

**ПРАКТИЧЕСКИ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО
НА ОСТРИЯ ПАНКРЕАТИТ**

*(Съвременен поглед върху класически проблеми, свързани с
острия панкреатит)*

О. Беляев¹, Й. Трайков², В. Уул¹ и О. Чолаков²

¹Университетска клиника – Бохум, Германия

²УМБАЛСМ “Н. И. Пирогов” – София, България

Резюме. С настоящия обзор се цели да се отговори кратко и точно на най-честите въпроси, които лекарят си задава в хода на лечението на пациенти с остър панкреатит. Представената информация е базирана на актуалните експертни препоръки за диагностика и лечение на острия панкреатит, приети от водещите световни институции и организации в областта на панкреатологията и публикувани през последните пет години. При всеки пациент с остър панкреатит се налага стационарно лечение и бърза оценка на причината и тежестта на болестта. Агресивната рехидратация и обезболяване са от основно значение, а ранното ентéralно хранване, антибиотичната терапия при обширни панкреасни некрози и максималното въздържане от оперативна намеса, особено през първите 2 седмици, са ключът към подобряване на резултатите от лечението. Терапията на тежкия остър панкреатит е трудна и за успеха ° е необходимо интердисциплинарно сътрудничество между гастроентеролози, ендоскописти, хирурзи, рентгенолози и интензивисти с опит в панкреатологията. Основна тенденция през последните години е отстъпването на оперативната хирургия от полето на острия панкреатит за сметка на постоянно усъвършенстващата се консервативна терапия.

Ключови думи: остър панкреатит; лечение; антибиотици; хранене; хирургия

O. Belyaev, Y. Traikov, W. Uhl and O. Cholakov. A PRACTICAL APPROACH IN THE DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS

Summary. This review aims at giving concise and accurate answers to the most common questions faced by physicians in the management of patients with acute pancreatitis. The following presentation is based upon the

current guidelines for diagnosis and treatment of acute pancreatitis approved by the leading world institutions in the field of pancreatology and published during the last five years. All pancreatitis patients should be admitted to hospital and a fast assessment of the etiology and stage of their disease is required. Aggressive rehydration, adequate pain relief, early enteral nutrition, appropriate antibiotic treatment and refraining from surgery during the first 2 weeks after the onset of disease are crucial and contribute to improved therapeutic results. Treatment of severe acute pancreatitis is demanding. A multidisciplinary team-work of gastroenterologists, surgeons, radiologists, endoscopists and intensive care staff with training and experience in pancreatology is required for its final success. A major trend recently is the retreat of surgery from the field of acute pancreatitis, due to the progress of intensive care medicine.

Key words: *acute pancreatitis, treatment, antibiotics, nutrition, surgery*

Увод

Острият панкреатит (ОП) е често заболяване, обременено със значителна заболяемост и смъртност и консумиращо огромни ресурси на здравната система. Голямата част от пациентите имат лека форма на болестта и се възстановяват бързо с помощта на обща поддържаща терапия. Един от всеки пет засегнати обаче развива тежък панкреатит, при който смъртността е все още около 20%. Диагностиката и лечението на ОП често поставят трудни практически проблеми пред лекуващия лекар, правилното и бързо решение, на които е определящо за прогнозата при пациента. Целта на този обзор е да се подпомогне лекарят в изграждането на строен и стандартен алгоритъм на поведение при пациентите с ОП, като се отговори максимално ясно и научно обосновано на дванадесетте най-често възникващи въпроса от практиката. Под внимание са взети актуалните препоръки на Международната панкреатологична асоциация (IAP) и Европейския панкреатичен клуб (EPC) от 2002 г., Американското гастроентерологично дружество (ACG) и Американската гастроентерологична асоциация (AGA) от 2007 г., работната група по остър панкреатит на Обединеното кралство (UKWPAP), Британската гастроентерологична асоциация (BSG) и Немското хирургично дружество (DGCH) от 2005 г., както и на Немските дружества по висцерална хирургия (DGVC) и заболявания на храносмилането и обмяната на веществата (DGVS) от 2007 г.

Въпрос № 1: Има ли пациентът остър панкреатит?

Трикратното увеличение на серумната амилаза или липаза над референтните стойности, комбинирано с типичната опасваща епигастрална болка при пациенти без данни за бъбречна недостатъчност, задължава поставянето на диагнозата ОП през първите 48 часа от приемането. Липазата е по-специфична от амилазата и е лабораторен параметър на първи избор в диагностиката на ОП. Едновременното определяне на липаза и амилаза не повишава диагностичната точност. Стойностите на липазата и амилазата не съответстват на тежестта на ОП и определянето им в динамика, след вече поставена диагноза ОП, е безсмислено! Остър панкреатит следва да се подозира винаги при пациенти с полиорганна недостатъчност или сепсис, като в такива случаи типичната симптоматика може да отсъства. Потвърждаването на диагнозата чрез компютърна томография (КТ) изисква ползване на венозен контраст и провеждане поне 72 часа след началото на симптомите.

Въпрос № 2: Каква е причината за панкреатит? Отнася ли се за билиарен панкреатит?

Изясняването на етиологията има както прогностична (полоша прогноза при алкохолен панкреатит), така и терапевтична стойност (нужда от ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография – ЕРХП, при билиарен панкреатит). Причината за ОП е определима при поне 75-80% от случаите. Най-честите етиологични фактори са жлъчнокаменната болест и алкохолизмът. За откриването на други причини е необходима подробна анамнеза, фокусирана върху съпътстваща хипертриглицеридемия, хиперкалциемия, автоимунни болести, фамилна обремененост, лекарствен прием, травми и прекарани инфекции. Ранното разграничаване на билиарния панкреатит от останалите форми на болестта е ключово поради възможността за целенасочена терапия чрез ендоскопско премахване на жлъчните камъни. Диагнозата билиарен панкреатит се основава освен на анамнезата, и на холестазните параметри алкална фосфатаза, γ -ГТ, билирубин, както и на трансaminaзите. Трикратното увеличение на ГПТ (АЛАТ) спрямо нормата е маркер за билиарна генеза на панкреатита с точност над 95%.

Висока чувствителност и специфичност има и ехографията на жлъчния мехур и жлъчните пътища. Когато лабораторните

данни и трансабдоминалната ехография не са достатъчни за диагнозата билиарен панкреатит, важна информация може да даде ендоскопската ехография. Тя е доказано по-точен метод от конвенционалната ехография и от ЕРХП за откриването на малки препапиларни конкременти.

Въпрос № 3: Пациентът с лек панкреатит ли е, или страда от тежка (некротизираща) форма на болестта?

Критериите за тежък панкреатит са дефинирани на международния симпозиум в Атланта през 1992 г. (табл. 1). Най-достоверен показател за тежък ОП е наличието на органна недостатъчност, продължаваща повече от 48 часа – тя е и най-сигурният предиктор за летален изход. Ранната оценка на риска за по-късно развитие на тежка форма на болестта е проблем. Ползването на точкови скали като APACHE II и Ranson е утвърден и достоверен, но трудоемък подход и начална оценка на риска е възможна най-рано 48 часа след приемането: тежък панкреатит следва да се очаква при ≥ 3 точки по скалата на Ranson и ≥ 8 точки по APACHE-II. Изчисляването на APACHE II при приемането има слаба прогностична стойност с чувствителност и точност под 30%.

Таблица 1. Критерии за тежест на острия панкреатит (Атланта, 1992 г.)

Органна недостатъчност	<ul style="list-style-type: none"> – Шок (систолично кръвно налягане < 90 mm Hg) – Дихателна недостатъчност (PaO₂ < 60 mm Hg) – Бъбречна недостатъчност (серумен креатинин < 2 mg/dL след рехидратация) – Гастроинтестинално кървене (> 500 ml/24 h)
Локални усложнения	<ul style="list-style-type: none"> – Панкреасни некрози (> 30% от паренхима или > 3 cm) – Панкреасен абсцес (ограничена гнойна колекция без или съдържаща малко панкреасни некрози) – Панкреасна псевдокиста (колекция панкреасен сок, ограничена от стена от фиброзна или грануляционна тъкан)
Неблагоприятни прогностични признаци	<ul style="list-style-type: none"> – Ranson ≥ 3 точки – APACHE II ≥ 8 точки

Компютърната томография с интравенозен контраст разграничава зоните на некроза от зоните на витална тъкан, но не може да предскаже по-късното развитие на некрози и ранното ° провеждане почти винаги подценява тежестта на болестта. Потвърждаването на диагнозата некротичен ОП чрез КТ трябва да се извършва най-рано 72 часа след приемането, оптимално между 7-ия и

10-ия ден. КТ изследване през първите 72 часа е оправдано само при пациенти с полиорганна недостатъчност и сепсис.

C-реактивният протеин (CRP) е златният стандарт сред лабораторните параметри. Увеличението му над 150 mg/l насочва към некротизиращ панкреатит. Определянето му е бързо, евтино и достъпно. Все пак както той, така и всички останали лабораторни показатели (прокалцитонин, еластаза, фосфолипаза A2, рибонуклеаза и т.н.) поради латентния период, нужен за покачването на нивата им, имат предиктивна стойност едва 48 часа след началото на симптомите.

От практическа гледна точка прогностично лоши белези при приемането са рано потърсената лекарска помощ, рано покачените нива на кръвната захар над 125 mg/dl и хематокрита над 43% при мъже и над 39% при жени, високият индекс на телесното тегло (BMI), напредналата възраст и съпътстващите хронични заболявания.

Въпрос № 4: Нуждае ли се пациентът от стационарно лечение? Необходимо ли е превеждането му в интензивно отделение?

Поради риска от животозастрашаващи усложнения всеки пациент с остър панкреатит е показан за стационарно лечение. Пациентите, които въз основа на описаните по-горе показатели имат висок риск да развият некротизиращ панкреатит, се нуждаят от първично приемане в интензивно отделение.

Въпрос № 5: Каква образна диагностика да назначим при пациента с остър панкреатит?

Конвенционалната ехография при приемането спада към задължителните изследвания, като ролята ѝ се ограничава предимно до оценка на жлъчните пътища. В условията на парализиран илеус вследствие на панкреатита ехографията е слабо информативна относно състоянието на панкреаса поради раздутите чревни бримки, пречещи на изследването. С подобряване на клиничната картина и отшумяване на илеуса възможностите на ехографията нарастват и затова повторните ехографии с цел откриване на жлъчна патология не трябва да се пестят. Като правило, при пациентите под 40-годишна възраст и с леки форми на ОП не се изискват допълнителни образни изследвания. Такива изследвания са показани при съмнения за подлежащ малигнен процес или при рецидивиращ ОП. В такива случаи метод на избор е ендоскопската ехография, а при невъзможност за такава – ЕРХП.

Ако назначим на пациента ЕРХП, е редно той да бъде насочен към специалист с опит и с материална база, които му позволяват да извърши при необходимост и терапевтични ендоскопски процедури – папилосфинктеротомия и поставяне на стент в панкреасния канал.

Компютърната томография има смисъл само тогава, когато се очаква въз основа на нейните резултати да се предприеме инвазивна терапевтична процедура като пункция или дренаж, което е малко вероятно и не е препоръчително в ранните етапи на болестта. Ако въобще се стигне до КТ, то най-целесъобразно е провеждането ° между 7-ия и 10-ия ден от появата на болките. Поради немалкия риск от контрастиндуцирана нефропатия пациентите с панкреатит и ограничена бъбречна функция подлежат на задължителна профилактика – 200 mg теофилин венозно 30 min преди изследването и успоредно адекватно хидратиране (100 ml/час физиологичен разтвор 12 часа преди и след изследването). Ядреномагнитният резонанс е алтернатива на КТ, която ползва по-малко токсичния за бъбреците гадолиний-съдържащ контраст и е не по-слабо информативен метод по отношение на острия панкреатит. Все пак КТ си остава по-практичен избор, позволяващ извършването и на интервенционални процедури при необходимост. ЯМР е по-скъп, по-малко разпространен и практически неприложим при пациенти в рамките на интензивното отделение.

Въпрос № 6: Антибиотици – да или не?

Антибиотично лечение на острия оточен панкреатит без холангит не се налага. Некротизиращият панкреатит без данни за инфектирана некроза е показан за антибиотична профилактика при пациенти с повече от 30% некрози и за не повече от 14 дни (минимум 10 дни). Повечето метаанализи и големи рандомизирани клинични студии доказват предимството на агресивната антибиотична терапия, като докладват намаляване на леталитета с над 10% и на септичните усложнения с над 20%. Основните изолирани резистентни микроби при остър панкреатит са стафилококи и ентерококи, което е редно да се има предвид при неповлияване от антибиотичното лечение. В такива случаи е необходима КТ насочена тънкоиглена аспирационна биопсия с цел изготвяне на антибиограма. От изпробваните различни антибиотици единствено успешен е имипенем/циластатин (тиенам) – антибиотик с висока степен на проникване в панкреасната тъкан. Меропенемът и

комбинацията от флуорохинолони и метронидазол са други често използвани алтернативи, но без доказан ефект.

Въпрос № 7: Кога е необходима ЕРХП?

Ранното ендоскопско отстраняване на заклещени жлъчни камъни е една от малкото реални възможности за ранно и каузално лечение на панкреатита, намаляващо риска от усложнения и смъртност. Имайки предвид фулминантното развитие на патофизиологичните процеси при остър панкреатит, решението за извършване или не на ЕРХП трябва да бъде взето възможно най-рано. Ако пациентът има билиарен панкреатит, е редно да бъде преведен в болнично заведение с голям опит в ЕРХП. Спешна ЕРХП, в рамките на 24 ч, е показана при пациенти с билиарен ОП и съпътстващ холангит. Неотложна ЕРХП (в рамките на 72 ч) е показана при съмнение за персистиращ камък в общия жлъчен канал (ехографски видим конкремент, персистираща дилатация на холедоха, жълтеница). Планова ЕРХП с профилактична сфинктеротомия е показана при пациенти с противопоказания за операция, дори когато липсват сигурни данни за билиарна генеза на ОП.

Въпрос № 8: Какви обезболяващи медикаменти да назначим?

Неотложен и задължителен компонент при терапията на острия панкреатит е адекватното обезболяване. Опиатите трудно биха могли да бъдат избегнати, но поради възможния спазъм на папилата при повечето представители на групата предпочитани в практиката са бупренорфин (Temgesic 0.3 mg) и пентазоцин (Fortral 20 mg) на всеки 3-4 часа. При липсата на тези медикаменти приемливи алтернативи са трамадол (Tramal 100-150 mg/24 часа) и петидин (Lydol 50 mg на 3-4 часа). Макар че парентералната аналгезия с локални анестетици като прокаин (2 g на 24 часа) е разпространена практика в някои европейски страни, съществуващите научни студии отричат ефективността на този метод. Комбинацията от опиати не води до намаляване на дозата. Опиатите в допълнение задълбочават и без това съществуващия при панкреатита паралитичен илеус, поради което в литературата широко се обсъждат алтернативни методи на обезболяване като перидурална анестезия, кетамин, нестероидни противовъзпалителни средства. Достатъчно данни за ефективността на тези методи обаче засега липсват.

Въпрос № 9: Парентерално или ентерално хранене?

В продължение на десетилетия принципът “нищо през устата” и заместването на оралното с парентерално хранене беше един от стожерите при терапията на острия панкреатит. През последните години множество малки студии постулираха предимството на ранното ентерално хранене през йеюнална сонда, а най-новите данни показват еднаква безопасност и ефективност на храненето през назойеюнална и обикновена назогастрална сонда. Ентералното хранене намалява риска от инфекциозни усложнения и трябва да се започва възможно най-рано (2-ри, 3-ти ден), като успоредно с това се преоценява критично необходимостта от запазването на централния венозен път като източник на инфекция. Положителният ефект от ентералното хранене настъпва бавно и е нужно търпение, като преминаване към парентерално хранене е показано само при продължаващо влошаване на клиничната картина и едва след пробен период от 6-7 дни на назойеюнално хранене.

Въпрос № 10: Какъв обем на инфузии е необходим?

Обемната компенсация е от приоритетна роля при острия панкреатит, водещ рано до тежка интравазална хиповолемия. Особено трудно е поддържането на обемен баланс в случаите на тежък панкреатит. Препоръчаните инфузии са между 2 и 4 литра (кристалинни разтвори от типа на Рингер) на денонощие, като преценката за това, какъв интраваскуларен обем е необходим, се затруднява често от наличието на обемен излишък в екстраваскуларното (отоци по краката поради капилярния лекаж) и “третото” пространство (плеврални изливи и асцит). Страхът от пулмонален оток често пречатства адекватното хидратиране на пациента.

Споменатата голяма предиктивна стойност на хематокрита, както и свързаната с това нужда от адекватно обемено заместване при некротизиращ панкреатит обуславят необходимостта от рано започващ хемодинамичен мониторинг на тези болни.

Измерването на централното венозно налягане (ЦВН) е от ключово значение, но трябва да се отбележи следната особеност: ЦВН е мярка за преднатоварването на сърцето, основана на градиента между налягането във и извън горната куха вена. Тъй като само налягането във вената се мери директно, а за външно налягане теоретично се приема атмосферното, съществува опасност от грешка. Това се дължи на факта, че при остър

панкреатит вследствие на различни фактори, като повишено вътрекоремно налягане, механична хипервентилация, плеврални изливи и медиастинален оток, налягането от външната страна на кухата вена нараства и така лъжливо се покачва градиентът на налягането – резултатът е нереално високо ЦВН, надценяващо сърдечното преднатоварване.

Някои автори препоръчват употребата на катетър в пулмоналната артерия (ПАК) като метод за оценка на обемния баланс и преднатоварването при некротичен панкреатит. Трети метод е ехокардиографското определяне на чисто обем-базирани параметри като глобалния крайнодиастолен обем, интраторакалния кръвен обем, вариациите в ударния обем, вариациите в систолното налягане и вариациите в пулсовото налягане. Макар и точни параметри от ЦВН и ПАК, ехокардиографски определяните обеми са осъществими само при наличието на контролиран дихателен режим и синусов ритъм и изискват опитен квалифициран персонал при всяко отделно измерване.

Посочените недостатъци на всеки от споменатите три метода обуславят ползването на термодилуционен мониторинг при пациенти с панкреатит, позволяващ измерването на минутния сърдечен обем, системното съдово съпротивление, глобалния крайнодиастолен обем и количеството екстраваскуларна белодробна течност (вода).

Въпрос № 11: Има ли полза от четирите “анти“?

Възлаганите през последните 20 години големи надежди, свързани с употребата на антипротеази (апротинин, габексат месилат), антифлогистици, антиоксиданти (селен, витамин С, ацетилцистеин) и антисекретори (соматостатин, октреотид), пропадаха – за нито една от тези групи медикаменти не бе доказан положителен лечебен ефект при болни с панкреатит въпреки високата цена на лечението с повечето от тях.

Въпрос № 12: Кога пациентът се нуждае от хирургична интервенция?

Откакто съществува панкреасна хирургия, на всеки 20 години се сменят фази на пълно отричане и фази, стигащи до степен на пълна възхвала на оперативното лечение при остър панкреатит. От 1990 г. насам се публикуваха редица големи проучвания, които разчупиха догмата, поставяща знак на равенство между наличието на некроза и показанието за операция. Днес същест-

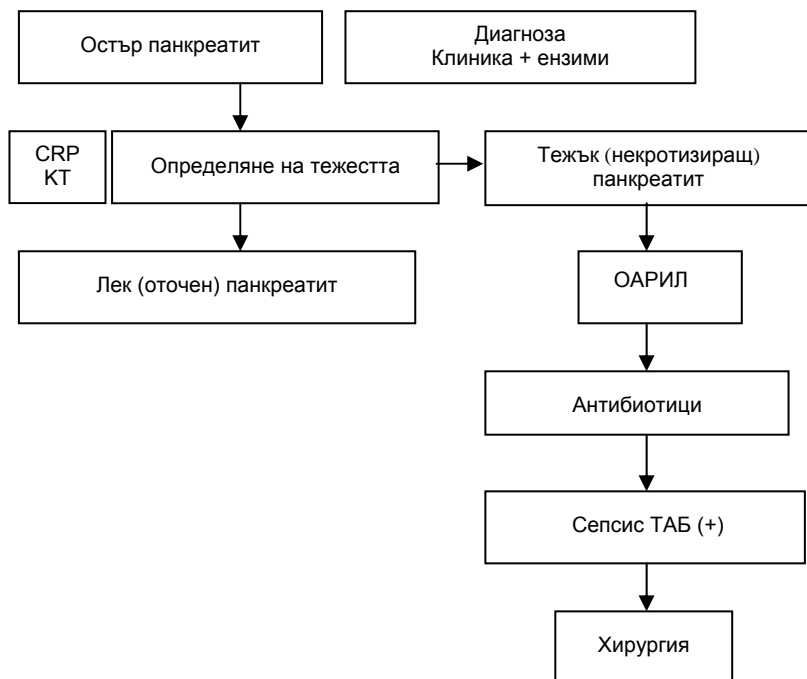
вува единно мнение, че с оперативната интервенция при тежък панкреатит трябва да се изчаква максимално дълго, дори когато е неизбежна и тя трябва да се предприема не по-рано от 10-ия–14-ия ден от началото на болките, което позволява демаркация на некротичните участъци. Всички пациенти с билиарен панкреатит и без противопоказания за операция следва да бъдат холецистектомирани (за предпочитане лапароскопски) в рамките на същия болничен престой или при последваща хоспитализация, но не по-късно от 2-4 седмици след първоначалното изписване. Течните перипанкреасни колекции при ОП не налагат специфична терапия, а псевдокистите подлежат на наблюдение и отстраняването им е показано само при наличието на симптоми. Ендоскопското дрениране и пункциите са предпочитани пред отворената хирургия във всички случаи. Некректомииите и поставянето на дренажи при стерилна панкреасна некроза са противопоказани и увеличават усложненията и смъртността. Актуалните показания за оперативна намеса при ОП са силно стеснени и строго дефинирани (табл. 2).

Таблица 2. Показания за оперативна намеса при остър панкреатит

1. Инфектирана панкреасна некроза.
2. Стерилна панкреасна некроза при:
– персистиращ некротичен панкреатит;
– фулминантен остър панкреатит.
3. Усложнения на острия панкреатит:
– чревна перфорация;
– ерозивно кървене;
– коремен компартмент-синдром.

Заклучение

Макар че през последните две десетилетия научните изследвания и клиничните проучвания все още не успяват да намерят ключа към каузалното лечение на острия панкреатит, те доведоха до значим напредък в лечебната тактика и утвърждаването на прост, но ефективен алгоритъм на поведение при пациентите с тази коварна болест (фиг. 1). Днес предотвратяването и овладяването на усложненията на ОП са по-достижими от когато и да било преди и дават надежди за по-добра прогноза дори на болните с тежка форма на остър панкреатит.



Фиг. 1. Опростен алгоритъм на поведение при остър панкреатит

Библиография:

1. В а н е в , Ю. и Г. Златарски. Консервативно лечение на острия панкреатит. IV национална конференция "Дни на спешната хирургия". Белградчик, 13-15 октомври, 1999.
2. Г р и г о р о в , Г. и Г. Златарски. Оперативно лечение на острия панкреатит. IV национална конференция "Дни на спешната хирургия". Белградчик, 13-15 октомври, 1999.
3. Ч о л а к о в , О., В. Уул, К. Мюлер, Г. Златарски и М. Бюхлер. Съвременно лечение на острия некротичен панкреатит. – Съвр. мед., **50**, 1999, № 6, 51-59.
4. Ч о л а к о в , О. За късното оперативно лечение на некротичния панкреатит. – Хир. заб., **31**, 2000, № 3, 3-12.
5. A m e r i c a n , Gastroenterological Association (AGA) Institute on Management of Acute Pancreatits Clinical Practice and Economics Committee. AGA Institute Governing Board. AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis. – Gastroenterology, **132**, 2007, 2019-2021.
6. C a r r o l l , J. K. et al. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. – Am. Fam. Physician, **75**, 2007, 1513-1520.

7. Forsmark, C. E. et al. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. – Gastroenterology, **132**, 2007, 2022-2044.
8. Heinrich, S. et al. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. – Ann. Surg., **243**, 2006, 154-168.
9. Huber, W. et R. M. Schmid. Akute Pankreatitis: Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie. – Dtsch. Ärztebl., 104, 2007, 1832-1842.
10. Kingnorth, A. et D. O'Reilly. Acute pancreatitis. – BMJ, **332**, 2006, 1072-1076.
11. Marik, P. E, et G. P. Zaloga. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. – BMJ, **328**, 2004, 1407-1410.
12. Matull, W. R., S. P. Pereira et J. W. O'Donohue. Biochemical markers of acute pancreatitis. – J. Clin. Pathol., **59**, 2006, 340-344.
13. Mitchell, R. M., M. F. Byrne et J. Baillie. Pancreatitis. – Lancet, **361**, 2003, 1447-1455.
14. Nathens, A. B. et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. – Crit. Care Med., **32**, 2004, 2524-2536.
15. Pandolfi, S. J. et al. Acute pancreatitis: bench to the bedside. – Gastroenterology, **132**, 2007, 1127-1151.
16. Swaroop, V. S., S. T. Chari et J. E. Clain. Severe acute pancreatitis. – JAMA, **291**, 2004, 2865-2868.
17. Uhl, W. et al. International Association of Pancreatology. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. – Pancreatology, **2**, 2002, 565-573.
18. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. – Gut, **54**, 2005, 1-9.
19. Werner, J. et al. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. – Gut, **54**, 2005, 426-436.
20. Whitcomb, D. C. Clinical practice. Acute pancreatitis. – N. Engl. J. Med., **354**, 2006, 2142-2150.

✉ **Адрес за кореспонденция:**

д-р Орлин Беляев
 Клиника по хирургия, Панкреасен център, Северен Рейн-Вестфалия
 Университетска клиника – Бохум
 Германия

☎ +49 234 509 2723

☎ +49 234 509 2209

e-mail: o.belyaev@klinikum-bochum.de

Постъпила – 18.09.2008 г.