

С.И. Ситкин¹, В.Н. Силаев², Е.Ю. Бозова², С.И. Токарева²

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА
(ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ)**

¹ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России,
²ГБУЗ «Областная клиническая больница», Тверь

Статья представляет обзор новых разработок в области этиологии острого панкреатита, его диагностики и лечения на ранних и поздних этапах. В 2012 году международная ассоциация панкреатологии (IAP) и американская панкреатическая ассоциация (APA) представили рекомендации, касающиеся ключевых аспектов лечения острого панкреатита, основанные на имеющихся в настоящее время доказательствах. Эти рекомендации призваны служить стандартом лечения острого панкреатита в настоящее время и давать направление клиническим исследованиям данного заболевания.

Ключевые слова: острый панкреатит, этиология, патогенез, классификация, диагностика, лечение, прогноз.

**CURRENT APPROACHES TO TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS
(REVIEW OF INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS)**

S.I. Sitkin¹, V.N. Silaev², E.Yu. Bozova², S.I. Tokareva²

¹Tver State Medical Academy

²Regional State Clinical Hospital Tver

The article presents a review of new developments in the etiology of acute pancreatitis, its diagnosis, early and late management. The 2012 IAP/APA guidelines provide recommendations concerning key aspects of acute pancreatitis management based on the currently available evidence. These recommendations should serve as a reference standard for current management of acute pancreatitis and guide clinical research on the disease.

Key words: acute pancreatitis, etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, management, prognosis.

Острый панкреатит (ОП) – это острый воспалительный процесс в поджелудочной железе, захватывающий окружающие ткани, сопровождающийся синдромом системного воспалительного ответа с высоким риском полиорганной недостаточности.

Это потенциально опасное для жизни заболевание. Больные ОП представляют собой группу наиболее тяжелых пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации, требующую больших финансовых затрат.

Распространенность острого панкреатита. Исследования последних десятилетий показывают, что заболеваемость ОП колеблется в пределах от 14 до 75 случаев на 100.000 населения по всему миру, причем в последние годы отмечается рост заболеваемости [1-2]. Так, в США с диагнозом «острый панкреатит» ежегодно госпитализируются в среднем около 300.000 пациентов. В 2009 году в США ОП явился наиболее частым диагнозом у

гастроэнтерологических пациентов при выписке, общая стоимость лечения составила 2,6 млрд. долларов [3-4].

Общая летальность от ОП в мире составляет от 5% до 10% и достигает 20-30% у больных с тяжелой формой, включая инфицированный панкреонекроз [5-6]. В Тверской области ОП в последние пять лет занимает первое место среди причин летальности у больных хирургического профиля. Средняя заболеваемость в регионе в последние годы находится на уровне 70 случаев на 100.000 населения [7].

Этиология. В 90% случаев причиной ОП являются желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и злоупотребление алкоголем. Как причинный фактор ОП ЖКБ превалирует у женщин, в то время как злоупотребление алкоголем является главной причиной заболевания у мужчин [8]. На долю остальных 10% приходится аутоиммунные, вирусные, интоксикационные, травматические и идиопатические причины развития ОП.

По данным многочисленных исследований в разных странах Европы, алкогольный фактор и ЖКБ, ассоциированные с ОП, количественно варьируют в широких пределах. Если в Греции и Италии, соотношение алкоголь/ЖКБ составляют соответственно 6% к 71,4%; и 13,2% к 60,3%, то в Германии – 34,9 к 37,9%, в Финляндии – 79% к 6,3% [9]. В одном из исследований, изучающих летальность от панкреатита и уровень потребления алкоголя в разных странах, показана положительная корреляция между потреблением алкоголя на душу населения и смертностью от панкреатита в 11 из 14 стран, включенных в анализ [10].

Патогенетические факторы развития острого панкреатита. Главным звеном патогенеза ОП является выход пищеварительных ферментов как в интерстиций самой поджелудочной железы, так и в системный кровоток. Под действием трипсина активизируются все ферменты поджелудочной железы (эластазы, карбоксипептидазы, фосфолипазы, колипазы, химотрипсин), калликреин-кининовая система, изменяется фибринолиз и свертываемость крови. Ферментативный аутолиз поджелудочной железы запускает реакцию системного воспалительного ответа с участием клеток иммунной системы. Все это может привести к развитию полиорганной недостаточности [11].

Генетические факторы. Исследования последних лет показали, что важную роль в развитии тяжелого панкреатита играют генетические факторы. Степень активации трипсина и других ферментов, а также ответная реакция со стороны иммунной системы с неконтролируемой активацией воспалительного каскада является генетически детерминированной [12]. Нарушение механизмов регуляции острой воспалительной реакции и ответных реакций со стороны органов и систем могут быть ключевыми факторами развития осложнений заболевания, характера его клинического течения, в том

числе тяжелого с формированием полиорганной недостаточности и летальным исходом [15-16].

Классификация острого панкреатита. С 1993 года во всем мире использовалась классификация ОП по степени тяжести (классификация Атланта). Она предусматривала выделение легкого и тяжелого ОП. В последние годы эта классификация была пересмотрена, и в 2012 году международным консенсусом мультидисциплинарных специалистов была принята новая классификация [17]. Согласно ей выделяют три степени тяжести ОП (табл.1).

Легкий ОП является наиболее распространенной формой заболевания, в этом случае отсутствуют явления органной недостаточности, а местные и системные осложнения обычно разрешаются в течение одной недели.

Умеренно тяжелый ОП характеризуется наличием преходящей органной недостаточности и местных осложнений.

Тяжелый ОП, в первую очередь, характеризуется стойкой органной недостаточностью (более 48 часов), а также развитием местных осложнений с перипанкреатическим некрозом (стерильным или инфицированным).

Таблица 1

Классификация тяжести острого панкреатита

Классификация Атланта (1993)	Современный консенсус (2012)
<p>Легкий острый панкреатит Отсутствие органной недостаточности. Отсутствие местных осложнений</p>	<p>Легкий острый панкреатит Отсутствие органной недостаточности. Отсутствие местных осложнений</p>
<p>Тяжелый острый панкреатит 1. Местные осложнения 2. Органная недостаточность ЖКТ – кровотечения; Шок (АДс ≤ 90 мм. рт. ст.); РаО₂ ≤ 60 мм рт. ст.; Креатинин ≥ 194,5 мкмоль/л</p>	<p>Умеренно тяжелый панкреатит 1. Местные осложнения 2. Временная органная недостаточность < 48 часов Тяжелый острый панкреатит Постоянная органная недостаточность > 48 часов (не менее 6-8 баллов по шкале Маршалла)</p>

Течение тяжелого панкреатита имеет две фазы [18]. Ранняя фаза, которая обычно длится в течение примерно одной недели (максимум 10 дней) и характеризуется сложной воспалительной реакцией, интоксикацией, гемодинамическими нарушениями [19]. Вторая фаза – это период гнойно-септических осложнений, сепсиса, полиорганной недостаточности и, возможно, смерти.

Диагностика острого панкреатита. Диагноз ОП выставляется на основании, как минимум, двух из следующих трех критериев:

1. Болевого синдрома, характерного для ОП (интенсивная боль в эпигастрии с иррадиацией в спину, часто сопровождаемая тошнотой и рвотой и требующая назначения наркотических анальгетиков);

2. Более чем 3-кратное повышение в плазме крови амилазы или липазы (повышение липазы имеет более важное значение);

3. Характерные признаки ОП по данным ультразвукового исследования или компьютерной томографии.

Важным моментом для постановки диагноза ОП играет также анамнез (наличие ЖКБ или злоупотребления алкоголем). В современных протоколах компьютерная томография не рекомендуется как рутинное использование при очевидной клинике ОП. Достаточно проведения ультразвукового сканирования поджелудочной железы [20].

Оценочные шкалы развития тяжелого острого панкреатита. Одна из старейших шкал, позволяющая предсказать тяжелое течение ОП и до сих пор широко используемая в мире, была разработана Джоном Рансоном и коллегами в начале 70-х годов [21]. Шкала Рансона базируется на регистрации наличия или отсутствия простых параметров, причем 5 из них анализируются при поступлении больного и 6 параметров – через 48 часов (табл. 2).

Таблица 2

Прогностическая шкала Рансона

При поступлении	Через 48 часов
1. Возраст > 55 лет	1. Снижение Ht > 10%
2. Лейкоцитоз > 16 000/мл	2. Мочевина > 1,8 ммоль/л
3. Уровень глюкозы > 11,1 ммоль/л;	3. Кальций плазмы < 2 ммоль/л
4. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) > 350 межд. ед/л	4. РаО ₂ < 60 мм рт. ст.
5. Аспаратаминотрансфераза (АСТ) > 250 межд. ед/л	5. Дефицит оснований (BE) >4 ммоль/л
	6. Ориентировочная секвестрация жидкости > 6 л

Примечание: каждый параметр оценивается в 1 балл: 0-2 балла – минимальная летальность; 3-5 баллов – летальность 10-20%; более 5 баллов – летальность свыше 50%.

Более точной прогностической шкалой, разработанной в последнее время на опыте лечения 18 000 пациентов [22], является шкала BISAP (Bedside Index of Severity in Pancreatitis). Главное ее преимущество – простота. Одним баллом оцениваются следующие показатели:

- уровень мочевины более 8,9 ммоль/л;
- снижение ментального статуса по шкале Глазго менее 15;
- возраст > 60 лет;
- наличие пневмонии (плеврита);

- наличие 2-х и более признаков SIRS.

Оценка в 3 балла соответствует летальности в 5-8%, в 5 баллов и выше – летальности в 25%.

Помимо клинических и лабораторных показателей для прогнозирования тяжести течения ОП широко используются данные компьютерной томографии («Balthazar score» и «Computed Tomography Severity Index (CTSI)»). Так, в 1985 г. Бальтазар с соавторами предложили выделять пять групп (классов) пациентов ОП (табл. 3) в соответствии с изменениями в поджелудочной железе и перипанкреатическом пространстве, диагностируемыми на компьютерной томографии [233].

Таблица 3

Шкала Бальтазара

Класс А	Нормальная поджелудочная железа
Класс В	Локальное или диффузное увеличение поджелудочной железы
Класс С	Изменения в поджелудочной железе + воспалительные изменения в перипанкреатической клетчатке
Класс D	Предыдущие изменения + единичное жидкостное образование
Класс E	Два и более жидкостных образования или газ в поджелудочной железе/перипанкреатической области

В 1990 году Бальтазар модифицировал свою шкалу [24], назвав ее «Компьютерно-томографический индекс тяжести» (табл. 4).

Таблица 4

Компьютерно-томографический индекс тяжести (CTSI)

Степень некроза	Баллы
Отсутствие некроза	0
< 30% некроза	2
30-50% некроза	4
> 50% некроза	6
Шкала Бальтазара	
А	0
В	1
С	2
Д	3
Е	4

Примечание: максимальное количество баллов – 10. При сумме, превышающей 4 балла, вероятность положительного результата составляет только 50%.

Лечение острого панкреатита. На сегодняшний день лечение ОП основывается на международных рекомендациях [20], разработанных Международной ассоциацией панкреатологии (IAP) и Американской панкреатической ассоциацией (APA). Современные рекомендации предусматривают использование в лечении ОП методов, основанных на доказательной медицине.

Несмотря на большое количество исследований, проведенных за последние 30 лет, консенсус экспертов признает, что к настоящему моменту отсутствует медикаментозное лечение ОП с доказанной эффективностью [25]. Вот далеко не полный перечень лекарств, кстати, весьма популярный у российских врачей, которые абсолютно бесполезны при лечении ОП: атропин, ингибиторы протеаз (апротинин, гордокс, контрикал), антисекреторные препараты, октреотид (синтетический аналог соматостатина), противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, антиоксиданты и т.п. Отсутствуют в современных рекомендациях и такие методы лечения ОП как голод, промывание желудка холодной водой, использование плазмафереза. Ключевыми позициями в ведении больных ОП являются ранняя инфузионная терапия, адекватное обезболивание, поддерживающее лечение и управление местными и системными осложнениями. Госпитализация больных ОП умеренной и тяжелой степени должна проводиться в отделения интенсивной терапии, где им будет обеспечен необходимый мониторинг (в первую очередь гемодинамический) и соответствующее лечение.

Инфузионная терапия. Активная инфузионная терапия является единственным методом лечения ОП, с которым связано снижение смертности в течение последнего десятилетия. Агрессивная инфузионная терапия, начатая в первые 24 часа заболевания, по мнению экспертов способна предотвратить повреждение поджелудочной железы за счет поддержания в ней минимально-достаточной микроциркуляции [26,26]. Максимальные преимущества инфузии достигаются в первые 12 часов от начала заболевания и теряются спустя 24 часа. Для инфузии рекомендуется использовать раствор Рингера-лактата в стартовой дозе 5-10 мл/кг/ч в первые 4 часа. Объем инфузии может достигать 4-6 л за первые сутки.

Главными целями инфузионной терапии являются восполнение дефицита жидкости, потерянной с рвотными массами и депонированной в петлях кишечника, поддержание среднего АД на уровне 70-80 мм рт. ст., ЧСС < 120 в минуту, темпа диуреза 0,5-1,0 мл/кг/ч, не допуская при этом снижения уровня Ht < 35%. В то же время в рекомендациях оговаривается, что для пациентов с сердечной, почечной недостаточностью или ОРДС необходимо придерживаться менее активной инфузионной

терапии [27]. Во время проведения инфузии помимо параметров гемодинамики необходимо контролировать SpO_2 и внутрибрюшное давление.

Этиологическое лечение острого панкреатита. Устранение этиологического фактора является еще одним важным подходом в терапии ОП. В случае ЖКБ, как причинного фактора ОП, необходимо выполнение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ). Удаление камней в желчных протоках зависит от степени обструкции общего желчного протока и наличия холангита. При билиарном панкреатите и холангите ретроградная холангиография и удаление камней должны быть выполнены как можно раньше (в течение первых 24 часов) [28]. В последствии выполнение холецистэктомии рекомендуется перед выпиской из больницы при легкой форме ОП и спустя 6 недель после тяжелого панкреатита [20].

Анальгетическая терапия. В протоколах по лечению ОП подчеркивается важность анальгетической терапии. Рекомендуется парентеральное введение наркотических анальгетиков. Однако в настоящее время отсутствуют серьезные рандомизированные исследования, сравнивающие эффективность разных видов анальгетиков при ОП [29]. Удивительно, но на сегодняшний день, отсутствуют исследования по использованию эпидуральной анальгезии в отделениях интенсивной терапии у пациентов с тяжелой формой ОП.

В то же время в экспериментальных работах последних лет убедительно показано позитивное влияние эпидуральной анальгезии на микроциркуляцию поджелудочной железы, печеночный кровоток и на выживаемость при экспериментальной модели ОП [30-31].

Использование антибиотиков при остром панкреатите: [32]

- использование антибиотиков для профилактики инфекционных осложнений при ОП не рекомендуется;
- применение антибиотиков у пациентов со стерильным некрозом для предотвращения развития инфицированного некроза не рекомендуется;
- антибиотики следует использовать при явлениях внепанкреатической инфекции (холангит, катетер-инфекции, бактериемия, инфекции мочевыводящих путей, пневмонии);
- антибиотики следует использовать при явлениях инфицированного панкреонекроза, который развивается на 7-10 день госпитализации, с обязательной оценкой картины периферической крови и данных компьютерной томографии;

- для стартовой терапии предпочтение должно быть отдано антибиотикам, хорошо проникающим в ткань поджелудочной железы (карбапенемы, фторхинолоны и метронидазол);
- рутинное назначение с профилактической целью противогрибковых препаратов на фоне антибиотикотерапии не рекомендуется.

Питание при остром панкреатите. На протяжении многих лет девиз «ничего через рот» являлся важной частью терапии ОП. В последние годы это положение полностью пересмотрено. Недавно проведенный мета-анализ показал статистически значимую связь раннего энтерального питания и сокращения системных инфекций, инфекций поджелудочной железы, продолжительности пребывания в стационаре и смертности [33]. При легкой форме ОП питание может быть начато немедленно, как только будут купированы тошнота, рвота и болевой синдром. Причем твердая пища с низким содержанием жира так же безопасна, как и жидкая. Раннее энтеральное питание позволяет предотвратить нарушение функции кишечного барьера с транслокацией бактериальной флоры. Парентерального питания следует избегать, если энтеральное введение пищи хорошо переносится и обеспечивает достаточное количество калорий [20]. Питание через назоюнальный и назогастральный зонд не имеет принципиальной разницы, но поскольку в последнем случае нутритивную поддержку проще осуществлять, то для кормления назогастральный зонд рекомендуется использовать.

Роль хирургии в лечении острого панкреатита. В настоящее время междисциплинарный консенсус при панкреонекрозе рекомендует использовать минимально инвазивные (эндоскопические) методы для дренирования и санации. Бессимптомные псевдокисты поджелудочной железы независимо от размера и местоположения и/или некроз экстрапанкреатической клетчатки не требуют обязательного хирургического вмешательства [32].

Заключение

Острый панкреатит является частым и потенциально опасным для жизни заболеванием. Благодаря многочисленным клиническим исследованиям последних лет были разработаны новые оценочные прогностические шкалы и классификация болезни. В настоящее время терапия в основном носит симптоматический характер с акцентом на активную инфузионную терапию, обезболивание и раннее энтеральное питание. Возможно, что начавшееся в 2014 году во Франции мультицентровое исследование EPIPAN (Epidural Analgesia for Pancreatitis) в ближайшем будущем покажет эффективность использования длительной эпидуральной анальгезии в раннем периоде ОП.

Литература/References

1. Fagenholz P.J. , Castillo C.F., Harris N.S. et al. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 49 – 7-4.
2. Yadav D., Lowenfels A.B. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systemic review. *Pancreas* 2006; 33 : 323–30.
3. Fagenholz P.J., Fernandez-del Castillo C., Harris N.S. et al. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. *Pancreas* 2007; 35 : 302–7.
4. Peery A.E., Dellon E.S., Lund J. et al. Burden of gastrointestinal diseases in the United States: 2012 Update. *Gastroenterology* 2012; 143 : 1179 – 87.
5. Banks P.A., Freeman M.L. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 2379-2400.
6. Pavlidis P., Crichton S., Lemmich Smith J. et al. Improved outcome of severe acute pancreatitis in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract.* 2013; 89 : 710-7.
7. Sitkin S., Silaev V., Bozova E. Nyt results of thoracoscopic sympathectomy in the treatment of pain associated with chronic pancreatitis. *EJA.* 2012; Vol. 29, Suppl. 50. – P. 210.
8. Dufour M.C., Adamson M.D. The epidemiology of alcoholinduced pancreatitis. *Pancreas* 2003; 27: 286–90.
9. Gullo L., Migliori M., Olah A. et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* 2002; P. 24.
10. Ramstedt M. Alcohol and pancreatitis mortality at the population level: experiences from 14 western countries. *Addiction* 2004; 99 : 1255–61.
11. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery.* Second Edition. Edited by H. G. Beger, A. L. Warshaw, M. W. Behler et al. 2008
12. Papachristou G.I., Sass D.A., Avula H. et al. Is the monocyte chemotactic protein-1 – 2518 G allele a risk factor for severe acute pancreatitis? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 : 475–81.
13. Whitcomb D.C. Value of genetic testing in management of pancreatitis. *Gut* 2004; 53 : 1710–17.
14. Zhang D., Li J., Jiang Z.W. et al. Association of two polymorphisms of tumor necrosis factor gene with acute severe pancreatitis. *J Surg Res* 2003; 112 : 138–43.
15. Dianliang Z., Jieshou L., Zhiwei .J, Baojun Y. Association of plasma levels of tumor necrosis factor (TNF)-alpha and its soluble receptors, two polymorphisms of the TNF gene, with acute severe pancreatitis and early septic shock due to it. *Pancreas* 2003; 26 : 339–43.

16. Hoque R., Malik A.F., Gorelick F., Mehal W.Z. Sterile inflammatory response in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2012; 41: 353-357.
17. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C. et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62: 102–11.
18. Veit P., Jörg M., Steiner and Hana Algül. Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014 August 15; 5(3): 158-168.
19. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg*. 1998; 175(1) : 76-83.
20. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013; 13: 1-15.
21. Ranson J.H., Rifkind K.M., Roses D.F. et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1974; 139 : 69-81.
22. Wu B.U., Johannes R.S., Sun X. et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008; 57 : 1698-1703.
23. Balthazar E.J., Ranson J.H., Naidich D.P. et al. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology*. 1985; 156 : 767-772.
24. Balthazar E.J., Robinson D.L., Megibow A.J., Ranson J.H. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990; 174 : 331-336.
25. Kambhampati S., Park W., Habtezion A. Pharmacologic therapy for acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20(45) : 16868-16880.
26. Warndorf M.G., Kurtzman J.T., Bartel M.J. et al. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9 : 705-709.
27. Mao E.Q., Fei J., Peng Y.B. et al. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl)* 2010 ; 123 : 1639 – 44.
28. Tse F., Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 5 : CD009779.
29. Wenbo M., Jinqiu Y., Chuanlei Z. et al. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology* 13 (2013) 201-206.
30. Freise H., Lauer S., Anthonsen S., et al. Thoracic Epidural Analgesia Augments Ileal Mucosal Capillary Perfusion and Improves Survival in Severe Acute Pancreatitis in Rats. *Anesthesiology*. 2006; 105: 354-9.

31. Lauer S., Freise H., Fischer L.G. et al. The Role of Thoracic Epidural Analgesia in Receptor-Dependent and Receptor-Independent Pulmonary Vasoconstriction in Experimental Pancreatitis. ANESTHESIA & ANALGESIA 2007. Vol. 105, №. 2, p 453-459.
32. Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Santhi Swaroop Vege, J American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis Am J Gastroenterol. 2013; 30.
33. Li J.Y., Yu T., Chen G.C et al. Enteral nutrition within 48 hours of admission improves clinical outcomes of acute pancreatitis by reducing complications: a meta-analysis. PLoS One. 2013; 8 : 64-926.

Ситкин Сергей Иванович (контактное лицо) – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России. Телефон: 8-903-631-28-43; e-mail: sergei_sitkin@mail.ru