

С.М. Ткач, д.м.н., професор, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

## Неінвазивна діагностика фіброзу печінки

### Клінічний випадок

У 48-річного чоловіка, який протягом тривалого часу був ін'єкційним наркоманом, виявлено вірус гепатиту С (генотип 1b, концентрація у крові  $5,6 \times 10^6$  копій) і підвищений рівень печінкових проб. Показник АСТ становить 59 Од/л, АЛТ – 68 Од/л, загальний білірубін сироватки – 19,4 ммоль/л, непрямий білірубін – 12,5 ммоль/л, альбумін сироватки – 39 г/л, креатинін сироватки – 108 мкмоль/л, міжнародне нормалізоване відношення – 1,0. Під час ультразвукового обстеження виявили крупнозернисту ехоструктуру печінки без ознак асцити або внутрішньоабдомінальних коллатеральних вен. Хворому рекомендовано провести біопсію печінки для визначення активності процесу і стадії фіброзу. Пацієнт сумнівається у необхідності біопсії та цікавиться, чи можна отримати таку саму інформацію з аналізів крові або неінвазивних методик візуалізації, тобто він хоче знати роль серологічних маркерів, ультразвукової імпульсної еластографії (УІЕ) та магнітно-резонансної еластографії (МРЕ) в подібних випадках.

### Стан проблеми

Лише у США, за статистикою, у 150 тис. осіб щорічно виявляють хронічне захворювання печінки, серед них приблизно у 30 тис. (20%) виявляють цироз печінки на ранній стадії [1]. Ускладнення цирозу, пов'язані з основним захворюванням, у свою чергу, опосередковують розвитком і прогресією фіброзу печінки.

Фіброутворення печінки – це дезадаптивний ранозаживляючий процес, який виникає у відповідь на хронічні або травматичні чинники, що вражають гепатоцити. Результатом цього є стереотипова запальна відповідь, яка слідує за активацією зірчастих клітин, які продукують велику кількість неоднорідних комплексів екстрацелюлярного матриксу, що є компонентом фіброзу печінки. Перехресне з'єднання колагенових фібрил у межах екстрацелюлярного матриксу призводить до формування фіброзного рубця і в подальшому – до деформації архітекtonіки печінки. Варто зазначити, що прогресування фіброзу печінки – не безперервний лінійний процес, а, навпаки, переривчасте явище, яке значною мірою залежить від таких чинників, як вік, стать, раса, вплив алкоголю й ожиріння [2].

Золотим стандартом діагностики фіброзу печінки залишається черезшкірна біопсія печінки, хоча ця процедура має певні обмеження. Вони зумовлені невеликим, але значним ризиком ускладнень, пов'язаних із процедурою, таких як біль або кровотеча; неточним визначенням стадії фіброзу через неправильний забір матеріалу (спостерігають у 25% випадків) і варіабельністю у одного або декількох дослідників під час інтерпретації результатів біопсії [3, 4]. У зв'язку з цими причинами та розмаїттям серологічних методів діагностики використання діагностичної біопсії печінки у клінічній практиці зменшується [5].

Із клінічної точки зору найбільшим недоліком біопсії печінки є варіабельність зразків і її вплив на визначення стадії фіброзу. Під час декількох досліджень виявили, що помилка у разі забору матеріалу можлива при різноманітних захворюваннях печінки [6, 7]. Більше того, введення біопсійної голки у праву і ліву долі печінки в одного і того ж пацієнта не зменшує помилки під час забору матеріалу, тому що у стадії фіброзу

спостерігається значна дискордантність [7]. Хоча для мінімізації виникнення помилки було визначено оптимальні характеристики зразка біопсії печінки (стовпчик тканини  $\geq 20$  мм завдовжки з наявністю  $\geq 11$  портальних проток), типові зразки, отримані у клінічній практиці, часто не відповідають цим стандартам [8].

### Серологічні маркери й еластографія

**Серологічні маркери.** Для виявлення групи ризику клінічно значимого фіброзу печінки (виявленого на стадіях F2-F4) розроблено різноманітні серологічні маркери. Вони поділяються на прямі (ті, що представляють компоненти екстрацелюлярного матриксу) або непрямі (які відображають запальні зміни та порушення функції печінки). Непрямі маркери можна використовувати як самостійний метод діагностики або у комбінації з прямими. Практичною перевагою використання серологічних маркерів фіброзу є неінвазивність, широка доступність і можливість їх співставлення у разі проведення досліджень у межах однієї лабораторії (табл.) [9].

Серед панелей непрямих серологічних маркерів у всьому світі найчастіше використовують так званий FibroTest. Ця комерційна панель має п'ять показників: загальний білірубін, гаптоглобін, гамма-глутамілтранспептидазу, альфа-2-макроглобулін і аполіпропротеїн А. Кілька непрямих і поєднаних аналізів продемонстрували його цінність для виявлення гістологічної стадії F4 фіброзу (тобто, цирозу) у пацієнтів із хронічним гепатитом С. Нові дослідження хворих на хронічний гепатит В, алкогольну хворобу печінки, а також дослідження, проведені серед загальної популяції, підтримують цю методику. Проте серологічна діагностика, у тому числі FibroTest, є менш точним методом виявлення проміжних стадій фіброзу порівняно з визначенням цирозу [9, 10].

Існують певні обмеження, пов'язані з використанням FibroTest і панелей серологічних маркерів у цілому. Хибнопозитивні результати можуть бути пов'язані зі зменшенням гаптоглобіну через гемоліз, збільшенням загального білірубіну при таких станах, як синдром

Жильбера і холестаза, альфа-2-макроглобуліну і гаптоглобіну через системне запалення, а також запалення печінки [9, 10]. Через варіабельність компонентів діагностики FibroTest можна використовувати лише у високоточних сертифікованих лабораторіях, а не у місцевих лабораторіях лікарень або поліклінік, де його зазвичай проводять.

### Ультразвукова імпульсна еластографія.

При цьому методі візуалізації використовують ультразвуковий зонд з низькочастотними (50 Гц) коливаннями для вимірювання щільності тканини печінки. Дослідження проводять у правому латеральному міжреберному просторі в положенні пацієнта лежачи на спині з максимальною абдукцією правої руки. Поперечна хвиля, викликана цими коливаннями, фіксується ехоімпульсним поглинанням з подальшим розрахунком швидкості хвилі. Щільність тканини печінки є пропорційною до швидкості поперечної хвилі, що виражається рівнянням модуля Юнга (у вигляді  $E=3\rho v^2$ , де  $v$  – швидкість поперечної хвилі,  $\rho$  – густина тканини, яку вважають константою). Щільність печінки вимірюють в кПа. Вимоги для точного проведення УІЕ для середньої щільності печінки містять міжквартильний діапазон вимірювань у межах 30% від медіанного значення і співвідношення успішних вимірювань до загальної кількості 60% [11].

У двох метааналізах сумарні оцінки діагностики цирозу методом УІЕ були важливими, а чутливість і специфічність методу наближалася до 90% [12, 13]. Зазначені діагностичні порогові (або граничні) значення для цирозу під час дослідження пацієнтів із хронічним гепатитом С знаходилися в діапазоні від 11 до 17 кПа. З'являються результати УІЕ під час досліджень іншої етіології захворювань печінки, наприклад хро-нічного гепатиту В, алкогольної і неалкогольної жирової хвороби печінки. Незважаючи на високу точність при виявленні цирозу, щільність тканини печінки є нечутливим предиктором варикозного розширення вен стравоходу і не має використовуватися для визначення того, яких пацієнтів треба або не треба обстежити на наявність варикозного розширення вен стравоходу методом ендоскопії [14].



С.М. Ткач

Проте для виявлення фіброзу печінки в межах стадій 2-4 узагальнені оціночні показники чутливості та специфічності зводяться до 70-80% [12, 13].

### Магнітно-резонансна еластографія.

При МРЕ використовується модифікована фазово-контрастна послідовність імпульсів для виявлення поширення поперечних хвиль у печінці. Акустичні поперечні хвилі генеруються пневматичним пристроєм, розмішеним безпосередньо над епігастрієм для передачі імпульсів у тканини печінки. Згодом значення щільності тканини печінки розраховують на основі картини зсувів хвиль, відображених у вигляді кольорових знімків (еластограм). Потім проводять аналіз ділянки, яку вивчають, у чотирьох поперечних площинах печінки (унікаючи судинних структур) і розраховують середню щільність тканини печінки [15]. Кількісна оцінка еластичності методом МРЕ ґрунтується на формулі, яка представляє модуль зсуву, еквівалентний одній третині модуля Юнга, який використовують при методі УІЕ.

Початкові проспективні дослідження виявили доцільність і точність діагностики у виявленні фіброзу печінки методом МРЕ. Як і УІЕ, виявлення цирозу печінки за допомогою МРЕ є високоточним методом зі значеннями чутливості і специфічності, що перевищують 90%. На відміну від УІЕ дослідження МРЕ сьогодні мають вищу точність діагностики для виявлення проміжних і тяжких фіброзів (F2-F4) з чутливістю і специфічністю кожного у діапазоні 80-85% [16, 17].

Хоча можливість порівняння результатів УІЕ є важливою, їх точність може знижуватися при ожирінні та вузьких міжреберних проміжках [18]. У нещодавньому п'ятирічному проспективному дослідженні, яке включало 13 369 обстежених, вірогідність технічного збою або генерація неправильних результатів були незалежно пов'язані з індексом маси тіла  $>30$  кг/м<sup>2</sup> [19]. Розробка спеціалізованого зонду для пацієнтів з ожирінням може зменшити частоту технічних обмежень у майбутньому. Можливість порівняння результатів МРЕ є також важливою, при цьому не існує залежності від окремих операторів, оскільки процес візуалізації є по суті автоматизованим [20]. Більше того, МРЕ мало залежить від ступеня ожиріння або ширини міжреберних проміжків.

Треба також зазначити, що як для МРЕ, так і для УІЕ інші патофізіологічні процеси, включаючи значні запалення, холестаза і застійні явища у печінці, можуть незалежно впливати на показник щільності печінки [12, 13, 18].

### Невирішені питання

Незважаючи на поширення досліджень і клінічного досвіду застосування неінвазивних методів для виявлення фіброзу печінки, залишаються невирішеними деякі важливі питання щодо клінічної ефективності цих підходів.

Продовження на стор. 40.

Таблиця. Переваги і недоліки біопсії та неінвазивних досліджень під час діагностики фіброзу печінки [5]

Біопсія печінки	Серологічні маркери	Імпульсна еластографія	МРЕ
<b>Переваги</b>			
Пряме виявлення фіброзу	Неінвазивність	Неінвазивність	Неінвазивність
Установлення стадії згідно з прийнятими системами класифікації	Можливість порівняння	Можливість порівняння	Можливість порівняння
Оцінка запалення і стеатозу	Визначення прямих або непрямих маркерів фіброзу	Обстеження площі (1x4 см) над правим краєм печінки	Обстеження чисельних ділянок із правого та лівого боків печінки
Виключення супутніх захворювань	Може бути точним методом для виявлення цирозу	Точний метод для виявлення цирозу	Точний метод для виявлення цирозу
<b>Недоліки</b>			
Інвазивний метод з ризиком ускладнень	Менш точний метод для виявлення проміжних стадій	Менш точний метод для виявлення проміжних стадій	Більш точний для проміжних стадій, ніж імпульсна еластографія та серологічні маркери
Помилка під час забору матеріалу і варіабельність інтерпретації	Хибнопозитивні результати при гемолізі, запаленні, синдромі Жильбера	Хибнопозитивні результати при запаленні, повнокров'ї	Хибнопозитивні результати при запаленні, повнокров'ї
Непридатний для тривалого моніторингу	Показники можуть змінюватися у разі прогресії захворювання або у відповідь на лікування	Структура печінки змінюється у разі прогресії захворювання або у відповідь на лікування	Структура печінки змінюється у разі прогресії захворювання або у відповідь на лікування

С.М. Ткач, д.м.н., професор, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

## Неінвазивна діагностика фіброзу печінки

Продовження. Початок на стор. 39.

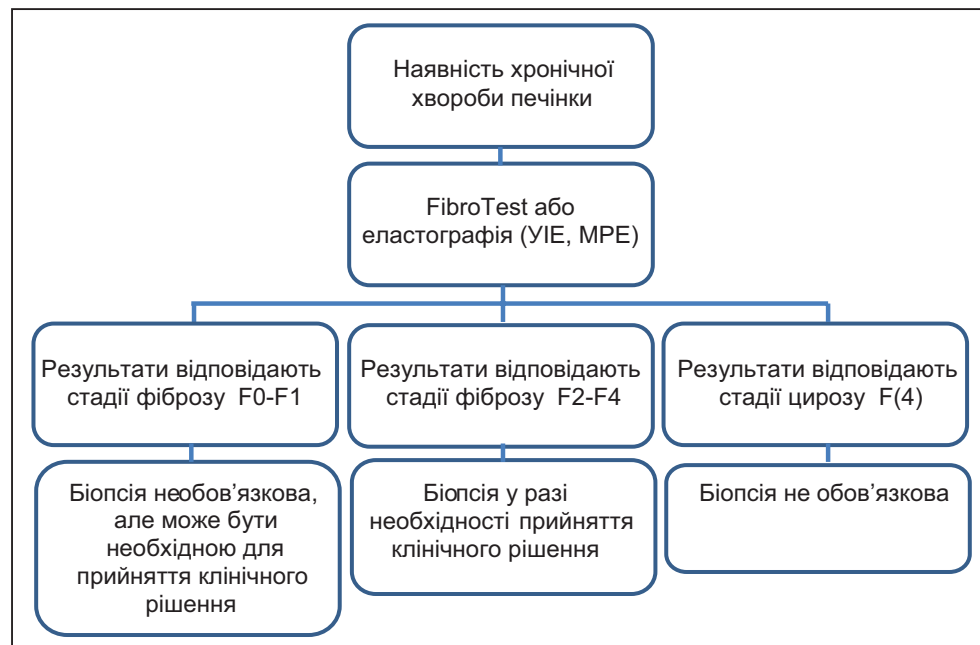


Рис. Загальний алгоритм для інтерпретації результатів при неінвазивних дослідженнях для діагностики фіброзу печінки

Як для серологічних маркерів фіброзу, так і для методів еластографічної візуалізації дослідники запропонували діагностичні алгоритми для надання допомоги у визначенні стадії фіброзу. Наприклад, було висловлено припущення, що біопсію печінки можна відстрочити у пацієнтів із хронічним гепатитом С і значеннями щільності печінки методом УІЕ від 6 кПа (які вказують на незначний фіброз) або 12 кПа (які вказують на значний фіброз). Однак проміжні значення потребують проведення біопсії печінки для визначення стадії фіброзу, якщо це необхідно в окремих випадках. Хоча ці алгоритми є корисними, вони мають пройти зовнішню перевірку у незалежних популяціях.

Дослідження неінвазивних методик для оцінки прогресування захворювання або визначення прогнозу з або без лікування хвороби печінки лише починають з'являтися [21]. Ці результати є дуже очікуваними, оскільки багато спеціалістів вважають, що зв'язок між клінічно значущими результатами і результатами неінвазивних методів забезпечать високий рівень перевірки цих методів.

Інші потенційні питання для майбутніх досліджень містять визначення ролі комбінованих неінвазивних підходів порівняно з окремими для вдосконалення виявлення фіброзу; подальше визначення ролі неінвазивного обстеження в окремих групах населення (наприклад, у дітей) і визначення клінічної користі таких обстежень, як скринінгові методики для захворювань печінки у загальній популяції.

## Рекомендації для пацієнта

У випадку, представленою на початку статті, немає ніяких доказів наявності цирозу або значного запалення на основі звичайних клінічних досліджень. Генотип вірусу гепатиту С у пацієнта є несприятливим з точки зору ймовірності відповіді на лікування. Таким чином, отримання додаткової інформації про ступінь пошкодження печінки вірусом гепатиту С може бути важливим чинником під час прийняття рішення щодо продовження або відстрочення противірусної терапії. За цих умов бажано спочатку застосовувати не біопсію печінки, а неінвазивні обстеження, оскільки пацієнт може не захотіти проходити інвазивне обстеження (рис.).

Використання FibroTest, VІЕ або MPE може бути корисним у разі доведення за допомогою цих методів наявності цирозу, мінімального фіброзу або нормальних показників. Якщо результати

неінвазивних методів будуть невизначеними, то може з'явитися необхідність проведення біопсії печінки для встановлення стадії захворювання. Якщо буде встановлено, що пацієнт має нормальні показники або мінімальний фіброз, і вирішено проводити противірусну терапію, то бажано здійснювати тривале спостереження за збільшенням щільності тканини печінки із застосуванням еластографічних методик візуалізації для виявлення прогресії фіброзу.

## Література

- Bell B.P., Manos M.M., Zaman A., Terrault N., Thomas A., Navarro V.J. et al. The epidemiology of newly diagnosed chronic liver disease in gastroenterology practices in the United States: results from population-based surveillance. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2727-2736.
- Friedman S.L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669.
- Talwalkar J.A., Yin M., Fidler J.L., Sanderson S.O., Kamath P.S., Ehman R.L. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications. *Hepatology* 2008; 47: 332-342.
- Standish R.A., Cholongitas E., Dhillion A., Burroughs A.K., Dhillion A.P. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* 2006; 55: 569-578.
- Castera L., Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut* 2010; 59: 861-866.
- Garrido M.C., Hubscher S.G. Accuracy of staging in primary biliary cirrhosis. *J Clin Pathol* 1996; 49: 556-559.
- Regev A., Berho M., Jeffers L.J., Millikowski C., Molina E.G., Pyrsopoulos N.T. et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2614-2618.
- Bedossa P., Dargere D., Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449-1457.
- Rockey D.C., Bissell D.M. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology* 2006; 43: S113-S120.
- Poynard T., Morra R., Halfon P., Castera L., Ratziu V., Imbert-Bismut F. et al. Meta-analysis of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 40.
- Castera L., Forns X., Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 48: 835-847.
- Montori V.M. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1214-1220.
- Friedrich-Rust M., Ong M.F., Martens S., Sarrazin C., Bojunga J., Zeuzem S. et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 960-974.
- Castera L., Le Bail B., Roudot-Thoraval F., Bernard P.H., Foucher J., Merrouche W. et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009; 50: 59-68.
- Muthupillai R., Lomas D.J., Rossman P.J., Greenleaf J.F., Manduca A., Ehman R.L. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science* 1995; 269: 1854-1857.
- Yin M., Talwalkar J.A., Glaser K.J., Manduca A., Grimm R.C., Rossman P.J. et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1207-1213.
- Huwart L., Sempoux C., Vicaut E., Salameh N., Annet L., Danse E. et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 135: 32-40.
- Talwalkar J.A. Elastography for detecting hepatic fibrosis: options and considerations. *Gastroenterology* 2008; 135: 299-302.
- Castera L., Foucher J., Bernard P.H., Carvalho F., Allaix D., Merrouche W. et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010; 51: 828-835.
- Hines C.D., Bley T.A., Lindstrom M.J., Reeder S.B. Repeatability of magnetic resonance elastography for quantification of hepatic stiffness. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31: 725-731.
- Vergniol J., Foucher J., Castera L., Bernard P.H., Tourman R., Terbonne E. et al. Changes of non-invasive markers and FibroScan values during HCV treatment. *J Viral Hepat* 2009; 16: 132-14.

## Опыт и перспективы применения дыхательных тестов

Мы были приятно удивлены, когда в книге российских авторов академика РАМН Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта, Н.А. Шубиной, Н.В. Семеновой «<sup>13</sup>С-дыхательный тест в практике гастроэнтеролога», изданной в 2007 году, прочитали дословно следующее: «2005 год можно считать новым этапом в развитии диагностики заболеваний органов пищеварения в нашей стране. Пришло понимание необходимости развития и широкого внедрения в практику здравоохранения такого метода, как дыхательный тест. Приказом министра МЗ и СР РФ № 539 от 25 августа 2005 г. для диагностики ряда заболеваний органов пищеварения в обязательную практику введено применение дыхательного теста. Принципиально важным является то, что метод достоверный и неинвазивный в отличие от подавляющего числа других используемых в гастроэнтерологии. Это обстоятельство приобретает особое значение в настоящее время, когда наблюдается разгул инфекционных заболеваний...».

Наше удивление было вызвано тем, что в экспериментальных лабораториях возможности применения дыхательных тестов в диагностике различных заболеваний изучаются уже около 70 лет, а в Украине понимание необходимости использования <sup>13</sup>С-дыхательных тестов в гастроэнтерологии пришло еще в 1997 году, когда на кафедре внутренней медицины № 1 НМУ им. А.А. Богомольца для диагностики инфицирования *H. pylori*, контроля излечения от нее начали широко применять в клинической практике и обучении студентов и интернов первый в Восточной Европе аппарат для исследования стабильных изотопов <sup>13</sup>С (IRIS). К 2005 году ряд областных центров Украины (Донецк, Симферополь, Запорожье, Ивано-Франковск, Львов и др.) уже имели инфракрасные спектрометры для анализа стабильных изотопов, и их достаточно широко использовали в науке и клинической практике. Однако обязательное применение дыхательных тестов на законодательном уровне не закреплено в Украине до сих пор, а имеющиеся стандарты оказания медицинской помощи в гастроэнтерологии, в которых фигурируют 6 дыхательных тестов, носят пока что рекомендательный характер, несмотря на то что 3 из них признаны золотыми стандартами диагностики в мире. Неутешительным является и тот факт, что среди многих практикующих врачей, не только гастроэнтерологов, но и педиатров, семейных врачей, терапевтов, эндокринологов, хирургов, гепатологов, инфекционистов и других специалистов, до сих пор нет понимания того, насколько важно объективное определение скорости опорожнения желудка, детоксикационной функции печени, лактазной недостаточности, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ). Контроль лечения пептических язв двенадцатиперстной кишки до сих пор в подавляющем большинстве случаев проводят с помощью эндоскопии, тогда как достаточно одного правильно выполненного дыхательного теста. Назначение ферментных препаратов для коррекции ВНПЖ сегодня в Украине осуществляется сплошь и рядом не только без каких-либо врачебных оснований, но и по смехотворным призывам недобросовестной рекламы. Подобных примеров из каждого раздела внутренней медицины можно привести немало.

Имея собственный 15-летний опыт работы в Украине с 12 водородными и углеродными дыхательными тестами (а с <sup>13</sup>С-мочевинным дыхательным тестом наш опыт работы на совещании Европейской группы по изучению *H. pylori*, прошедшем в Риге в 2009 г., неофициально был признан наибольшим в мире) и будучи осведомленным о состоянии этой проблемы в других странах, мы можем утверждать, что для врачей большинства специальностей эти современные диагностические методики крайне необходимы для правильной постановки диагноза и адекватного лечения пациентов.

Например, возможно ли эффективное лечение и контроль диабетического гастропареза с правильной индивидуально подобранной дозой препарата без определения скорости опорожнения желудка? Возможна ли сегодня диагностика состояния печени без определения ее детоксикационной функции с помощью <sup>13</sup>С-метациетинового теста? Педиатры должны знать, что острый гастрит, протекающий как пищевое отравление, перенесенный в детстве, как правило, является дебютом заражения инфекцией *H. pylori*. Как, с точки зрения врача, родителей и существующих приказов, нужно обследовать ребенка? Рутинно выполняемая в педиатрии гастроскопия должна быть исключением из правила, а не самим правилом! Проводить ее не только детям, но и взрослым следует по строгим показаниям и с соблюдением определенных правил, под наркозом, поскольку выполнение гастроскопии без хромокопии, мультибиопсии с точки зрения современной медицинской науки и практики нецелесообразно, за исключением ургентных ситуаций. Квалифицированно выполненный (со снимками, биопсией, морфологией, микробиологией), высокоинформативный, многофункциональный, но очень дорогостоящий и неприятный (без наркоза) метод исследования – видеогастродуоденоскопия – превращен в нашей стране в профанацию, когда его используют без необходимости, при этом не проводят обязательные обследования. А что нужно? Помимо биопсии, речь идет об определении функционального состояния исследуемого органа.

В связи с неинвазивностью, высокой чувствительностью и специфичностью дыхательные тесты рассматриваются гастроэнтерологами всего мира как диагностический метод будущего. Однако их широкое клиническое применение длительное время было ограничено, во-первых, ввиду использования радиоактивных изотопов (<sup>14</sup>С), во-вторых, в связи с дорогостоящей аналитической аппаратурой (масс-спектрометров) для определения стабильных изотопов (<sup>13</sup>С, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O). Только внедрение около 20 лет назад в медицинскую практику принципиально новых анализаторов стабильных изотопов – инфракрасных спектрометров сделало дыхательные тесты доступными для пациентов во многих странах мира, в том числе и в Украине.

Каждый третий житель нашей страны имеет проблемы со стороны органов пищеварения, однако мало кто спешит обратиться к врачу. Одних останавливает то, что обследование и диагностика в нашей стране редко обходятся без эндоскопии (глотаение «японского зонда» без наркоза) – достаточно дискомфортной процедуры, другие, обратившись однажды к гастроэнтерологу или терапевту, были разочарованы результатами лечения и предпочитают лечиться домашними методами, с помощью диеты или народных рецептов, не получая, как правило, от этого должного терапевтического