

Содержание

Введение.....	3
1. Понятие, эпидемиология, классификация.....	4
2. Клиническая картина.....	
3. Диагностика.....	
4. Лечение.....	
Заключение.....	16
Список использованной литературы.....	17

Введение

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – хроническое прогрессирующее холестатическое заболевание печени неизвестной этиологии. В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости ПСХ. При этом данная нозологическая форма плохо известна практикующим врачам. За последние 10 лет ведущие гепатологические ассоциации разработали или обновили уже существующие рекомендации по ПСХ, что во многом позволило стандартизировать подходы к диагностике и лечению заболевания. Однако в понимании данной нозологии остается больше нерешенных вопросов, чем ответов. Наиболее остро стоят вопросы первичной диагностики и лечения заболевания. Целью обзора явилось обобщение современных и перспективных представлений по диагностике и лечению заболевания. Проведен анализ рекомендаций ведущих гастроэнтерологических/гепатологических ассоциаций по ведению ПСХ. В результате получены наиболее полные представления об особенностях диагностики и возможностях терапии ПСХ на современном этапе развития медицины. В настоящее время влияние ни одного лекарственного препарата на выживаемость пациентов с ПСХ не доказано, и единственным методом лечения, улучшающим прогноз больных, остается трансплантация печени. В то же время неоднократно описаны случаи эффективной терапии ПСХ урсодезоксихолиевой кислотой, что обуславливает ее широкое применение в группе этих пациентов. Также представлен собственный опыт диагностики ПСХ и лечения пациента с данной нозологией.

1. Понятие, эпидемиология, классификация

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалением и фиброзом внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков, приводящим к формированию мультифокальных билиарных стриктур и развитию вторичного билиарного цирроза печени, портальной гипертензии и печеночной недостаточности. Также важной особенностью этого заболевания является частое сочетание с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). ПСХ впервые описан французскими хирургами P.Delbet (1924 г.) и R.Lafourcade (1925 г.). Долгое время этот диагноз устанавливался на основании аутопсии, и заболевание считалось крайне редким. К концу 1970-х годов в мировой литературе было описано только около 100 случаев ПСХ. Рост регистрации случаев ПСХ начался с 1990-х годов после широкого введения в клиническую практику визуализирующих методов исследования билиарного дерева, таких как эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ). Распространенность и заболеваемость ПСХ в Российской Федерации не установлены. Соотношение мужчины/женщины среди пациентов ПСХ в среднем составляет 2:1. Обычно ПСХ диагностируют в возрасте около 30–40 лет, хотя диагноз может быть установлен в детском и старческом возрасте. Частота выявления ВЗК при ПСХ составляет 20–98%. ВЗК при ПСХ имеет ряд клинико-морфологических особенностей, отличающих его от классических форм ЯК и болезни Крона (БК). Это затрудняет дифференциальную диагностику ВЗК, сочетающихся с ПСХ.

Общепринятой классификации ПСХ не существует, хотя попытки ее разработать предпринимались неоднократно. В последние годы принято отдельно выделять ПСХ мелких протоков, при котором имеются типичные для ПСХ лабораторные признаки холестаза и гистологическая картина заболевания, но отсутствуют характерные изменения крупных желчных

протоков при холангиографии. Некоторые авторы классифицируют ПСХ по наличию ассоциации с ВЗК: а) ассоциированные с ВЗК; б) не ассоциированные с ВЗК. ПСХ относят к группе аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП), в которую также входят аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (холангит) – ПБЦ(Х), а также ряд неклассифицированных состояний. И так называемые «перекрестные синдромы» между АИЗП представляют собой отдельную терминологическую и лечебно-диагностическую проблему. Перекрестный синдром ПСХ/АИГ выявляется у 1,4–17% пациентов с АИГ. Описаны единичные случаи перекрестного синдрома ПСХ/ПБЦ(Х). Под термином «перекрестный синдром ПСХ/АИГ», согласно рекомендациям EASL (2009 г.), понимают нечетко определенные иммунные расстройства с характерными гистологическими особенностями АИГ и типичными холангиографическими признаками ПСХ. Это определение не учитывает возможность сочетания АИГ с ПСХ мелких протоков. В 2011 г. Международной рабочей группой по аутоиммунному гепатиту (IAIHG) предложено классифицировать АИЗП только по основным диагнозам – АИГ, ПБЦ и ПСХ/ПСХ мелких протоков, при этом последние могут протекать с признаками АИГ. То есть, согласно рекомендациям IAIHG, в случае перекрестного синдрома диагноз формулируется как ПСХ с признаками АИГ. Такая номенклатура призвана упростить для клиницистов процесс постановки и формулировки диагноза.

Этиология и патогенез ПСХ неизвестны.

По результатам крупномасштабных генетических исследований установлена прочная ассоциация заболевания с главным комплексом генов тканевой совместимости человека (Major Histocompatibility Complex – МНС, Human Leukocyte Antigen – HLA), который отвечает за генетический контроль иммунного ответа и поддержание иммунного гомеостаза. Кроме того, идентифицированы 12 не-HLA генов, ассоциированных с риском развития ПСХ. Частое сочетание ПСХ и ВЗК указывает на возможную роль кишечной

микрофлоры в патогенезе заболевания печени. Другими возможными причинами развития ПСХ считают мутацию в гене, кодирующем белок множественной лекарственной устойчивости 3 (multidrug resistance protein, MDR3), и обусловленную дефектами лигандов молекулы адгезии MAdCAM-1 миграцию в желчные протоки лимфоцитов, активированных в кишечнике. Вероятнее всего, патогенез ПСХ – процесс многофакторный. Развитие заболевания происходит у генетически предрасположенных лиц под воздействием каких-либо триггеров, инициирующих запуск сложных процессов взаимодействия между врожденным и приобретенным иммунитетом, которые в конечном счете приводят к миграции лимфоцитов, повреждению холангиоцитов и прогрессирующему фиброзу.

2. Клиническая картина

В дебюте заболевания клинические проявления отсутствуют у 1/2 пациентов. Реже больных беспокоят неспецифические признаки, такие как общая слабость, утомляемость, боль (или дискомфорт) в правом подреберье, эпизоды лихорадки, потеря массы тела. Длительный бессимптомный период обуславливает позднюю диагностику заболевания на далеко зашедших стадиях и, как следствие, ухудшает прогноз. При осмотре у пациентов с ПСХ чаще всего выявляется гепато- и спленомегалия. Появление клинической симптоматики и выраженных физикальных изменений обычно связано с развитием осложнений или поздних стадий заболевания.

- Осложнения ПСХ условно можно разделить на 5 групп:

1. Возникшие вследствие поражения протоков: стриктуры, в том числе доминирующая стриктура (стеноз менее 1,5 мм в диаметре в общем желчном протоке и менее 1 мм в правом и левом печеночном протоках). Приводят к усилению холестаза и развитию механической желтухи.
2. Осложнения длительного холестаза: стеаторея, дефицит жирорастворимых витаминов, остеопороз, белково-энергетическая недостаточность.
3. Проявления и осложнения цирроза печени: слабость, портальная гипертензия (в том числе асцит, кровотечения из варикозно-расширенных

вен пищевода, спонтанный бактериальный перитонит), печеночная энцефалопатия и др.

4. Специфичные инфекционные осложнения – бактериальные холангиты (обычно при формировании доминирующей стриктуры).

5. Малигнизация – холангиоцеллюлярная карцинома (ХЦК), карцинома толстой кишки и др.

3. Диагностика

Сложности в диагностике ПСХ определяются длительным бессимптомным течением, отсутствием патогномичных клинических признаков и специфичных аутоантител. Не существует абсолютных диагностических критериев ПСХ, диагноз устанавливается путем исключения вторичных причин холестаза и выявления совокупности определенных признаков. Лабораторная диагностика При ПСХ в крови обычно наблюдается холестатический биохимический профиль. Однако около 10% пациентов с ПСХ имеют нормальный уровень щелочной фосфатазы (ЩФ). Активность сывороточных аминотрансфераз у большинства пациентов с ПСХ в 2–3 раза превышает верхний порог нормы (ВПН), но также может находиться в пределах референтных значений. Повышение их активности свыше 5 раз от ВПН рассматривается как признак сочетания с АИГ. Для исключения перекрестного синдрома АСГ (2015 г.) рекомендует выполнение МРХПГ всем пациентам с АИГ младше 25 лет с повышением ЩФ в 2 и более раз от ВПН и выполнение биопсии печени всем пациентам с ПСХ с повышением активности аминотрансфераз в 5 и более раз от ВПН. Уровни сывороточных билирубина и альбумина в период постановки диагноза находятся в пределах референтных значений у 70% пациентов, хотя с течением заболевания может отмечаться их изменение. Содержание сывороточного иммуноглобулина (Ig) G повышено примерно у 60% пациентов. В среднем у 10% пациентов с ПСХ выявляется повышение IgG и IgG4. При повышении IgG4 необходимо проведение дифференциальной диагностики с IgG4-связанным склерозирующим холангитом. ПСХ, сопровождающийся повышением IgG4,

как правило, имеет быстро прогрессирующее течение и, в отличие от IgG4-связанного заболевания, не отвечает на терапию глюкокортикостероидами. Согласно рекомендациям ACG (2015 г.), всем пациентам с установленным диагнозом ПСХ хотя бы однократно необходимо определение уровня IgG4. Повышение уровня IgM наблюдают у 45–50% пациентов с ПСХ. В отличие от других АИЗП для ПСХ не существует патогномичных аутоантител, хотя могут выявляться разные их виды. В рекомендациях EASL (2009 г.), Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА, 2015), ACG (2015 г.) уточняется, что для установления диагноза ПСХ рутинный скрининг антител не требуется. Наиболее часто в 26–94% при ПСХ определяются атипичные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (p-ANCA). Антинуклеарные антитела (ANA) и антигладкомышечные антитела (ASMA) выявляются при ПСХ в 8–77% и 0–73% случаев соответственно. Стоит отметить, что специфичные для ПБЦ(Х) антимиохондриальные антитела (AMA) не характерны для ПСХ. В связи с этим в рекомендациях ACG (2015 г.) отмечена необходимость определения AMA при подозрении на ПСХ с целью дифференциации ПБЦ(Х). Заметим, что, согласно консенсусу IAHG, основные антитела при АИЗП должны определяться реакцией непрямой иммуофлюоресценции. Согласно Консенсусу по внекишечным проявлениям ВЗК Европейской организации болезни Крона и колита (ECCO, 2016) особое внимание в скрининге ПСХ должно быть уделено пациентам с установленным диагнозом ВЗК. По мнению экспертов, всем пациентам с ВЗК необходим мониторинг биохимических маркеров холестаза, даже при отсутствии клинических признаков манифестации ПСХ. При выявлении лабораторных маркеров холестаза показано исследование билиарного дерева, независимо от наличия клинической картины ПСХ. При этом должны быть исключены причины вторичного холестаза.

Холангиография – ведущий метод диагностики ПСХ, она показана всем пациентам с подозрением на заболевание. МРХПГ рекомендуется ведущими гепатологическими ассоциациями как способ неинвазивной визуализации 1-й

линии, назначаемый при подозрении на ПСХ. Метаанализ 6 исследований, где в качестве эталонного метода использовался ЭРХПГ, показал высокую чувствительность и специфичность (0,86 и 0,94 соответственно) МРХПГ для диагностики ПСХ. ЭРХПГ, долгое время считавшаяся «золотым стандартом» в диагностике ПСХ, является инвазивной методикой и связана с высоким риском развития осложнений, таких как панкреатит и сепсис. Поэтому ее выполнение, согласно рекомендациям РГА (2015 г.), ACG (2015 г.), ESGE/EASL (2017 г.), показано при одновременном проведении лечебно-диагностических процедур (забор гистологического материала из протоков, установка стентов в протоки и др.) либо неинформативности МРХПГ или наличии противопоказаний к ее выполнению. Эксперты ESGE/EASL (2017 г.) уточняют, что предполагаемая польза от выполнения ЭРХПГ должна превышать потенциальные риски от ее проведения. Сразу заметим, что в рекомендациях Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD, 2010), РГА (2015 г.), ACG (2015 г.) подчеркивается обязательность применения антибактериальных препаратов после ЭРХПГ для профилактики инфекционных осложнений. А ESGE/EASL (2017 г.) отмечают необходимость профилактического назначения антибактериальной терапии до выполнения исследования. Кроме того, эксперты ECCO (2016 г.), ESGE/EASL (2017 г.) рекомендуют (при отсутствии противопоказаний) ректальное введение 100 мг диклофенака или индометацина непосредственно перед или сразу после ЭРХПГ для профилактики панкреатита. При ПСХ чаще поражены внутри- и внепеченочные желчные протоки. Изолированное поражение внутривнутрипеченочных желчных протоков встречается в 25% случаев. К типичным холангиографическим признакам ПСХ относятся: диффузные мультифокальные кольцевидные стриктуры, чередующиеся с участками нормальных или слегка расширенных протоков; короткие тяжёлые стриктуры; мешотчатые выпячивания, напоминающие дивертикулы. На более поздних стадиях визуализируются единичные или множественные протяженные сливающиеся стриктуры протоков. Не существует единой

валидизированной системы оценки холангиографических изменений при ПСХ. ESGE/EASL (2017 г.) рекомендует в практической деятельности использовать Амстердамскую классификацию от 2010 г. Биопсия печени и морфологическое исследование биоптатов Эксперты EASL (2009 г.), ACG (2015 г.), PGA (2015 г.) сходятся во мнении, что проведение биопсии печени для установления диагноза при типичной холангиограмме необязательно, поскольку патогномоничные признаки ПСХ в биоптате обнаруживаются достаточно редко. В то же время в рекомендациях EASL (2009 г.), PGA (2015 г.) указано, что данные биопсии, в случае ее выполнения, помогают оценить активность и стадию заболевания. Проведение биопсии печени показано при нормальных холангиограммах и подозрении на ПСХ мелких протоков. Также при значительном повышении аминотрансфераз биопсия печени позволяет диагностировать перекрестный синдром с АИГ. Кроме того, биопсия показана для исключения IgG4-связанного склерозирующего холангита. К типичным морфологическим признакам ПСХ относят сегментарные стенозы вне- и внутripеченочных протоков и фиброзирующий перихолангит желчных протоков, сочетающийся с лимфоцитарной инфильтрацией. Патогномоничным признаком ПСХ считается концентрический перидуктулярный фиброз междольковых желчных протоков – картина «луковой шелухи», который может наблюдаться даже при отсутствии воспалительных изменений. Концентрический перидуктулярный фиброз выявляется редко, по разным данным в 1/6–1/2 случаев от всех биоптатов больных с ПСХ. Другая характерная гистологическая особенность ПСХ – уменьшение числа междольковых желчных протоков с развитием дуктопении. Изменения, выявляемые в биоптатах печени у большинства пациентов с ПСХ, носят неспецифический характер и даже могут отсутствовать, что затрудняет диагностику.

EASL (2009 г.), AASLD (2010 г.), ACG (2015 г.), PGA (2015 г.) рекомендуют выполнение фиброколоноскопии (ФКС) с многозональной биопсией (забором не менее 2 образцов из подвздошной и каждого из отделов толстой

кишки) пациентам с ПСХ, у которых в анамнезе нет указаний на ВЗК]. Кроме того, ACG (2015 г.) и EASL/ESGE (2017 г.) отмечают необходимость выполнения виртуальной хромоэндоскопии для исключения дисплазии слизистой оболочки толстой кишки. При отсутствии данных за ВЗК по результатам первичного обследования ACG (2015 г.) и EASL/ESGE (2017 г.) рекомендуют последующий контроль ФКС каждые 3–5 лет]. Фиброгастродуоденоскопия рекомендует скрининговую фиброгастродуоденоскопию для выявления варикозно-расширенных вен всем пациентам с ПСХ при прогрессировании заболевания и уровне тромбоцитов $150-103$ /дл и ниже.

4. Лечение

- Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)

улучшает лабораторные показатели пациентов с ПСХ, что было показано в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований и подтверждено Кохрановским систематическим обзором 8 работ, включавших 592 пациента с ПСХ, которые получали УДХК в различных дозах. Во всем мире УДХК является широко используемым препаратом для лечения ПСХ. Описано, что те пациенты с ПСХ, у которых на фоне терапии УДХК наблюдается нормализация лабораторных показателей, имеют лучший прогноз. Рекомендации ACG (2015 г.), признавая частое назначение УДХК при ПСХ практическими врачами и наличие описанных случаев эффективного лечения ей пациентов, ограничиваются фразой, что УДХК не должна назначаться при ПСХ в дозе, превышающей 28 мг/кг в сутки.

- Иммуносупрессивная терапия

Глюкокортикостероиды и антимаболиты (азатиоприн, меркаптопурин, микофенолат мофетил, такролимус и др.) не доказали эффективности в терапии ПСХ. Но они могут быть использованы в лечении ПСХ с признаками АИГ.

- Антибактериальная терапия.

В последние десятилетия активно проводятся исследования эффективности антибиотиков при ПСХ. Получены данные об улучшении клинико-лабораторных показателей и расчетных индексов прогноза при применении длительных многомесячных курсов метронидазола, ванкомицина и миноциклина. В рекомендациях ACG (2015 г.) отмечено, что пероральный прием ванкомицина связан с заметным клиническим, биохимическим улучшением течения ПСХ и может рассматриваться как потенциальный терапевтический агент в лечении заболевания, хотя и требуется проведение дальнейших крупных рандомизированных исследований.

- Перспективы базисной терапии

В настоящее время активно обсуждается возможная эффективность при ПСХ моноклональных антител (эрлотиниб, ведолизубам, симтузумаб, антитела к сосудистому адгезивному белку); гомологов желчных кислот (Nor-УДХК, обетихолевая кислота) и других препаратов к ядерным рецепторам; ингибиторов апикального натрийзависимого транспорта желчных кислот; препаратов, влияющих на кишечную микрофлору, и некоторых других лекарственных средств. Однако пока они только проходят клинические исследования и не разрешены к медицинской практике. Таким образом, в настоящее время не существует доказанной эффективной медикаментозной терапии ПСХ.

Лечение осложнений ПСХ

- Кожный зуд

Европейская, Американская, Российская ассоциации по изучению болезней печени единодушны в выборе препаратов для лечения холестатического кожного зуда: 1-я линия – секвестранты желчных кислот (холестирамин 4 г 4 раза в сутки); 2-я линия – рифампицин (150–300 мг/сут с возможным повышением дозы до 600 мг/сут); 3-я линия – пероральные антагонисты опиатов (налтрексон 50 мг/сут); 4-я линия – сертралин (75–100 мг/сут). Отметим, что препарат 1-й линии холестирамин отсутствует на российском рынке. В рекомендациях EASL (2009 г.) особо отмечено, что при

неэффективности указанных препаратов могут быть использованы экспериментальные методы лечения (к ним относится популярный в Российской Федерации плазмаферез) и может обсуждаться вопрос о ранней трансплантации печени. ACG (2015 г.) также рекомендует при низкой интенсивности зуда использование антигистаминных препаратов и местных форм противозудных препаратов.

- Остеопороз

При ПСХ с целью профилактики нарушений минеральной плотности костей рекомендуется постоянное применение препаратов кальция (1000–1200 мг/сут) и витамина D (400–800 МЕ/сут), хотя эффективность их не изучалась в рандомизированных исследованиях. При развитии выраженного остеопороза, а тем более спонтанных переломов, рекомендуются ингибиторы костной резорбции бифосфонаты. При выраженных костных болях может быть эффективно курсовое парентеральное введение глюконата кальция в дозе 15 мг/кг в сутки.

- Дефицит жирорастворимых витаминов

Профилактика дефицита заключается в полноценном питании и компенсации стеатореи ферментативными препаратами. Назначение витамина D рассматривается прежде всего как профилактика остеопороза. Показания и методы коррекции недостаточности витамина D подробно рассмотрены в отечественных клинических рекомендациях. Пероральное применение витаминов А, Е и К рекомендуется, как правило, при клинически выраженной стеаторее либо при снижении их концентраций в крови. Парентеральные формы витамина К назначаются для профилактики кровотечений (например, при проведении инвазивных процедур на фоне холестаза).

- Бактериальный холангит

Во всех рекомендациях по ПСХ отмечена необходимость проведения антибактериальной терапии в ситуациях с высокими рисками развития бактериальных холангитов, однако оптимальные схемы эмпирической

антибактериальной терапии не указаны. Дозировка и способ введения препарата подбираются индивидуально, исходя из активности процесса, наличия осложнений (в том числе сепсис), почечной функции пациента. Наиболее высокую эффективность из изучавшихся при данном заболевании антибактериальных средств показали ванкомицин, метронидазол и их комбинации. Для назначения адекватной противомикробной терапии при признаках холангита целесообразно выполнение посева желчи с определением чувствительности к антибиотикам. Продолжительность терапии зависит от наличия признаков холангита и вида возбудителя (при его обнаружении культуральным методом) и составляет от 5 дней до 2–4 нед. AASLD (2010 г.) рекомендует антибактериальную терапию курсами 5–10 дней, а у пациентов с рецидивирующим бактериальным холангитом – использование профилактических долгосрочных курсов антибиотиков.

- Доминирующая стриктура

Эндоскопическая баллонная дилатация и временное стентирование являются методами выбора для лечения доминирующих стриктур. При проведении баллонной дилатации ESGE/EASL (2017 г.) рекомендует выбирать диаметр баллона по максимальному калибру протока, ограниченного стриктурой. Повторная баллонная дилатация показана, если доминирующая стриктура рассматривается как причина рецидивирования симптомов (зуд, холангит) или значительного нарастания холестаза, а реакция пациента на предыдущие процедуры была удовлетворительной. ESGE/EASL (2017 г.) оставляют вопрос о целесообразности постановки стента на усмотрение эндоскописта, а удаление стентов рекомендуется через 1–2 нед после введения. В большинстве исследований показано, что лучшая выживаемость и снижение рисков по шкале Mayo отмечались в группе пациентов, которым выполнялась баллонная дилатация, а при постановке стента возрастает риск перфорации протока. При неэффективности баллонной дилатации (с и без стентирования) применяется перкутанная холангиография со стентированием или без него.

Хирургическое лечение внепеченочных стриктур в последние годы используется редко, прежде всего потому что операции в непосредственной близости от ворот печени могут гипотетически помешать при последующей трансплантации печени. Холангиоэнтеростомия и резекция стриктурированного протока применяются только в случае неэффективности эндоскопических методик.

Заключение

На сегодняшний день остается больше нерешенных вопросов, чем ответов в понимании ПСХ. В то же время достигнуты определенные успехи в разработке алгоритмов диагностики и ведения пациентов с ПСХ, которые должны быть известны врачам разных специальностей. Несмотря на то, что не существует доказанной эффективной медикаментозной терапии ПСХ, УДХК в дозировке 15–20 мг/кг в сутки, по-видимому, улучшает лабораторные показатели и снижает риски малигнизации у части больных

Список использованной литературы

1. Ивашкин в.т., широкова в.т., маевская м.в. и др. клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 2: 41–57.
2. Райхельсон к.л., карев в.е., марченко н.в. и др. морфологическая дифференциальная диагностика аутоиммунных заболеваний печени в

- клинической практике. профилактик. и клин. медицина. 2013; 2 (47): 43–9.
3. пигарова е.а., рожинская л.Я., Белая Ж.е. и др. клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. проблемы эндокринологии. 2016; 62 (4): 60–84.
 4. Райхельсон к.л., прашнова м.к. урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения. доктор.ру. 2015; 12 (113): 50–6.
 5. Плотникова е.ю., сухих а.с. урсодезоксихолевая кислота вчера и сегодня. терапевт. 2012; 7: 23–32.
 6. Багишева н.в., трухан д.и., Гришечкина и.а. и др. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты при билиарном сладже у женщин. современные наукоемкие технологии. 2014; 12 (1): 98–9.