

ОБГРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, УСКЛАДНЕНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

SUBSTANTIATION OF COMPLEX INTENSIVE TREATMENT OF HEPATIC FAILURE, COMPLICATED BY ENCEPHALOPATHY

Михайло М. Івачевський¹, Віталіна В. Івачевська²

¹ КАФЕДРА ОНКОЛОГІЇ, МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ, УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, УЖГОРОД, УКРАЇНА

² КАФЕДРА ТЕРАПІЇ ТА СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ, ФАКУЛЬТЕТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ТА ДОУНІВЕРСИТЕТСЬКОЇ ПІДГОТОВКИ, УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, УЖГОРОД, УКРАЇНА

Mikhailo M. Ivachevsky¹, Vitalina V. Ivachevska²

¹ DEPARTMENT OF ONCOLOGY, FACULTY OF MEDICINE, UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

² DEPARTMENT OF THERAPY AND FAMILY MEDICINE, FACULTY OF POSTGRADUATE EDUCATION AND PRE-UNIVERSITY TRAINING, UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Робота присвячена оптимізації комплексної інтенсивної терапії печінкової недостатності, ускладненої енцефалопатією.

Мета: Підвищення ефективності лікування у пацієнтів з печінковою недостатністю, ускладненою енцефалопатією.

Матеріали та методи: В роботі вивчено та проаналізовано результати комплексного обстеження та лікування 73 пацієнтів із печінковою недостатністю. До дослідження включали пацієнтів, яких госпіталізували з явищами печінкової енцефалопатії, яка розвивалася на фоні печінкової недостатності, цирозу печінки зокрема.

Результати: Хворі з печінковою недостатністю складають одну з найважчих груп щодо лікування й профілактики розвитку декомпенсації захворювання. Проведення пацієнтам екстракорпоральних методів детоксикації сприяє покращенню клінічної симптоматики, зменшенню загальної інтоксикації організму. До того ж зменшується вираженість проявів ПЕ і виникає можливість продовжити та покращити якість життя пацієнтів для вирішення подальшої тактики лікування, підготовки до хірургічних втручань, а також до трансплантації печінки. З усіх трьох використаних методик детоксикації найбільш ефективною в лікуванні хворих на ЦП в стадії суб- та декомпенсації є методика плазмасорбції з альбуміном.

Висновки: Серед використаних методик екстракорпоральної детоксикації встановлено, що мембранний плазмаферез не зменшує прояви печінкової енцефалопатії на відміну від гемосорбції та плазмасорбції з альбуміном, підвищує рівень гама-глобуліну, як і при гемосорбції, не впливає на печінкові трансамінази, які зменшуються при проведенні гемосорбції та плазмасорбції з альбуміном. Підвищується рівень IgG та циркулюючих імунних комплексів, що характерно для усіх використаних методик, і зменшується лейкоцитарний індекс інтоксикації. При цьому жодна з використаних методик екстракорпоральної детоксикації не привели до зміни маси функціонуючих гепатоцитів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: екстракорпоральні методи лікування, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, гемосорбція, мембранний плазмаферез, плазмасорбція з альбуміном.

ABSTRACT

Introduction: Thesis is devoted to the optimization of complex intensive therapy of hepatic insufficiency, complicated by encephalopathy.

The aim: Optimization of treatment efficacy in patients with hepatic insufficiency complicated by encephalopathy.

Materials and methods: The results of complex examination and treatment of 73 patients with hepatic insufficiency have been studied and analyzed in this work. The study included patients who had been hospitalized with liver encephalopathy, which developed on the background of hepatic failure, cirrhosis of the liver in particular.

Results: Patients with hepatic insufficiency are one of the most difficult groups in the treatment and prevention of the progress of the disease. Extracorporeal methods of detoxification improve clinical symptoms, reducing the overall intoxication of the body. In addition, the severity of the manifestations of hepatic encephalopathy decreases and there is an opportunity to continue and improve the quality of life of patients. Plasma sorption with albumin is most effective treatment of patients with sub- and decompensated cirrhosis.

Conclusions: It has been established that membrane plasmapheresis does not reduce liver encephalopathy, in contrast to hemosorption and plasma sorption with albumin, increases the gamma-globulin level, does not affect hepatic transaminases. All used techniques increase the level of IgG and circulating immune complexes and reduce the leukocyte index of intoxication. At the same time, none of the used methods of extracorporeal detoxification did not lead to changes in the mass of functioning hepatocytes.

KEY WORDS: extracorporeal methods of treatment, hepatic failure, hepatic encephalopathy, hemosorption, membrane plasmapheresis, plasma-sorption with albumin.

ВСТУП

З кожним десятиріччям частота циротичних уражень печінки істотно зростає. В СНД цироз печінки зустрічається у 1-4% населення. Цироз більшою мірою зачіпає чоловіків і жінок у розквіті працездатного віку (35 – 64 роки), зокрема представників етнічних меншин, таких як американські індіанці і латиноамериканці. До чинників ризику цього захворювання відносяться низький соціально-економічний статус, вживання алкоголю, гепатит, наркоманія, екологічні й промислові токсини і генетична схильність [1].

Гостра печінкова дисфункція – це клініко-лабораторний синдром, що розвивається як ускладнення багатьох захворювань та патологічних процесів, в основі якого лежать некробіотичні зміни гепатоцитів та генералізоване ураження усіх основних функцій печінки [2]. В розвитку гострої печінкової недостатності одне із провідних місць посідає гіпоксія печінкових клітин, яка в першу чергу залежить від місцевих порушень кровообігу і зниження кисневої ємності притікаючої до крові печінки [3].

Портосистемна або печінкова енцефалопатія – це симптомокомплекс порушень ЦНС, що виникає при печінковій недостатності [4, 5].

Виникає портосистемна або печінкова енцефалопатія внаслідок гострого метаболічного стресу (наприклад, при кровотечі з варикозних вен, інфекціях, порушеннях електролітного обміну) в пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки і портосистемними шунтами. Клінічно проявляється зворотними розладами свідомості і когнітивних функцій, сонливістю, монотонною мовою, тремором, дискоординацією рухів [6].

Виникнення печінкової енцефалопатії при печінковій недостатності пов'язане з порушеннями кислотно-основної рівноваги і електролітного складу крові (дихальний і метаболічний алкалоз, гіпокаліємія, метаболічний ацидоз, гіпонатріємія, гіпохлоремія, азотемія). Крім того, у пацієнтів із печінковою недостатністю є порушення гомеостазу і гемодинаміки: гіпо- і гіпертермія, гіпоксія, бактеріємія, гіповолемія, дегідратація, портальна гіпертензія і колатеральний кровотік, змінений онкотичний і гідростатичний тиск. А механізм ураження тканини головного мозку пов'язаний з порушенням функції астроцитів, якими представлено приблизно 30% клітинного складу головного мозку [7, 8].

Важливе значення має порушення функції астроцитів, які відіграють ключову роль у регуляції проникності гематоенцефалічного бар'єру, в підтримці електролітного балансу, в забезпеченні транспорту нейротрансмітерів до нейронів головного мозку, в руйнуванні токсичних речовин (зокрема аміаку).

При хронічному ураженні печінки аміак, поступаючи в головний мозок, призводить до порушення функціонування астроцитів, викликаючи в них морфологічні зміни. В результаті цього при печінковій недостатності виникає набряк головного мозку, підвищується внутрішньочерепний тиск [9].

Досліджень у напрямку використання екстракорпоральних методів детоксикації при захворюваннях печінки проведено вкрай мало, хоча важливість цього питання очевидна.

Велика поширеність ЦП, прогредієнтний перебіг захворювання, недостатня ефективність сучасних методів лікування, розвиток важких інвалідизуючих ускладнень визначають високу медичну і соціально-економічну значущість вивчення ЦП та методів його лікування. Досягнуто помітних успіхів у діагностиці та лікуванні ЦП, однак ще багато питань залишаються без відповіді.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Підвищення ефективності лікування у пацієнтів з печінковою недостатністю, ускладненою енцефалопатією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В роботі вивчено та проаналізовано результати комплексного обстеження та лікування 73 пацієнтів із печінковою недостатністю. До дослідження включали пацієнтів, яких госпіталізували з явищами печінкової енцефалопатії, яка розвивалася на фоні печінкової недостатності, цирозу печінки зокрема.

Усім пацієнтам проводився один сеанс екстракорпоральної детоксикації тим чи іншим методом, після проведених процедур хворі були поділені на три групи, залежно від того, яким методом проводилась детоксикація. До I-ї групи увійшло 19 пацієнтів, яким проводився мембранний плазмаферез, до II-ї групи – 26 пацієнтів, яким проводилась гемосорбція, до III-ї групи – 28 пацієнтів, яким проводили плазмасорбцію з альбуміном. Отримані клініко-лабораторні результати порівнювались через 24 та 48 год. після проведення екстракорпоральної детоксикації.

Кожна з трьох груп включала хворих тільки на цироз печінки в стадії суб- та декомпенсації.

Статистичну обробку результатів дослідження було виконано за допомогою електронних таблиць Excel for Windows-2003, яка входить у пакет програм Microsoft Office 2003, та програми «STATISTICA 8.0». Статистичний аналіз матеріалів, зведення результатів та узагальнення висновків виконані методом варіаційної статистики з урахуванням середніх величин (мода, медіана, середнє арифметичне) і середньої похибки ($M \pm m$), з оцінюванням достовірності значень за t-критерієм Стьюдента, а також із визначенням коефіцієнта кореляції за допомогою парного методу Пірсона для виявлення зв'язків між отриманими показниками. За мінімальний поріг вірогідності приймали значення $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В першій групі досліджено 11 пацієнтів, які були віднесені до класу «В» (субкомпенсований), та 8 пацієнтів

Таблиця І. Результати статичної радіоізотопної скінтіграфії та ¹³C-метацитинового тесту після проведення процедур ЕКД

Методика	Клас за Child-Pugh	Клас «В» до ЕКД	Клас «С» до ЕКД	Клас «В» після ЕКД	Клас «С» після ЕКД
Радіоізотопна скінтіграфія:					
ЗФАП %		48±3.1%	19±2.4%	46±2.9	20±3.1
Форма печінки		Гіпертрофія	Атрофія	Гіпертрофія	Атрофія
Форма селезінки		Спленомегалія	Спленомегалія	Спленомегалія	Спленомегалія
¹³ C-метацитиновий тест		9.2±1.2	1.85±0.7	9.4±0.8	1.7±0.6
МФГ %		(20-50)	(>20)	(20-50)	(>20)

– до класу «С» (декомпенсований). У другій групі з 26 пацієнтів до класу «В» увійшло 15 хворих та до класу «С» – 11 хворих. Із 28 пацієнтів третьої групи 18 відносились до класу «В» та 10 – до класу «С».

Із вищевказаних даних випливає, що більшість досліджуваних нами хворих за важкістю були віднесені до класу «В» по Child-Pugh, а саме – близько 60%. До класу «С» увійшло 29 пацієнтів, що відповідає 40% досліджуваних хворих.

У пацієнтів, яким проводились сеанси мембранного плазмаферезу та плазмосорбції з альбуміном, рівень гемоглобіну та тромбоцитів майже не змінювався через 24 та 48 год. після процедури, а у пацієнтів, яким проводилась гемосорбція, спостерігалася чітка тенденція до зниження гемоглобіну на 13% та тромбоцитів на 10% ($p < 0,05$).

Після проведення процедур екстракорпоральної гемокорекції відбувається зниження показників фракцій білірубину. Після закінчення процедури мембранного плазмаферезу відбувається різке зниження білірубину з поступовим поверненням вихідних показників через 48 год. Значного зменшення зазнав непрямий білірубін у пацієнтів після проведення гемосорбції, проте ефект був тимчасовий. Показники білірубину в пацієнтів, яким проводилась плазмосорбція з альбуміном, зменшувались через 24 год. ($p < 0,05$) після закінчення процедури та не збільшувались через 48 год.

Рівень печінкових трансамінз зазнав поступового зниження через 48 год. у хворих, яким проводилась плазмосорбція з альбуміном та гемосорбція (більше АлТ), у пацієнтів, яким проводився сеанс мембранного плазмаферезу, коливань показників АлТ та АсТ майже не було. Значного зниження зазнав рівень альбуміну через 48 год. у пацієнтів, яким проводилась гемосорбція – 25% ($p < 0,05$). У пацієнтів, яким проводився мембранний плазмаферез, зниження альбуміну спостерігається максимально через 24 год. після закінчення процедури. А в пацієнтів із класом «В» та «С», яким проводилась плазмосорбція з альбуміном, рівень альбуміну зріс через 48 год. на 15% та 25% відповідно ($p < 0,05$). У хворих, яким проводився мембранний плазмаферез, відзначено зростання рівня гама-глобуліну. Коливання показників азотемії у хворих усіх груп було незначним. У пацієнтів усіх трьох груп, яким проводився мембранний плазмаферез, гемосорбція та плазмосорбція

з альбуміном, відзначено зростання показника IgG та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Показник протромбінового індексу зазнав зниження у пацієнтів, яким проводився мембранний плазмаферез та гемосорбція. Після закінчення процедури плазмосорбції з альбуміном протромбіновий індекс майже не змінювався. Зниження показників індексу інтоксикації простежується після проведення всіх методів екстракорпоральної детоксикації, але більшою мірою в тих пацієнтів, яким проводилась плазмосорбція з альбуміном ($p < 0,05$).

Сеанси мембранного плазмаферезу негативно впливали на перебіг печінкової енцефалопатії. З різким зниженням білірубину спостерігається паралельне поглиблення рівня печінкової енцефалопатії в даних пацієнтів. Процедура гемосорбції майже не впливає на рівень печінкової енцефалопатії. Зменшення печінкової енцефалопатії відзначено в пацієнтів у стадії декомпенсації через 24 год. та поступовим її поглибленням до вихідних значень через 48 год. У пацієнтів, яким проводилась плазмосорбція з альбуміном, рівень печінкової енцефалопатії зменшувався в пацієнтів у стадії суб- та декомпенсації через 24 та 48 год. після проведення процедури ($p < 0,05$), відзначено тривалий ефект порівняно з ефектом після проведення сеансу гемосорбції.

Пацієнти всіх груп перебували під спостереженням від 7 до 10 діб після проведення процедури екстракорпоральної детоксикації. При цьому проводилась елімінація токсинів середніх та великих розмірів.

Загальна летальність серед досліджуваних пацієнтів склала в цей проміжок часу 13,6% (10 пацієнтів). Зокрема, летальність у пацієнтів із І-ї групи, яким проводився мембранний плазмаферез, становила 26,3% (5 пацієнтів). Смертність у пацієнтів із класом В була 10,5% (2 пацієнти), а із класом С – 15,7% (3 пацієнти). Серед осіб другої групи, яким проводилась гемосорбція, летальність становила 11,5% (3 пацієнти). У хворих із класом В смертність склала 7,6% (2 хворі), а у пацієнтів із класом С – 3,8% (1 хворий). У хворих, яким проводилась плазмосорбція з альбуміном, летальність склала 7,1% (2 пацієнти). Серед них у хворих із класом «В» та класом «С» смертність була однакова – 3,5%, померло по одному хворому. Якщо порівнювати смертність за класом важкості пацієнтів усіх груп, то простежується переважання останньої у хворих із класом «С» – 20,6% (6 пацієнтів), а серед хворих із

Таблиця II. Вплив екстракорпоральних методів детоксикації на окремі показники гомеостазу та токсемії у хворих на ЦП

Показники гомеостазу	Метод ЕКД	Мембранний плазмаферез	Гемосорбція	Плазмасорбція з альбуміном
Печінкова енцефалопатія		↑	↓	↓↓
Білірубін		↓↓	↓↓	↓↓
Непрямий		↓↓	—	↓
Прямий		↓↓		
Альбумін		↑	↑	↑
Гама-глобулін		↑	↑	—
АлТ		—	↓↓	↓↓
АсТ		—	↓	↓
IgG		↑	↑↑	↑↑
ЦІК		↑	↑↑	↑↑
Сечовина		—	—	↓
Креатинін		—	↓	↓
Гемоглобін		—	↓	—
Тромбоцити		—	—	—
Лейкоцитарний індекс інтоксикації		↓	—	↓
Токсини				
Більше 200 нм		↓↓	—	↓↓
10-200 нм		—	↓	↓
До 10 нм		—	—	—

класом «В» смертність склала лише 9% (4 пацієнти). Серед основних причин смертності в даних пацієнтів були шлунково-кишкові кровотечі – 5 пацієнтів, серцева недостатність – 2 пацієнти, токсичний гепатит – 2 пацієнти, гепато-ренальний синдром – 1 пацієнт.

Результати статичної радіоізотопної скінтіграфії та ¹³С-метацитинового тесту після проведення процедур екстракорпоральної детоксикації наведені в таблиці I.

В пацієнтів у стадії субкомпенсації та декомпенсації після проведення процедур екстракорпоральної детоксикації не відбувається підвищення маси функціонуючих гепатоцитів. Про що свідчать результати статичної радіоізотопної скінтіграфії: до ЕКД ЗФАП складала 48%, а після проведення процедур ЕКД 46% для пацієнтів із класом «В», в пацієнтів із класом «С» ЗФАП до проведення ЕКД була 19%, а після 20%.

Результати ¹³С-метацитинового тесту вказали, що МФГ до процедури у пацієнтів із класом «В» становила 20-50%, після проведення процедур ЕКД залишилась в цих же межах. Таж картина була і в пацієнтів із класом «С».

Тому ми з впевненістю робимо висновок, використанні нами методи екстракорпоральної детоксикації не впливають на масу функціонуючих гепатоцитів. І їх використання з метою патогенетичного лікування застосовувати недоцільно.

Вплив окремих методів екстракорпоральної детоксикації на окремі показники гомеостазу при цирозі печінки в стадії суб- та декомпенсації представлено в схемі-таблиці (табл. II).

З даної таблиці видно, що використання мембранного плазмаферезу в пацієнтів із печінковою недостатністю призводить до поглиблення печінкової енцефалопатії. Процедура гемосорбції певною мірою позитивно впливає на зменшення проявів ПЕ, але довготриваліший ефект зниження печінкової енцефалопатії має плазмасорбція з альбуміном.

Щодо білірубину, то після проведення сеансів мембранного плазмаферезу знижується як непрямий, так і пряма фракція білірубину. Процедура гемосорбції переважно знижує непрямий білірубін, через властивості гемосорбента. А плазмасорбція з альбуміном знижує теж всі фракції білірубину, переважно непрямую фракцію, але на відміну від сеансів мембранного плазмаферезу зниження показників білірубину відбувається поступово, без значних змін осмолярності ОЦП.

Відзначено також, що сеанси гемосорбції та мембранного плазмаферезу знижують рівень альбуміну крові, а при проведенні плазмасорбції з альбуміном рівень альбуміну не знижується. Це можна пояснити особливістю проведення плазмасорбції з насиченням сорбента людським альбуміном. Спостерігається підвищення гама-глобуліну в пацієнтів, яким проводились сеанси мембранного плазмаферезу та гемосорбції.

Зниження печінкових трансаміназ більшою мірою АлТ відзначено у хворих, яким проводились сеанси гемосорбції та плазмасорбції з альбуміном. Проведення мембранного плазмаферезу не впливає на підвищений рівень печінкових трансаміназ у хворих із цирозом печінки.

Також виявлено, що процедури екстракорпоральної гемокорекції підвищують рівень IgG та циркулюючих імунних комплексів.

На рівень азотемії дані методи майже не впливають, тож використовувати їх у пацієнтів із проявами ниркової недостатності, на нашу думку, недоцільно.

Позитивною рисою мембранного плазмаферезу та плазмосорбції з альбуміном є те, що вони не впливають на рівень тромбоцитів та гемоглобіну, на противагу гемосорбції яка знижує рівень гемоглобіну.

Так само, у пацієнтів, яким проводилась плазмосорбція з альбуміном та мембранний плазмаферез суттєво зменшувалась кількість токсинів середніх, великих розмірів та лейкоцитарний індекс інтоксикації.

Проведені дослідження дозволяють зробити висновок про те, що хворі з печінковою недостатністю складають одну з найважчих груп щодо лікування й профілактики розвитку декомпенсації захворювання. Проведення пацієнтам екстракорпоральних методів детоксикації сприяє покращенню клінічної симптоматики, зменшенню загальної інтоксикації організму. До того ж зменшується вираженість проявів ПЕ і виникає можливість продовжити та покращити якість життя пацієнтів для вирішення подальшої тактики лікування, підготовки до хірургічних втручань, а також до трансплантації печінки. З усіх трьох використаних методик детоксикації найбільш ефективною в лікуванні хворих на ЦП в стадії суб- та декомпенсації є методика плазмосорбції з альбуміном.

ВИСНОВКИ

Серед використаних методик екстракорпоральної детоксикації встановлено, що мембранний плазмаферез не зменшує прояви печінкової енцефалопатії на відміну від гемосорбції та плазмосорбції з альбуміном, підвищує рівень гама-глобуліну, як і при гемосорбції, не впливає на печінкові трансамінази, які зменшуються при проведенні гемосорбції та плазмосорбції з альбуміном. Підвищується рівень IgG та циркулюючих імунних комплексів, що характерно для усіх

використаних методик, і зменшується лейкоцитарний індекс інтоксикації. При цьому жодна з використаних методик екстракорпоральної детоксикації не привели до зміни маси функціонуючих гепатоцитів.

ЛІТЕРАТУРА

1. S. A. Beliakyn, A. N. Bobrov, S. V. Plusnyn. The level of alcohol consumption by the population and mortality due to cirrhosis of the liver. How are they connected?. Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology. 2009;5:3 – 9.
2. Pidhirnyi Y.M. Plasmapheresis in complex intensive care of acute liver dysfunction: myths and reality. Pain, anesthesia and intensive care. 2007;4:1523.
3. Bondar M.V. Modern aspects of intensive therapy of hepatic encephalopathy from the point of view of evidence-based medicine. Medicine of urgent states. 2012;6:14-19
4. Y.V. Dumanskyi, N.V. Kabanova, N.A. Syneupov et al. Symposium «Acute Liver Failure». Medicine of urgent states. 2012;6:85-93
5. J. Wiegand, M. Kühne, P. Pradat, J. Mössner. Different patterns of decompensation in patients with alcoholic vs. non-alcoholic liver cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2012; 35(12):1443–1450.
6. V.I. Rusyn, B.M. Patskan, K.Ie. Rumiantsev. Intra-abdominal pressure: from defining standards to effective treatment. Hospital Surgery. 2006;2:27 – 31.
7. Ylchenko L. Y. Hepatic encephalopathy. Sat Works: Selected Heads of Clinical Gastroenterology. M.: Anacharsis, 2005. 209-218 s
8. K. Rifai, A. Das, J. Rosenau. Changes in plasma amino acids during extracorporeal liver support by fractionated plasma separation and adsorption. Artif Organs. 2010;34(2):166–170.
9. Kotenko O.H. Portosystemic encephalopathy and splenic hemodynamics in cirrhosis of the liver. Clin. surgery. 1999;2:16–19.

Дана робота є фрагментом науково-дослідних держбюджетних тем: № 784 “Екзо-і ендоекологічні чинники уражень печінки та підшлункової залози в Закарпатському регіоні України, шляхи оптимізації їх лікування” (номер державної реєстрації – 0111U001662) та № 829 “Механізми оптимізації діагностики та лікування захворювань гепатопанкреатобіліарної зони залежно від впливу екзо- та ендоекологічних факторів довкілля” (номер державної реєстрації – 0113U002361).

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Михайло М. Івачевський

Кафедра онкології, медичний факультет,
Ужгородський Національний Університет
вул. Грушева 34, Ужгород, 88000, Україна
e-mail: ivmi@email.ua

Надіслано: 20.02.2018

Затверджено: 10.04.2018