



Г.Д. Фадеєнко, К.О. Просоленко

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України»,
Харків

Шляхи подолання резистентності *Helicobacter pylori* до антибіотиків. Порівняння класичної потрійної та послідовної терапії з використанням «Де-Нолу» при пептичних виразках

Ключові слова

H. pylori, резистентність, антигелікобактерна терапія, «Де-Нол».

Загальновідомо, що важливим агресивним фактором впливу на слизову оболонку шлунка та дванадцятипалої кишки є мікроорганізм *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [11, 19]. Вперше це було доведено у 1983 р. австралійськими науковцями В. Marshall та J. Warren, які за величезний вклад у науку, пов'язаний з дослідженням *H. pylori*, отримали Нобелівську премію. З того часу почалася «ера *H. pylori*» у гастроентерології. Дослідження останніх років свідчать, що хронічна інфекція *H. pylori* є однією з найпоширеніших у людини, її частота виявлення становить приблизно 50 % популяції в розвинених країнах та до 90 % у країнах, що розвиваються [16]. Загально-визнаним є чіткий зв'язок *H. pylori* з пептичними виразками шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК). Так, доведено, що *H. pylori* є причиною 95 % виразок ДПК та понад 50 % виразок шлунка.

Ерадикація *H. pylori* сприяє повній або частковій регенерації слизової оболонки гастродуоденальної зони [9]. Всесвітньо визнаними є рекомендації «Маастрихт III», прийняті у Флоренції (Італія) 2005 р. Основою ерадикаційної терапії першої лінії залишилися інгібітори протонної помпи (ІПП), кларитроміцин, амоксицилін або метронідазол. Терапія «першої лінії» передбачає один із інгібіторів протонної помпи (омепразол, лансопразол, пантопразол, езомепразол або рабепразол) + кларитроміцин + амоксицилін (або метронідазол) у стандартних дозах. Цю схему

можна використовувати, якщо резистентність найпоширеніших штамів *H. pylori* у регіоні до кларитроміцину не перевищує 10 %, до метронідазолу — 40 %. Також за резистентності найпоширеніших штамів *H. pylori* до кларитроміцину або гіперчутливості до амоксициліну або кларитроміцину в регіоні як терапію першої лінії можна використовувати квадротерапію: ІПП + тетрациклін + вісмут трикалія дицитрат у стандартних дозах та метронідазол по 1500 мг/добу.

Для терапії другої лінії рекомендовано таку комбінацію препаратів: ІПП 2 рази на добу + тетрациклін + вісмут трикалію дицитрат у стандартних дозах + метронідазол по 1500 мг/добу. У разі її недоступності: ІПП 2 рази на добу + амоксицилін по 2 г/добу + тетрациклін по 2 г/добу або ІПП 2 рази на добу + амоксицилін по 2 г/добу + фуразолідон по 400 мг/добу.

Однак вивчення нових схем антигелікобактерної терапії (АГБТ) не припиняється, оскільки *H. pylori* здатний до мутацій та вироблення резистентності до антибактеріальних препаратів [4, 13]. Наприклад, резистентність до метронідазолу в країнах СНД, у тому числі в Україні, перевищує 40 %, що робить дуже проблематичним його використання у схемах ерадикації [2, 8]. До останнього часу загальноприйнятою для України була схема з використанням амоксициліну та кларитроміцину на тлі прийому одного з ІПП. Однак останнім часом постало питання зростан-

ня резистентності до цього препарату. Зокрема, за даними Л.Б. Бардах (2008), в Україні первинна резистентність *H. pylori* до кларитроміцину становить 22,6 % [2]. За даними Л.В. Кудрявцевої (2006), у Москві цей показник дорівнює 19,3 % дорослого населення [6]. Аналогічний показник серед дитячого населення Санкт-Петербурга: за даними Е.А. Корнієнко та співавторів (2006), він сягає 28 % [5]. Таким чином, питання ефективності ерадикаційної терапії залишається одним із головних.

На думку багатьох дослідників проблеми лікування пептичних виразок, асоційованих з *H. pylori* [7, 10], виходом зі складної ситуації з резистентністю основних антигелікобактерних засобів є використання вісмуту трикалію дицитрату («Де-Нол» фірми Astellas) у АГБТ першої лінії.

Механізм дії препаратів вісмуту на *H. pylori* вивчений достатньою мірою. Відомо, що солі вісмуту діють на *H. pylori* бактерицидно — руйнують бактеріальну стінку, інгібують ферменти бактерій (уреазу, каталазу, ліпазу, фосфоліпазу), запобігають адгезії до епітеліальних клітин шлунка [12]. Треба враховувати, що антигелікобактерний ефект «Де-Нолу» є незначним та відсоток ерадикації перебуває у межах 14–40 %. Його перевага полягає в тому, що до нього не існує природної або набутої резистентності *H. pylori* [7]. Іони вісмуту активні також стосовно кокових форм мікроорганізму, оскільки преципітуються на зовнішній мембрані бактерії і можуть впливати на активність низки ферментів у периплазматичному просторі.

Для препаратів на основі солей вісмуту визначено мінімальні інгібуючі концентрації (МІС) — МІС₉₀, при цьому найменшу концентрацію — від 4 мг/л — виявлено у «Де-Нолу» [8]. Дослідження рівня мінімальних концентрацій різних інгібуючих солей вісмуту відносно 46 штамів *H. pylori* виявило, що саме цей препарат має найбільшу активність у невеликих концентраціях (МІС₅₀ 8 мг/л) [1].

Саме колоїдна форма «Де-Нолу» дає йому змогу ефективно пенетрувати у шлунковий слиз, завдяки чому препарат легко проникає в глибину шлункових ямок та навіть може потрапляти в епітеліоцити й знищувати бактерії, які недосяжні для інших антибактеріальних засобів [5].

«Де-Нол» також зв'язує, а потім доставляє епідермальний фактор росту у високих концентраціях до дна виразки, чим сприяє утворенню кровоносних судин, матричного субстрату, тобто забезпечує головні умови для повноцінної реепітелізації [1].

Ще задовго до з'ясування ролі *H. pylori* в патогенезі пептичних виразок було відомо властивість «Де-Нолу» зв'язуватися з продуктами деградації протеїну на дні виразки та створювати таким чином захисний шар у ділянці виразки. Це дає змогу запобігти хронізації патологічного процесу та забезпечує своєчасну епітелізацію виразкового дефекту.

Таким чином, «Де-Нол» не тільки знищує *H. pylori*, а й відновлює механізми репаративної регенерації. Завдяки бактерицидній дії запобігає розвитку первинної і вторинної резистентності *H. pylori* до антибіотиків. Бактерій, резистентних до нього, не виявлено. Ефективність АГБТ з використанням «Де-Нолу» підтверджено в багатьох дослідженнях [3, 6, 7, 10].

Іншим важливим способом подолання резистентності до *H. pylori* є використання послідовної терапії [17, 20]. Її проводять протягом 10 діб. У перші 5 діб пацієнт отримує ІПП + амоксицилін, а в останні — ІПП + кларитроміцин + тинідазол. Маємо кілька закордонних досліджень з порівняння ефективності класичної та послідовної схем АГБТ (табл. 1).

Найбільшу різницю між групами на користь останньої зауважили Zullo та співавтори (2003) та Scaccianoce і співавтори [22]. Цікаве дослідження послідовної терапії з використанням «Де-Нолу» виконали в Росії Б.Д. Старостін та співавтори (2008). Відсутність інфекції *H. pylori* через

Таблиця 1. Порівняння ефективності послідовної та класичної потрійної схем антигелікобактерної терапії [14, 15, 21]

Автор	Кількість пацієнтів	Частота ерадикації, %	
		Послідовна терапія	Потрійна терапія
Vaira та співавтори	300	89	77
Choi та співавтори	158	78	72
Scaccianoce та співавтори	213	94	76 (7 діб), 82 (10 діб)
Zullo та співавтори	179	94	80
De Francesco та співавтори	342	80	71

4 тиж після курсу лікування виразкової хвороби за схемою послідовної терапії з «Де-Нолом» зареєстровано в 95 % випадків [10]. Проведений N.S. Jafri (2008) метааналіз (2747 пацієнтів) свідчить про переваги послідовної терапії — 93,4 % ерадикації проти 76,9 % в разі використання «класичної» схеми [17].

Є чіткі вимоги до ерадикаційної терапії. Вона повинна бути простою, економічно вигідною, добре переноситися та найголовніше — забезпечувати високий (понад 80 %) рівень ерадикації [19].

З огляду на зростання резистентності до «класичних» препаратів у схемах антигелікобактерної терапії, в тому числі до кларитроміцину [2, 6], та позитивний досвід використання послідовної АГБТ із застосуванням препаратів вісмуту у таких схемах [10] ми провели власне дослідження цих препаратів.

Мета дослідження — визначити ефективність десятидобової послідовної схеми АГБТ у складі кларитроміцину, амоксициліну та рабепразолу, тинідазолу та «Де-Нолу» при пептичних виразках дванадцятипалої кишки, асоційованих з *H. pylori*, та провести порівняльну її оцінку з «класичною» десятидобовою схемою з використанням кларитроміцину, амоксициліну та рабепразолу.

Матеріали та методи

Обстежено 63 пацієнтів, які лікувалися на базі Інституту терапії ім. Л.Т. Малої АМН України й дали письмову згоду на участь у дослідженні. У всіх пацієнтів діагностовано пептичні виразки малого та середнього розміру цибулини ДПК, асоційовані з *H. pylori*. У 23 була гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) 0–1-го ступеня. Діагностику гелікобактеріозу та контроль ерадикації проводили шляхом визначення антигену *H. pylori* у калі [18]. Контроль ерадикації проводили через 5 тиж після останнього дня прийому антибактері-

альних препаратів. Схеми лікування включали такі препарати. Хворі першої групи (32 пацієнт) приймали оригінальний рабепразол — по 20 мг двічі на добу, оригінальний кларитроміцин — по 1 г на добу та «Флемоксин-солютаб» (амоксициліну тригідрат) по 1 г двічі на добу протягом 10 діб. Пацієнти другої групи (31 пацієнт) на першому етапі приймали «Флемоксин-солютаб» по 1 г двічі на добу та оригінальний рабепразол по 20 мг двічі на добу протягом 5 діб, на другому етапі лікування — оригінальний кларитроміцин та «Де-Нол» по 240 мг двічі на добу. Після такого лікування вони приймали рабепразол по 10 мг/добу протягом 4 тиж. Критерії ефективності: досягнення клінічної ремісії та ерадикація *H. pylori*.

Пацієнтів обстежували як до, так і після лікування. Враховували дані об'єктивного дослідження, відеоезофагогастроуденоскопії (з прицільною біопсією та гістологічним дослідженням), діагноз *H. pylori*, показники внутрішньошлункової експрес-рН-метрії, клінічного та біохімічного аналізів крові, клінічного аналізу сечі та копрограми. У гістологічних зразках, приготовлених за методом Гімзи, визначали ступінь контамінації *H. pylori*, ступені інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами (ПЯЛ), мононуклеарними клітинами (МНК), ступінь атрофії, наявність та ступінь кишкової метаплазії. Серед хворих було 37 чоловіків та 25 жінок віком від 25 до 60 років (42,6 року \pm 4,3 року). Середня тривалість захворювання становила (8,8 \pm 2,3) року.

Виразність симптомів оцінювали за шкалою Likert: незначна — 1 бал, помірна — 2 бали, значна — 3 бали. Оцінювали також частоту та виразність побічних ефектів терапії.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакетів комп'ютерних програм Excel та Statistica.

Таблиця 2. Динаміка клінічних виявів*

Симптом	Потрійна терапія				Послідовна терапія			
	Кількість хворих		Середній бал		Кількість хворих		Середній бал	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Біль	96,8	6,5	2,1	1,5	100,0	3,2	2,2	1,0
Печія	51,6	3,2	1,5	2	51,6	3,2	1,5	2,0
Нудота	32,3	3,2	1,4	1,2	38,7	—	1,2	—
Відрижка	64,5	6,5	1,7	1,2	51,6	3,2	1,5	1,1
Блювання	22,5	—	1,2	—	19,4	—	1,2	—
Закреп	29,0	16,2	1,3	1,1	32,3	19,4	1,3	1,2
Астенія	45,2	22,5	1,8	1,1	41,9	19,4	1,7	1,2

Примітка. * Середній бал розраховували тільки у пацієнтів з наявністю того чи того симптому.

Результати та обговорення

Під час первинного огляду 96,8 % пацієнтів першої групи та 100 % другої скаржилися на біль у надчеревній та пілородуоденальній ділянках через 1,5–2 год після їди, натще та у нічний час. Середній бал цього показника становив 2,1–2,2 (табл. 2).

У всіх хворих більшою чи меншою мірою виявляли ознаки шлункової диспепсії. Частіше спостерігалися відрижка та нудота – 64,5 та 32,3 % у першій групі та 51,6 і 38,7 % у другій групі. При цьому інтенсивність симптомів у середньому становила 1,7 та 1,5 бала відповідно.

Печію виявлено у понад половини пацієнтів з обох груп – по 51,6 %, при цьому інтенсивність її становила в середньому у 1,5 бала. Цей симптом виявляли частіше при GERX. На блювання скаржилися 22,5 та 19,4 % пацієнтів відповідно, його інтенсивність оцінювали в середньому у 1,2 бала. Закреп був у третини пацієнтів, середній бал інтенсивності його становив 1,3.

Частими були вияви астеноневротичного синдрому: на слабкість та астенію скаржилися 45,2 % пацієнтів першої та 41,9 % другої груп, при цьому середній бал інтенсивності дорівнював 1,8 та 1,7 відповідно.

Під час відеоезофагогастроуденоскопії у всіх пацієнтів виявляли виразкові дефекти цибулин ДПК розмірами 4–6 мм.

У процесі інтрагастральної експрес-рН-метрії у 64,5 % хворих першої групи зафіксовано гіперацидність та у 35,5 % пацієнтів – нормаацидність. У другій групі пацієнтів з гіперацидністю було дещо більше – 67,7 %, нормаацидність виявляли у 32,3 %.

Показники клінічних аналізів крові, сечі, калу, біохімічного аналізу крові не мали відхилень від норми ні до, ні після лікування.

Динаміка клінічних симптомів була позитивною у всіх хворих. Вони або зникали, або зменшувалася їхня інтенсивність (див. табл. 2). Біль

значно зменшувався у середньому на 4–5-ту добу лікування та на момент другого дослідження. Після лікування лише у 3 пацієнтів залишився больовий синдром. Після лікування помічено значну позитивну динаміку виявів диспепсичного синдрому. Печія, відрижка та нудота практично не спостерігалися. На блювання не скаржився жоден пацієнт. Симптоми астенії залишалися у 22,5 % хворих з першої групи та у 19,4 % – з другої. Після лікування пацієнтів додатково проконсультував психотерапевт.

У всіх пацієнтів проводили контрольне визначення антигену *H. pylori* у калі. У першій групі ерадикація становила 72 %. У групі послідовної терапії з «Де-Нолом» був високий відсоток ерадикації – 96,8 %. Різниця між групами вірогідна ($p < 0,01$).

Усім пацієнтам, у яких ерадикація не дала бажаних результатів, призначали схему антигелікобактерної терапії другої лінії згідно з рекомендаціями консенсусу «Маастрихт-3»: тетрациклін, метронідазол, вісмут субцитрат основний та рабепразол.

Вивчали побічні ефекти двох схем АГБТ (табл. 3). При цьому також оцінювали частоту та виразність побічних ефектів за тією самою шкалою.

Серед побічних ефектів хворі вказували на гіркоту та сухість у роті, дискомфорт у надчеревній ділянці, нудоту, алергію, діарею та метеоризм. У хворих першої групи побічні ефекти спостерігалися частіше та виразність їх була більшою. Цим пацієнтам додатково призначали гепатопротектори, про- та пребіотики, антигістамінні препарати, прокінетики.

Висновки

Схема послідовної антигелікобактерної терапії у складі: «Флемоксин-солютаб» (амоксциліну тригідрат), рабепразол, кларитроміцин та «Де-Нол» є високоефективною (96,8 % еради-

Таблиця 3. Частота і виразність побічних ефектів схем антигелікобактерної терапії

Симптом	Потрійна терапія		Послідовна терапія	
	Кількість пацієнтів	Бали	Кількість пацієнтів	Бали
Гіркота та сухість у роті	3 (9,7 %)	2,7	2 (6,5 %)	2
Дискомфорт у надчеревній ділянці	4 (12,9 %)	2	0	0
Нудота	2 (6,5 %)	2,5	1 (3,2 %)	1
Алергія	2 (6,5 %)	1,5	1 (3,2 %)	1
Діарея	3 (9,7 %)	2,3	1 (3,2 %)	2
Метеоризм	4 (12,9 %)	2,5	2 (6,5 %)	2
Середня виразність, бали		2,25		1,6

кації) та вірогідно відрізняється від класичної потрійної десятидобової схеми з кларитроміцином, «Флемоксином-солютабом» та рабепразолом (72 % ерадикації). Це дає підстави рекомендувати її як терапію першої лінії при пептичних виразках, асоційованих з *H. pylori*.

Окрім високої ефективності, схему послідовної терапії з «Де-Нолом» хворі переносять ліпше, ніж класичну потрійну.

Подвійний вплив на резистентність *H. pylori* до антибіотиків за допомогою послідовної АГБТ та «Де-Нолу» є обґрунтованим, оскільки забезпечує високий відсоток ерадикації *H. pylori* на тлі задовільних показників безпеки лікування. Крім того, таке поєднання доцільне у пацієнтів з

пептичними виразками завдяки потужним репаративним характеристикам «Де-Нолу».

Таким чином, проблема резистентності *H. pylori* до антибіотиків виходить на перший план у курації пацієнтів з пептичними виразками, асоційованими з *H. pylori*. Основними шляхами її подолання є використання нових, ефективніших схем ерадикації, зокрема послідовної терапії, яка, за даними більшості досліджень, у тому числі власних, переважає класичну потрійну схему АГБТ. Використання препаратів вісмуту, зокрема «Де-Нолу», в схемах першої лінії АГБТ при пептичних виразках є доцільним з огляду на подвійний позитивний ефект: збільшення відсотка ерадикації та підвищення якості гоєння виразок.

Список літератури

1. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология. Роль методов патогенетической терапии // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2006.— № 5.
2. Бардах Л.Б. Хронічний гастрит з ерозіями: особливості перебігу та лікування: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— К., 2008.— 19 с.
3. Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Вовк Е.И. Преемственность в лечении кислотозависимых заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки в системе обязательного медицинского страхования // Consilium medicum.— 2005.— Т. 7, № 2.
4. Вдовиченко В.І., Демидова А.І. Динаміка резистентності штамів *Helicobacter pylori* до антибіотиків та ефективність лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 4 (30).— С. 55—59.
5. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии // Вопр. совр. тер.— 2006.— Т. 5, № 5.— С. 46—50.
6. Кучерявый Ю.А., Гаджиева М.Г. Висмута трикалия дицитрат в схемах лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2005.— № 1.— С. 71—75.
7. Передерий В.Г., Чернявский В.В., Кожевников А.Н., Пучков К.С. Опыт применения препарата висмута в схеме первой линии эрадикации *Helicobacter pylori* // Здоров'я України.— 2009.— № 6 (211).— С. 58—59.
8. Самсонов А.А., Маев И.В., Голубев Н.Н. Препараты висмута в лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Клин. мед.— 2008.— № 9.
9. Современные подходы к лечению больных язвенной болезнью. Применение «β-клатинола» в схемах антихеликобактерной терапии / Харченко Н.В., Родонезская Е.В., Токар Д.В. и др. // Сучасна гастроентерол.— 2007.— № 2 (34).— С. 69—74.
10. Старостин Б.Д., Старостина Г.А. Новый антихеликобактерный режим при заболеваниях, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.— 2008.— № 5.— С. 39.
11. Хомерики Н.М. Маастрихт-2 и Маастрихт-3: что нужно знать практическому врачу // Фарматека.— 2007.— № 6.— С. 35—38.
12. Яковенко А.В., Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. и др. Цитопротекторы в терапии заболеваний желудка. Оптимальный подход к выбору препарата // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2006.— № 2.
13. De Francesco V., Margiotta M., Zullo A. et al. Claritromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori* // Ann. Intern. Med.— 2006.— Vol. 144, N 2.— P. 94—100.
14. De Francesco V., Zullo A., Hassan C. et al. The prolongation of triple therapy for *Helicobacter pylori* does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective, randomised study // Dig. Liver Dis.— 2004.— Vol. 36.— P. 322—326.
15. Egan B.J., Marzio L., O'Connor H., O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter*.— 2008.— Vol. 13 (suppl. 1).— P. 35—40.
16. Goh R.-L. Management strategies for treatment failures // *H. pylori* resistance and management strategies.— World Congress of Gastroenterology.— Montreal, 2005.
17. Jafri N.S., Hornung C.A., Howden C.W. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment // Ann. Intern. Med.— 2008.— Vol. 148.— P. 923—931.
18. Leodolter A., Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection // Current opinion in gastroenterology.— 2001.— Vol. 17, suppl. 1.— P. S19—S23.
19. Megraud F. Management of *Helicobacter pylori* infection // Maastricht-3 Guidelines for *Helicobacter pylori* infection: 13 United European Gastroenterology Week.— Copenhagen, 2005.
20. Moayyedi P. Sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication // Lancet.— 2007.— Vol. 370.— P. 1010—1012.
21. Vaira D., Zullo A., Vakil N. et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication. A randomized trial // Ann. Intern. Med.— 2007.— Vol. 146.— P. 556—563.
22. Zullo A., Vaira D., Vakil N. et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2003.— Vol. 17.— P. 719—726.

Г.Д. Фадеенко, К.А. Просоленко

Пути преодоления резистентности *Helicobacter pylori* к антибиотикам. Сравнение классической тройной и последовательной терапии с использованием «Де-Нола» при пептических язвах

В статье представлен собственный опыт использования десятидневной последовательной схемы антихеликобактерной терапии у пациентов с пептическими язвами, ассоциированными с *H. pylori*. Последовательная схема (рабепразол, амоксициллин, кларитромицин, тинидазол и «Де-Нол») является высокоэффективной — эрадикация в 96,8 % случаев. При этом последовательная терапия более эффективна, чем классическая тройная десятидневная, — эрадикация в 72 % случаев.

G.D. Fadeenko. K.O. Prosolenko

The ways to overcome *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. The comparison of classic triple and sequential therapy with the use of De-nol at peptic ulcers

The article presents own experience of the use of 10-day sequential scheme of antihelikobacter therapy of patients with *H. pylori*-associated peptic ulcers. The sequential scheme including rabeprazole, amoxycillin, clarithromycin, tinidazole and De-nol is highly effective with eradication rate of 96.8 %. With this the sequential therapy is more effective than the classic 10-day triple therapy with eradication rate of 72 %.

Контактна інформація

Фадеенко Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф., заступник директора
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2-а
Тел. (57) 373-90-32. E-mail: gdf-therapy@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 28 серпня 2009 р.