

Л.Н. Точиловская

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой
АМН Украины», Харьков

Отдаленные результаты антихеликобактерной терапии у пациентов с пептическими язвами двенадцатиперстной кишки

Ключевые слова

Пептические язвы, лактобактерии, антихеликобактерная терапия, рецидивирование, синдром «возврата клиники», «Экстралакт».

Инфицирование *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) имеет прямую связь с рецидивирующим течением пептических язв — при хеликобактерной инфекции поддерживается воспалительный процесс в слизистой оболочке. А при достижении полной элиминации хеликобактерий из организма воспалительные процессы стихают со следующей полной или частичной регенерацией эпителия и снижением частоты рецидивов пептических язв. Рецидивы язв и их осложнения служат причинами для повторных госпитализаций [6, 8, 12, 20].

Поэтому одной из основных задач эффективного лечения пептических язв, ассоциированных с *H. pylori*, является эффективная антихеликобактерная терапия [6, 8, 13].

Как правило, после окончания антихеликобактерной терапии наблюдаются купирование основных клинических симптомов, заживление язвенного дефекта.

Но даже при достижении эрадикации *H. pylori* и полном заживлении язвы у части больных возникают новые диспепсические явления (так называемый синдром возврата клиники), по поводу которых больные возвращаются для повторных консультаций и лечения. А при сохранении персистенции хеликобактерий возникают рецидивы пептических язв [6, 20]. Данные обстоятельства являются основанием для дальнейшего усовершенствования и разработки схем терапии, направленных на повышение их эрадикационной эффективности. Одним из таких направле-

ний является добавление пробиотических препаратов к стандартным схемам антихеликобактерной терапии [1, 3, 10, 16–19, 24].

Включение пробиотиков в схемы антихеликобактерной терапии может составлять определенный интерес, потому что механизм их терапевтического действия связан с конкурентной адгезивностью, ингибированием эпителиальной адгезии и инвазии, иммуностимулирующими свойствами и образованием антимикробных веществ [15, 21–23, 25]. Особенно следует обратить внимание на их конкурентную адгезивность и ингибирование эпителиальной адгезии, так как ультраструктурные повреждения клеток поверхностного эпителия особенно выражены при адгезии хеликобактерий к апикальной плазмалемме, когда образуются характерные «адгезийные пьедесталы» и в полной мере проявляются все факторы патогенности *H. pylori* [14, 21, 22, 25, 26]. Способность бактерий к колонизации слизистых оболочек определяется двумя главными механизмами — адгезией (закреплением) на поверхности эпителиоцитов и выживанием в новом окружении. Адгезия — первый и ключевой этап стабилизации микроорганизмов. Поэтому нет сомнений, что, если снизить или полностью ингибировать адгезийный потенциал *H. pylori*, можно будет нивелировать развитие хеликобактерного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. А учитывая, что при хеликобактерной инфекции наблюдается гиперпродукция интерлейкинов и хемоки-

нов, нейтрофильной инфильтрацией слизистой оболочки и практически всегда сопровождается дисбиотическими процессами, дополнительное использование пробиотиков при проведении стандартной антихеликобактерной терапии является логическим, так как они модулируют иммунный ответ, снижая уровень воспаления, и способствуют восстановлению микрофлоры [2, 4, 5, 9–11]. Так, клинические исследования показали, что частота эрадикации при стандартной антихеликобактерной терапии в случае одновременного приема пробиотиков возросла на 23 %. Также при таком комбинированном лечении снижались частота и выраженность побочных эффектов антибактериальной терапии, улучшалось общее состояние пациентов [11, 17, 18].

Кроме этого, пробиотики могут иметь собственные антибактериальные свойства: синтезировать большое количество антимикробных пептидов — бактериоцинов, которые нарушают целостность клеточной стенки *H. pylori* [2, 4, 7, 10, 22].

Благодаря продукции пробиотическими микробами разнообразных ферментов организм человека начинает более активно усваивать широкий спектр нутриентов. Нормальная микрофлора и пробиотики способны обеспечить организм человека на 100 % витаминами К, РР, В₁, В₂, В₆, В₁₂, биотином, пантотеновой и фолиевой кислотами. Полезные микробы синтезируют ряд аминокислот, полиаминов, летучих жирных кислот, гормонов и принимают участие в рециркуляции желчных кислот, холестерина, стероидов, повышают степень всасывания цинка, кальция, железа, меди, фосфора [2, 4, 7, 10, 22].

Но степень эффективности использования пробиотиков для лечения заболеваний пищеварительного канала, обусловленных *H. pylori*, определяется свойствами бактерий пробиотика положительно влиять на макроорганизм и подавлять развитие *H. pylori* [1, 8, 16, 19]. Это принуждает обратиться к штаммовым особенностям пробиотических бактерий.

В экспериментах *in vitro* и на лабораторных животных было продемонстрировано, что в отношении подавления *H. pylori* эффективны в первую очередь бифидо- и лактобактерии [6, 9, 21].

Согласно данным литературы, наиболее часто в целях эрадикации *H. pylori* используют разные штаммы лактобактерий (*L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. acidophilus*) и бифидобактерий (*B. bifidum*, *B. adolescentis*), так как именно они способны положительно влиять на систему иммунитета и подавлять развитие *H. pylori*.

Лакто- и бифидобактерии восстанавливают баланс нормальной флоры человека, разгружая иммунную систему от необходимости борьбы с бо-

лезнетворными микробами, продуцируют факторы защиты — лизоцим, интерферон, интерлейкин-1, выделяют антибиотикоподобные вещества, сдерживающие рост других микроорганизмов, поддерживая низкий рН секретов слизистой оболочки и создавая неблагоприятную среду для патогенной флоры [1, 4, 8, 10, 11, 13, 16–19].

Но особо следует отметить применение лактобактерий для эрадикации *H. pylori*, так как на сегодняшний день нет достаточно определенного ответа об их роли в антихеликобактерной терапии и эрадикационной эффективности.

Уже первые опыты на гнотобиотических мышах линии Balb/c, моноконтаминированной *Lactobacillus salivarius* и потом инфицированной *H. pylori*, дали достаточно обнадеживающие результаты. Лактобактерии не только ингибировали адгезию и колонизацию *H. pylori*, но при пероральном введении хеликобактеринфицированным животным способствовали исчезновению *H. pylori* из желудка.

Также в одном из исследований было показано, что при использовании йогурта, который содержал три вида лактобактерий (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*), было отмечено выраженное угнетение роста *H. pylori in vitro*. Установлено, что штамм *Lactobacillus casei rhamnosus* не только синтезирует вещества с антимикробной активностью, но и в экспериментах *in vitro* препятствует адгезии некоторых энтеропатогенов человека к эпителиоцитам кишечника [22].

По данным F. Gremolin и соавторов (2003), монотерапия препаратом на основе *Lactobacillus acidophilus* способствовала достижению эрадикации *H. pylori* у 42 % пациентов. Следует отметить, что это неплохой результат, потому что ни один из антибиотиков не способствует достижению эрадикации *H. pylori* в таком проценте случаев при монотерапии.

Так, при исследовании (*in vivo*) в группе из 20 добровольцев, инфицированных *H. pylori* и получавших только омепразол и супернатант молочнокислых бактерий — *Lactobacillus acidophilus*, заметно снижались показатели дыхательного теста, характеризующие наличие *H. pylori* [20].

По данным ряда авторов, лиофилизированная и инактивированная культура *Lactobacillus acidophilus*, внесенная в стандартную схему эрадикационной терапии (рабепразол по 20 мг 2 раза/сут, кларитромицин по 250 мг 3 раза/сут и амоксициллин по 500 мг 3 раза/сут), повышала эффективность семидневной тройной терапии до 88 и 87 % соответственно. А исключение лактобацилл из приведенной выше схемы уменьшало упомянутые значения до 72 и 70 % соответственно [1, 8, 11–13, 16, 17].

Учитывая вышеприведенное, можно предположить, что рациональное соединение антибиотико- и пробиотикотерапии сможет нивелировать много проблем, связанных с частыми рецидивами болезни, побочными эффектами медикаментозной терапии и др. В частности, использование лактобактерий для лечения пептических язв двенадцатиперстной кишки, ассоциируемых с *H. pylori*, будет способствовать уменьшению сроков заживления язвы, повышению процента эрадикации, снижению частоты рецидивов язв, позволит в значительной степени снизить или предупредить побочные эффекты антибиотиков, которые входят в состав стандартных схем антихеликобактерной терапии, а также восстановить микробиоценоз пищеварительного канала и улучшить адаптивные возможности организма.

Это может стать основой для создания реальных подходов для разработки схем антихеликобактерной терапии с лактобактериями и, возможно, даст толчок к рассмотрению терапии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний с принципиально новых позиций.

Целью нашей работы явилось изучение отдаленных результатов эффективности антихеликобактерной терапии с добавлением лактобактерий («Экстралакт», содержащий лактобактерии в количестве $3 \cdot 10^8$ КОЕ) у пациентов с пептическими язвами двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с *H. pylori*.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 108 больных с верифицированной неосложненной пептической язвой двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, в стадию обострения: мужчин — 67 (62,04 %), женщин — 41 (37,96 %) в возрасте от 18 до 60 лет.

Для верификации диагноза использовали эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного канала, исследование на *H. pylori* гистологическим и биохимическим методами.

Все пациенты методом случайной выборки были разделены на две группы: основную (69 больных) — пациенты получали стандартную семидневную антихеликобактерную тера-

пию (пантопразол по 40 мг 2 раза/сут; амоксициллин по 1000 мг 2 раза/сут; кларитромицин по 500 мг 2 раза/сут), «Экстралакт» по 3 капсулы 3 раза/сут в течение 14 сут и группу сравнения (39 больных) — пациенты получали только стандартную семидневную антихеликобактерную терапию (пантопразол по 40 мг 2 раза/сут; амоксициллин по 1000 мг 2 раза/сут; кларитромицин по 500 мг 2 раза/сут).

Обе группы по своему составу и клиническим характеристикам были однородными и не имели значимых отличий.

Результаты и их обсуждение

У 19 (27,5 %) больных из основной группы, 9 (23,1 %) из группы сравнения была сопутствующая патология органов пищеварительной системы. В основном с почти одинаковой частотой в обеих группах встречались функциональные и воспалительные заболевания желчевыводящей системы (табл. 1).

Большинство больных обеих групп — 50 (72,5 %) из основной и 30 (76,9 %) из группы сравнения — сопутствующей патологии органов пищеварения не имели.

После лечения болевой синдром был купирован у 95,7 % пациентов из основной группы и у 94,9 % из группы сравнения.

Диспепсический синдром на 3-и сутки от начала лечения нивелировался у 83,7 % больных из основной группы и у 42,9 % из группы сравнения, у которых были признаки до лечения. Только на 8-е сутки от начала лечения 71,4 % больных из группы сравнения избавились от этих проявлений. После лечения диспепсический синдром был купирован у 94,2 % пациентов из основной группы и у 89,7 % из группы сравнения.

Синдром астеновегетативных нарушений сохранялся дольше: лишь у 73,9 % больных из основной группы и у 69,2 % из группы сравнения на 10-е сутки не отмечено слабости, головной боли, эмоциональной лабильности. После лечения астеновегетативные нарушения сохранились у 1 (2,6) больного из группы сравнения. То есть динамика клинической симптоматики была удовлетворительной у всех больных, но диспепсический синдром купировался достоверно быстрее

Таблица 1. Сопутствующая патология у больных с пептической язвой двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*

| Сопутствующая патология | Основная группа | Группа сравнения |
|--|-----------------|------------------|
| Хронический бескаменный холецистит | 6 (8,7 %) | 3 (7,7 %) |
| Желчекаменная болезнь, калькулезный холецистит | 1 (1,5 %) | — |
| Дискинезия желчевыводящих путей | 12 (17,4 %) | 6 (15,4 %) |

Таблиця 2. Результати определения *H. pylori* в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны у больных после лечения

| Показатель | Основная группа | Группа сравнения |
|-------------------------|-----------------|------------------|
| Отсутствие контаминации | 63 (91,3 %) | 32 (82,05 %) |
| Обсеменение | 6 (8,7 %) | 7 (17,95 %) |
| I степени | 4 (5,8 %) | 5 (12,82 %) |
| II степени | 2 (2,9 %) | 2 (5,13 %) |
| III степени | — | — |

($p < 0,01$) у пациентов из основной группы, которые дополнительно получали «Экстралакт».

При визуальной оценке контрольной эндоскопической картины на 30-е сутки от начала лечения было отмечено, что у всех больных обеих групп наступило рубцевание язвенных дефектов.

Контроль эрадикации проводили на 30-е сутки от начала лечения всем больным обеих групп с помощью стул-теста и гистологического метода (табл. 2). У больных из основной группы, получавших пантопразол, амоксициллин, кларитромицин и «Экстралакт», эрадикация была достигнута у 91,3 % больных; в то время как в группе сравнения этот показатель составил 82,05 %. Полученные данные позволяют сделать вывод о повышении эффективности эрадикационной терапии при одновременном использовании «Экстралакта» и стандартной антихеликобактерной терапии.

Для оценки отдаленных результатов всех пациентов обеих групп активно вызывали через 3 года после окончания лечения для сбора данных трехлетнего катамнеза болезни (учитывали клинические проявления, рецидивы заболевания, осложнения и их выраженность, сроки возникновения).

В течение первых 2 мес у 7,2 % больных из основной группы и у 23,01 % из группы сравнения возник синдром возврата клиники (у всех была достигнута эрадикация, и клиника не была связана с хеликобактерной инфекцией). Больные предъявляли жалобы на боль в животе, кислый привкус во рту, вздутие живота, тошноту, повышенную раздражительность, повышенную утомляемость. У пациентов из основной группы проявления были значительно менее выражены, чем у пациентов из группы сравнения. То есть у пациентов из основной группы синдром возврата клиники наблюдался достоверно реже ($p < 0,05$), чем у пациентов из группы сравнения, и был менее выражен. Это позволяет предположить, что добавление лактобактерий может уменьшать частоту возникновения и выраженность синдрома возврата клиники (рис. 1).

При анализе данных анамнеза пациентов отмечено, что в течение 3 лет после окончания тера-

пии у 2,89 % пациентов из основной группы и у 17,9 % из группы сравнения были рецидивы язв, ассоциированных с *H. pylori*, потребовавшие повторного назначения курсов антихеликобактерной терапии.

Рецидивы были подтверждены эндоскопически — был выявлен язвенный дефект. Также было подтверждено наличие инфекции *H. pylori* (гистологическим и биохимическим методами). В течение первого года рецидивы были только у 3 пациентов из группы сравнения. В течение второго года рецидивирование пептических язв было отмечено у 1 больного из основной группы и еще у 3 из группы сравнения. А в течение третьего года пептические язвы рецидивировали у 1 больного основной группы и у 1 из группы сравнения (рис. 2). Кроме того, у 2 пациентов из группы сравнения на фоне рецидивирования пептических язв

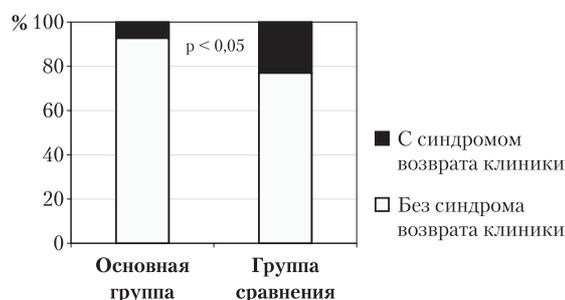
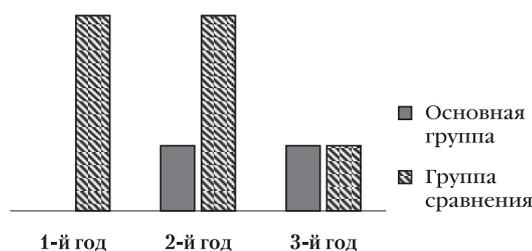


Рис. 1. Количество пациентов с синдромом возврата клиники в основной группе и группе сравнения через 2 мес после лечения

Рис. 2. Количество пациентов с рецидивами пептических язв, ассоциированными с *H. pylori*, в основной группе и группе сравнения за 3 года после лечения

наблюдались ускладнення в виді язвенного кровотечення.

Таким образом, добавление лактобактерий к стандартной антихеликобактерной терапии способствовало достоверному ($p < 0,05$) снижению рецидивирования пептических язв двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *H. pylori*.

Выводы

Добавление лактобактерий («Экстралакт») к стандартной семидневной антихеликобактерной терапии повышало эрадикационную эффективность последней в сравнении с применением только стандартной семидневной антихеликобактерной терапии (у 91,3 и 82,05 % соответственно).

Дополнительное назначение к стандартной семидневной антихеликобактерной терапии лакто-

бактерий («Экстралакт экстра») способствовало статистически достоверному уменьшению частоты возникновения ($p < 0,05$) синдрома возврата клиники в сравнении с пациентами, получавшими стандартную семидневную антихеликобактерную терапию.

Назначение лактобактерий («Экстралакт») совместно со стандартной терапией способствовало значительному уменьшению количества больных с рецидивами пептических язв в сравнении с применением только стандартной антихеликобактерной терапии (2,89 и 17,9 % пациентов с рецидивами соответственно).

Полученные данные открывают перспективу к дальнейшему изучению антихеликобактерных свойств лактобактерий и возможностей их включения как дополнительного компонента в состав схем антихеликобактерной терапии.

Список литературы

1. Боваева Д.И., Соловьева О.И. Эрадикация *Helicobacter pylori* на фоне терапии драже Ламинолакт. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии // Материалы Девятой российской гастроэнтерологической недели, 20–23 октября 2003 г. — Прил. 21. 22. — М., 2003
2. Бондаренко В.М., Грачева Н.М. Пробиотики, пребиотики и синбиотики в терапии и профилактике кишечных дисбактериозов // Фарматека. — 2003. — № 7. — С. 56–63.
3. Викторов А.П., Логвина И.А., Матвеева В.Е., Посохова Е.А., Государственный фармакологический центр МЗ Украины, г. Киев. Антибиотикотерапия: проблемы безопасности // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2006. — № 3. — Р. 12–18
4. Гордиенко С.М. Наступаюча епоха пробіотиків // Здоров'я України. — 2006. — № 4 (137). — С. 58–59.
5. Джей Д., Хесс Джей М., Генри-Стэнли, Эрикссон Е.А., Уэллс Ц.Л. Воздействие фактора некроза опухолей- α , интерферона и интерлейкина-4 на взаимодействие бактерий и энтероцитов // J. Surg. Res. — 104 (2). — 2002. — 88–94.
6. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: Медпрактика, 2003. — 412 с.
7. Каширская Н.Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции нормальной микрофлоры // РМЖ. — 2000. — № 13–14.
8. Клярская И.Л., Кривой В.В. Влияние пробиотиков на эффективность антихеликобактерной терапии при *H. pylori*-ассоциированной пептической язве и хроническом гастрите // Крымский терапевт. журн. — 2006. — № 3. — С. 91–93
9. Кристенсен Х.Р., Фрокьер Х., Пестка Джей-Джей. Лактобактерии дифференциально модулируют экспрессию цитокинов и созревание маркеров поверхности мышечных дендритных клеток // J. Immunol. — 2002. — 168. — Р. 171–178.
10. Мазанкова Л.Н., Шевелева С.А., Лыкова Е.А. Пробиотики на современном этапе — клинические подходы и области применения: Пособие для врачей. — М., 2005. — 40 с.
11. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Боваева Д.И., Соловьева О.И. Применение пробиотиков в терапии *H. pylori*-ассоциированных гастритов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — Т. 5, Т. XII. — 18–21 ноября. — 2002. Приложение. — Материалы 8-й Российской Гастроэнтерологической недели, Москва. — С. 37.
12. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Боваева Д.И. и др. Саг-статус *Helicobacter pylori* и эффективность эрадикационной терапии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — № 1, 11. — 2004.
13. Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Успенский Ю.П. и др. Эрадикационная терапия, включающая пробиотики: консенсус эффективности и безопасности // Клини. питание. — 2005. — № 1. — С. 14–20.
14. Фрейтас М., Таван Е., Цайела Ц. и др. Роль бактерий, свойственных взаимосвязи между хозяином и патогеном, и пробиотиков // Biol. Cell. — 2003. — 95 (8). — С. 503–506.
15. Хорошилова Н.В. Иммунотерапевтические аспекты применения пробиотиков в клинической практике // Лечащий врач. — 2003. — № 2. — С. 71–74.
16. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Яковенко А.В. и др. Влияние пробиотика бифидоформа на эффективность лечения инфекции *Helicobacter pylori* // Тер. арх. — 2006. — № 2. С. 26–31.
17. Armuzzi A., Cremonini F., Ojetti V. et al. Effect of Lactobacillus GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy: a pilot study // Digestion. — 2001. — 63 (1). — P. 1–7.
18. Canducci F., Armuzzi A., Cremonini F. et al. A Liophilized and Inactivated Culture of Lactobacillus acidophilus increases *Helicobacter pylori* Eradication Rate // XIII International Workshop on Gastrointestinal Pathology and *Helicobacter pylori* September 2–5, 1998, Budapest, Hungary // GUT — Int. J. Gastroenterol. Hepatol. — Vol. 47, suppl. I. — 2000. — P. A101. — Abstract: 15/10.
19. Cremonini F., Di Caro S., Covino M. et al. Effect of different probiotic preparations on antihelicobacter pylori therapy-related side effects // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — 97. — P. 2744–2749.
20. Graham D.Y., Opekun A.R., Osato M.S. et al. Challenge model for *Helicobacter pylori* infection in human volunteers // Gut. — 2004. — 53. — P. 1235–1243.
21. Guarner F., Khan A.G., Garisch J. et al. Probiotics and prebiotics [Электронный ресурс] // World Gastroenterology Organisation Practice Guideline. — 2008. — Режим доступа: <http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/19probioticsprebiotics.pdf>.
22. Mercenier A., Pavan S., Pot B. Probiotics as biotherapeutic agent: present knowledge and future prospects // Curr. Pharm. Dis. — 2003. — 9. — P. 175–91.
23. Michetti P., Dorta G., Wiesel P.H., Brassart D. et al. Effect of whey-based culture supernatant of Lactobacillus acidophilus (johnsonii) La 1 on *Helicobacter pylori* infection in humans // Digestion. — 1999. — Vol. 60. — P. 203–209.
24. Plewinska E.M., Bak-Romaniszyn L., Czkwianianc E., Planeta-Malecka I. Bifidogenic properties of the probiotic bacteria in eradication *Helicobacter pylori* infection in children // Abstracts of World congress of gastroenterology. — Montreal, Canada, 2005.

25. Roberts R., Hartman B. Antimicrobial therapy (Guidelines 2008) // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.— 2008.— N 6—8.— P. 33—50.
26. Vandenplas Y., Czerucha D., Surawicz C. Diarrhea: Treatment and prevention. Where do probiotics fit? // Abstracts of World congress of gastroenterology.— Montreal, Canada, 2005.

Л.М. Точиловська

Віддалені наслідки антигелікобактерної терапії у пацієнтів з пептичними виразками дванадцятипалої кишки

У статті розглянуто віддалені наслідки лікування пептичних виразок дванадцятипалої кишки, асоційованих з *H. pylori*, за допомогою стандартних схем антигелікобактерної терапії з додатковим використанням пробіотичного препарату «Екстралакт». Доведено, що додаткове застосування «Екстралакту» сприяє підвищенню ерадикаційної ефективності антигелікобактерної терапії, а також статистично вірогідному ($p < 0,05$) зменшенню частоти виникнення синдрому повернення клініки та значному зменшенню кількості хворих з рецидивами пептичних виразок порівняно з пацієнтами, котрі отримували лише стандартну антигелікобактерну терапію.

L.N. Tochilovskaya

Long-term results of anti-helicobacter therapy in patients with peptic ulcers of duodenum

The questions of long-term results of medical treatment of duodenal peptic ulcers, associated with *H. pylori*, with the help of anti-helicobacter therapy standard schemes and additional use of pro-biotic drug "Extralact" were considered in the article. It was shown that additional administration of "Extralact" leads to the increasing of eradication efficiency of anti-helicobacter therapy as well as to statistically significant ($p < 0.05$) reduction of occurrence of "disease relapse" syndrome and to considerable reduction of the number of patients with relapses of peptic ulcers in comparison with patients that received only standard anti-helicobacter therapy.

Контактна інформація

Точиловська Лариса Миколаївна, лікар
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2-а.
Тел. (057) 373-90-59

Стаття надійшла до редакції 25 лютого 2009 р.