

жение уровня арахидоната в сыворотке крови. Учитывая повышение концентрации дигомо- γ -линоленовой кислоты, которая является предшественником арахидоната, можно предположить о снижении активности фермента $\Delta 5$ -десатуразы, ответственного за конверсию дигомо- γ -линоленовой кислоты в арахидоновую [9].

Суммарное содержание $\omega 3$ -жирных кислот у больных гипотиреозом практически не отличалось от показателей здоровых лиц. Но при изучении фракционного состава отмечено неблагоприятное снижение содержания α -линоленовой кислоты. Данная кислота является незаменимой для организма человека, так как в последующем она превращается в эйкозапентаеновую и докозапентаеновую кислоты, играющие важную роль в процессах тромбообразования и вазодилатации [10].

Таким образом, при осложненной форме гипотиреоза выявлены выраженные изменения в фракционном составе жирных кислот в сыворотке крови. Проводимая заместительная терапия не всегда способствовала нормализации изучаемых показателей. Выявленное снижение α -линоленовой кислоты позволяет предполагать целесообразность назначения препаратов $\omega 3$ -жирных кислот в комплексной терапии гипотиреоза.

Л и т е р а т у р а

1. Бышевский А.Ш., Терсено О.А. Биохимия для врача. Екатеринбург, 1994. 459 с.
2. Василенко В.Х., Фельдман С.Б., Хитров Н.К. Миокардиодистрофия. М.: Медицина, 1989. 272 с.
3. Гаркунова Л.В., Аметов А.С. // Тер. архив. 2004. №12. С. 97-99.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1990. 459 с.
5. Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность. М.: Медицина, 1986. С. 75-152.
6. Опи Л.Х. Физиология и патофизиология сердца / Под ред. Н. Сперелакиса. М.: Медицина, 1990. Т. 2. С. 7-62.
7. Старкова Т.Г. Клиническая эндокринология. 3-е изд. СПб.: Питер, 2002. С. 122-167.
8. Folch J., Less M., Sloane-Stanley A.G.H. // J. Biol. Chem. 1957. №226. P. 497-509.
9. Olivieri O., Lombardi S., Russo C. et al. // J Hypertens. 1998. Vol. 16, № 5. P. 585-592.
10. Simopoulos A.P. // Am. J. Clin. Nutr. 1999. Vol. 70, №3. P. 560S-569S.
11. Taegtmayer H. Curt Prob Cardiol. 1994. №19. P.59-113.



УДК 616.441 : 616.32

М.Е. Солоднова, Е.В. Лузина, Т.В. Суворова

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Читинская государственная медицинская академия; Дорожная клиническая больница, г. Чита

В последние годы отмечается заметный интерес мировой науки и практики к проблеме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Актуальность этой патологии объясняется прежде всего чрезвычайно высокой распространенностью. По данным международных исследований, изжогу, как наиболее частый симптом ГЭРБ, испытывают с разной периодичностью от четверти до половины взрослого населения [7]. Признаки рефлюкс-эзофагита (РЭ) — морфологического эквивалента этой патологии, обнаруживают при эндоскопии в 22% случаев [10]. Истинная заболеваемость ГЭРБ еще более высокая, если учитывать, что значительная часть пациентов длительно наблюдаются другими специалистами по поводу экстраэзофагеальных проявлений ГЭРБ [13].

Социальная значимость ГЭРБ определяется и необходимостью постоянного, нередко пожизненного приема больными лекарственных препаратов. Патологический гастроэзофагеальный рефлюкс персистирует годы и даже десятилетия, снижая качество жизни пациентов и

приводя к развитию жизнеугрожающих осложнений [7]. Интерес к данной патологии обусловлен и многофакторностью патогенеза, обилием патологических механизмов, участвующих в развитии заболевания и требующих дальнейшего изучения.

В настоящее время в повреждении тканей пищевода при ГЭРБ многими авторами признана ведущая роль гипотонии нижнего пищеводного сфинктера (НПС) [14, 15]. Тонус НПС находится под воздействием значительного числа экзогенных и эндогенных факторов [4]. Многие биологически активные вещества и гастроинтестинальные пептиды понижают (секретин, желудочный ингибиторный пептид, глюкагон, соматостатин, прогестерон, серотонин, допамин) или повышают (гастрин, мотилин, субстанция Р, панкреатический полипептид, гистамин) тонус НПС [11, 12].

Однако гормональная регуляция работы НПС изучена недостаточно. Научные исследования, проведенные ранее, четко не определили роли тиреоидных гормонов

во влиянии на моторную функцию пищевода и формирование патологического гастроэзофагеального рефлюкса. В связи с этим мы попытались исследовать уровень гормонов и структуру щитовидной железы у пациентов с различными стадиями ГЭРБ.

Материалы и методы

Обследовано 120 пациентов с различными стадиями ГЭРБ, находившихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении Дорожной клинической больницы ст. Чита-2, и 25 чел. контрольной группы. Диагноз устанавливали на основании характерной клинической картины, эндоскопических, рентгенологических данных, результатов гистологического исследования биоптатов нижней трети пищевода и внутрипищеводной pH-метрии. Всем пациентам проведено УЗИ щитовидной железы и радиоизотопным методом определен уровень гормонов тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3), тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) и титр аутоантител к тиреоглобулину.

Результаты исследования и обсуждение

Среди 120 пациентов с установленным диагнозом ГЭРБ преобладали мужчины (59,3%). Возраст обследуемых варьировал от 15 до 82 лет, в среднем составил 47,2 г. Пациентов распределили на 5 групп, согласно международной классификации рефлюксной болезни Savary — Miller (1978) в модификации Carisson и соавт. (1996) [5]. Самой многочисленной ($n=30$) оказалась группа больных с эндоскопически негативной ГЭРБ. РЭ 1 ст. выявлен у 25 пациентов, 2 ст. — у 20 больных, 3 ст. — у 20 обследуемых. Пятую группу нашего наблюдения ($n=25$), согласно данной классификации, составили больные с развившимися осложнениями

Средние значения объема щитовидной железы, уровня аутоиммунных антител и тиреоидных гормонов в зависимости от степени тяжести ГЭРБ

Группы пациентов с ГЭРБ	Ln (объем железы, см ³)	Ln (T_3 , нмоль/л)	Ln (T_4 , нмоль/л)	Ln (ТТГ, мкЕд/мл)	Ln (антитела, мЕ/мл)
1 группа ($n=30$)	2,71 $\pm 0,047$	0,65 $\pm 0,037^*$	4,89 $\pm 0,033$	0,56 $\pm 0,049^*$	4,49 $\pm 0,025^*$
2 группа ($n=25$)	2,57 $\pm 0,052^*$ $p_1 < 0,05$	0,64 $\pm 0,033^*$	4,87 $\pm 0,036$	0,66 $\pm 0,035^*$	4,71 $\pm 0,042^*$ $p_1 < 0,001$
3 группа ($n=20$)	2,54 $\pm 0,056$ $p_1 < 0,05$	0,51 $\pm 0,041^*$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	4,48 $\pm 0,032^*$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,67 $\pm 0,058^*$	4,77 $\pm 0,041^*$ $p_1 < 0,001$
4 группа ($n=20$)	2,52 $\pm 0,06^*$ $p_1 < 0,05$	0,36 $\pm 0,04^*$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	4,43 $\pm 0,036^*$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,12 $\pm 0,07^*$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	5,23 $\pm 0,078^*$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
5 группа ($n=25$)	2,39 $\pm 0,049^*$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	0,44 $\pm 0,048^*$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	4,37 $\pm 0,031^*$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	1,13 $\pm 0,061^*$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	5,3 $\pm 0,081^*$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Контроль ($n=25$)	2,72 $\pm 0,041$	0,89 $\pm 0,039$	4,93 $\pm 0,026$	0,36 $\pm 0,045$	4,34 $\pm 0,023$

Примечания. Ln — натуральный логарифм; * — $p < 0,05-0,001$ достоверность различий с контролем; $p_1 < 0,05-0,001$ достоверность различий с 1 группой; $p_2 < 0,05-0,001$ достоверность различий со 2 группой; $p_3 < 0,05-0,001$ достоверность различий с 3 группой; 1 группа — пациенты с эндоскопически негативной ГЭРБ; 2 группа — пациенты с РЭ 1 ст.; 3 группа — пациенты с РЭ 2 ст.; 4 группа — пациенты с РЭ 3 ст.; 5 группа — пациенты с осложнениями ГЭРБ.

Резюме

Обследовано 120 пациентов с различными стадиями ГЭРБ и 25 чел. контрольной группы. Методом УЗИ оценены структура и объем щитовидной железы. Радиоизотопным методом определены уровни тироксина, трийодтиронина, тиреотропного гормона и титр антител к тиреоглобулину. Анализ исследования позволяет предположить некоторые новые патогенетические механизмы развития ГЭРБ. Факт снижения уровня йодтиронинов при всех стадиях заболевания свидетельствует о нарушении работы нижнего пищеводного сфинктера при гипофункции щитовидной железы. Во-вторых, не исключается непосредственное повреждающее действие на гладкую мускулатуру сфинктерного аппарата пищевода аутоантител к тиреоглобулину, титр которых оказался повышенным у всех пациентов с ГЭРБ и нарастал в зависимости от стадии заболевания.

M.E. Solodyanova, E.V. Luzina, T.V. Suvorova

FUNCTION OF THYROID GLAND IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Chita State Medical Academy; Railway clinical hospital, Chita

Summary

120 patients with different stages of gastroesophageal reflux disease (GERD) and 25 persons of control group were studied. Structure and volume of the thyroid gland were estimated by ultrasound investigation. Radioisotope method was used to determine levels of thyroxine, triiodothyronine, thyrotropic hormone and titer of antibodies to thyreoglobulin. The results analyzed suggested some new pathogenetic mechanisms of development of GERD. The decreased level of iodthyronin in all stages of the disease confirmed disturbance in the work of low esophageal sphincter in hypofunction of thyroid gland. Secondly, the direct harmful effects on smooth muscle of esophageal sphincter by autoantibodies to thyreoglobulin were not excluded. Titer of autoantibodies to thyreoglobulin proved to be increased in all patients with GERD and accelerated depending on the stage of the disease.

ГЭРБ (метаплазией Барретта, пептическими язвами и стриктурами пищевода) [5]. Анализ наблюдения показал, что в сравнении с контролем средний объем щитовидной железы оказался достоверно меньше у пациентов с осложнениями ГЭРБ на 12,1% ($p < 0,001$), с РЭ 3 ст. — на 7,4% ($p < 0,05$), 2 ст. — на 6,6% ($p < 0,05$) и РЭ 1 ст. — на 5,5% ($p < 0,05$) (таблица). Кроме того, результаты исследования выявили уменьшение объема щитовидной железы у всех пациентов с РЭ в сравнении с эндоскопически негативной ГЭРБ ($p < 0,05-0,001$) (таблица). Также необходимо отметить, что у обследуемых с осложненным течением заболевания объем железы оказался достоверно меньше, чем у больных с РЭ 1 ст. ($p < 0,05$) (таблица).

При исследовании T_3 в сравнении с контролем, выявлено снижение концентрации гормона при всех стадиях заболевания: при эндоскопически негативной ГЭРБ и РЭ 1 ст. — в 1,4 раза ($p < 0,001$), РЭ 2 ст. — в 1,7 раза ($p < 0,001$), РЭ 3 ст. — в 2,5 раза ($p < 0,001$) и при осложнениях ГЭРБ — в 2 раза ($p < 0,001$). Наше наблюдение показало, что

уровень T_3 у пациентов с рефлюксной болезнью уменьшался в зависимости от стадии заболевания. Так, при РЭ 2 и 3 ст. и осложнениях ГЭРБ концентрация гормона оказалась достоверно ниже, чем у больных с эндоскопически негативной стадией ($p < 0,05-0,001$). Кроме того, среди больных с эрозивной формой ГЭРБ наблюдалось закономерное снижение уровня трийодтиронина в зависимости от степени тяжести РЭ (таблица).

Интересным следует признать факт уменьшения уровня тироксина в крови у больных с эрозивной формой ГЭРБ по сравнению со здоровыми пациентами. Так, концентрация T_4 оказалась достоверно меньше, чем в контрольной группе, у обследуемых с РЭ 2 ст. на 9,1% ($p < 0,001$), РЭ 3 ст. — на 10,1% ($p < 0,001$) и осложнения ГЭРБ — на 11,4% ($p < 0,001$).

При анализе уровня T_4 у больных с эрозивными поражениями пищевода, в сравнении с эндоскопически негативной ГЭРБ, выявлено, что концентрация гормона была ниже у пациентов с РЭ 2 ст. на 8,4%, РЭ 3 ст. — на 9,4% и с осложненным течением — на 10,6% ($p < 0,001$). Среди пациентов с эрозивной формой ГЭРБ в оценке уровня тироксина в крови наблюдалась следующая динамика: концентрация гормона снижалась пропорционально степени тяжести РЭ. Наибольшей она оказалась у больных с РЭ 1 ст., наименьшей — с осложнениями заболевания ($p < 0,05-0,001$) (таблица).

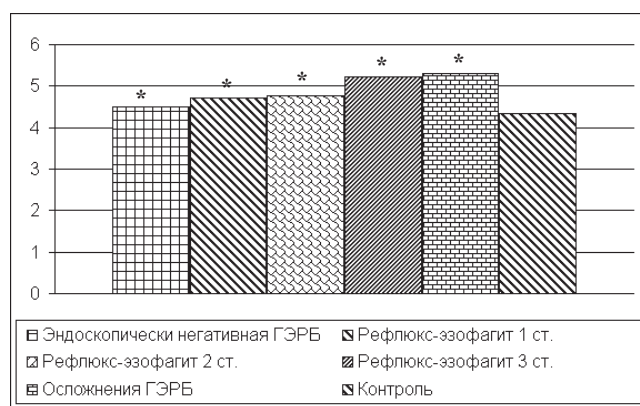
Результаты наблюдения выявили, что уровень ТТГ у обследуемых изменялся закономерно динамике тиреоидных гормонов. В сравнении с контролем концентрация ТТГ оказалась достоверно выше при всех стадиях заболевания ($p < 0,01-0,001$). В сравнении с эндоскопически негативной ГЭРБ исследование показало повышение в 2 раза уровня ТТГ у больных с РЭ 3 ст. и осложнениями заболевания ($p < 0,001$). При эрозивной форме рефлюксной болезни у пациентов с начальными стадиями РЭ концентрация тиреотропина оказалась достоверно ниже, чем у обследуемых с глубокими поражениями пищевода ($p < 0,001$).

Титр аутоантител к тиреоглобулину у всех больных ГЭРБ регистрировался достоверно выше по сравнению с лицами контрольной группы: у пациентов с эндоскопически негативной стадией — на 3,5% ($p < 0,001$), РЭ 1 ст. — на 8,5% ($p < 0,001$), 2 ст. — на 9,9% ($p < 0,001$), 3 ст. — на 20,5% ($p < 0,001$) и осложнениями ГЭРБ — на 22,1% ($p < 0,001$) (рисунок).

Кроме того, наблюдалось повышение титра антител в зависимости от степени тяжести заболевания. В сравнении с эндоскопически негативной ГЭРБ у всех пациентов с РЭ уровень антител оказался достоверно выше ($p < 0,001$).

Нами выявлены существенные отличия в этом показателе и среди больных с эрозивной формой рефлюксной болезни. Полученные данные свидетельствуют о значительном повышении уровня аутоантител к тиреоглобулину у пациентов с тяжелыми поражениями нижней трети пищевода в сравнении с начальными стадиями РЭ.

Согласно данным литературы, биохимические эффекты гормонов T_3 и T_4 , называемых йодтиронидами, относят преимущественно к энергетическому метаболизму, что проявляется в повышении поглощения клетками кислорода [2, 8]. Йодтиронины стимулируют синтез ферментных белков, например, мембранной натрий-калий-АТФ-азы, которые в процессе своего функционирования использу-



Ln (антитела к тиреоглобулину, ме/мл) при разных стадиях ГЭРБ:
Ln — натуральный логарифм; * — $p < 0,001$ — достоверность различий с контрольной группой

ют энергию АТФ [9]. Тиреоидные гормоны в сочетании с адреналином и инсулином способны непосредственно повышать захват кальция клетками и увеличивать концентрацию в них циклической аденозинмонофосфорной кислоты [9].

Эти гормоны быстро проникают в клетки-«мишени» и связываются с рецепторами, расположенными в цитоплазме, митохондриях, на клеточной мембране и ядерном хроматине [9]. В результате такого взаимодействия быстро возрастает активность РНК-полимеразы и увеличивается образование высокомолекулярной РНК [9]. Стимуляция йодтиронидами синтеза белка, а следовательно, и дифференцировки тканей реализуется через ускорение некоторых этапов трансляции (связывание аминокислот-т-РНК с полирибосомами, образование пептидных связей и транслокация) [2].

Среди населения Читинской области отмечается широкая распространенность нарушений функции щитовидной железы. Это во многом обусловлено неблагоприятным влиянием на здоровье дисбаланса микроэлементов. Забайкалье относится к эндемичным регионам по дефициту йода в почве, воде, продуктах питания. Йододефицитные состояния в большей или меньшей степени наблюдаются у каждого четвертого жителя региона.

Анализ наблюдения выявил уменьшение уровня трийодтиронина и тироксина у всех пациентов с ГЭРБ, при этом степень снижения гормонов коррелировала со стадией заболевания. Особенно отчетливо эта тенденция наблюдалась в отношении T_3 , концентрация которого достоверно уменьшалась пропорционально степени повреждения тканей пищевода (таблица).

По данным литературы, трийодтиронин — основная биологически активная форма йодтиронинов [8]. Его сродство к рецепторам клеток-«мишеней» в 10 раз выше, чем у тироксина [8]. При физиологической концентрации гормонов ядерные рецепторы более чем на 90% связаны с T_3 , тогда как T_4 присутствует в комплексе с рецепторами в очень небольшом количестве [9]. Помимо генерализованного влияния на геном, T_3 может избирательно стимулировать синтез РНК, кодирующих образование специфических белков [9]. В физиологических концентрациях T_3 увеличивает в мышцах потребление глюкозы, стимулирует синтез белков и увеличение мышечной массы, повышает чувствительность мышечных клеток к

действию адреналина [2, 8]. Это оправдывает мнение о тироксине как о прогормоне и о трийодтиронине как об истинном тиреоидном гормоне [9].

Вероятно, дефицит йода, приводящий к недостаточно-му синтезу йодтиронинов щитовидной железой, оказывает неблагоприятное влияние на течение рефлюксной болезни. Очевидно, недостаток гормонов щитовидной железы приводит к кислородному голоданию, нарушению энергетического метаболизма в гладкомышечных клетках, снижению чувствительности их рецепторного аппарата к различным стимулам, нарушению синтеза белков мышечной ткани, чем может быть обусловлена несостоятельность нижнего пищеводного сфинктера при ГЭРБ.

Результаты исследования показали повышение титра антител к тиреоглобулину у всех пациентов с рефлюксной болезнью пищевода и его нарастание в зависимости от стадии заболевания. Исходя из этого, можно предположить роль аутоиммунных механизмов в патогенезе ГЭРБ. С патофизиологической точки зрения возможны два направления аутоагрессии.

Доказано, что аутоантитела вырабатываются в щитовидной железе, где их источником являются лимфоциты щитовидной железы [3, 9]. Возникновение аутоантител можно объяснить с точки зрения «клонально-селекционной теории» [3]. Первичный качественный антигензависимый дефект Т-супрессоров ($CD4^+$ -Т-лимфоцитов) ведет к мутации и выживанию запрещенных клонов Т-хелперов ($CD8^+$ -Т-лимфоцитов), срыву естественной иммунологической толерантности и инфильтрации щитовидной железы макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками [1, 3, 9]. Сенсибилизированные В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки [1, 3]. Последние синтезируют специфические иммуноглобулины из классов IgG и IgA к «собственным» антигенам, которые представлены тиреоглобулином, тиреопероксидазой, компонентами коллоида, микросомным антигеном, ядерным компонентом, тироксином, трийодтиронином и рецепторами к тиреотропному гормону [1, 2, 9]. Появление иммунных комплексов сопровождается выделением биологически активных веществ и в конечном итоге приводит к деструкции паренхимы щитовидной железы и снижению ее функции [9]. В свою очередь недостаток тиреоидных гормонов, сформировавшийся в результате аутоиммунной атаки, оказывает неблагоприятное влияние на течение ГЭРБ.

Эта гипотеза во многом подтверждается результатами нашего исследования: у пациентов с глубокими повреждениями слизистой оболочки пищевода и осложнениями ГЭРБ выявлены: значительное уменьшение объема щитовидной железы, что говорит о деструктивных изменениях органа, наиболее высокий титр аутоантител к тиреоглобулину и наименьший уровень тиреоидных гормонов в крови.

Возможно и второе направление аутоагрессии при ГЭРБ, которое заключается в непосредственном повреждении иммунными комплексами гладкомышечных клеток сфинктерного аппарата пищевода. На сегодняшний день в литературе нет данных, свидетельствующих о подобных патогенетических механизмах ГЭРБ. Тем не менее,

имеется достаточно научных доказательств участия тиреоидных аутоантител в развитии гастроэнтерологических заболеваний. Например, иммунологические исследования крови больных с диффузно-токсическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом с высокой частотой выявили аутоантитела против париетальных клеток слизистой оболочки желудка, которые четко отличались от других тиреоидных антител [6]. Формирование у этих пациентов атрофического гастрита с секреторной недостаточностью было обусловлено развитием «аутоиммунной болезни» [6]. Возможно, поражение тканей НПС при сочетанной с ГЭРБ патологии щитовидной железы происходит по аналогичному механизму. Выражаем уверенность, что данная гипотеза привлечет внимание ученых и послужит предметом дальнейших научных исследований.

Выводы

Таким образом, проведенное исследование выявило уменьшение объема щитовидной железы, снижение уровня трийодтиронина и тироксина, повышение концентрации тиреотропного гормона гипофиза и титра аутоантител к тиреоглобулину у всех пациентов с ГЭРБ. Выраженность этих изменений коррелирует со стадией заболевания. Гормоны щитовидной железы, вероятно, могут принимать участие в регуляции тонуса НПС и играть определенную роль в развитии и прогрессировании ГЭРБ.

Л и т е р а т у р а

1. Абрамова Н.А., Фадеев В.В. // Проблемы эндокринологии. 2005. Т. 51, №6. С. 44-45.
2. Бышевский А.Ш. Биохимия для врача. Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. 384 с.
3. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. СПб.: Питер, 2001. 416 с.
4. Гриневиц В.Б., Саблин О.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее внепищеводные проявления: современные представления о диагностике и лечении. СПб.: Береста, 2004. 172 с.
5. Калинин А.В. // Фарматека. 2003. № 7. С. 45-54.
6. Мосин В.И. Патология органов пищеварения при эндокринных заболеваниях. Ставрополь, 1975. 110 с.
7. Надинская М.Ю. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2004. Т. 14, № 1. С. 9-18.
8. Северин Е.С. Биохимия. М.: ГЭОТАР - МЕД, 2003. 784 с.
9. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. М.: Медицина, 1991. 512 с.
10. Фролькис А.В. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1996. Т. 6, №4. С. 18-22.
11. Шептулин А.А. // Новости медицины и фармации. 1994. № 4. С. 14-19.
12. Dent J., Jones R., Kahrilas P. et al. // BMJ. 2001. Vol. 7. P. 322-344.
13. Gareia Compean D., Gonzales M.V., Galindo G. et al. // Dig. Dis. Sci. 2000. Vol. 18. P. 178-182.
14. Hirsch D.P., Tytgat G.N., Boeckxstaens G.E. // Aliment. Pharmacol. Ther. 2002. № 1. P. 17-26.
15. Orlando R.C. // Am. J. Gastroenterol. 1997. Vol. 92, Suppl. 4. P. 3S-5S.

