

Адрес для корреспонденции
246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
Курс психиатрии кафедры неврологии и нейрохирургии с
курсом медицинской реабилитации,
Тел.: +375 232 315945,
e-mail: psychiatry@gsmu.by
Сквира Иван Михайлович

Сведения об авторах
Сквира И. М., д.м.н., доцент курса психиатрии кафедры
неврологии и нейрохирургии с курсом медицинской реабилитации
УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence
246000, Republic of Belarus,
5 Lange Street, Gomel,
Gomel State Medical University,
Psychiatry course of the Department of Neurology and Neuro-
surgery with the course of Medical Rehabilitation,
Tel.: +375 232 315945,
e-mail: psychiatry@gsmu.by
Skvira Ivan Michailovich

Information about the authors
Skvira I.M., MD, Associate Professor, Psychiatry Course, De-
partment of Neurology and Neurosurgery with the course of Medical
Rehabilitation, Gomel State Medical University

Поступила 12.02.2015

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.34-007.43-03:611.26-073.4-8-053.1

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ОТСУТСТВИИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ОТОБРАЖЕНИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

А. Н. Чуканов, И. В. Тихоненко

Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
г. Минск, Республика Беларусь

Цель: определить оптимальный перечень диагностических манипуляций, использование которых поз-
волит эффективно выявлять и дифференцировать пороки развития билиарной системы плода, сопровожда-
ющихся отсутствием ультразвукового отображения желчного пузыря.

Материалы. Исследовались плоды при моноплодной беременности в сроках гестации 16–37 недель.

Результаты. Определен оптимальный перечень диагностических манипуляций, включающих динамиче-
скую сонографию, биохимическое исследование околоплодных вод, магнитно-резонансную томографию, кото-
рые необходимо проводить при отсутствии ультразвукового отображения желчного пузыря в ходе скринингового
ультразвукового обследования беременных с целью выявления врожденных пороков развития плода.

Обозначены случаи и условия проведения биохимического исследования околоплодных вод.

Разработаны нормативы процентильных значений концентрации общей щелочной фосфатазы и гамма-
глутамилтранспептидазы в амниотической жидкости.

Заключение. Если желчный пузырь плода не может быть визуализирован при ультразвуковом исследо-
вании, то следует заподозрить изолированную агенезию желчного пузыря, атрезию желчевыводящих путей,
муковисцидоз, анеуплоидии, множественные врожденные пороки развития.

Ввиду крайне неблагоприятного прогноза в случае билиарной атрезии верифицирующее ультразвуко-
вое исследование следует повторять несколько раз в динамике в течение ближайшей недели, и если желч-
ный пузырь не обнаруживается, то для дифференциальной диагностики необходимо дополнительно исполь-
зовать такие методы, как МРТ и биохимический анализ околоплодных вод с целью определения изменения
в них концентрации пищеварительных ферментов по сравнению с нормативными значениями, определен-
ными авторами.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, врожденные пороки развития, желчный пузырь, билиарная
атрезия, пищеварительные ферменты.

Objective: determine the optimal checklist of diagnostic procedures, whose application will make it possible to
effectively identify and differentiate malformations of the biliary system of the fetus accompanied by the absence of
ultrasound imaging of the gallbladder.

Material. The fetuses in single-fetal pregnancy in the period of gestation of 16-37 weeks were examined.

Results. The study has determined the optimal checklist of the diagnostic procedures, including dynamic so-
nography, biochemical amniotic fluid test, magnetic resonance imaging, which should be carried out in the absence
of ultrasound imaging of the gallbladder during the screening ultrasound examination of pregnant women aimed at
the identification of the congenital malformations of the fetus.

The cases and conditions of the biochemical amniotic fluid testing have been identified. The standards of the
percentile values of the total alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transpeptidase concentrations in amniotic
fluid have been developed.

Conclusion. If the gall bladder of the fetus cannot be visualized by ultrasound, isolated agenesis of the gall bladder,
atresia of the biliary tract, cystic fibrosis, aneuploidy, multiple congenital malformations should be suspected.

In view of the extremely unfavorable prognosis in case of biliary atresia, the verification ultrasound examination should be repeated dynamically several times over the next week, and if the gallbladder is not detected, then for the differential diagnosis it is necessary to use additional methods such as MRI and biochemical amniotic fluid test in order to determine changes in their concentration of digestive enzymes in comparison with the normative values determined by the authors.

Key words: prenatal diagnosis, congenital malformations, gallbladder, biliary atresia, digestive enzymes.

A. N. Chukanov, I. V. Tikhonenko

Diagnostic Tactics in the Absence of Ultrasound Images of the Gallbladder

Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Jul-Sep; Vol 61 (3): 24-28

Введение

Невозможность визуализации желчного пузыря у плода в ходе ультразвукового скринингового обследования беременной является достаточно редкой ситуацией, встречающейся в 0,1–0,15 % исследований [1, 2]. В большинстве случаев желчный пузырь визуализируется в ходе повторного динамического ультразвукового исследования (УЗИ) или при исследовании вскоре после рождения [3].

Невозможность визуализации желчного пузыря плода в ходе ряда последовательных исследований является сонографическим маркером как относительно легкого порока развития, коим является изолированная агенезия желчного пузыря, так и тяжелых поражений, характеризующихся плохим прогнозом, таких как муковисцидоз, анеуплоидии (трисомия 18, трисомия 21, триплоидия и пр.), билиарная атрезия, вирусные инфекции (цитомегаловирус), множественные врожденные пороки развития (синдром Поттера и пр.) [1, 2, 4].

Дифференциальная диагностика указанных патологических состояний является сложной и требует обязательного применения дополнительных методов исследования, а именно биохимического анализа и магнитно-резонансной томографии плода.

Дифференциальная диагностика при не визуализируемом желчном пузыре

Изолированная агенезия желчного пузыря является редким практически бессимптомным анатомическим изменением с частотой встречаемости, по данным разных авторов, 10–65 случаев на 100 000 [5, 6]. Дифференциально-диагностическими сонографическими признаками муковисцидоза кроме отсутствия изображения желчного пузыря будут также обнаружение патологически дилатированных участков кишечника, гиперэхогенного кишечника, мекониевого перитонита. В большинстве случаев семейный анамнез отсутствует, вследствие чего такие плоды, точнее, беременные пациентки не попадают в группу риска. Диагностирование муковисцидоза у плода возможно в случае наличия семейного анамнеза.

Атрезия желчевыводящих путей, или билиарная атрезия представляет собой прогрес-

сирующее заболевание, сопровождающееся билиарной обструкцией и характеризующееся очень тяжелым прогнозом. Данный порок является достаточно редким: общая заболеваемость составляет около 1 случая на 10 000–20 000 живорождений [7–9]. При данном пороке, сонографические критерии которого очень схожи с агенезией желчного пузыря, дифференциальная диагностика имеет решающую роль, так как прогнозы указанных ВПР кардинально отличаются. Ведущую роль играет оценка изменения концентрации пищеварительных ферментов в околоплодных водах, а также результаты МРТ плода с оценкой его кишечника. Уровень таких пищеварительных ферментов, как гамма-глутамилтранспептидаза (GGTP) и кишечная щелочная фосфатаза в амниотической жидкости при пороках развития пищеварительной системы снижается [10–14].

Атрезия желчевыводящих путей может быть изолированным пороком развития, но может являться и частью синдромальных изменений (около 10 % случаев), связанных с аномалиями (пороки группы мальротации, аномальное «зеркальное» положение внутренних органов, или situs inversus, врожденные пороки сердца, синдром Ивемарка). Этиология билиарной атрезии до конца не изучена. Исследователями выдвигаются различные гипотезы, например, сохранение фетальных желчных протоков, по которым желчь выделяется в паренхиму печени, что приводит к воспалительной реакции и последующему развитию фиброза. Рассматривается также вирусная этиология, но на сегодня эти данные достаточно противоречивы [15, 16].

Успешность коррекции билиарной атрезии у новорожденных зависит от таких факторов, как ее характер, своевременность установления диагноза и, соответственно, своевременность последующего направления новорожденного в хирургический стационар. Лучший результат хирургической коррекции можно получить в случае наиболее раннего выявления данного порока развития, то есть еще до момента родов.

Весьма вероятно, что к этому времени изменения в структуре печени будут наименее

выраженными [7–10], а своевременное, то есть как можно более раннее обеспечение дренажа желчи позволит более эффективно затормозить процесс цирротической трансформации печени у ребенка. Соответственно, значение установления правильного диагноза атрезии желчных ходов именно в пренатальном периоде является неоспоримым. Случаи невизуализируемого желчного пузыря у плода во втором и третьем триместрах беременности достаточно редко упоминаются в литературных источниках. До сих пор не предложен стандарт обследования для таких ситуаций.

Цель исследования

Определить оптимальную тактику пренатальной дифференциальной диагностики в случаях невозможности получения сонографического изображения желчного пузыря плода, а также подтвердить потенциальную пользу оценки уровня пищеварительных ферментов в амниотической жидкости, открывая окно для дальнейших исследований.

Материалы и методы

Для достижения обозначенной цели при помощи метода ультразвуковой диагностики были исследованы 8420 плодов при моноплодной беременности в сроках гестации 16–37 недель, а также проведено биохимическое исследование амниотической жидкости у 60 беременных с подозрениями на врожденный порок развития пищеварительной системы плода.

Результаты и обсуждение

Пищеварительные ферменты, обнаруживаемые в амниотической жидкости, синтезируются билиарным эпителием (гамма-глутамил-транспептидаза) и энтероцитами (кишечная щелочная фосфатаза). Эти ферменты присутствуют в амниотической жидкости, начиная с периода, когда происходит резорбция анальной мембраны (около 12–13-й недели гестации). При этом их уровень сначала постепенно повышается, достигая плато к 17–18-м неделям, а затем уменьшается к 24-й неделе внутриутробного развития. Такое снижение связано с прогрессивным развитием мышц анального сфинктера, в результате чего примерно к 24-й неделе гестации он перестает выпускать кишечное содержимое в амниотическую полость.

С диагностической точки зрения считаем важным также указать, что наличие препятствия для транзита содержимого по кишечнику (атрезия тонкой кишки, мекониевый илеус, аноректальная атрезия), а также атрезия желчевыводящих путей также уменьшает поступление пищеварительных ферментов в амниотическую жидкость. Поэтому у плодов со сроком гестации более 24 недель по вышеуказанным причинам становится невозможным разграничить аномально низкий и физиологически низкий уровни пищеварительных фермен-

тов, определяемые в околоплодных водах. При этом выявление высокого уровня ферментов практически исключает атрезию желчевыводящих путей и муковисцидоза у плода.

В качестве важного дифференциально-диагностического признака, который мы рекомендуем использовать в ходе комплексного анализа проявлений врожденных пороков развития органов пищеварительной системы плода, выступает уровень гамма-глутамил-транспептидазы в амниотической жидкости, который в случае наличия у плода билиарной атрезии изолированно уменьшается, начиная с 16 недель гестации [4], в то время как при муковисцидозе или атрезии кишечника значительно уменьшаются уровни всех пищеварительных ферментов [11].

Анализ уровня пищеварительных ферментов в амниотической жидкости в настоящее время является единственным дополнительным тестом, который может указать на диагноз атрезии желчных протоков при невизуализируемом желчном пузыре, так как результаты МРТ при таких ситуациях, по нашему опыту, не всегда показательны.

При отсутствии изображения желчного пузыря необходимо проведение серии повторных динамических ультразвуковых исследований: первое динамическое контрольное исследование через 20–40 минут, а при его отрицательном результате — повторные исследования через 1 сутки и через 5–7 суток. При неудачных попытках визуализации желчного пузыря тактика заключается в проведении последующего МРТ плода с целью возможности идентификации внепеченочных желчных протоков, амниоцентеза для кариотипирования и анализа уровня пищеварительных ферментов. Если результаты МРТ и биохимического исследования околоплодных вод соответствуют норме, то прогноз расценивается как вероятно благоприятный и УЗ-контроль наличия желчного пузыря можно выполнять один раз в месяц.

Как показал наш опыт, посредством магнитно-резонансной томографии можно получить не только изображение желчного пузыря и билиарных трактов [17], но также дополнительную важную информацию о наличии мекония в кишечнике и присутствии желчных кислот. При консультировании такой семьи родителям необходимо сообщить, что невозможность получения изображения желчного пузыря может быть связана с анатомическими особенностями, но может и указывать на тяжелый порок развития, поэтому инвазивные процедуры, такие как амниоцентез, являются оправданными для их случая.

Для диагностики агенезии желчного пузыря и билиарной атрезии, характеризующихся

тем, что в ходе ультразвукового исследования плода не удается получить изображение желчного пузыря, необходимо проводить исследование билиарной системы плода по методике, исключающей возможность ошибочного принятия за желчный пузырь структуры, похожей на него. Такими структурами могут представляться сосуды печени и дилатированный участок кишки, локализуемый на момент проведения исследования в проекции желчного пузыря.

Для дифференциации кровеносного сосуда необходимо использовать доплерографию, лучше высокочувствительную энергетическую, но при этом необходимо сканирующий датчик устанавливать так, чтобы доплеровский угол был отличным от 90 градусов. В противном случае окрашивания крови в сосуде не будет происходить, что ошибочно может трактоваться исследователем, как отсут-

ствие движения жидкости в кистозоподобном образовании, то есть ошибочно имитировать картину визуализируемого желчного пузыря.

Для дифференциации дилатированного участка кишки, находящегося на момент проведения исследования в проекции желчного пузыря, обязательным является проведение динамического ультразвукового исследования через 10–15 минут. Через указанное время, как установлено нами в эксперименте, в случае визуализации дилатации кишки первоначальное изображение изменится (рисунок 1), а в случае визуализации истинного желчного пузыря — нет. Использовать здесь дифференциальные свойства доплерографии невозможно, так как движение жидкости в кишечнике практически никогда не отображается в силу слишком низкой скорости и особых характеристик потока, делающих ЦДК нечувствительным.

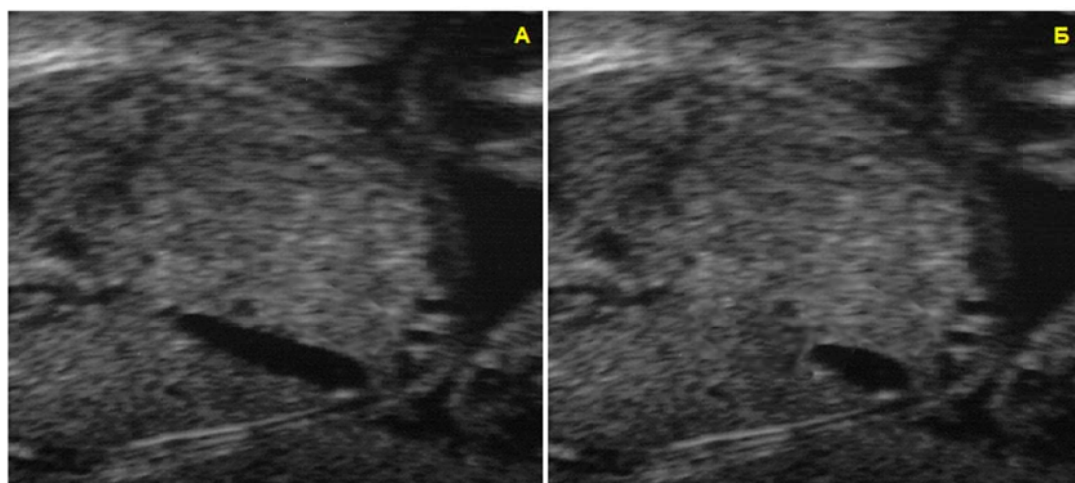


Рисунок 1 — Случай невизуализируемого желчного пузыря плода. Сонограммы (аксиальный срез) туловища плода на уровне желчного пузыря, полученные с интервалом в 10 минут:

- А** — визуализируется анэхогенная структура, по внешнему виду схожая с желчным пузырем;
Б — размеры структуры уменьшились и ее форма видоизменилась (указанные динамические изменения позволили сделать вывод о том, что визуализированная структура является участком кишки)

При проведении магнитно-резонансной томографии органов пищеварительной системы плода установлено, что гиперинтенсивный сигнал фетальной желчи на T2 ВИ обычно соответствует гипоинтенсивному сигналу на T1 ВИ. Примерно после 30-й недели гестации гипоинтенсивный сигнал на T1 ВИ часто становится изоинтенсивным или гиперинтенсивным относительно печеночной паренхимы.

Нами также была проведена оценка уровня пищеварительных ферментов в амниотической жидкости у плодов контрольной группы и плодов с подозрениями на врожденный порок развития пищеварительной системы. Анализ позволяет оценить активность щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы. Оценка результатов проводится путем сопоставления их с разработанными нормативными показателями (таблица 1).

Таблица 1 — Нормативные процентильные значения концентрации общей щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы в амниотической жидкости, Ме (Q_{25} – Q_{75})

Показатель	Срок беременности: 16–18 недель
Общая щелочная фосфатаза, U/l	0 (0–0,6)
Гамма-глутамилтранспептидаза, U/l	13,8 (9,0–34,0)

Заключение

Если желчный пузырь плода не может быть визуализирован при ультразвуковом исследовании, то следует заподозрить изолированную агенезию желчного пузыря, атрезию желчевыводящих путей, муковисцидоз и проводить дифференциальную диагностику по предложенной схеме.

Ультразвуковое исследование следует повторить несколько раз в динамике в течение ближайшей недели, и если желчный пузырь не обнаруживается, то для дифференциальной диагностики необходимо дополнительно использовать такой метод, как биохимический анализ околоплодных вод с целью определения изменения в них концентрации пищеварительных ферментов в сравнении с разработанными авторами нормативными значениями. Определенную роль в диагностике аномалий билиарной системы плода играет и МРТ, позволяя дифференцировать пороки развития, связанные с нарушением формирования желчевыводящих путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blazer S, Zimmer EZ, Bronshtein M: Nonvisualization of the fetal gallbladder in early pregnancy: comparison with clinical outcome. *Radiology* 2002;224:379-82.
2. Bronshtein M, Weiner Z, Abramovici H, Filmar S, Erlik Y, Blumenfeld Z: Prenatal diagnosis of gall bladder anomalies – report of 17 cases. *Prenat Diagn.* 1993;13:851-61.
3. Shen O, Rabinowitz R, Yagel S, Gal M: Absent gallbladder on fetal ultrasound: prenatal findings and postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:673-77.
4. Muller F, Bernard P, Salomon LJ, Dreux S, Allaf B, Czerkiewicz I, et al: Role of fetal blood sampling in cases of non-visualization of fetal gallbladder. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46:743-44.
5. Bennion RS, Thompson JE, Tompkin RK: Agenesis of the gallbladder without extrahepatic biliary atresia. *Arch Surg.* 1988;123:1257-60.
6. Malde S: Gallbladder agenesis diagnosed intra-operatively: a case report. *J Med Case Rep.* 2010;4:285.
7. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet.* 2000;355:25.
8. Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, et al. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *Pediatrics.* 1997;99:376.
9. Hopkins PC, Yazigi N, Nylund CM. Incidence of biliary atresia and timing of hepatoporeostomy in the United States. *J Pediatr.* 2017;187:253-257.
10. Boughanim M, Benachi A, Dreux S, Delahaye S, Muller F: Nonvisualization of the fetal gallbladder by second-trimester ultrasound scan: strategy of clinical management based on four examples. *Prenat Diagn.* 2008;28:46-8.
11. Ochshorn Y, Rosner G, Barel D, Bronshtein M, Muller F, Yaron Y: Clinical evaluation of isolated nonvisualized fetal gallbladder. *Prenat Diagn.* 2007;27:699-03.
12. Dreux S, Boughanim M, Lepinard C, Guichet A, Rival J-M, de Becdelievre A, et al: Relationship of non-visualization of the fetal gallbladder and amniotic fluid digestive enzymes analysis to outcome. *Prenat Diagn.* 2012;32:423-26.
13. Muller F, Gauthier F, Laurent J, Schmitt M, Boué J: Amniotic fluid GGT and congenital extrahepatic biliary damage. *Lancet Lond Engl.* 1991;337:232-33.
14. Bardin R, Danon D, Tor R, Mashlach R, Vardimon D, Meizner I: Reference values for gamma-glutamyl-transferase in amniotic fluid in normal pregnancies. *Prenat Diagn.* 2009;29:703-06.
15. Sheng C, Zheng S, Chen L. The relationship between the prognosis of biliary atresia and the injection of cytomegalovirus. *Clin J Obstet Gynaecol Pediatr.* 2005;1:107-109.
16. Wang W, Zheng S. Injection of cytomegalovirus exacerbated liver fibrosis in infants with biliary atresia. *Chin J Pediatr Surg.* 2005;6:464-66.
17. Brugger PC, Weber M, Prayer D. Magnetic resonance imaging of the fetal gallbladder and bile. *Eur Radiol.* 2010;20:2862-69.

REFERENCES

1. Blazer S, Zimmer EZ, Bronshtein M: Nonvisualization of the fetal gallbladder in early pregnancy: comparison with clinical outcome. *Radiology* 2002;224:379-82.
2. Bronshtein M, Weiner Z, Abramovici H, Filmar S, Erlik Y, Blumenfeld Z: Prenatal diagnosis of gall bladder anomalies – report of 17 cases. *Prenat Diagn.* 1993;13:851-61.
3. Shen O, Rabinowitz R, Yagel S, Gal M: Absent gallbladder on fetal ultrasound: prenatal findings and postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:673-77.
4. Muller F, Bernard P, Salomon LJ, Dreux S, Allaf B, Czerkiewicz I, et al: Role of fetal blood sampling in cases of non-visualization of fetal gallbladder. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46:743-44.
5. Bennion RS, Thompson JE, Tompkin RK: Agenesis of the gallbladder without extrahepatic biliary atresia. *Arch Surg.* 1988;123:1257-60.
6. Malde S: Gallbladder agenesis diagnosed intra-operatively: a case report. *J Med Case Rep.* 2010;4:285.
7. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet.* 2000;355:25.
8. Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, et al. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *Pediatrics.* 1997;99:376.
9. Hopkins PC, Yazigi N, Nylund CM. Incidence of biliary atresia and timing of hepatoporeostomy in the United States. *J Pediatr.* 2017;187:253-257.
10. Boughanim M, Benachi A, Dreux S, Delahaye S, Muller F: Nonvisualization of the fetal gallbladder by second-trimester ultrasound scan: strategy of clinical management based on four examples. *Prenat Diagn.* 2008;28:46-8.
11. Ochshorn Y, Rosner G, Barel D, Bronshtein M, Muller F, Yaron Y: Clinical evaluation of isolated nonvisualized fetal gallbladder. *Prenat Diagn.* 2007;27:699-03.
12. Dreux S, Boughanim M, Lepinard C, Guichet A, Rival J-M, de Becdelievre A, et al: Relationship of non-visualization of the fetal gallbladder and amniotic fluid digestive enzymes analysis to outcome. *Prenat Diagn.* 2012;32:423-26.
13. Muller F, Gauthier F, Laurent J, Schmitt M, Boué J: Amniotic fluid GGT and congenital extrahepatic biliary damage. *Lancet Lond Engl.* 1991;337:232-33.
14. Bardin R, Danon D, Tor R, Mashlach R, Vardimon D, Meizner I: Reference values for gamma-glutamyl-transferase in amniotic fluid in normal pregnancies. *Prenat Diagn.* 2009;29:703-06.
15. Sheng C, Zheng S, Chen L. The relationship between the prognosis of biliary atresia and the injection of cytomegalovirus. *Clin J Obstet Gynaecol Pediatr.* 2005;1:107-109.
16. Wang W, Zheng S. Injection of cytomegalovirus exacerbated liver fibrosis in infants with biliary atresia. *Chin J Pediatr Surg.* 2005;6:464-66.
17. Brugger PC, Weber M, Prayer D. Magnetic resonance imaging of the fetal gallbladder and bile. *Eur Radiol.* 2010;20:2862-69.

Адрес для корреспонденции

220013, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. П. Бровки, 3/3,
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кафедра ультразвуковой диагностики,
Тел. моб.: +375 29 6787835,
e-mail: a.chukanov@tut.by
Чуканов Алексей Николаевич

Сведения об авторах

Чуканов А.М., к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Тихоненко И.В., к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Address for correspondence

220013, Republic of Belarus,
Minsk, 3/3, Brovki Street,
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Ultrasound,
Tel. mob.: +375 29 6787835,
e-mail: a.chukanov@tut.by
Alexei N. Chukanov

Information about the authors

Chukanov A.N. PhD, Ass. Professor of department of the ultrasound, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education.
Tikhonenko I.V. PhD, Ass. Professor of department of the ultrasound, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education.

Поступила 29.05.2019