

# Неалкогольная жировая болезнь печени в свете проблемы гепатитов невыясненной этиологии у детей и подростков

Профессор А.Р. Рейзис

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить место неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) среди гепатитов невыясненной этиологии (ГНЭ) у детей и подростков.

**Материал и методы:** обследовано 139 детей от 3 до 17 лет с диагнозом ГНЭ. Выявлено 26 детей с НАСГ. Проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование пациентов. Диагноз НАЖБП устанавливался в соответствии с российскими и международными клиническими рекомендациями.

**Результаты исследования:** частота НАЖБП выросла за период с 2015 по 2017 г. в 2,4 раза по сравнению с данным показателем за 2010–2014 гг. В настоящее время НАЖБП занимает 1-е место среди причин поражения печени у детей с ГНЭ. У всех обследованных детей отмечали увеличение размеров печени, выявляемое при осмотре и подтверждаемое УЗИ.

У детей НАСГ был ассоциирован с ожирением различной степени лишь в 30,8% случаев, с избыточной массой тела — в 57,7%. У 11,5% детей диагностирован НАСГ при нормальной массе тела. При НАСГ повышение уровня общего холестерина в крови выявлено в 56% случаев, повышенный уровень триглицеридов отмечен у 76,9% пациентов, снижение уровня липопротеидов высокой плотности — у 88,5% детей. Метаболический синдром отмечали в 23% случаев (артериальная гипертензия — у 19,3% пациентов, нарушение толерантности к глюкозе — у 15,3% детей). Сахарный диабет 2 типа не обнаружили ни у одного ребенка. У всех пациентов было отмечено повышение активности АЛТ до 3–5 норм. Активность  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы была в пределах 1,5–3 норм у  $\frac{3}{4}$  пациентов.

**Заключение:** диагноз НАЖБП, являясь диагнозом исключения, предполагает наличие таких показателей, как избыточная масса тела или ожирение, увеличение размеров печени, изменение биохимических показателей. Проявления метаболического синдрома в большинстве случаев отсутствуют у детей, страдающих НАСГ, и появляются по мере прогрессирования заболевания во взрослом состоянии.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, гепатит невыясненной этиологии, метаболический синдром, ожирение, избыточная масса тела, дислипидемия.

**Для цитирования:** Рейзис А.Р. Неалкогольная жировая болезнь печени в свете проблемы гепатитов невыясненной этиологии у детей и подростков. РМЖ. 2019;7:26–29.

## ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease — a new view of the hepatitis problem of unknown etiology in children and adolescents

A.R. Reyzis

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

**Aim:** to determine the place of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) among hepatitis of unknown etiology (HofUE) in children and adolescents.

**Patients and Methods:** 139 children aged 3 to 17 years with HofUE were examined. 26 children were diagnosed with NASH. Clinical, laboratory and instrumental examination of patients was carried out. NAFLD was diagnosed in accordance with Russian and International Clinical Guidelines.

**Results:** NAFLD frequency increased by 2.4 times between 2015 and 2017, compared to 2010–2014. Currently, NAFLD ranks 1st among the causes of liver damage in children with HofUE. All examined children had an increase in the liver size, detected during the check-up and confirmed by ultrasound.

In children, NASH was associated with obesity of varying degrees only in 30.8% of cases, with overweight — in 57.7%. 11.5% of children were diagnosed with NASH at normal body weight. In NASH, total cholesterol level increase in the blood was revealed in 56% of cases, increased triglyceride level was noted in 76.9% of patients, and a decrease in high-density lipoproteins level — in 88.5% of children. Metabolic syndrome was noted in 23% of cases (hypertension — in 19.3% of patients, impaired glucose tolerance — in 15.3% of children). Type 2 diabetes mellitus was not found in any child. All patients had an increase in ALT activity to 3–5 norms. The  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase activity was within 1.5–3 norms in  $\frac{3}{4}$  of patients.

**Conclusion:** NAFLD diagnosis, as an exclusion diagnosis, presupposes the existence of indicators such as for overweight or obesity, enlarged liver, and biochemical parameters change. Metabolic syndrome manifestations in most cases are absent in children suffering from NASH, and appear as the disease progresses in adulthood.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, hepatitis of unknown etiology, metabolic syndrome, obesity, overweight, dyslipidemia.

**For citation:** Reyzis A.R. Non-alcoholic fatty liver disease — a new view of the hepatitis problem of unknown etiology in children and adolescents. RMJ. 2019;7:26–29.

## ВВЕДЕНИЕ

Нозологическая структура поражений печени в последние годы претерпевает существенные изменения. Глобальной проблемой гепатологии становится неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) как в виде накопления жира в гепатоцитах без их поражения (стеатоз), так и с вторичным воспалением — неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [1, 2]. По оценкам ВОЗ, на 2016 г. в мире более 1,9 млрд взрослых и около 41 млн детей имели избыточную массу тела или ожирение различной степени [3]. Частота развития поражений печени, связанных с избыточной массой тела или ожирением, за последние 20 лет удвоилась, в то время как количество других хронических заболеваний печени остается неизменным или даже снижается. Таким образом, НАЖБП и НАСГ становятся все более актуальными проблемами не только у взрослых пациентов, но и у детей (в т. ч. в возрасте до 10 лет). Это положение подтверждают и специальные обзоры по НАЖБП и НАСГ у детей и подростков [1, 2]. Авторы отмечают серьезность этой патологии в детском возрасте и необходимость ее своевременного распознавания, т. к., возникнув в детстве, она обуславливает более тяжелое течение и исходы заболевания у взрослых. В этой связи вопросы распространения, диагностики и лечения НАЖБП и НАСГ у детей являются весьма значимыми. В данной работе эти заболевания изучены в аспекте диагностики гепатитов невыясненной этиологии (ГНЭ), с которыми в последнее время педиатры всех уровней и направлений сталкиваются все чаще. Целью данной работы явилось определение места НАЖБП, в частности НАСГ, среди ГНЭ и выявление особенностей диагностики и лечения этого заболевания у детей.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В течение 2010–2017 гг. обследовано 139 детей в возрасте от 3 до 17 лет (медианный возраст  $10 \pm 3,4$  года) с первоначальным диагнозом ГНЭ. Среди них выявлено 26 детей с НАЖБП, все в стадии НАСГ, что связано с исходным диагнозом ГНЭ, существовавшим до начала нашего обследования в течение 3–13 лет. Наряду с общеклиническими параметрами (анамнез, в т. ч. семейный, общий анализ крови и мочи) исследовались росто-весовые показатели с вычислением индекса массы тела (ИМТ), биохимические пробы в сыворотке крови (активность АЛТ, АСТ, ЩФ, уровни холестерина и его фракций, глюкозы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы [ $\gamma$ -ГТП], гликированного гемоглобина, инсулина, общего белка и его фракций, церулоплазмина, меди, железа, трансферрина и ферритина,  $\alpha_1$ -антитрипсина), количество выделенной меди в суточной моче, кальпротектин в кале. Также исследовали панель аутоантител в крови: антитела к ядерным антигенам (antinuclear antibodies, ANA), антитела к митохондриям (anti-mitochondrial antibodies, AMA), антитела к микросомам печени/почек (liver-kidney microsomal autoantibodies, LKM), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) и др. Выполняли тест на антиглютамин и антиглютаминазу, проводили генетические исследования (на болезнь Вильсона — Коновалова, гемохроматоз, целиакию, синдром Жильбера), тест на дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) в сухом пятне крови. Из инструментальных исследований проводили УЗИ брюшной полости, транзитную эластометрию с отдельным определением степени стеатоза и фиброза, при необходимости — КТ и/или МРТ брюшной полости.

Диагноз устанавливали в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению НАЖБП Российского общества по изучению печени (РОПИП) и Российской гастроэнтерологической ассоциации [4] и Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению НАЖБП Европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) и Европейской ассоциации по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity, EASO) [5].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частота НАСГ среди детей с диагнозом ГНЭ существенно изменилась за указанный период наблюдения (2010–2017 гг.). Если в течение первых 5 лет (2010–2014 гг.) в составе детей с расшифрованным диагнозом ГНЭ лидировали лекарственно-индуцированные поражения печени (ЛИПП), а НАСГ занимал 2-е по частоте место (29,8% и 12,8% соответственно), то в период 2015–2017 гг. они поменялись местами — частота ЛИПП и НАСГ составляет 11,1% и 31,1% соответственно.

Из клинических признаков у всех детей обращало на себя внимание увеличение размеров печени, выявляемое при осмотре и подтверждаемое УЗИ. Размеры органа колебались от 1–2 до 3–5 см ниже реберной дуги, печень была умеренно уплотнена, с округлым краем.

Большой интерес представляет соотношение этого диагноза с наличием у ребенка ожирения, т. к. это первый и наиболее очевидный клинический признак, который может навести педиатра на мысль о жировом поражении печени как причине ГНЭ. Поскольку известно, что у взрослых пациентов жировые поражения печени ассоциируются с ожирением различной степени в 82% случаев [5], мы проанализировали частоту, с которой жировые поражения печени встречаются у детей. По нашим данным, НАСГ у детей ассоциируется с ожирением различной степени лишь в 30,8% случаев, с избыточной массой тела — в 57,7%, а у 11,5% детей диагностирован НАСГ даже при нормальной массе тела. Полученные результаты говорят о том, что у детей ИМТ сам по себе не может служить определяющим признаком при постановке диагноза НАЖБП. Его повышение ориентировочно свидетельствует в пользу диагноза, но невысокие показатели ИМТ диагноза НАЖБП не исключают.

Существенно более важным для постановки диагноза является углубленное изучение показателей липидного обмена. В отличие от взрослых пациентов, среди детей с НАСГ повышение уровня общего холестерина (ОХ) в крови выявлено нами лишь чуть больше чем у половины (56%) пациентов. Более показательным является повышенный уровень триглицеридов (ТГ), отмеченный у 76,9% пациентов, а наиболее информативным оказалось снижение уровня «защитной» фракции холестерина — липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), которое было обнаружено у 88,5% детей с диагнозом НАСГ. Полученные данные демонстрируют, что определение уровня ОХ без исследования его фракций в половине случаев не помогут педиатру в распознавании НАЖБП. Для постановки этого диагноза у детей важна не столько гиперхолестеринемия, сколько дислипидемия, в частности повышение фракции ТГ, особенно снижение ЛПВП.

Интересным является вопрос о соотношении НАЖБП у детей, в особенности в стадии НАСГ, с метаболическим синдромом, который как диагноз отсутствует в МКБ-10 и оспаривается до настоящего времени в качестве отдельной нозологической формы, но является, несомненно, клинически значимым ввиду закономерной «сцепленности» его симптомов с НАЖБП.

Данные о соотношении НАСГ и метаболического синдрома у наших пациентов в сравнении со взрослыми больными весьма демонстративны в отношении влияния длительности заболевания на проявления метаболического синдрома. Так, у наблюдавшихся нами детей с НАСГ в той или иной степени метаболический синдром был выражен лишь в 23% случаев, в т. ч. артериальная гипертензия у 19,3% пациентов, нарушение толерантности к глюкозе — у 15,3% детей. Сахарный диабет 2 типа мы не обнаружили ни у одного ребенка. В то же время, по данным Z.M. Younossi et al. (2015), у взрослых пациентов с НАСГ проявления метаболического синдрома наблюдаются в 71% случаев, а гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2 типа — в 67,97% и 43,63% случаев соответственно [6]. Представленные результаты демонстрируют, что проявления метаболического синдрома, особенно такие характерные, как сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия, в большинстве случаев отсутствуют у детей, уже имеющих НАСГ, и появляются по мере прогрессирования заболевания во взрослом состоянии.

В качестве сывороточного биомаркера активности воспалительного процесса в печени при НАСГ в последние годы рассматривается уровень АЛТ. В работе S. Dowl et al. (2018) документируется достоверная корреляция степени воспаления в печени с уровнем активности АЛТ независимо от возраста и ИМТ ( $r=0,18$ ,  $p=0,01$ ) [7]. В исследовании J. Arsik et al. (2018) на основании логистического регрессионного анализа соотношения активности АЛТ и данных пункционной биопсии печени показатель АЛТ постулируется как достоверный биомаркер гистологических воспалительных изменений печени у детей с НАЖБП [8].

Все наблюдаемые нами пациенты имели постоянно или периодически повышенные цифры АЛТ. Это закономерно, т. к. все они обследованы с первоначальным диагнозом ГНЭ. Уровень активности АЛТ в течение всего периода наблюдения ни у кого не превышал 3–5 норм. Показатели  $\gamma$ -ГТП были в пределах 1,5–3 норм у  $\frac{3}{4}$  пациентов.

На основании результатов нашего исследования, с учетом данных мировой литературы мы сформулировали оптимальные подходы к диагностике НАЖБП у детей, позволяющие заподозрить и/или диагностировать НАЖБП:

1. Клинические данные: избыточная масса тела или ожирение различной степени, увеличение размеров печени.
2. Сывороточные биомаркеры: АЛТ/АСТ,  $\gamma$ -ГТП, уровень инсулина, гликированного гемоглобина; липидограмма.
3. УЗИ и эластография печени (желательно с усиленным акустическим импульсом).
4. Исключение других причин поражения печени: аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона — Коновалова, недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина, ДЛКЛ, целиакия и другие воспалительные заболевания кишечника, гемохроматоз, заболевания щитовидной железы, поликистоз яичников.

Отдельного внимания заслуживают дети с картиной НАЖБП и дислипидемии при нормальной или даже сниженной массе тела, нередко вызванной проявлением мальабсорбции. В этой ситуации с особой тщательностью необходимо наряду с другими причинами поражения печени исключать ДЛКЛ. Разработанная в последние годы диагностика и заместительная терапия могут при своевременном применении существенно улучшить течение этого редкого заболевания и предотвратить фатальный исход [9–11].

Основой лечения НАЖБП неоспоримо является коррекция образа жизни, состоящая из известной триады: правильное питание, физическая активность, нормализация массы тела.

Известно, что снижение массы тела даже на 10% не только дает значимый клинический и лабораторный эффект, но и способствует достоверному гистологическому регрессу стеатоза в гепатоцитах по данным пункционной биопсии печени. Так, в работе M. Utz-Melere et al. (2018), представляющей собой систематический обзор и метаанализ публикаций с охватом 923 детей и подростков в возрасте 6–18 лет, приводятся данные о том, что снижение массы тела напрямую коррелирует со снижением уровня АЛТ, содержания триглицеридов в сыворотке крови и достоверным уменьшением выраженности гистологической картины стеатоза печени в диапазоне 35–81% от исходного уровня [12].

Однако есть категория пациентов, у которых только коррекции образа жизни и снижения массы тела оказывается недостаточно. В педиатрической практике, по последним данным, приведенным в той же работе, таких пациентов не менее 30–40%. Таким детям показано медикаментозное лечение, подходы к которому до настоящего времени остаются предметом дискуссии. Общепризнанным является лишь то, что лекарственная терапия не исключает здоровый образ жизни, а обязательно предполагает его в сочетании с коррекцией образа жизни. Именно это порой труднодостижимо и у взрослых, и у детей. Дополнительные трудности для педиатра связаны с тем, что предлагаемая сегодня лекарственная терапия НАЖБП ограниченно применима у детей:

- *статины* могут быть использованы лишь по особым показаниям и только в сочетании с препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК);
- *витамин E* — только при морфологической верификации диагноза короткими курсами и в сочетании с УДХК;
- *метформин* в настоящее время выведен из рекомендаций по лечению НАЖБП;
- *глитазоны* — отдаленная безопасность не изучена, рекомендаций по применению у детей при НАЖБП нет;
- *адеметионин* не зарегистрирован к применению у детей до 18 лет;
- *Расторопши пятнистой плодов экстракт* — убедительных данных благоприятного действия при НАЖБП не получено.

Из разрешенных у детей препаратов:

- *омега-3- и омега-6-полиненасыщенные жирные кислоты* эффективны в отношении снижения уровня триглицеридов и у взрослых, и у детей (возрастные дозы, 2–3 курса в год по 1,5 мес.);
- *комплекс фосфолипидов с глицирризиновой кислотой* в возрастной дозе, 2–3 курса в год длительностью 3 мес.;



- УДХК — основное лекарственное средство, не имеющее возрастных ограничений и обладающее многосторонним благоприятным патогенетическим действием.

В нашей работе все 26 пациентов получали препараты УДХК в дозе 12–15 мг/кг массы тела в сутки в течение не менее 6–12 мес. Нормализация печеночных ферментов достигнута была у 25 (96,1%) детей, а у 1 ребенка (3,9%) документировано снижение их активности вдвое. Современное понимание механизма повреждения гепатоцитов при НАЖБП связывают с апоптозом. Уникальное регуляторное влияние УДХК на процессы апоптоза было показано нами на модели урсосана в специальном многолетнем исследовании [13–15].

Благоприятное влияние препаратов УДХК и целесообразность их применения при НАЖБП, особенно в фазе НАСГ, отражено в Клинических рекомендациях по НАЖБП [4]: «УДХК обладает цитопротективным, антиоксидантным, антифибротическим, антиканцерогенным и апоптоз-модулирующим действием, снижает агрессию токсичных желчных кислот на клетки печени и органы ЖКТ. Установлено благоприятное влияние УДХК на инсулинорезистентность — один из ведущих механизмов патогенеза метаболического синдрома и НАЖБП, регулирует энтерогепатическую циркуляцию, гомеостаз глюкозы, триглицеридов и обмен энергии. Курс лечения (12 мес.) достоверно снижает уровень АЛТ, АСТ,  $\gamma$ -ГТП и уровень фиброза, увеличивает утилизацию печеночного холестерина, противодействует эффектам липотоксичности, снижает уровень общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и токсичных желчных кислот в ткани печени, способствуя снижению стеатоза». С учетом всех вышеприведенных данных, отсутствия возрастных ограничений и доказанного многолетнего профиля безопасности препараты УДХК показаны у детей с НАЖБП при оптимальных дозах 12–15 мг/кг/сут и длительности терапии 6–12 мес. (в случае необходимости — повторные курсы). Большая часть медикаментов, рассматриваемых в лечении взрослых больных НАЖБП (статины, адеметионин и др.), не разрешены к применению у детей до 18 лет и/или имеют строго ограниченное индивидуальными показаниями применение.

В заключение приведем **клиническое наблюдение**. Пациент Н., 1991 г. р., наблюдается с 2004 г. (13 лет) с диагнозом НАЖБП, фаза стеатогепатита, ожирение 1–2 ст., дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе. При обращении в клинику масса тела ребенка составляла 104 кг при росте 183 см (ИМТ — 32,5 кг/м<sup>2</sup>). Клинически — ожирение абдоминального типа, на коже бедер и живота стрии, на лице и плечевом поясе угревидная сыпь. Двусторонняя гинекомастия, увеличение печени +1,5 см из-под края реберной дуги, ее умеренное уплотнение. Других отклонений от нормы в соматическом статусе нет. При биохимическом обследовании: активность АЛТ и АСТ равнялась 100 и 45 МЕ/л соответственно, дислипидемия за счет снижения ЛПВП до 0,81 ммоль/л при нормальном уровне общего холестерина 3,37 ммоль/л. Уровень глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина в норме. На УЗИ картина жировой печени, эластография печени — фиброз отсутствует F-0 (5,7). Тщательное разностороннее обследование позволило исключить другие причины поражения печени (гепатиты А, В, С, D, E, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона — Коновалова, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, гемохроматоз, заболевание щитовидной железы и др.). Пациенту была назначена гиполипидемическая диета, повы-

шение физической активности, УДХК в дозе 15 мг/кг/сут ежедневно длительно (6–12 мес.), комплекс фосфолипидов с глицирризиновой кислотой по 2 капс. 3 р./сут 3-месячными курсами (2–3 курса в год). В течение первых 6–12 мес. лечения было достигнуто существенное, но кратковременное улучшение, т. к. обеспечить выполнение подростком назначенного режима не удавалось. Но даже частичное выполнение рекомендаций на фоне медикаментозной терапии привело к положительным сдвигам: масса тела снизилась до 99 кг (на 5 кг), что составляет 4,8% от исходного, ИМТ — 30,9 кг/м<sup>2</sup>, АЛТ и АСТ варьировали в пределах 75–85 и 30–37 МЕ/л соответственно, несколько увеличился уровень ЛПВП (0,91 ммоль/л), артериальное давление и показатели углеводного обмена оставались в пределах нормы, сохранялся нулевой фиброз (F=5,4). Однако в течение 2013–2015 гг. пациент полностью отказался от выполнения всех медицинских предписаний, что немедленно привело к существенному ухудшению клинико-лабораторных и инструментальных показателей. Масса тела достигла 112 кг, ИМТ увеличился до 35 кг/м<sup>2</sup>, печень выступала на 2,0–3,0 см из подреберья, уплотнилась, активность АЛТ и АСТ возросла до 165 и 70 МЕ/л соответственно, повысился уровень глюкозы до 6,7 ммоль/л и инсулина до 28,5 мМЕ/мл. Эластография печени продемонстрировала нарастание фиброза до F-2 (9,1). К этому моменту это был уже взрослый 25-летний человек, до сознания которого удалось довести серьезность происходящего, и он начал строго и точно выполнять все рекомендации. В результате к 2016–2018 гг. масса тела снизилась до 90 кг (на 22 кг, или 19,6% от исходной), ИМТ — до 28,1 кг/м<sup>2</sup>, впервые нормализовались показатели АЛТ и АСТ (35 и 30 МЕ/л соответственно), существенно увеличился уровень ЛПВП (до 0,97 ммоль/л), нормализовались уровни глюкозы и инсулина, улучшились показатели эластографии — F-1 (6,3). Молодой человек продолжает вести здоровый образ жизни, строго выполняет все врачебные предписания, и есть все основания ожидать дальнейшего благоприятного развития событий и достижения выздоровления.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НАЖБП — растущая глобальная проблема, занимающая в настоящее время 1-е место среди причин поражения печени у детей и подростков с диагнозом ГНЭ. Диагноз НАЖБП, являясь диагнозом исключения, предполагает наличие таких клинико-лабораторных и инструментальных показателей, как избыточный вес или ожирение, увеличение размеров печени, изменение сывороточных биомаркеров (АЛТ, АСТ,  $\gamma$ -ГТП, липидограмма, уровень глюкозы и инсулина), данные УЗИ брюшной полости и эластографии печени. Основу лечения НАЖБП у детей и подростков составляет переход к здоровому образу жизни, на фоне которого целесообразна медикаментозная терапия в виде препаратов УДХК в дозе 12–15 мг/кг/сут длительными курсами (6–12 мес.), комплекс фосфолипидов с глицирризиновой кислотой в возрастных дозах 3-месячными курсами, препараты, содержащие омега-3- и омега-6-полиненасыщенные жирные кислоты. Своевременная диагностика и лечение НАЖБП в детском и подростковом возрасте способны и призваны предотвратить неблагоприятные исходы и осложнения заболевания у взрослых.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>