



Ингибиторы протонной помпы: от теории к практике. Взгляд клинического фармаколога

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) занимают лидирующее положение среди препаратов для лечения заболеваний, ассоциированных с высокой желудочной кислотопродукцией. Рассмотрению ряда аспектов, касающихся особенностей представителей ИПП, был посвящен симпозиум, организованный в рамках IX Национального конгресса терапевтов (Москва, 12 ноября 2014 г.). На симпозиуме также обсуждались клинико-фармакологические преимущества препарата омепразола в решении проблемы контроля желудочной кислотопродукции.



Профессор
Е.Н. Карева

Как отметила профессор кафедры молекулярной фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова и кафедры фармакологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Елена Николаевна КАРЕВА, гиперпродукция соляной кислоты лежит в основе патогенеза многих заболеваний желудочно-кишеч-

Вокруг протонной помпы за 15 минут

ного тракта (ЖКТ). Желудочные кровотечения обусловлены высокой кислотностью в желудке. Поэтому любые мероприятия по снижению кислотности в ЖКТ будут направлены, в частности, на профилактику кровотечений из его верхних отделов.

Активация протонной помпы – последний этап в цепи биохимических событий внутри париетальной клетки, продуцирующей соляную кислоту, основными активаторами которой являются гастрин, ацетилхолин и гистамин. «Если заблокировать с помощью антигистаминных препаратов H_2 -гистаминовые рецепторы, можно затормозить лишь 1/3 сигнальных путей, поскольку на фоне блокаторов гистаминовых рецепторов будет продолжаться работать ацетилхолин и гастрин. То же будет происходить и при блокаде ацетилхолиновых рецепторов. Только заблокировав протонную помпу, можно реально

контролировать ситуацию с кислотностью в желудке», – пояснила докладчик.

Таким образом, воздействие на кислотообразование путем торможения функции протонного насоса считается наиболее эффективным. Подобным механизмом обладают ингибиторы протонной помпы (ИПП). По словам профессора Е.Н. Каревой, с фармакологической точки зрения это идеальные лекарственные средства. Дело в том, что ИПП являются пролекарствами и циркулируют в плазме крови в неактивном виде. Активируются молекулы лекарства исключительно в суперкислой среде – при рН 1–2, а значит, практически только в протоках париетальных клеток желудка, там, где и находится мишень их действия. К тому же они действуют быстро и необратимо (ковалентное связывание), выводя из строя активированные протоновые насосы.



IX Национальный конгресс терапевтов

Таблица 1. Официально зарегистрированные случаи лекарственного взаимодействия

Лекарственное средство	Количество проданных в мире упаковок, абс.	Официально зарегистрированные случаи лекарственного взаимодействия (по данным FDA, США)			
		антагонисты витамина К		бензодиазепины, абс.	фенитоин, абс.
		абс.	частота на 1 млн проданных упаковок		
Омепразол	950 100 000	81	0,09	5 (0,005)	3 (0,003)
Лансопразол	195 400 000	21	0,11	8 (0,04)	2 (0,01)
Пантопразол	79 600 000	9	0,11	1 (0,01)	1 (0,01)

Чтобы восстановить продукцию соляной кислоты, необходимо время для синтеза новых белковых молекул, входящих в состав протонной помпы. Этим объясняется длительный эффект однократного приема такого недолго живущего препарата, как ИПП.

На сегодняшний день ИПП остаются единственным классом антисекреторных лекарственных средств, способных удерживать pH ≥ 4 в желудке в течение 18 часов на протяжении суток при различных дозах. Разные представители ИПП обладают сопоставимым кислотоснижающим эффектом. Подтверждение тому – обзор 137 рандомизированных клинических исследований с участием 37 000 пациентов¹.

ИПП считаются наиболее безопасным классом лекарственных средств с хорошим профилем переносимости. Так, при длительном поддерживающем лечении пациентов с тяжелой формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) омепразолом 20–40 мг/сут (средний срок наблюдения – 6,5 года, максимальный – 12 лет) средняя частота нежелательных явлений в год лечения составила 0,52% при высокой эффективности сохранения ремиссии. Это позволило сделать вывод, что длительная поддерживающая терапия омепразолом безопасна.

Все ИПП проходят интенсивный метаболизм в печени и выводятся с мочой и желчью. Частота взаимодействия ИПП с лекарственными средствами зависит от количества изоформ цитохрома P450, с которыми происходит связывание ИПП². На сегодняшний день официально зарегистрированы лишь единичные клинически значимые случаи лекарственного взаимодействия на миллион выписанных рецептов ИПП. По данным FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), их частота на миллион проданных упаковок омепразола – 0,09 случая, лансопразола и пантопразола – 0,11 случая (табл. 1).

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены:

- ✓ оригинальные лекарственные средства, выпускаемые по оригинальной технологии, запатентованной компанией-разработчиком;
- ✓ me-too-препараты, выпускаемые компанией, имеющей патент на молекулу, близкую по структуре к оригинальному препарату;
- ✓ дженерики, являющиеся копией оригинального препарата, выпускаемой по истечении срока патентной защиты.

Дженерик дешевле оригинального препарата и должен обладать

доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом. В США дженерики разделены на группы А и В. Код А присваивается дженерикам, прошедшим исследования терапевтической эквивалентности. Сведения о статусе лекарственных препаратов содержатся в Orange Book (Оранжевая книга) FDA.

По словам профессора Е.Н. Каревой, среди дженериков омепразола, являющегося первым соединением в классе антисекреторных препаратов – производных бензимидазола, доказанной эквивалентностью характеризуется препарат Омез®. Он включен в Оранжевую книгу FDA как препарат с доказанной биоэквивалентностью категории А³. На российском фармацевтическом рынке препарат Омез® представлен в виде кишечнорастворимых капсул, содержащих 10, 20 и 40 мг, и лиофилизата для приготовления раствора для инфузий, а также в виде порошка для приготовления суспензии (Омез® Инста). Один шаше-пакет Омез® Инста содержит 20 мг омепразола, 1,68 мг натрия бикарбоната и другие вспомогательные вещества. Разнообразие лекарственных форм, удобство применения и терапевтическая эффективность позволяют рекомендовать препарат для широкого применения в клинической практике.

гастроэзофагеальная

¹ Maradey-Romero C., Fass R. New and future drug development for gastroesophageal reflux disease // J. Neurogastroenterol. Motil. 2014. Vol. 20. № 1. P. 6–16.

² Коновалов М.Р., Тябут Г.Д. Ингибиторы протонной помпы: свойства и применение // Медицинские новости. 2011. № 9. С. 58–62.

³ cardiadrug.ru/pages/terapevticheskaya-ekvivalentnost-1.html (по состоянию на 11.07.2014).



Профессор
С.Ю. Сереброва

По мнению д.м.н., профессора кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Светланы Юрьевны СЕРЕБРОВОЙ, высокая эффективность ИПП обусловлена их способностью концентрироваться в секреторных канальцах париетальной клетки, а также высокой селективностью в отношении конечного звена кислотопродукции – молекул протонной помпы, встроенных в мембрану секреторных канальцев. Высокая безопасность ИПП объясняется прежде всего тем, что они являются пролекарством, способны активизироваться в непосредственной близости от протонной помпы и имеют короткий период полувыведения (1,5–2 часа). Перечень современных ИПП включает омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзо-

Риски терапии ингибиторами протонной помпы: домыслы и факты

мепразол. Омепразол появился на фармацевтическом рынке в 1988 г. – на три года раньше лансопразола и пантопразола. Между тем омепразол отличается от последних наименьшей частотой лекарственных взаимодействий. Вообще, по словам докладчика, к данным о лекарственных взаимодействиях ИПП и препаратов-субстратов следует относиться аналитически, поскольку они могут быть противоречивы – содержать противоположные выводы, иметь ссылки на давние публикации. Наиболее достоверным и доступным источником информации о лекарственных взаимодействиях препаратов, в том числе ИПП, является фармацевтическая энциклопедия, размещенная на сайте www.drugs.com (США). Согласно материалам сайта, омепразол и пантопразол могут с одинаковой клинической значимостью взаимодействовать с противовирусными препаратами, метотрексатом, диуретиками и другими лекарственными средствами, а незначительное преимущество пантопразола имеет место лишь при совместном применении с клопидогрелом или циталопрамом. Вопрос взаимодействия ИПП с клопидогрелом остается спорным. ИПП часто назначают одновременно с клопидогрелом для профилак-

тики повреждений слизистых оболочек и гастроинтестинального кровотечения. К тому же блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов имеют доказанную низкую эффективность, хотя и существуют соответствующие рекомендации по их применению. В метаболизме клопидогрела и ИПП участвуют такие изоферменты цитохрома P450, как CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4. При этом омепразол сильнее подавляет изофермент CYP2C19, а пантопразол – CYP2C9, CYP3A4. Таким образом, все ИПП взаимодействуют с клопидогрелом на уровне разных изоферментов цитохрома P450 и на разных этапах биотрансформации этого антиагреганта.

Чем ниже значение константы ингибирования ИПП, тем выше его ингибиторная активность в отношении соответствующего изофермента⁴. Из всех ИПП пантопразол считается наиболее мощным ингибитором CYP2C9 и CYP3A4. В силу этого он обладает наибольшим потенциалом лекарственного взаимодействия с препаратами, которые метаболизируются CYP2C9, CYP3A4 или обоими изоферментами (табл. 2). Речь идет о статинах, антикоагулянтах, антагонистах рецепторов ангиотензина II, альфа- и бета-блокаторах, нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), антидепрессантах, гипогликемических и противосудорожных препаратах^{4,5}.

«Поскольку клопидогрел метаболизируется не только с помощью CYP2C19, но и с помощью CYP2C9, CYP 3A4, говорить о преимуществах пантопразола перед омепразолом исключительно на основании его более ингибирующего эффекта в отношении CYP2C19 некорректно», – пояснила профессор С.Ю. Сереброва.

Таблица 2. Препараты, которые метаболизируются CYP2C9, CYP3A4 или обоими изоферментами

Субстраты CYP2C9	Субстраты CYP3A4	Субстраты CYP2C9 и CYP3A4
Фенитоин, S-варфарин, толбутамид, лозартан, нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, диклофенак, пироксикам), ирбесартан, карведилол и т.д.	Амиодарон, амлодипин, аторвастатин, буспирон, верапамил, винкристин, гидрокортизон, дексаметазон, диазепам, дизопирамид, итраконазол, карбамазепин, кетоконазол, кларитромицин, ловастатин, лозартан, прогестерон, пропafenон, рифампицин, салметерол, симвастатин, фентанил, флуконазол, хинидин, циклоспорин, циметидин, эритромицин и т.д.	Глибенкламид, амитриптилин, имипрамин и др.

⁴ Сереброва С.Ю. Омепразол или пантопразол: острые моменты дискуссии // Лечащий врач. 2013. № 2. С. 104–108.

⁵ Сереброва С.Ю., Соколов А.В., Смирнов В.В., Красных Л.М. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики современных ингибиторов протонной помпы // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2013. № 4. С. 26–30.

Ассоциация между применением ИПП и сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов, которым назначался клопидогрел, отсутствует, а право принятия решения делегируется лечащему врачу с необходимостью оценки риска в конкретном случае. На это указано в руководстве Американской ассоциации сердца (American Heart Association – АНА) и Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology – ACC) по лечению больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. В руководстве Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology – ESC) также говорится о том, что нет прямых доказательств возникновения клинически значимых исходов при фармакокинетическом взаимодействии клопидогрела с некоторыми ИПП⁶.

В рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов

2011 г. сказано, что данные фармакодинамических и небольших клинических исследований возможного взаимодействия между клопидогрелом и ИПП противоречивы. Пациентам с повышенным риском желудочно-кишечного кровотечения при проведении двойной антиагрегантной терапии показано одновременное назначение ИПП, в частности омепразола⁷. В проекте национальных рекомендаций «Реабилитация и вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, с подъемом сегмента ST» Российского кардиологического общества, представленном на Российском национальном конгрессе в сентябре 2014 г., указано, что у больных, получающих двойную антиагрегантную терапию или комбинацию антиагрегантов и антикоагулянтов, имеется повышенный риск желудочно-кишечного кровотечения, особенно при язвенной болезни.

Это служит основанием для рассмотрения возможности длительного использования ИПП (класс рекомендаций I, уровень доказательности A)⁸. По словам докладчика, не все дженерики омепразола одинаково безопасны. Подтверждение тому – распоряжение Минздрава России о проведении контроля за изъятием из обращения с последующим уничтожением недоброкачественного омепразола 20 мг ряда отечественных производителей. «Безопасность препарата есть отсутствие недопустимого риска, связанного с развитием побочных эффектов. При лечении препаратом Омез® не отмечалось ни одной серьезной нежелательной реакции, поэтому он считается наиболее качественным дженериком омепразола. Мы вполне можем ему доверять и не ожидать повышенных рисков при его применении», – констатировала профессор С.Ю. Сереброва.

Индивидуализация антисекреторной терапии

Профессор кафедры терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н. Наталья Валерьевна ЗАХАРОВА посвятила свой доклад оптимальному выбору варианта терапии кислотозависимых заболеваний, в основе патогенеза которых лежит продукция соляной кислоты, в основе клинической картины – диспепсический синдром, а в основе лечения – антисекреторные препараты. По словам докладчика, к кислотозависимым заболеваниям относятся ГЭРБ, хронический гастрит, язвенная болезнь, симптоматические язвы, НПВП-гастропатия, панкреатит и функциональная диспепсия.

Точки приложения лекарственных средств при кислотозависимых заболеваниях различны: прокинетики регулируют и нормализуют моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта, воздействуя на нижний пищеводный сфинктер и координируя антродуоденальную моторику, антациды нейтрализуют соляную кислоту, альгинаты образуют антирефлюксный плот-рафт, антибиотики и препараты висмута используются для эрадикации *Helicobacter pylori*, ИПП и блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов – для блокировки выработки кислоты и уменьшения объема желудочного секрета. «Кислотозависимыми заболеваниями, особенно ухудшением ГЭРБ, часто страдают беременные. При упорной изжоге в ряде случаев эф-



Профессор
Н.В. Захарова

фект антацидов и альгинатов оказывается недостаточным, кратковременным. В связи с этим важно отметить, что сейчас в инструкцию по применению омепразола вносятся изменения. Омепразол будет разрешен к применению при беременности. Результаты ряда исследований, ретроспективно оценивающих риск для плода, показали

⁶ Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg P.G., James S.K. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. № 20. P. 2569–2619.

⁷ Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Топлыгина С.Н. и др. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Всероссийское научное общество кардиологов, 2011.

⁸ scardio.ru/rekomendacii/proekty_rekomendaciy/



отсутствие тератогенного эффекта у ИПП», – уточнила докладчик. Омепразол входит во многие стандарты специализированной медицинской помощи Минздрава России: наравне с рабепразолом и эзомепразолом рекомендован к применению при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, с пантопразолом, рабепразолом и эзомепразолом – при ГЭРБ. Омепразол – единственный ИПП, который входит в стандарты специализированной медицинской помощи Минздрава России при желудочковой тахикардии, инфаркте мозга, фибрилляции предсердий и т.д. Это обусловлено в том числе фармакоэкономическим подходом. По мнению профессора Н.В. Захаровой, прежде, чем принять решение о выборе оригинального, воспроизведенного или брендированного ИПП, необходимо сопоставить затраты с реальными возможностями пациента/учреждения здравоохранения. При выборе воспроизведенного препарата следует опираться на доказанную терапевтическую эквивалентность. Докладчик отметила, что препарат Омез® включен в США в Оранжевую книгу FDA с кодом А, что позволяет рассматривать возможность генерической замены с доказанной терапевтической эквивалентностью. Профессор Н.В. Захарова ознакоми-

ла участников симпозиума с результатами собственного перекрестного рандомизированного сравнительного проспективного исследования «ИНСТА-ПЕРСПЕКТИВА», посвященного оценке эффективности и безопасности ИПП немедленного высвобождения Омез® Инста и ИПП отсроченного высвобождения рабепразола, пантопразола у пациентов с ГЭРБ⁹. В исследовании приняли участие 25 больных ГЭРБ, которым в случайной последовательности назначался поочередно, после периода отмывки и возобновления изжоги, каждый из трех препаратов. Главным критерием включения стало наличие изжоги с частотой не реже четырех эпизодов в течение последних семи дней. Пациенты на протяжении пяти дней принимали один из препаратов – Омез® Инста 20 мг, рабепразол 20 мг или пантопразол 20 мг и ежедневно заполняли опросник диспепсии. В первый день приема любого ИПП всем пациентам проводили суточную рН-метрию. Спустя четыре часа после установки зонда для рН-метрии пациенты принимали первую дозу исследуемого препарата. Все участники прошли последовательно три курса: сначала один из трех ИПП в течение пяти дней, затем после возобновления изжоги (но не ранее чем через 14 дней) – второй ИПП и, наконец, после возобнове-

ния изжоги (но не ранее чем через 14 дней) – третий ИПП в течение пяти дней. Каждому участнику выполняли три рН-метрии. 25 пациентам в общей сложности было проведено 75 суточных рН-метрий и биохимических исследований для оценки параметров безопасности. Как показали результаты, на фоне приема препарата Омез® Инста в момент изжоги время до купирования симптома составило 10,8 минуты (95% доверительный интервал (ДИ) 8–12), на фоне приема рабепразола – 57,5 минуты (ДИ 45–75), пантопразола – 82,5 минуты (ДИ 60–90) (рис. 1). Таким образом, Омез® Инста достоверно превосходил препараты по скорости купирования изжоги «по требованию» ($p = 0,0078$ с поправкой Бонферрони). Подобные различия продемонстрировали и результаты суточной рН-метрии верхних отделов ЖКТ: после приема препарата Омез® Инста уже через 10 минут отмечался подъем $pH > 4$ (при использовании рабепразола – через 140 минут, пантопразола – через 135 минут) (рис. 2). Согласно полученным данным, по времени до подъема $pH > 4$ Омез® Инста статистически значимо отличался от пантопразола и рабепразола ($p = 0,0001$ с поправкой Бонферрони). Длительность поддержания в желудке $pH > 4$ после первой дозы препарата Омез® Инста составляла 531 минуту, рабепразола – 654 минуты, пантопразола – 422 минуты. Таким образом, достоверно дольше ощелачивал содержимое желудка рабепразол по сравнению с пантопразолом. Однако различий по данному показателю между рабепразолом и препаратом Омез® Инста не получено. Через пять дней постоянного приема препарата Омез® Инста удалось полностью купировать изжогу у 76% участников исследования, рабепразола – у 68%, пантопразола – у 60% пациентов. По словам про-



Рис. 1. Сравнительная эффективность препарата Омез® Инста в отношении скорости купирования изжоги

⁹ Симаненков В.И., Захарова Н.В., Тихонов С.В. и др. Эффективность и безопасность ингибитора протонной помпы немедленного высвобождения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: результаты исследования «ИНСТА-ПЕРСПЕКТИВА» // Лечащий врач. 2014. № 8. С. 74–79.

фессора Н.В. Захаровой, препарат Омез® Инста продемонстрировал хороший профиль безопасности: при его использовании в дозе один саше-пакет в сутки в течение пяти дней не отмечалось изменения рН артериальной крови, достоверной динамики маркеров почечной и печеночной функции.

По мнению докладчика, Омез® Инста следует назначать:

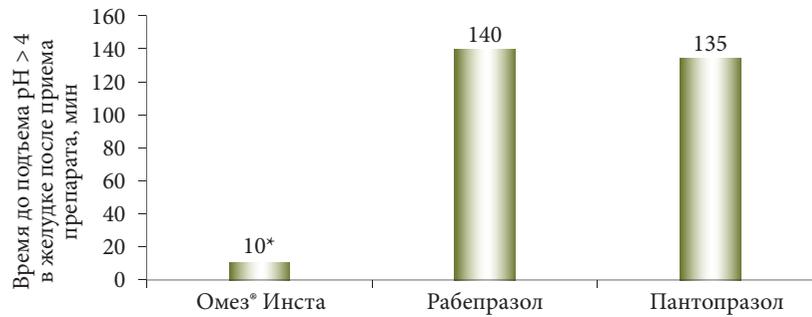
- в первые 3–5 дней терапии ГЭРБ и язвенной болезни для быстрого купирования симптомов (последовательная терапия ИПП);
- для приема «по требованию»;
- для приема перед сном при наличии у пациента кислотного прорыва;
- на полный курс лечения пациентам, испытывающим проблемы с глотанием капсул.

Профессор Н.В. Захарова привела два примера из клинической практики эффективного и безопасного применения препаратов Омез® Инста (омепразол 20 мг + натрия гидрокарбонат 1,68 г) и Омез® Д (омепразол 10 мг + домперидон 10 мг).

Клинический случай 1. Пациент В., 50 лет, 15 лет страдает тяжелой формой ГЭРБ, эрозивным эзофагитом (В), пищеводом Барретта, язвенной болезнью (ушивание язвы в 1987 г.). Госпитализирован с симптоматической вазоренальной артериальной гипертензией на фоне множественного аневризматического поражения артерий почек (риск 4, достигнутая степень 3).

Купирование ночной изжоги с помощью ИПП и модификации режимов не дало полного эффекта. Изжога отсутствовала в дневное время, но сохранялась ночью. Применение пациентом препарата Омез® Инста в течение года способствовало исчезновению ночных симптомов ГЭРБ, нормализации функций и эпителизации эрозий пищевода. Гистологически подтверждено исчезновение желудочной метаплазии. Снят диагноз «пищевод Барретта».

Клинический случай 2. Пациентка К., 43 года. Госпитализирована



* p < 0,0001.

Рис. 2. Сравнительная эффективность препарата Омез® Инста в отношении времени до подъема рН > 4 в желудке

с жалобами на горечь во рту, изжогу, распирание в эпигастрии. Диагноз: хронический рефлюксный гастрит, постпрандиальный дистресс-синдром. Поскольку у пациентки имело место коморбидное состояние, ей был назначен комбинированный препарат Омез® Д, одновременно регулирующий моторную функцию ЖКТ и ингибирующий секрецию соляной кислоты, по одной капсуле два раза в сутки и урсодезоксихолевая кислота в дозе 250 мг/сут перед сном. Данная схема лечения позволила

купировать желчный рефлюкс и жалобы, связанные с постпрандиальным дистресс-синдромом. Завершая выступление, профессор Н.В. Захарова отметила, что назначение больному П. при ночном кислотном прорыве препарата немедленного высвобождения Омез® Инста, а коморбидной больной К. комбинированного препарата Омез® Д демонстрирует индивидуализированный подход, что повышает вероятность эффективного лечения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями.

Заключение

Подводя итоги, председатель симпозиума, заведующий кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор Владимир Ильич СИМАНЕНКОВ подчеркнул важность затронутых проблем. Главная из них заключается в сложности выбора наиболее оптимального ИПП. Ведь сегодня на отечественном фармацевтическом рынке помимо оригинального присутствуют более 80 дженериков омепразола, и все они «легитимны». При выборе дженериков, которые приносят пользу при меньших затратах, в развитых странах обращают особое внимание на гарантию качества, безопасности и эффективности. В этом

плане ярким примером является препарат Омез® – один из немногих дженериков омепразола, который включен в Оранжевую книгу как препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью. Эффективность и безопасность Омеза подтверждены результатами ряда исследований, в ходе которых не отмечалось ни одной серьезной нежелательной реакции. Омез® является качественным дженериком омепразола.

Разнообразие лекарственных форм и удобство применения позволяют индивидуализировать терапию и оптимально решать проблемы кислотозависимости и нормализации моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки. ☉

Подготовила С. Евстафьева

гастроэнтерология