

© ШЕПТУЛИН А.А., УСПЕНСКАЯ Ю.Б., 2020

**Шептулин А.А., Успенская Ю.Б.****ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
(Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ, 119991, Москва, Россия

*В представленной статье приводятся данные о частоте возникновения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у беременных, обсуждаются этиологические и патогенетические факторы, способствующие ее развитию у данного контингента, характеризуются особенности клинической картины и течения заболевания, рассматриваются современные подходы к лечению таких больных.*

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; изжога; беременность.

**Для цитирования:** Шептулин А.А., Успенская Ю.Б. Особенности клиники, диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при беременности. Клиническая медицина. 2020;98(6):414–418.

DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-414-418>

**Для корреспонденции:** Шептулин Аркадий Александрович — д-р мед. наук, проф., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии; e-mail: [arkalshep@gmail.com](mailto:arkalshep@gmail.com)

**Sheptulin A.A., Uspenskaya Yu.B.****FEATURES OF THE CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE GASTROESOPHAGEAL  
REFLUX DISEASE IN PREGNANCY**First Moscow State Medical University named after Sechenov I.M. (Sechenov University), Russian Ministry of Health, 119991,  
Moscow, Russia

*The present article considers the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) in pregnancy; etiological and pathophysiological factors predisposing to its development in this group, features of the clinical picture and diagnosis, modern approaches to the treatment of such patients.*

**Key words:** gastroesophageal reflux disease; heartburn; pregnancy.

**For citation:** Sheptulin A.A., Uspenskaya Yu.B. Features of the clinical picture, diagnosis and treatment of the gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(6):414–418. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-414-418>

**For correspondence:** Arkadiy A. Sheptulin — MD, PhD, DSc, prof. Dpt. of Propedeutics of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology; e-mail: [arkalshep@gmail.com](mailto:arkalshep@gmail.com)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Information about authors**

Sheptulin A.A., <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Received 14.05.20

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) относится к числу наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний. Ее значимость определяется существенным снижением качества жизни больных (особенно при возникновении симптомов в ночное время, а также их внепищеводном характере), возможностью развития различных осложнений, а также возникающей нередко рефрактерностью к проводимому лечению [1]. Особую актуальность приобретает проблема ГЭРБ у беременных, поскольку частота симптомов этого заболевания при беременности возрастает, а тактика обследования и лечения в таких случаях приобретает свои особенности с учетом указанного физиологического состояния больных.

**Эпидемиология.** Данные о частоте обнаружения симптомов ГЭРБ при беременности достаточно противоречивы. Так, изжога отмечается у 30–83% беременных и даже расценивается некоторыми авторами как «нормальное следствие» (normal consequence) беременности [2, 3].

Частота возникновения симптомов ГЭРБ во многом зависит от триместра беременности. Так, S.F. Malfertheiner и соавт. [4], проведя обследование 510 беременных с использованием валидизированного опросника для диагностики ГЭРБ, показали, что распространенность симптомов этого заболевания (изжоги, срыгивания, ощущения кислого вкуса во рту) составляет в первом триместре 26,1%, во втором триместре — 36,1%, в третьем триместре — 52,1%. При этом распространенность ГЭРБ среди небеременных женщин контрольной группы достигала лишь 9,3%. Сходные данные были получены В. Раму и соавт. [5]. В группе из 400 беременных симптомы ГЭРБ (изжога и срыгивание) отмечались в первом триместре в 9,5% случаев, во втором триместре — в 43,1%, в третьем триместре — у 54,1% обследованных женщин.

Не все авторы смогли подтвердить подобную динамику нарастания частоты симптомов ГЭРБ параллельно с увеличением срока беременности. Так, было показано, что в первом триместре симптомы ГЭРБ вы-

являются у 25,8% беременных, во втором — у 24,3%, в третьем — в 25,5% случаев [6].

Существует также точка зрения, что изжога, которая обнаруживается у беременных чаще всего, является обострением существовавшей прежде ГЭРБ. Так, из 55 беременных с рефлюкс-эзофагитом лишь у 18,2% женщин заболевание впервые возникло во время беременности [7].

Комментируя такие расхождения, касающихся частоты симптомов ГЭРБ при беременности, следует сказать следующее. Во многих работах в качестве симптома (подчас единственного), который служит основанием для постановки диагноза ГЭРБ, фигурирует изжога. Между тем изжога далеко не всегда оказывается проявлением ГЭРБ. За ней могут скрываться такие заболевания, как функциональная изжога (functional heartburn) и гиперчувствительность пищевода к рефлюксу (reflux hypersensitivity), которые не входят в понятие ГЭРБ, а включаются в группу функциональных расстройств пищевода [8]. Выявление этих форм функциональных нарушений предполагает проведение суточной рН-импедансометрии пищевода. Поскольку в подавляющем большинстве случаев беременным женщинам это исследование не проводится, можно с уверенностью сказать, что по крайней мере у части случаев изжога может быть обусловлена указанными функциональными расстройствами.

**Этиология и патогенез.** Основным патогенетическим фактором, способствующим увеличению эпизодов гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), служит снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере (НПС).

Показано, что базальное давление в НПС в первом триместре беременности не изменяется, хотя он становится менее чувствительным к физиологическим стимуляторам, повышающим это давление (например, пентагастрину). Во втором и третьем триместрах базальное давление в НПС падает примерно на 33–50% от исходного уровня, а через 1–4 нед. после родов возвращается к своему прежнему уровню, который был до беременности [2].

Гормональные изменения, возникающие во время беременности (особенно повышение уровня прогестерона), также способствуют снижению тонуса НПС и, кроме того, вызывают нарушение опорожнения желудка и замедление транзита по тонкой кишке, что, в свою очередь, провоцирует возникновение ГЭР [2]. Правда, в одной из работ, в которой сравнивались показатели суточного мониторирования рН в пищеводе у женщин в пред- и постменопаузальном периодах, имевших разный уровень половых гормонов, не было выявлено корреляции между сдвигом рН в пищеводе в кислую сторону и содержанием половых гормонов (эстрадиола, прогестерона) [9]. Еще одним патогенетическим фактором служит повышение внутрибрюшного давления, обусловленное увеличением матки, также способствующее возникновению эпизодов ГЭР [2].

Факторами, предрасполагающими к развитию ГЭРБ при беременности, служат наличие изжоги в период, предшествующий беременности, многоплодная беременность, молодой возраст (более старший возраст, напротив, играет в этом плане протективную роль) [2]. Значение таких факторов, как индекс массы тела и прибавка в весе во время беременности, оценивается противоречиво. По мнению одних авторов, существует положительная корреляция между индексом массы тела до начала беременности и к моменту родов, а также прибавкой в весе (особенно в третьем триместре) и частотой симптомов ГЭРБ [6, 10, 11]; по мнению других, индекс массы тела перед беременностью и прибавка в весе не являются предикторами возникновения изжоги во время беременности [2]. В одной из работ было отмечено, что к появлению изжоги в третьем триместре беременности может приводить питание с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот [12].

**Клиника и диагностика.** Клиническая картина ГЭРБ у беременных существенно не отличается от той, которая характерна для данного заболевания вообще. Как известно, в настоящее время симптомы ГЭРБ принято разделять на пищеводные и внепищеводные. Среди пищеводных симптомов ГЭРБ наиболее часто встречаются изжога, срыгивание, отрыжка. Большинство больных отмечают нарастание их выраженности после еды (в результате чего снижают кратность приема пищи), при наклонах туловища, а также в горизонтальном положении, вследствие чего больным иногда приходится даже спать сидя [2, 7]. Наличие симптомов ГЭРБ усиливает выраженность сопутствующего синдрома тошноты и рвоты беременных [13], а также снижает качество жизни беременных [14].

Что касается внепищеводных проявлений ГЭРБ, то мнения авторов об их частоте при беременности расходятся. Так, по данным М. Malfertheiner и соавт. [15], частота внепищеводных симптомов ГЭРБ у беременных и в контрольной группе составила соответственно: некардиальных болей в грудной клетке (non-cardiac chest pain) — 1,8–2,4% (в зависимости от триместра) и 6%, бронхиальной астмы — 6 и 3,5%, хронического кашля — 1,2 и 1,1%. Другие авторы выявляли некардиальные боли в грудной клетке у 9,1% беременных с ГЭРБ, а кашель — у 33,1% [16]. По мнению М.А. Рябовой и соавт. [17], при отсутствии патологических изменений бронхов ГЭР служит основной причиной возникновения сухого кашля у беременных. Нарушения качества голоса (в частности, уменьшение времени максимальной фонации) у беременных (особенно в третьем триместре) коррелируют с высокой частотой ГЭР [18].

Осложнения ГЭРБ (пептические язвы и стриктуры пищевода, кровотечения из язв) встречаются редко, поскольку их развитие при ГЭРБ предполагает, как правило, значительную длительность течения данного заболевания, тогда как беременность представляет собой ограниченный по продолжительности период в жизни женщины.

Учитывая нежелательность проведения инвазивных инструментальных исследований при беременности, диагноз ГЭРБ в таких случаях часто ставится на основании оценки клинических симптомов и их динамики. Рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта не проводится из-за его неблагоприятного влияния на плод. Вопрос о целесообразности выполнения эзофагогастродуоденоскопии ставится обычно при наличии рефрактерности к лечению, а также угрозе развития осложнений. Необходимость в проведении 24-часовой рН-импедансометрии пищевода при беременности возникает очень редко [2, 7]. Возможности применения ультразвукового метода диагностики, позволяющего верифицировать эпизоды ГЭР, обнаружить сопутствующую грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, оценить состояние стенки пищевода, требуют дальнейших исследований [7, 19].

**Лечение** ГЭРБ у беременных предполагает прежде всего проведение мероприятий по изменению образа жизни (life-style modification). Необходимо избегать переедания, при этом последний прием пищи должен быть не позже, чем за 2 ч до сна. Не следует ложиться сразу после еды. Головной конец кровати должен быть приподнят на 15–20 см. Нужно отказаться от физических упражнений, связанных с наклонами туловища и нагрузкой на мышцы брюшного пресса. Из пищевого рациона исключаются газированные напитки, кофе, жирная пища, шоколад. Необходимо проводить борьбу с запорами [1, 2, 7].

К сожалению, одного лишь соблюдения названных мер редко бывает достаточным для устранения симптомов ГЭРБ, и в большинстве случаев приходится назначать с указанной целью лекарственные средства. Поскольку при этом встает вопрос о безопасности лечения, приведем принятую во всех странах классификацию лекарственных препаратов по степени риска их применения при беременности (см. таблицу), предложенную Федеральным управлением США по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) [2].

Тактика назначения лекарственных препаратов при лечении ГЭРБ у беременных существенно отличается от таковой при лечении остальных контингентов больных, у которых в настоящее время используется стратегия «step-in», когда основными препаратами служат ингибиторы протонной помпы (ИПП), назначаемые на всех этапах лечения (обострение, поддерживающая терапия), но в разных дозах и курсами разной продолжительности. При беременности же применяется стратегия «step-up» (ступенчатая терапия с постепенным повышением ступени), когда препаратами первой линии являются антациды, а более сильные препараты ( $H_2$ -блокаторы, ИПП) назначаются на следующих, более высоких ступенях лечения [2, 20, 21].

**Антациды** являются наиболее распространенными препаратами, которые применяются для лечения симптомов ГЭРБ у беременных. Показано, что среди

беременных, которые в связи с имеющимися симптомами (изжога, срыгивание, ощущение кислого вкуса во рту) прибегают к приему лекарственных препаратов, 90% больных используют антациды [4], при этом у 30–50% беременных их приема бывает достаточным, чтобы купировать изжогу [2]. Наиболее популярными являются невсасывающиеся антацидные препараты, содержащие гидроксид алюминия, гидроксид магния и фосфат алюминия. Антациды не оказывают тератогенного действия [20] и назначаются в режиме «по требованию» через 1,5–2 ч после еды и на ночь.

При лечении ГЭРБ у беременных хорошо зарекомендовали себя *альгинаты* [2, 22]. Альгинаты формируют защитный барьер-плот, препятствующий действию соляной кислоты на слизистую оболочку пищевода. Проведенные метааналитические исследования подтвердили их высокую эффективность в устранении симптомов ГЭРБ при отсутствии побочных эффектов во всех trimestрах беременности [23]. Преимуществом альгинатов является более продолжительный лечебный эффект по сравнению с антацидами, достигающий 4,5 ч. Кроме того, в отличие от антацидов, альгинаты не оказывают послабляющего или закрепляющего действия.

Если приема антацидов и альгинатов оказывается недостаточно для купирования симптомов ГЭРБ у беременных, следующей ступенью лечения становится назначение *блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина* (ранитидина, фамотидина), отнесенных FDA к категории В [24]. Метаанализ работ, включавших 2398 беременных, показал безопасность применения  $H_2$ -блокаторов. Частота врожденных дефектов плода, спонтанных аборт и преждевременных родов в группах беремен-

#### Классификация препаратов по степени риска их применения при беременности

| Категория | Определение                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A         | Контролируемые клинические исследования высокого качества не выявили какого-либо риска для плода                                                                                                                                                            |
| B         | Исследования на животных не выявили рисков для плода, однако клинические исследования недостаточно убедительны или же исследования, проведенные на животных, свидетельствуют о некотором риске для плода, но клинические исследования не подтверждают этого |
| C         | Исследования на животных свидетельствуют о риске для плода, однако клинические исследования недостаточно убедительны или же отсутствуют либо исследования на животных и клинические исследования не проводились                                             |
| D         | Клиническими исследованиями установлена возможность возникновения нарушений у плода, однако потенциальная польза применения перевешивает риски                                                                                                              |
| X         | Препарат противопоказан при беременности, вызывает у плода нарушения, подтвержденные клиническими исследованиями и исследованиями на животных; риск возникновения нарушений превосходит пользу от применения                                                |

ных, получавших и не получавших данные препараты, существенно не различалась [25].

В тех случаях, когда с помощью  $H_2$ -блокаторов устранить у беременных клинические симптомы ГЭРБ не удастся, а также при эндоскопически подтвержденных эрозивных формах заболевания назначают *ингибиторы протонной помпы (ИПП)*. Такие препараты, как лансопризол, пантопризол, эзомеппризол и рабеппризол, входящие в эту группу, отнесены в категорию В, тогда как омеппризол включен в категорию С [2].

В последние годы был опубликован ряд работ, посвященных безопасности применения ИПП во время беременности. Так, когортное исследование, проведенное в Дании, включавшее 5082 новорожденных, матери которых получали ИПП на протяжении 4 недель, предшествующих зачатию, и в первый триместр беременности, и 21 811 новорожденных, матери которых не принимали ИПП в указанные периоды, показало, что частота врожденных дефектов у них существенно не различалась и составила соответственно 3,4 и 3,2% [26].

При обследовании 1086 новорожденных от матерей, получавших ИПП в первом триместре беременности, было отмечено, что ИПП не приводили к повышению риска возникновения врожденных дефектов (отношение шансов — 1,06). Прием ИПП в третьем триместре беременности не ассоциировался с увеличением риска перинатальной смертности и преждевременных родов, низкой массой тела новорожденных и низкими показателями по шкале Апгар [27].

Метаанализ работ, включавших 1530 женщин, получавших во время беременности ИПП, и 133 410 женщин, не получавших данные препараты, позволил сделать вывод, что частота спонтанных аборт, преждевременных родов и дефектов новорожденных существенно не различалась в обеих группах [28]. При сравнении частоты дефектов новорожденных, матери которых принимали во время беременности различные ИПП (омеппризол, лансопризол, пантопризол), она оказалась сходной (соответственно 3,6, 3,9, 2,1%) и не отличалась от таковой в контрольной группе (3,8%) [29].

Таким образом, проблема ГЭРБ при беременности продолжает сохранять свою актуальность. Это обусловливается ростом частоты данного заболевания при беременности, поскольку при этом состоянии могут включаться важные патогенетические факторы ГЭРБ (снижение тонуса НПС, нарушения моторики желудка и др.); снижением качества жизни таких пациенток, ограниченными возможностями обследования пациенток. Препаратами первой линии в лечении ГЭРБ при беременности являются антациды и альгинаты. При их недостаточной эффективности назначаются  $H_2$ -блокаторы и ингибиторы протонной помпы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):75–95. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017;27(4):75–95. (in Russian)]
2. Richter J.E. Review article: the management of heartburn in pregnancy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005;22(9):749–57.
3. Ramya R.S., Jayanthi N., Alexander P.C. et al. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy: a longitudinal study. *Trop. Gastroenterol.* 2014;35(3):168–72.
4. Malfertheiner S.F., Malfertheiner M.V., Kropf S. et al. A prospective longitudinal cohort study: evolution of GERD symptoms during the course of pregnancy. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:131. DOI:10.1186/1471-130X-12-131.
5. Ramu B., Mohan P., Rajasekaran M.S., Jajanthi V. Prevalence and risk factors for gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Indian J. Gastroenterol.* 2011;30(3):144–7.
6. Rey E., Rodriguez-Artalejo F., Herraiz M.A. et al. Gastroesophageal reflux symptoms during and after pregnancy: a longitudinal study. *Am. J. Gastroenterol.* 2007;102(11):2395–400.
7. Бурков С.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у женщин в период беременности. *Гинекология*. 2004;6 (5):12–15. [Burkov S.G. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gynekologia*, 2004;6(5):12–5. (in Russian)]
8. Aziz Q., Fass R., Prakash Gyawali C. et al. Esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1368–79.
9. Menon S., Prew S., Parkes G. et al. Do differences in female sex hormone levels contribute to gastro-esophageal reflux disease? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;25(7):772–7.
10. Habr F., Raker C., Lin C.L. et al. Predictors of gastroesophageal reflux symptoms in pregnant women screened for sleep disordered breathing: a secondary analysis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2013;37(1):93–9.
11. Gerson L.B. Treatment of gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol. Hepatol. (N.Y.)*. 2012;8(11):763–4.
12. Dall'Alba V., Fornari F., Krahe C. et al. Heartburn and regurgitation in pregnancy: the effect of fat ingestion. *Dig. Dis. Sci.* 2010;55(6):1610–4.
13. Gill S.K., O'Brien L., Koren G. The effect of heartburn and acid reflux on the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Can. J. Gastroenterol.* 2009;23(4):270–2.
14. Dall'alba V., Callegari-Jacques S.M., Krahe C. et al. Health-related quality of life of pregnant women with heartburn and regurgitation. *Arq. Gastroenterol.* 2015;52(2):100–4.
15. Malfertheiner M., Malfertheiner P., Costa S.D. et al. Extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Z. Gastroenterol.* 2016;53(9):1080–3.
16. Rey E., Rodriguez-Artalejo F., Herraiz M.A. et al. Atypical symptoms of gastro-esophageal reflux during pregnancy. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2011;103(3):129–32.
17. Рябова М.А., Шумилова Н.А., Лаврова О.В. и др. Дифференциальная диагностика причин кашля у беременных. *Вестник оториноларингологии* 2016;81(4):50–3. [Ryabova M.A., Shumilova N.A., Lavrova O.V. Differential diagnostics of the causes responsible for a cough in the pregnant women. *Vestnik otorinolaryngologii*. 2016;81(4):50–53. (in Russian)]
18. Cassiraga V.L., Casrellano A.V., Abasolo J. et al. Pregnancy and voice: changes during the third trimester. *J. Voice*. 2012;26(5):584–6.
19. Cakmakci E., Celebi I., Seker H. et al. Novel clues for ultrasonographic diagnosis of reflux in pregnant women: a pilot study. *J. Obstet. Gynecol.* 2014;34(4):301–4.
20. Law R., Maltepe C., Bozzo P. Treatment of heartburn and acid reflux associated with nausea and vomiting during pregnancy. *Can. Fam. Physician* 2010;56(2):143–4.
21. Majithia R., Johnson D.A. Are proton pump inhibitors safe during pregnancy and lactation? Evidence to date. *Drugs*. 2012;72(2):171–9.
22. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Возможности фармакотерапии при беременности. *Клиническая медицина*. 2015;93(8):8–18. [Tsimmerman Ya. S., Mikhaleva E.N. Possibilities for pharmacotherapy of gastroenterological diseases during pregnancy. *Klinicheskaya medicina*. 2015;93(8):8–18. (in Russian)]

23. Quartarone G. Gastroesophageal reflux in pregnancy: a systemic review on the benefit of raft forming agents. *Minerva Ginecol.* 2013;65(5):541–9.
24. Vazquez J.C. Heartburn in pregnancy. *BMJ. Clin. Evid.* 2015;2015:1411.
25. Gill S.K., O'Brien L., Koren G. The safety of histamine 2 (H2) blockers in pregnancy: a meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2009;54(9):1835–8.
26. Pasternak B., Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N. Engl. J. Med.* 2010;25(22):2114–23.
27. Matoc I., Levy A., Wiznitzer A. et al. The safety of fetal exposure to proton-pump inhibitors during pregnancy. *Dig. Dis. Sci.* 2012;57(3):699–705.
28. Gill S.K., O'Brien L., Einarson T.R., Gideon K. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(6):1541–5.
29. Diav-Citrin O., Arnon J., Shechtman S. et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicenter prospective controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005;21(3):269–75.

Поступила 14.05.20