

ŞƏKƏRLİ DİABETLİ XƏSTƏLƏRDƏ QARACİYƏR FİBROZUNUN QEYRİ-İNVAZİV RADİODİAQNOSTİKASINA DAİR

V.N.Nəcəfova

Azərbaycan Tibb Universitetinin Şua diaqnostikası və terapiyası kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Xülasə. Məqalədə şəkərli diabet fonunda inkişaf edən qaraciyər steatozu və fibrozu olan xəstələrin klinik, instrumental və laborator xüsusiyyətlərini müəyyən etməyə yönəlmiş tədqiqatın nəticələri təqdim edilmişdir. Tədqiqata şəkərli diabeti və qaraciyər piylənməsi olan 35-60 yaşlı 20 xəstə cəlb edilmiş və onlarda adi ultrasəs müayinəsinin nəticələrinə əsasən qaraciyərin piylənmə dərəcəsi müəyyən edilmişdir. Şəkərli diabet fonunda fibrozun diaqnostikasında mühüm faktorlar kimi müəyyən laborator parametrlər, o cümlədən dəqiq alaninaminotransferaza (ALT) və qələvi fosfataza (ALP) fermentlərinin təraddüdləri araşdırılmışdır. Müəllifin fikrincə, qeyri-invaziv şua diaqnostikası üsulu sayılan elastometriyadan istifadə edildikdə, qısa müddət ərzində qaraciyərin elastikliyinin təyini (kPA) və bununla da qaraciyər fibrozunun dərəcəsinin qiymətləndirməsi mümkün olmuşdur. Diabetli xəstələrdə klinik, instrumental və laborator tədqiqatların aparılması potensial səhv riskini aradan qaldırır və qaraciyərdə baş verən iltihabi və destruktiv dəyişiklikləri dəqiq qiymətləndirməyə imkan yaradır.

Açar sözlər: qaraciyər fibrozu, şəkərli diabet, steatoz, biokimyəvi markerlər, elastografiya

Ключевые слова: фиброз печени, сахарный диабет, стеатоз, биохимические маркеры, эластография

Key words: liver fibrosis, diabetes mellitus, steatosis, biochemical markers, elastography

К ВОПРОСУ О НЕИНВАЗИВНОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

В.Н.Наджаfoва

Кафедра лучевой диагностики и терапии

Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан

В статье представлены результаты исследования, проведенного с целью выявить клинические, инструментальные и лабораторные характеристики пациентов с жировой дистрофией печени и фиброзом, развивающихся на фоне сахарного диабета. К исследованиям были привлечены 20 пациентов с сахарным диабетом и жировой дистрофией печени в возрасте от 35 до 60 и старше лет, у которых по результатам обычного УЗИ была выявлена степень стеатоза печени. Как немаловажные факторы для диагностики степени развития и прогрессирования фиброза печени на фоне сахарного диабета были изучены изменения в показателях ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). По мнению автора, одновременное использование практически полностью неинвазивной лучевой методики диагностики, которой считается эластометрия, позволяет в течении короткого времени установить степень изменения эластичности ткани печени (кПА) и таким образом своевременно оценить степень тяжести фиброза. Клинико-инструментальные и лабораторные исследования исключают возможность ошибки и позволяют провести точную оценку воспалительно-деструктивных изменений в печени у больных сахарным диабетом.

В последние годы возросло внимание со стороны как зарубежных, так и отечественных ученых к возможности применения ультразвуковой диагностики,

как одного из самых малоинвазивных методов лучевой диагностики, в ведении больных с заболеваниями различных органов и систем организма [1]. Научные

исследования с использованием эластографии печени доказывают возрастание плотности ткани печени особенно в зависимости от степени тяжести или выраженности фиброза [2]. При этом, согласно результатам сопоставления результатов клинической оценки выраженности данной патологии у больных, например, с первичным билиарным циррозом, с данными гистологического исследования, диагностическая точность эластографии может варьировать в пределах 70-75% [3, 4].

О возможности клинического применения метода эластографии говорит последовательное увеличение диагностической точности данного метода лучевой диагностики при увеличении степени тяжести фиброза печени [5, 6]. Так, при выявлении оценочных критериев по системе METAVIR, диагностическая эффективность эластометрии 75–90% составила при выраженности фиброза F2, а показатель диагностической точности эластографии, достигающим 90%, характерен для выраженности фиброза F3 и более, а максимальное значение в пределах 91–98% – при самой последней стадии фиброза F4 [7, 8].

Таким образом, фибросканирование является одним из предлагаемых и эффективных методов изучения состояния печеночной ткани у больных сахарным диабетом, осложненным неалкогольной жировой дистрофией печени, что подтверждается немалочисленными международными клиническими исследованиями [9, 10].

Наряду с биохимическими показателями оцениваются возрастно-половые и антропологические данные, то есть вес и рост больных [11, 12]. На основании глубокого анализа мировой научной литературы, можно говорить о том, что комплексные клинико-инструментальные и лабораторные исследования в основном исключают возможность ошибки и позволяют провести точную количественную и качественную оценку наличия, степени развития фиброза, стеатоза и одновременно возможных воспалительно-деструктивных изменений в печени на всех стадиях патологического процесса и самой эндокринной патологии, то есть сахарного диабета [13, 14].

В связи с вышеизложенным, проведенные нами исследования были направлены на определение диагностической эффективности комплексных клинико-инструментальных и лабораторных исследований в выявлении фиброза печени у больных, отягощенных сахарным диабетом и различной степенью жирового гепатоза (стеатоза).

Цель исследования — выявить клинические, инструментальные и лабораторные характеристики пациентов с жировой дистрофией печени и фиброзом, развивающихся на фоне сахарного диабета.

Материал и методы исследования. Клиническая, лабораторная оценка состояния печени проводилась с получением информированного согласия на проведение и участие в исследованиях для верификации диагноза 20 пациентам в трех возрастных группах: 4 пациента в возрасте < 50 лет (20,0%); 11 больных в возрасте 51-60 лет (55,0%) и 5 больных, возраст которых составил 60 лет и старше (25,0%). По гендерным признакам обследуемые пациенты распределялись следующим образом: 8 (40,0%) пациентов мужского пола и 12 (60,0%) представителей женского пола. По результатам обычного УЗИ был выявлен стеатоз печени, а по результатам последующей эластографии представлено наличие фиброза разной степени.

На первой стадии с изучением имеющейся медицинской документации всем включенным в исследование пациентам проводился сбор анамнестических данных, изучались антропометрические данные, длительность сахарного диабета, избыточная масса тела, степень ожирения, наличие сопутствующих заболеваний, назначаемые лекарственные средства. Пациенты со следующими характеристиками не были включены в исследование:

1. Пациенты с хроническими заболеваниями печени любой другой этиологии;
2. Пациенты, принимавшие гепатотоксические лекарственные средства в анамнезе;
3. Употребление алкоголя в анамнезе;
4. Беременность;
5. Дислипидемия;
6. Отсутствие согласия на участие в исследованиях.

Лабораторные исследования включали также оценку липидного спектра с определением аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ).

Всем обследуемым пациентам с сахарным диабетом и жировой дистрофией печени было проведено стандартное ультразвуковое исследо-

вание печени для определения степени стеатоза и последующая УЗИ-эластометрия, после чего вычисляли медиану полученных данных и определяли степень развития фиброза печени.

Полученные данные, в том числе, возрастнополовые и гендерные показатели, длительность наступившего патологического состояния, были представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. В качестве минимально допустимого использовали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Исследование показало, что среди пациентов с сахарным диабетом и с жировой дистрофией печени самой тяжелой степени преобладали женщины ($60,0 \pm 10,95\%$). У пациентов с жировой дистрофией была обнаружена тесная связь выявления фиброза печени с основной патологией. У пациенток на фоне стеатоза чаще диагностируются более тяжелые формы фиброза печени, чем у мужчин. Таким образом, дальнейшего изучения требует вопрос своевременной диагностики, лечения и профилактики заболеваний печени, в частности, стеатоза и фиброза, с

учетом гендерных и возрастных особенностей пациентов.

Результаты УЗИ-эластографии у больных с сахарным диабетом, разделенных на три группы в зависимости от степени жировой дистрофии печени отличались друг от друга. Исследование выполнялось строго натощак, выполняли стандартное УЗИ в В-режиме с конвексным датчиком для определения размера печени, оценки эхогенности и эхоструктуры ее паренхимы. На нижеследующем рисунке представлен фрагмент фибросканирования пациентки с жировой дистрофией и фиброзом печени.

За счет избыточного содержания жировых включений и ослабления ультразвука в глубоких слоях отмечается повышение эхогенности измененной паренхимы печени, которая по выраженности ассоциируется со степенью тяжести процесса. При повышении степени выраженности дистрофических процессов в определенных зонах интенсивность отражения оказывается выше и представляется в виде очерченного круга.

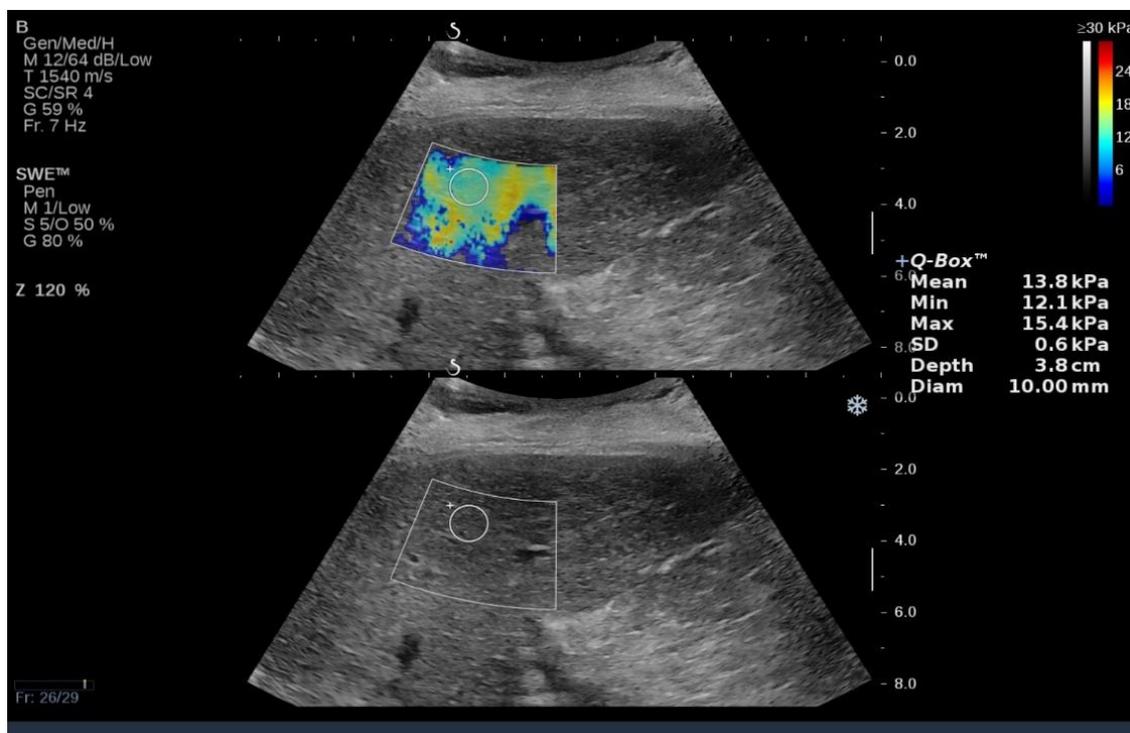


Рисунок. Эластометрия печени пациента М.Ш., 48 лет, со стеатозом III степени: в выбранном участке паренхимы печени в окне картирования отображение изображения жесткости ткани; расчет плотности пораженного участка (13,8 кПа), что соответствует степени фиброза F3 по Metavir.

Проведенный сравнительный статистический анализ среди больных со стеатозом первой, второй и третьей степени, в условиях наличия фиброзных изменений в тканях органа, а также сопоставление результатов инструментального обследования позволили установить, что с выраженностью жировой дистрофии, по показателям фибросканирования, существенно повышалась упругость печеночной ткани (таблица 1). Согласно полученным данным, у пациентов с жировой дистрофией печени I степени (S1 – легкий стеатоз), II степени (S2 – умеренный стеатоз), III степени (S3 – тяжелый стеатоз) регистрировались следующие показатели соответственно градации:

- I степень (n=7): $5,8 \pm 1,02$ кПа;
- II степень (n= 9): $7,6 \pm 1,66$ кПа;
- III степень (n = 4): $13,0 \pm 1,64$ кПа.

Наиболее выраженное повреждение печени наблюдалось в ассоциации с явлениями нарушений в белковых фракциях, с признаками системного иммунного воспаления и структурными изменениями при фибросканировании, которое характеризуется определенной диагностической точностью при выявлении первой начальной степени стеатоза и сравнительно более выраженной точностью при диагностировании стеатоза второй и третьей степени. Применение указанных методов в определении фиброза и стеатоза при жировой дистрофии позволило минимизировать показания к выполнению биопсии печени. По данным литературных источников [15, 16], у пациентов, страдающих хронической печеночной патологией, результаты не прямой эластографии могут коррелировать с данными по активности воспалительного

процесса. Полученные в ходе настоящих исследований показатели согласуются с результатами зарубежных исследований и позволяют рекомендовать к применению в практической медицине не прямых серологических маркеров для выявления выраженного фиброза печени у пациентов со стеатозом и сахарным диабетом. Показатели представлены в нижеследующей таблице. По полученным нами данным, точность эластометрии для диагностики фиброза печени может быть улучшена путем ассоциации с некоторыми лабораторными параметрами. При анализе ферментов было показано, что средние значения АЛТ превышали норму и были более выражены только у 6 пациентов с фиброзом печени (Таблица).

У пациентов с жировой дистрофией печени, но признаков наличия фиброза среднее значение АЛТ редко и совсем незначительно превышала пороговый уровень, то есть при отсутствии фиброза показатели АЛТ оставались в норме у 7 обследованных пациентов. У пациентов с сахарным диабетом, но без признаков фиброза средний уровень аминотрансфераз был в пределах нормы.

Но, несмотря на то, что активность аминотрансфераз является доступным и немаловажным в клинической практике для дифференциальной диагностики различных форм жировой дистрофии печени, следует отметить, что вышеуказанные диагностические критерии не всегда являются абсолютным, так как у пациентов пожилого и старческого возраста с аналогичными нарушениями метаболизма в ткани печени активность АЛТ сравнительно меньше [17, 18].

Таблица. Клинико-лабораторные показатели при различной степени выраженности фиброза печени (n=20)

Показатели	кПа<6, n=7	кПа >6, n=13	P
Возраст, лет	$51,4 \pm 4,35$	$57,2 \pm 8,38$	0,1607
Длительность СД, лет	$5,43 \pm 0,53$	$8,23 \pm 3,59$	0,0162
АЛТ >40, Ед/л	0 (0%)	6 (46,2%)	0,0363
АЛТ <40, Ед/л	7 (100%)	7 (53,8%)	
ЩФ >140, Ед/л	0	3 (23,1%)	0,1791
ЩФ <140, Ед/л	7 (100%)	10 (76,9%)	

Примечание. ЩФ – щелочная фосфатаза, АЛТ – Аланинаминотрансфераза, СД – сахарный диабет, p – значимость различий

По полученным нами данным важно отметить тот факт, что наиболее активные процессы жировой дегенерации печени и частое выявление тяжелых форм фиброза (кПа>6) фиксировались при неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом в возрасте старше 51 лет. Кроме этого, на выраженность дегенеративных процессов в тканях печени существенное влияние оказывает и длительность течения сахарного диабета. Так, пороговые значения жесткости печени в пределах нормы (от 4 до 6 кПа) чаще фиксировались при длительности изученной эндокринной патологии $5,43 \pm 0,53$ лет, тогда при сравнительных более длительных сроках заболеваемости средние значения жесткости печени соответствовали наличию в печени избыточного количества фиброзной (рубцовой) ткани, то есть показатели эластографии превышали значения нормы и регистрировались в значениях кПа >6 ($p=0,0162$).

Различия в значениях эластичности у больных в различных возрастных группах, по мнению зарубежных авторов, можно объяснить в определенной степени и наличием микроциркуляторных характерных особенностей [19].

Активность щелочной фосфатазы у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени первой и второй степени обычно не повышается. Рост показателя ЩФ, как в нашем случае, может свидетельствовать и о фиброзе третьей степени, и одновременно, как утверждают другие авторы, о наличии патологии сердечно-сосудистой и мочеполовой системы, о наличии паразитарной инвазии и других инфекционных заболеваний печени [20].

Таким образом, эластография печени методом контролируемого параметра затухания ультразвука и некоторые параметры лабораторных исследований в комплексе обладали хорошей диагностической точностью при выявлении фиброза легкой и средней степени, достаточно выраженной диагностической эффективностью и точностью при более тяжелых формах течения исследуемой печеночной патологии. При использовании аппарата FibroScan, колебания, генерируемые ультразвуковым

датчиком низкой частоты, представленный как источник колебаний средней амплитуды, модулируют отраженный ультразвук путем перехода на исследуемые ткани печени и формирования упругих волн, скорость распространения которых определяется эластичностью. Простота и комфортность и возможность обследования значительного участка печеночной ткани для пациента делает эту методику достаточно доступной, как и обычный УЗИ, для медицинских учреждений разного уровня. В настоящее время применение самых малоинвазивных методов оценки стеатоза и фиброза печени, то есть эластографии, являются, по нашему мнению, на сегодняшний день наиболее интересным и перспективным направлением в лучевой диагностике патологических изменений в печени у больных с сахарным диабетом.

Что касается серологических маркеров, то они позволяют выявить наличие сопровождающегося фиброгенезом воспалительного процесса в печени и нарушение ее функции.

На основании вышеизложенного следует заключить, что комплексное обследование, основанное на использовании клинко-лабораторных и неинвазивных инструментальных методов лучевой диагностики, позволяет диагностировать наличие фиброза печени, что может сыграть важную роль в выборе оптимальных лечебно-профилактических мер при наличии данной патологии на фоне сахарного диабета и стеатоза печени

Заключение. Анализ показателей уровня АЛТ, ЩФ и стадии фиброза печени показал, что эти критерии в определенной степени взаимосвязаны у пациентов со стеатозом и сахарным диабетом 2, то есть повышенная активность фермента ассоциируется с выраженностью фиброза печени ($p=0,0363$)

При оценке степени фиброза печени у пациентов с сахарным диабетом необходимо ориентироваться на некоторые биохимические показатели и на показания фибросканирования.

В некоторых случаях УЗИ-эластография позволяет выявлять ранний фиброз печени и при нормальном уровне изученных серологических маркеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdulayev R.Y., Kulikova F.İ., Loqvinenko A.V., Kiriçenko A.Q., Leşeva T.V., Tomax N.V., Xomayakov V.N., Kuçyak T.L. Ağız suyu vəziləri şişlərinin diaqnostikasında ultrasəs müayinəsinin imkanları // Azerbaijan Medical Journal. - 2022, №4, - s.17-23 [Abdullaev R., Kulikova F., Logvinenko A., Kirichenko A., Leshcheva T.V., Tomakh N., Homyakov V., Kutsiak T. (2022). POSSIBILITIES OF ULTRASONOGRAPHY IN THE DIAG. Azerbaijan Medical Journal, (4), 17–23. <https://doi.org/10.34921/amj.2022.4.003>]
2. Zhang Y.N., Fowler K.J., Ozturk A., Potu C.K., Louie A.L., Montes V. et al. Liver fibrosis imaging: A clinical review of ultrasound and magnetic resonance elastography // J Magn Reson Imaging. – 2020. – №51(1). – P. 25-42. doi: 10.1002/jmri.26716.
3. Chen H., Shen Y., Wu S.D., Zhu Q., Weng C.Z., Zhang J, et al. Diagnostic role of transient elastography in patients with autoimmune liver diseases: A systematic review and meta-analysis //World J Gastroenterol. – 2023. — №29(39). – P. 5503-5525. DOI: 10.3748/wjg.v29.i39.5503
4. Cristoferi L., Calvaruso V., Overi D., Viganò M., Rigamonti C., Degasperis E. Italian PBC Registry. Accuracy of Transient Elastography in Assessing Fibrosis at Diagnosis in Naïve Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Dual Cut-Off Approach // Hepatology. – 2021. – №74(3). – P. 1496-1508. doi: 10.1002/hep.31810.
5. Kennedy P., Wagner M., Castéra L., Hong C.W., Johnson C.L., Sirlin C.B., Taouli B. Quantitative Elastography Methods in Liver Disease: Current Evidence and Future Directions // Radiology. – 2018. – №286(3). – P. 738-763. doi: 10.1148/radiol.2018170601.
6. Ozturk A., Olson M.C., Samir A.E., Venkatesh S.K. Liver fibrosis assessment: MR and US elastography // Abdom Radiol (NY). – 2022. – №47(9). – P. 3037-3050. doi: 10.1007/s00261-021-03269-4.
7. Malik P., Pillai S., Agarwal K., Abdelwahed S., Bhandari R., Singh A. et al. Diagnostic Accuracy of Elastography and Liver Disease: A Meta-Analysis // Gastroenterology Res. – 2022. – №15(5). – P. 232-239. doi: 10.14740/gr1557.
8. Wang X.P., Wang Y., Ma H., Wang H., Yang D.W., Zhao X.Y., Jin E.H., Yang Z.H. Assessment of liver fibrosis with liver and spleen magnetic resonance elastography, serum markers in chronic liver disease // Quant Imaging Med Surg. – 2020. – №10(6). – P. 1208-1222. doi: 10.21037/qims-19-849
9. Ciardullo S., Carbone M., Invernizzi P., Perseghin G. Noninvasive identification of probable fibrotic nonalcoholic steatohepatitis across the spectrum of glucose tolerance in the United States // Diabetes Res Clin Pract. – 2023. – №199. – P. 110679. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110679.
10. Xu X., Jin J., Liu Y. Performance of FibroScan in grading steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis // Arab J Gastroenterol. – 2023. – №24(4) – P. 189-197. doi: 10.1016/j.ajg.2023.08.003.
11. Dai C.Y., Fang T.J., Hung W.W., Tsai H.J., Tsai Y.C. The Determinants of Liver Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus // Biomedicines. – 2022. – №10(7). – P. 1487. doi: 10.3390/biomedicines10071487.
12. Petralli G., Salvati A., Tricò D., Ricco G., Colombatto P., Brunetto M.R., Solini A. Simple proxies of insulin resistance identify obese metabolic dysfunction-associated fatty liver disease subjects with advanced liver disease // Diabetes Metab Res Rev. – 2023. – №15. – P. 3736. doi: 10.1002/dmrr.3736.
13. De Nucci S., Castellana F., Zupo R., Lampignano L., Di Chito M., Rinaldi R. et al. Associations between serum biomarkers and non-alcoholic liver disease: Results of a clinical study of Mediterranean patients with obesity // Front. Nutr. – 2022. – №9. – P. 1002669. doi: 10.3389/fnut.2022.1002669
14. Rinella M.E., Neuschwander-Tetri B.A., Siddiqui M.S., Abdelmalek M.F., Caldwell S., Barb D. et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease // Hepatology. – 2023. – №77. – P. 1797-835. doi: 10.21037/hbsn-23-376
15. Bende F., Tudoran C., Sporea I., Fofiu R., Bâldea V., Cotrău R., Popescu A. A Multidisciplinary Approach to Evaluate the Presence of Hepatic and Cardiac Abnormalities in Patients with Post-Acute COVID-19 Syndrome-A Pilot Study // J Clin Med. – 2021. – №10(11). – P. 2507. doi: 10.3390/jcm10112507.
16. Gheorghe G., Bungău S., Ceobanu G. The non-invasive assessment of hepatic fibrosis // Journal of the Formosan Medical Association. – 2021. – №120(2). – P. – 794-803, <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.08.019>.
17. Grob S.R., Suter F., Katzke V., Rohrmann S. The Association between Liver Enzymes and Mortality Stratified by Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Analysis of NHANES III // Nutrients. – 2023. – №15(13). – P. 3063. doi: 10.3390/nu15133063.
18. Le Couteur D.G., Blyth F.M., Creasey H.M., Handelsman D.J., Naganathan V., Sambrook P.N. et al The association of alanine transaminase with aging, frailty, and mortality // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2010. – №65(7). – P. 712-7. doi: 10.1093/gerona/gkq082.
19. Hampl S.E., Hassink S.G., Skinner A.C., Armstrong S.C., Barlow S.E. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity // Pediatrics. – 2023. – №151 (2). – P. 2022060640. 10.1542/peds.2022-060640
20. Deravi N., Dehghani F.F., Moosaie F., Asadigandomani H., Arab B.M., Yoosefi N. Non-alcoholic fatty liver disease and incidence of microvascular complications of diabetes in patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study // Front. Endocrinol. – 2023 – №14. – P. 1147458. doi: 10.3389/fendo.2023.1147458

NON-INVASIVE RADIODIAGNOSIS OF HEPATIC FIBROSIS IN DIABETIC PATIENTS

V.N.Najafova

Department of Radiation Diagnostics and Therapy of Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

The article presents the results of a study aimed at identifying the clinical, instrumental and laboratory characteristics of patients with fatty liver degeneration and fibrosis developing against the background of diabetes mellitus. The study involved 20 patients with diabetes mellitus and steatosis aged from 35 to 60 years and older, in whom the degree of liver steatosis was identified based on the results of conventional ultrasound. Important factors for diagnosing the degree of development and progression of liver fibrosis against the background of diabetes mellitus were changes in laboratory parameters, more precisely in the parameters of the enzymes alanine aminotransferase (ALT) and alkaline phosphatase (ALP). According to the author, the simultaneous use of an almost completely non-invasive radiological diagnostic technique, which is considered elastometry, makes it possible within a short time to establish the degree of change in the elasticity of liver tissue (kPA) and thus timely assess the severity of fibrosis. Comprehensive clinical, instrumental and laboratory studies eliminate the possibility of error and allow for an accurate assessment of inflammatory and destructive changes in the liver in patients with diabetes mellitus.

Автор для переписки:

Вафа Низами гызы Наджафова, Кафедра лучевой диагностики и терапии
Азербайджанского Медицинского Университета

E-mail: vafa.nadjafova@bk.ru