

Хологенная диарея: подходы к лечению

Желчные кислоты (ЖК), играющие значительную роль в абсорбции липидов в тонком кишечнике, продуцируются в печени. Синтез ЖК из холестерина происходит в несколько этапов, на первом из которых задействован фермент СYP7A1. Затем они конъюгируют в печени с таурином и глицином, образуя первичные ЖК: таурохолат, таурохенодезоксихолат, гликохолат и гликохенодезоксихолат. После участия в процессе мицеллообразования в тонком кишечнике ЖК, как правило, эффективно реабсорбируются в подвздошной кишке, поглощаются клетками печени из портальной крови (воротной вены) и секретируются повторно в двенадцатиперстную кишку (рис. 1).



Синтез в печени из холестерина с участием СYP7A1
Конъюгация с глицином или таурином
Секреция через желчные протоки в кишечник
Сольubilизация липидов в мицеллах для поглощения
Активная абсорбция в подвздошной кишке
Повторное поглощение гепатоцитами и повторная секреция

Рисунок 1. Кишечно-печеночная циркуляция желчных кислот. Этапы их синтеза, секреции, поглощения и повторной секреции

Энтерогепатическая циркуляция ЖК весьма эффективна, как правило, более чем 95% ЖК подвергается обратному всасыванию в тонком кишечнике. Оценка кинетики ЖК приведена в **таблице 1**.

Таблица 1. Типичные характеристики кинетики желчных кислот у взрослых лиц (A.F. Hofmann, 2009; S.S. Pattni and J.R.F. Walters, 2009)

Секреция желчных кислот	12 г/сутки	30 ммоль/сутки
Размер пула желчных кислот	2-3 г	5,0-7,5 ммоль
Частота циклов циркуляции желчных кислот	4-6 в сутки	
Количество абсорбированных желчных кислот на цикл	~ 95%	
Потери желчных кислот с фекалиями	< 0,5 г/сутки	~ 1 ммоль/сутки
Средний период полувыведения желчных кислот	~ 3 суток	

История открытия роли ЖК и их физиология рассмотрены одним из главных специалистов в этой области, Аланом Хофманном, в обзоре «Желчные кислоты: попытка понять их химию и биологию с надеждой на оказание помощи пациентам» (Bile acids: trying to understand their chemistry and biology with the hope of helping patients), опубликованном в 2009 г. в журнале «Hepatology».

Небольшая часть секретируемых ЖК не реабсорбируется в подвздошной кишке и достигает толстой кишки. Здесь в результате деконъюгации (отщепления таурина или глицина) и дегидроксилирования (удаления 7-гидроксигруппы) под действием бактерий образуются вторичные ЖК, дезоксихолаты и литохолаты. ЖК, в частности дигидроксилированные хенодезоксихолаты и дезоксихолаты, стимулируют в толстой кишке секрецию электролитов и воды. Это способствует повышению ее перистальтики, сокращению времени толстокишечного транзита, приводя к развитию диареи, сопровождающейся другими желудочно-кишечными симптомами, такими как вздутие живота, позывы к дефекации и недержание кала. Достижения последних лет улучшили понимание этого состояния — **хологенной диареи** (ХД), называемого также мальабсорбцией желчных солей или желчных кислот.

Состояния, ассоциированные с хологенной диареей

Для эффективного оказания помощи пациенту с ХД необходимо предположить наличие этого диагноза: **к сожалению, многие гастроэнтерологи не принимают его во внимание**. Многие состояния способствуют развитию мальабсорбции ЖК и диареи. Эффективная в нормальном состоянии кишечно-печеночная циркуляция желчных солей наиболее явно нарушается

при патологии подвздошной кишки. После резекции подвздошной кишки, типичной при болезни Крона, ЖК не поглощаются эффективно, в результате чего развивается четко выраженная мальабсорбция ЖК, впервые описанная Аланом Хофманном в 1967 году и названная хологенной диареей, или энтеропатией, связанной с холереей. Диарею, вызванную увеличением содержания ЖК в фекалиях, можно лечить секвестрантами желчных кислот (описано ниже). Болезнь Крона (терминальный илеит), при которой резекция не проводится, также нарушает абсорбцию ЖК. На сегодня очевидно, что другие состояния, вызванные патологией подвздошной кишки или ее резекцией, могут «имитировать» ХД. К 1 типу мальабсорбции ЖК относят желчную диарею, являющуюся вторичной и обусловленную заболеваниями подвздошной кишки или последствиями ее резекции, идиопатическую желчную диарею, впервые описанную E.H. Thaysen и L. Pedersen (1976, 1973), H. Fromm и M. Malavolti (1986) отнесли его ко 2-му типу мальабсорбции ЖК.

Многие другие патологические состояния кишечника, такие как холецистэктомия, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке или панкреатическая недостаточность, могут препятствовать нормальной реабсорбции ЖК; они были отнесены к 3-му типу мальабсорбции ЖК. Очень распространена ситуация, когда мальабсорбция ЖК не распознается и вызывает значительное ухудшение состояния здоровья у пациентов, получавших лечение по поводу злокачественных новообразований, имеющих радиационный илеит, панкреатит, резекцию и/или избыточный бактериальный рост в тонкой кишке.

У большинства пациентов с мальабсорбцией ЖК гистологические изменения немногочисленны, однако ее выявляют у до 40% лиц с микроскопическим (коллагенозным или лимфоцитарным) колитом. У большей части таких пациентов следует ожидать ответа на терапию секвестрантами ЖК и будесонидом (стероидом с высоким пресистемным метаболизмом¹ в печени, который эффективен при обеих патологиях).

Диагностические тесты

Наиболее точный способ доказать, что ЖК являются причиной диареи, — определить увеличение их содержания в фекалиях, однако сделать это можно лишь в немногих научных центрах. Фекальные тесты непопулярны и сложны для выполнения. К счастью, был разработан SeHCAT-тест (тест с применением ⁷⁵Se-гомохолиттаурин) для измерения потерь ЖК простым и надежным способом. SeHCAT-тест был впервые проведен в 1981 году и может быть использован в любом отделении, где применяются методы ядерной медицины и есть гамма-камера. Благодаря этому он гораздо проще в использовании, чем применявшийся ранее ¹⁴C-гликохолатный дыхательный тест. SeHCAT подвергается такой же кишечно-печеночной циркуляции, как природные ЖК, что дает возможность отслеживать их сохранение и потери. Несмотря

на то, что были определены потери SeHCAT с фекалиями и полный полупериод ретенции (задержки) ЖК в организме был рассчитан, обычно измеряют фракцию, задерживающуюся в течение 7 дней. Она легко рассчитывается по значениям, полученным вскоре после приема капсулы SeHCAT и после повторного сканирования через неделю. Нормальный показатель 7-дневной ретенции SeHCAT > 15%, а значение < 10% является высокодостоверным предиктором успешного ответа на терапию секвестрантами желчных кислот, применяемым во многих центрах. На рисунке 2 показаны прогнозируемые показатели ретенции SeHCAT и суммарные потери ЖК с фекалиями, рассчитанные с помощью компьютерной имитационной модели для нормальной ситуации с 95%-м поглощением (рис. 2А) и для ситуации с несколько ослабленным (90%-м) поглощением (рис. 2Б), при котором потери ЖК с фекалиями удваиваются, а показатель 7-дневной ретенции SeHCAT составляет около 5%.

Несмотря на удобство, безопасность и относительно низкую стоимость SeHCAT-теста, многие гастроэнтерологи не могут его использовать. Он не доступен во многих странах и никогда не был лицензирован в США. Это препятствовало признанию мальабсорбции ЖК как часто обнаруживаемого состояния у пациентов с хронической диареей. Некоторые врачи применяют секвестранты желчных кислот с диагностической целью, но поскольку они часто плохо переносятся (описано ниже), трудно оправдывать продолжение такой терапии в ситуации недостаточной приверженности к лечению, когда диагноз не был однозначно установлен с помощью независимого теста, например SeHCAT.

В качестве альтернативного теста может использоваться измерение содержания в крови предшественника желчной кислоты, 7- α -гидрокси-4-холестен-3-она (С4), с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения. Для компенсации растущих потерь ЖК с фекалиями растет интенсивность их синтеза в печени. Доказано, что содержание ЖК натошак у пациентов с мальабсорбцией желчных кислот увеличено. К сожалению, это исследование требует довольно много времени, специальных знаний и не является широкодоступным. Оно демонстрирует повышенную продукцию желчных кислот и может применяться в таких странах, как США, где не используется SeHCAT-тест.

Распространенность хологенной диареи

Использование SeHCAT-теста позволило четко оценить распространенность ХД. Начиная с середины 80-х годов прошлого века, многие исследователи сообщали об опыте его применения у пациентов с хронической диареей. Например, в 2000 г. по результатам одного из крупнейших исследований включавшего в общей сложности 304 пациента, группа ученых из Великобритании сообщила о ретенции < 10% SeHCAT у 97% из 37 пациентов с болезнью Крона, которым

¹ Пресистемный метаболизм, или эффект первого прохождения, — процесс биотрансформации препарата, который приводит к его инактивации еще до попадания в системный кровоток.

произвели резекцию; у 54% из 44 пациентов с болезнью Крона без резекции; у 58% из 26 пациентов с хирургическими вмешательствами на желудке и/или холецистэктомией; у 33% из 197 пациентов с идиопатической хронической диареей неустановленной этиологии, которые в иных случаях были бы классифицированы как страдающие синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи (СРК-Д). Эта последняя группа пациентов с так называемой идиопатической мальабсорбцией ЖК была самой обширной.

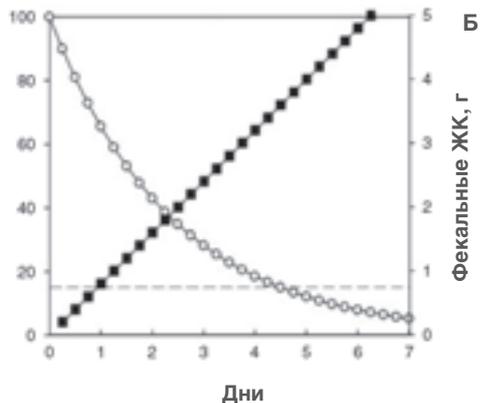
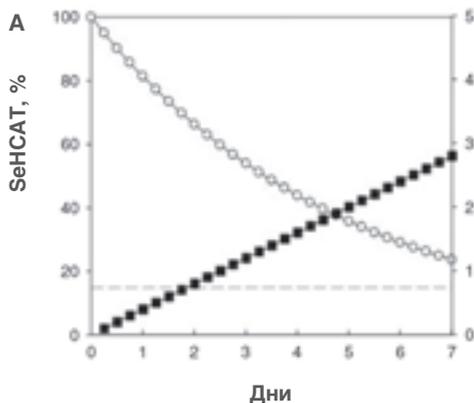
В 2009 г. был проведен систематический обзор исследований, посвященных оценке с помощью скинтиграфии с SeHCAT распространенности идиопатической мальабсорбции ЖК у пациентов с хронической диареей, которым, как правило, был поставлен диагноз СРК-Д. Результаты 18 исследований (15 из них проспективные) с участием в общей сложности 1223 пациентов представлены в **таблице 2**.

В разных исследованиях по-разному определяли показатели ретенции SeHCAT (< 5%, < 10% или < 15%). При значении с наилучшим доверительным интервалом (ретенция SeHCAT < 10%) почти у трети больных были выявлены аномальные потери желчных кислот с фекалиями.

Эти цифры позволяют оценить распространенность ХД в популяции. До 3,9 млн взрослых лиц в Великобритании (примерно 10% населения) проходят лечение по поводу СРК. Если принять, что треть их страдают СРК-Д, а у трети страдающих СРК-Д присутствует идиопатическая мальабсорбция ЖК, то распространенность последней в общей популяции составляет более 1%. Это означает, что данной патологией страдают примерно 500 000 человек в Великобритании и многие миллионы лиц в западном мире, что превышает частоту лучше изученных заболеваний, таких как болезнь Крона или язвенный колит

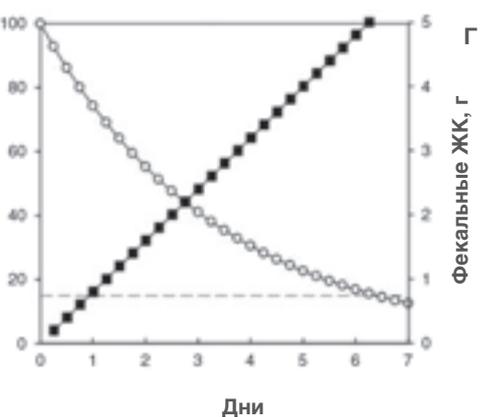
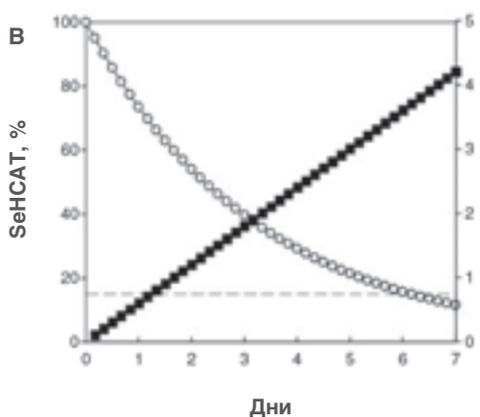
Пул ЖК = 2,0 г
Частота циклов циркуляции ЖК = 4 в сутки
Абсорбированные ЖК на цикл (%) = 1,9 г (95)

Пул ЖК = 2,0 г
Частота циклов циркуляции ЖК = 4 в сутки
Абсорбированные ЖК на цикл (%) = 1,8 г (90)



Пул ЖК = 2,0 г
Частота циклов циркуляции ЖК = 6 в сутки
Абсорбированные ЖК на цикл (%) = 1,9 г (95)

Пул ЖК = 2,8 г
Частота циклов циркуляции ЖК = 4 в сутки
Абсорбированные ЖК на цикл (%) = 2,6 г (93)



Примечания. ЖК – желчные кислоты. Представлены результаты прогнозов, полученные с помощью компьютерной имитационной модели кинетики желчных кислот. Показаны значения ретенции SeHCAT (незакрашенные символы, левая ось) и суммарной потери желчных кислот с фекалиями (закрашенные символы, правая ось) в течение 7 дней. Пунктирная линия соответствует 10% ретенции SeHCAT. А – типичные нормальные значения; Б – последствия снижения поглощения желчных кислот в каждом цикле с 95 до 90%; В – влияние увеличения количества циклов с 4 до 6 в сутки; Г – влияние увеличения общего пула желчных кислот с 2 до 2,8 г. Поглощение увеличивается с 1,9 до 2,6 г; относительное поглощение немного уменьшается – с 95 до 93%.

Рисунок 2. Последствия определенных изменений, влияющих на кишечно-печеночную циркуляцию желчных кислот, на показатели ретенции таурин-75Se-гомохолевой кислоты (SeHCAT) и потери желчных кислот с фекалиями

Таблица 2. Резюме результатов исследований, в которых сообщалось об аномальных значениях ретенции SeHCAT у пациентов, страдающих синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи (L. Wedlake et al. 2009)

Сообщаемый показатель ретенции SeHCAT	< 5%	< 10%	< 15%	Всего
Количество исследований	5	17	7	18
Общее количество пациентов	429	1073	618	1223
Количество пациентов с аномальными показателями	43	339	163	
Доля пациентов с аномальными показателями (95% доверительный интервал)	10% (7-13)	32% (29-35)	26% (23-30)	
Доля пациентов, ответивших на лечение холестираминам	96%	80%	70%	

(показатели их распространенности – около 0,2 и 0,3% соответственно) и примерно равно частоте целиакии. Поэтому мнение о том, что мальабсорбция ЖК является редкой причиной СРК, – это миф, который, к сожалению, до сих пор ошибочно поддерживается.

Механизм первичной хологенной диареи

Таким образом, первичная хологенная диарея является на удивление распространенным, но недостаточно распознаваемым заболеванием. Ранее, из-за неясных механизмов, ее называли идиопатический мальабсорбцией ЖК. Однако недавние исследования показали возможный механизм этого заболевания, что делает использование прежнего термина неточным.

Очевидные гистологические изменения в подвздошной кишке при ХД отсутствуют. У некоторых пациентов триггерным фактором может быть желудочно-кишечная инфекция, но выяснение связи с возбудителями или изменениями в воспалительных клетках требует дальнейших исследований.

У некоторых пациентов с мальабсорбцией ЖК обнаруживаются аномальные транспортеры желчных кислот в подвздошной кишке. В одной семье была описана редкая мутация апикального натрий-зависимого транспортера желчной кислоты (ASBT, ген SLC10A2), но у большинства пациентов она не обнаружена. При исследовании мутантной формы цитоплазматического илеального белка, связывающего желчную кислоту (IBABP, ген FABP6), не было обнаружено существенных различий по частоте IBABP-полиморфизмов между пациентами и группой контроля. Полиморфизмы комплекса, ответственного за транспорт органических растворенных веществ через базолатеральную мембрану (транспортеры OST α и OST β) пока не изучены.

Попытки найти различия в уровне экспрессии транскриптов этих белков-переносчиков при биопсии подвздошной кишки были большей частью отрицательными, без обнаружения различий в целом. Определенные различия были обнаружены лишь в отношении некоторых транскриптов ключевых транскрипционных факторов.

На сегодняшний день данные нескольких исследований свидетельствуют об отсутствии дефектов транспорта ЖК при идиопатической мальабсорбции ЖК. В других работах не удалось обнаружить различий между пациентами с данной патологией и здоровыми лицами по поглощению ЖК в слизистой оболочке

подвздошной кишки или везикулах щеточной каймы. Высказывались даже предположения о несколько более высокой способности к поглощению ЖК у этих больных. Необходимо рассматривать альтернативные механизмы, которые могли бы приводить к развитию этого синдрома.

Одним из них может быть увеличение частоты кишечно-печеночной циркуляции желчных кислот. На рисунке 2 (В) показан смоделированный компьютером прогноз относительно того, что изменение частоты циркуляции ЖК от 4 до 6 циклов в день приведет к увеличению их потери с фекалиями и уменьшению ретенции SeHCAT. Есть также предположение, что мальабсорбция ЖК может быть результатом более быстрого тонкокишечного транзита, возможно, в связи с увеличением секреции в подвздошной кишке, в пользу чего есть доказательства.

Однако предположение о неполном суммарном поглощении ЖК в подвздошной кишке из-за сокращения времени для реабсорбции не согласуется с результатами исследования, в котором было показано увеличение пула ЖК у типичных пациентов с первичной идиопатической мальабсорбцией жирных кислот. Истощение пула было обнаружено у больных со вторичной по отношению к резекции мальабсорбцией ЖК. Увеличение пула противоречило ожидаемым данным о мальабсорбции, и поскольку этот результат был опубликован в дополнении, он не получил должного внимания. Однако он является ключом к интерпретации полученных в дальнейшем данных. На рисунке 2 (Г) показан прогноз компьютерной модели относительно того, что пул ЖК большего размера, но без изменения частоты циклов и при увеличении абсолютного поглощения ЖК в подвздошной кишке (хотя и с некоторым уменьшением относительного поглощения) может быть причиной снижения ретенции SeHCAT и увеличения выхода желчных кислот с фекалиями.

На основании этих данных J.R. Walters et al. предложили новое объяснение механизма первичной ХД. Авторы предположили, что это состояние является результатом избыточного производства ЖК вследствие нарушения отрицательной обратной связи со стороны подвздошно-кишечного гормона, фактора роста фибробластов 19 (FGF19). Его концентрация в сыворотке натошак примерно вдвое меньше у лиц с повышенными уровнями предшественника желчных кислот 7 α -гидрокси-4-холестен-3-она, чем в группе

Таблица 3. Сравнение содержания фактора роста фибробластов 19 и кинетики желчных кислот у пациентов с первичной хологенной диареей и в группе контроля

Исследование		Первичная хологенная диарея	Контроль
J.R.F Walters et al., 2009	Концентрация в сыворотке натошак	n = 13	n = 19
	FGF19 (пг/мл)	103 ± 53**	268 ± 145
	7 α -гидрокси-4-холестен-3-он (нг/мл)	91 ± 74**	17 ± 9
A.J. van Tilburg et al., 1992	Кинетика желчных кислот	n = 8	n = 8
	Потери желчных кислот с фекалиями (ммоль/сутки)	2,5 ± 1,0*	1,0 ± 0,1
	Пул желчных кислот (ммоль)	7,0 ± 4,4*	3,7 ± 1,0
	Ретенция SeHCAT, полупериод, сутки (среднее значение для 7 суток, %)	2,1 ± 1,1 (9)	2,6 ± 0,7 (16)

Примечания. Значения даны в виде средних арифметических \pm стандартное отклонение. * $p < 0,05$; ** $p < 0,0005$ (U-критерий Манна – Уитни); FGF19 – фактор роста фибробластов 19; SeHCAT – таурин-⁷⁵Se-гомохолевая кислота.

контроля. Возможно, поглощение ЖК илеальным энтероцитом не позволяет достичь соответствующего уровня FGF19. Основные результаты J.R. Walters et al. относительно первичной ХД представлены в **таблице 3** вместе с показателями кинетики ЖК.

Открытие роли FGF19, сначала в кишечно-печеночной циркуляции ЖК, а в настоящее время – в развитии первичной ХД, по-видимому, является важным шагом вперед. Недавно установлено, что FGF19 у человека и его ортолог – FGF15 – у мышей является негативным регулятором синтеза ЖК в печени, действуя через рецептор FGFR4 и корецептор β -Klotho. В илеальных энтероцитах поглощенные ЖК связываются с фарнезоеидным X-рецептором (FXR) и трансактивируют промотор FGF15/FGF19. GW4064, синтетический агонист FXR, увеличивает транскрипцию гена FGF15 в большей степени, чем любого другого гена клеток подвздошной кишки, а у мышей с генотипом FXR-/- производство FGF15 снижено. У мышей с генотипом FGF15-/- концентрация фекальных ЖК увеличена, а FGF15 эффективно уменьшает проявления водянистой диареи у мышей с генотипом ASBT -/-.

Содержание человеческого FGF19 обычно колеблется в течение дня в зависимости от приема пищи, что соответствует его роли в обратной связи с синтезом ЖК. Интересно, что у некоторых пациентов с ХД, а также имеющих низкое содержание FGF19 натошак, этот показатель совсем не увеличивается после еды. Возможно, за базальную и стимулированную секрецию FGF19 могут быть ответственны различные механизмы. Еще одна возможная причина сверхсинтеза ЖК у некоторых пациентов может заключаться в аномальной клеточной передаче сигнала FGF19 в печени через изменения FGFR4, β -Klotho или других последующих молекул.

Подходы к лечению

Основой лечения хологенной диареи было применение анионообменных смол, связывающих ЖК с высокой степенью сродства. Холестирамин применяли в течение многих лет для лечения диареи у пациентов с резекцией подвздошной кишки. До появления статинов холестирамин и колестипол широко

использовались при лечении гиперхолестеринемии в качестве секвестрантов желчи в кишечнике, что способствовало увеличению превращения холестерина в ЖК в печени. Принцип их использования при диарее заключается в связывании свободных ЖК, уменьшении их количества в толстой кишке, что в свою очередь уменьшает секреторные процессы в ней. Они эффективны и, как упоминалось выше, большинство пациентов с аномальными значениями ретенции SeHCAT будут отвечать на лечение этими препаратами, причем эффективность терапии вероятнее при более низких значениях SeHCAT (< 5%), чем при более высоких (< 15%).

Высокий уровень терапевтического ответа на секвестранты ЖК обусловил их использование для терапевтических исследований у пациентов с подозрением на ХД. Хотя этот подход может быть конструктивным в таких странах, где SeHCAT-тесты не применяются (например, США), диагноз при этом не может быть четко установлен, что снижает вероятность успешного лечения. Многие пациенты считают холестирамин и колестипол плохо переносимыми, часто из-за неприятной текстуры и вкуса порошковой смолы. Более половины пациентов, получающих секвестранты ЖК при гиперлипидемии, прекращают их прием в течение года; аналогичные результаты были описаны во время периода наблюдения пролеченных пациентов с идиопатической мальабсорбцией ЖК. Пациенты могут оценить лечение как очень эффективное (особенно если они принимают большие дозы, рекомендуемые ранее для снижения уровня холестерина), на фоне которого консистенция кала становится более твердой, а стул менее частым, однако при этом могут возникать жалобы на запор, вздутие живота, спазмы или тошноту. Подбор оптимальной дозы, наиболее хорошо переносимой конкретным пациентом, очень важен. Как ни удивительно это для препаратов, используемых на протяжении более 40 лет при состоянии с уровнем заболеваемости 1%, оптимальный режим дозирования для них до сих пор не определен. В частности, не ясно, когда они действуют эффективнее – при приеме на голодный желудок, перед сном или во время еды.

Все секвестранты ЖК способны связывать другие соединения, поэтому рекомендовано принимать другие препараты за 1 ч до или через 4-6 ч после их приема. Кроме того, возможно развитие дефицита жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К), поэтому целесообразно периодически проверять их содержание. У пациентов с мальабсорбцией ЖК вследствие обширной резекции подвздошной кишки может также иметь место более генерализованное нарушение всасывания жиров, как проявление синдрома короткой кишки. У этих больных лучшей профилактикой стеатореи и диареи может быть диета с низким содержанием жиров, дополненная среднецепочечными триглицеридами и, возможно, холилсаркозином.

У пациентов с хологенной диареей, вследствие болезни Крона, эффективной будет терапия глюкокортикоидами, которая, как было показано, индуцирует экспрессию апикального натрий-зависимого транспортера желчной кислоты ASBT. При микроскопическом колите также эффективны стероиды и, возможно, задействован тот же механизм. Весьма эффективен будесонид, который интенсивно метаболизируется в печени, что обуславливает ряд системных эффектов. Пациентам с мальабсорбцией желчных кислот, возникающей вследствие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, необходима антибактериальная терапия.

Реферативный обзор подготовила Наталия Купко по материалам: Walters J.R., Pattni S.S. Managing bile acid diarrhoea (Ther Adv Gastroenterol. 2010; 3 (6): 349-357)

ЕДИНСТВЕННЫЙ В УКРАИНЕ СЕКВЕСТРАНТ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ^{1,2}

*Американская
Гастроэнтерологическая
Ассоциация рекомендует:
«Эмпирическое назначение
секвестрантов желчных кислот,
таких как холеستيрамин –
наиболее рациональный путь
диагностики хологенной диареи»³*

- ✓ Воздействует на источник проблемы – желчные кислоты¹
- ✓ Снижает частоту стула⁴
- ✓ Со вкусом и запахом апельсина



PC № UA/9786/01/01

1. Более детальная информация в инструкции по медицинскому применению препарата
2. Государственный реестр лекарственных средств Украины
3. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Diarrhea. GASTROENTEROLOGY 1999;116:1461-1463.
4. Thompson W.G., Tse G.N., Beattie W.G. Cholestyramine treatment of ileal exclusion diarrhea. Can J Surg. 1972; 15(5): 302-5.



Представительство «Фармасайнс Инк» в Украине:
тел. (044)-288-03-63, e-mail: product@pms.kiev.ua

www.OLESTYR.com