарат также можно назначать при любой стадии заболевания. В оптимальной дозе — 13—15 мг/кг/сут препараты УДХК назначаются пожизненно.

Глюкокортикостероиды (ГКС) — медрол, преднизолон — назначаемые в дозе 20—30 мг/день в течение 8 недель с постепенным уменьшением дозы до 8—10 мг/день, приводят к улучшению клинических симптомов — уменьшают проявления холестаза, временно ослабляют зуд кожи и/или повышенную утомляемость, снижают активность аминотрансфераз, IgG, но не влияют на уровень билирубина сыворотки крови, вызывают снижение воспалительной реакции по данным гистологии печени. Преднизолон в дозе 10—15 мг в виде коротких курсов иногда назначают при мучительном зуде, не уменьшающемся при других методах лечения.

Глюкокортикостероиды потенцируют развитие остеопороза и остеопении: риск развития тяжелого остеопороза может быть снижен при комбинации ГКС с бифосфонатами.

Будесонид (Буденофальк) — является альтернативным системным кортикостероидным препаратом, топическим глюкокортикостероидом, в 15—20 раз активнее связывается с ГКС-рецепторами по сравнению с преднизолоном, имеет высокий уровень метаболизма «первого прохождения» через печень, что обеспечивает более выраженный противо-

воспалительный эффект препарата на ткань печени и минимальные побочные эффекты.

Буденофальк назначается в капсулах по 3 мг 3 раза в сутки за 30 мин до еды сроком 8 недель, при достижении ремиссии дозу уменьшают до 3 мг 1 раз в сутки. При резистентности к терапии УДХК, особенно на ранних стадиях ПБЦ, следует сочетать применение УДХК с будесонидом (по 3 мг 3 раза/сут), а также комбинировать назначение УДХК с адеметионином в дозе 800—1600 мг/сут.

При внепеченочных проявлениях ПБЦ назначаются ГКС совместно с иммунодепрессантами в следующих комбинациях: УДХК (13—15 мг/кг/сут) + преднизолон 10—15 мг/сут; УДХК (13—15 мг/кг/сут) + будесонид 3 мг 3 раза/сут; УДХК (13—15 мг/кг/сут) + азатиоприн 50—100 мг/сут; УДХК (13—15 мг/кг/сут) + метотрексат 7,5 мг в неделю.

Для лечения кожного зуда применяются следующие препараты:

— препараты первого ряда: фенобарбитал (до 5 мг/кг/сут) и рифампицин (300—450 мг/сут), в основе действия которых лежит индукция ферментов микросомального окисления в гепатоцитах. Лечение проводят до достижения эффекта (длительно или курсами) и контролируют с учетом возможного гепатотоксического действия (рифампицин), угнетения ЦНС (фенобарбитал),

— препараты второго ряда: холестирамин (4—16 г/сут), коlestипол (5—30 г/сут), связывающие пруритогены в кишечнике, желчные кислоты, не допуская их всасывание в кишечнике (прерывают энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот) и тем самым уменьшая их концентрацию в крови. Принимаются короткими курсами, за 1,5—2 часа до или после приема других препаратов, чтобы не уменьшать их абсорбцию в кишечнике. В зависимости от тяжести холестаза зуд уменьшается через 1—4 дня от начала лечения,

— препараты третьего ряда: антагонисты опиоидных рецепторов — налмефен (25—50 мг 2—4 раза в день сроком 3—4 недели), налоксон (20 мг в/в, или 12,5 мг 3 раза в день перорально), налтрексон (4 мг/сут); селективный блокатор 5-HT₃-серотониновых рецепторов — ондансетрон (назначается по 8 мг в/в — 5 дней, затем в таблетках по 4 мг 2 раза в день на 4—6 недель), антагонисты H₁-рецепторов — терфенадин (60 мг/сут), а также S-аденозил-L — метионин, участвующий в реакциях трансметилирования и транссульфурирования (1,6—2,4 г/сут, 600—800 в/в), фозамакс (алендронат) по 10 мг/сут и презомен по 0,6 мг/сут.

Методы экстракорпоральной гемокоррекции — плазмаферез используют при рефрактерном к медикаментозной терапии зуде, сочетающемся с гиперхолестеринемией и ксантомагной невропатией. Фототерапия в виде УФО по 9—12 мин ежедневно может уменьшить зуд и пигментацию.

Лечение стеатореи предусматривает диету с низким содержанием жира, обогащенную триглицеридами со средней длиной цепи (60 мл масла/сут), назначают полиферментную терапию (креон-40000 по 1

капс. 3—4 раза/сут), заместительная терапия витаминами А, Д, Е, К.

Трансплантация печени увеличивает выживаемость и остается единственным радикальным средством лечения ПБЦ.

Выживаемость после трансплантации печени составляет 92 и 85% через год и пять лет соответственно.

Список использованной литературы

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Клименко Ю.Н. Новое в этиопатогенезе и фармакотерапии первичного билиарного цирроза печени // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 3 (47). — С. 64—74.
2. Дударь Л.В. Первичный билиарный цирроз // Новости медицины и фармации. — 2008. — № 239. — С. 33—36.
3. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Холестатические заболевания печени: современные подходы к диагностике и лечению // Новости медицины и фармации. — № 5. — 2006. — С. 25—26.
4. Первичный билиарный цирроз. В кн.: Заболевания печени и желчевыведительной системы / Вольфганг Герок, Хуберт Е. Блюм. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — С. 64—71.
5. Первичные холестатические заболевания печени у взрослых. В кн.: Клинические разборы: Внутренние болезни (под ред. Н.А. Мухина) — М.: Литтерра, 2005. — С. 401—425.
6. Перепелюк Н.Н., Писковацкая В.П., Демиденко М.В. Современные доказательные подходы к лечению первичного билиарного цирроза // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 1(75). — С. 75—82.
7. Харченко Н.В., Анохіна Г.А. Дієтичне харчування у разі холестатичних уражень печінки // Здоров'я України. — 2011. — № 2. — С. 12—13.
8. Широкова Е.Н., Кузнецова Е.Л., Маевская М.В. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных холестатической формой алкогольной болезни печени и первичным билиарным циррозом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007— № 3. — С. 52—59.
9. Beuers U. Drug Insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 3. — P. 318—328.
10. Corpechot C., Carrat F., Dahr A. et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. // Gastroenterology. — 2005. — Vol.128. — P. 297—303.
11. Hirschfield G. Novel perspectives on the pathogenesis of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis // EALS Postgraduate course "Cholestatic diseases of the liver and bile ducts", Berlin. — 2011. — P. 3 — 69.
12. Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R. et al. Primary biliary cirrhosis // Hepatology. — 2009. — Vol. 50. — P. 291—308.
13. Leuschner U. Primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune cholangitis (AIC) // Falk Gastropedia. — 2007. — 13 p.
14. Poupon R. Primary biliary cirrhosis // J. Hepatology. — 2010. — Vol. 52. — P. 745—758.
15. Zhung L.N., Shi T.Y., Shi X.N. et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of 14-year cohort study // J. Hepatology. — 2013. — Vol. 58 (1). — P. 254 — 272.

Первинний біліарний цирроз: від патогенезу до лікування

Проф. Т.Д. Звягинцева, доц. А.І. Чернобай

Харківська медична академія післядипломної освіти

У статті представлені сучасні дані щодо етіології, патогенезу, клініки, діагностики, лікуванню первинного біліарного циррозу. Показано, що пріоритет у лікуванні належить препаратам УДХК.

Ключові слова: первинний біліарний цирроз, патогенетична терапія, урсодезоксихолева кислота, холестаза.

Primary biliary cirrhosis from pathogenesis to treatment

Prof. T.D. Zvyagintseva, PHD A.I. Chernobay

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education

The article presents the current data on the etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis. It is shown that the priority in the treatment belongs to UDCA drugs.

Key Words: primary biliary cirrhosis, pathogenetic therapy, ursodeoxycholic acid, cholestasis.

Контактна інформація: Звягинцева Тетяна Дмитрівна — зав. кафедрою гастроентерології ХМАПО, доктор медичних наук, професор. м. Харків, пр. Московський, 197, м. 050-594-06-01, e-mail: gastro@med.edu.ua.

Стаття надійшла до редакції 16.10.2014 р.