

Гіперглікозильований хоріонічний гонадотропін – прогностичний критерій розвитку ускладнень вагітності

Н.В. Пехньо

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: оцінювання прогностичної значущості рівня сироваткового гіперглікозильованого хоріонічного гонадотропіну людини (гХГЛ) щодо розвитку ускладнень вагітності, які призводять до порушень стану плода.

Матеріали та методи. Було обстежено 382 вагітні, які знаходились на обліку, були госпіталізовані за виникнення ускладнень вагітності та народжували у КМІБ № 2 (м. Київ). Усім вагітним проводили визначення сироваткового гХГЛ у терміні 8–10 тиж гестації, оцінювали перебіг та результат вагітності.

Результати. Зниження рівня гХГЛ є маркером недостатньої інвазії трофобласта, що з високою вірогідністю призведе до формування плацентарної дисфункції і зумовить розвиток різноманітної акушерської патології, яка ускладнює перебіг вагітності та є фактором ризику антенатальних втрат та неонатальної захворюваності.

Заключення. Визначення рівня гіперглікозильованого хоріонічного гонадотропіну людини у I триместрі вагітності дозволить виокремити вагітних групи ризику щодо формування плацентарної дисфункції та запропонувати проведення комплексу моніторингових заходів, спрямованих на раннє виявлення порушень перебігу вагітності та їхнєчасне усунення. Це сприяє запобіганню формуванню тяжких патологічних станів під час вагітності як у матері, так і у внутрішньоутробного плода, що відповідає сучасним напрямкам розвитку медичної допомоги, а саме: прогнозування, профілактика та індивідуальний підхід.

Ключові слова: гіперглікозильований хоріонічний гонадотропін, ускладнення вагітності, порушений стан плода.

Серед багатьох питань акушерства та перинатології, які на сьогодні вважаються недостатньо вивченими та вирішеними, одне із важливих місць посідає питання зменшення рівня антенатальних втрат та зменшення рівня захворюваності і смертності новонароджених [2]. Загальновідомими причинами таких втрат є певні екстрагенітальні захворювання та ускладнення перебігу вагітності, такі, як гіпертензивні розлади під час вагітності, цукровий діабет, внутрішньоутробне інфікування та передчасне відшарування плаценти. Разом з тим деякі випадки антенатальної загибелі плода продовжують залишатися нез'ясованими, та навіть після ретельного ретроспективного дослідження причина залишається не виявленою [1].

Однак, за виключенням поодиноких випадків (ДПТ, отруєння), більшість випадків як поступового, так і раптового погіршення стану внутрішньоутробного плода відбувається за умов погіршення кровопостачання у системі мати–плацента–плід.

Протягом усієї вагітності плацента є потужним обмінним та ендокринним органом, який забезпечує плід усіма необхідними поживними речовинами для його росту та розвитку і секретує велику кількість гормонів у плазму як матері, так і плода [3]. Ці гормони зумовлюють материнську

адаптацію до вагітності, термін пологів, забезпечують баланс між можливостями плаценти щодо поставки та потребами плода у поживних речовинах для забезпечення його оптимального росту [4], а також контролюють безпосередньо розвиток плаценти. Тому фізіологічне формування та подальший розвиток плаценти є підґрунтям для задовільного стану плода протягом вагітності.

Порушення функціонування плаценти є прямою причиною так званого Великого акушерського синдрому: прееклампсія, затримка внутрішньоутробного росту плода, передчасні пологи, передчасне відшарування плаценти, передчасне відходження навколоплідних вод [5]. Порушення функції плаценти як причина розвитку акушерських ускладнень та, як наслідок, невідкладних станів плода під час вагітності відома досить давно. Однак увага акушерів традиційно була прикута до моменту пологів або розвитку декомпенсованого стану плода для проведення пологів до терміну доношеності, а наробки щодо прогнозування та лікування вже сформованої плацентарної дисфункції продовжують залишатися недостатньо ефективними [6].

Слід зазначити, що протягом останніх років сформована нова концепція погляду на проблему дисфункції плаценти – прогнозування ризику її розвитку та профілактикування реалізації цих ризиків. Такі дослідження неможливі без урахування знань щодо біологічних механізмів плацентарної дисфункції. Гемохоріальний тип плацентарної дисфункції (із значним зануренням в ендотелію міометрії) існує лише у приматів та людини. Біологічний сенс появи гемохоріальної плацентарної дисфункції полягає у необхідності кращого кровопостачання зародка, частка мозку по відношенню до загальної маси тіла якого збільшилася у процесі еволюції. Так, частка мозку ссавців до приматів становить 0,07%, у приматів 0,17%, а у зародків людини 2,4% від маси зародка. Як відомо, мозок споживає до 60% кисню та глюкози, та за умов збільшення відносної частки маси мозку до загальної маси тіла постає необхідність більшої кількості поживних речовин, отриманих трансплацентарно.

Отже, для задовільного розвитку плода необхідною умовою є постійне адекватне кровопостачання. Саме це стало біологічною передумовою для зміни типу плацентарної дисфункції у людській популяції з епіхоріального на гемохоріальний [7]. Забезпечення необхідної кількості поживних речовин та кисню трансплацентарно досягається за рахунок інвазії хоріона на 30% вглиб міометрія. За відсутності таких умов плід припинить свій розвиток на якомусь етапі. Саме тому частота втрат вагітності у людській популяції значно вище, ніж у інших видів (45% втрат вагітності в ранні терміни у людей проти в середньому 6% серед інших видів).

Окрім генетичних аномалій, несумісних із подальшим розвитком зародка, втрати вагітності протягом I триместра відбуваються унаслідок критично недостатньої інвазії трофобласта у міометрій, що унеможливає розвиток мозку в наступних етапах вагітності. Однак у частині випадків плацентарної дисфункції формується достатньою для прогресування вагітності,

але не є оптимальною для розвитку плода. Розвивається плацентарна дисфункція, що ускладнює перебіг вагітності.

Досягнення потрібного ступеня інвазії трофобласта у міометрії на початку вагітності стало можливим за рахунок перетворення під час вагітності у людини лютеїнізуючого гормону у хоріонічний гонадотропін (ХГ), притаманний лише людському організму. Хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ), а саме його підвид – гіперглікозильований ХГЛ (гХГЛ), є промотором інвазії трофобласта у міометрії матки, забезпечуючи тим самим плід необхідною кількістю кисню та поживних речовин протягом усієї вагітності.

Вивчення маркерів недостатньої інвазії трофобласта у стінку матки може стати перспективним шляхом прогнозування розвитку плацентарної дисфункції та пов'язаних з цим особливостей перебігу вагітності. Дослідження ролі скринінгового застосування у І триместрі (11–12 тиж вагітності) доплерометрії маткових судин у поєднанні із вимірюванням артеріального тиску у жінки як способу виявлення групи ризику розвитку гіпертензивних станів під час вагітності, визначення співвідношення sFlt-1/PlGF як маркера ймовірності розвитку ускладнень гіпертензивних станів, що розвинулися, а також профілактичне застосування у виявленій групі ризику ацетилсаліцилової кислоти довели свою дієвість та дозволили спрогнозувати, що саме цей напрям (виявлення маркерів, що визначають групи ризику з формування плацентарної дисфункції та профілактичне призначення патогенетично обґрунтованої терапії) наблизить до вирішення проблеми негативного впливу плацентарної дисфункції на перебіг вагітності та стан плода [8].

Одним з таких маркерів може бути гХГЛ. Він продукується і секретується клітинами цитотрофобласта і синцитіотрофобласта. У процесі біосинтезу ХГ спочатку на окремих маткових РНК синтезується поліпептидний ланцюг кожної з субодиниць у формі відповідних молекул попередників з більш високою молекулярною масою. Синтез і приєднання олігосахаридних ланцюгів відбувається у процесі трансляції субодиниць і після її завершення. Субодиниці об'єднуються в одну молекулу. ХГЛ забезпечує фізіологічний розвиток вагітності на початкових етапах, опосередковано відповідає за продукцію прогестерону, перешкоджає відторгненню зародка за рахунок впливу на імунні процеси, забезпечує неоангіогенез в ендометрії, збільшення розмірів матки у відповідності до зростання терміну вагітності, бере участь у формуванні нечутливості матки до рецепторів екситотину до терміну доношеності та забезпечує достатній рівень основного обміну плода для його оптимального росту. Клітинний комплекс синцитіотрофобласта продукує гіпоглікозильовані форми ХГЛ. Клітини цитотрофобласта (який відповідає за процеси інвазії хоріона в ендометрій та у подальшому зміною спіральні артерії) продукують гіперглікозильовані форми ХГЛ. Цей гХГЛ має здатність автокринної дії на клітини, в яких він продукується, але дуже слабо стимулює продукцію прогестерону. Інша відмінність гХГЛ полягає у тому, що він є промотором процесів імплантації яйцеклітини та інвазії ембріону. Ці функції забезпечуються за рахунок його дії на клітини цитотрофобласта через вплив на рецептори трансформінового фактора росту (GFT- β). Інвазивні властивості гХГЛ доведені в експерименті [9]. Нормальні значення ХГЛ у дорослих невагітних жінок коливаються від 0 до 15 МО/мл. Рівень ХГЛ зростає з перших днів вагітності, ще до нідації заплідненої яйцеклітини у стінку матки, але активна продукція ХГЛ забезпечується синцитіотрофобластом. У сечі і крові вагітних присутні різні види ХГЛ – деградовані, гіпер- і гіпоглікозильовані молекули, вільні субодиниці та їхні фрагменти. Основним маркером вагітності є вільний β -ХГЛ. У кровотоку матері вільна β -ХГЛ надходить внаслідок секреції клітинами трофобласта, а також як один з продуктів розпаду ХГЛ [10–12]. Важливе значення має дослідження під час вагітності різних глікозильованих форм

ХГЛ. Виявлено, що поява у сироватці того чи іншого типу гормону визначається тим, які клітини домінують у даному терміні вагітності. Зокрема, у цитотрофобластах синтезуються більш глікозильовані, а в синцитіотрофобласті – менш глікозильовані форми ХГЛ. Гіперглікозильований ХГЛ є домінуючою формою ХГЛ, що продукується протягом другого та третього тижнів від початку вагітності. Під час першого, другого, третього і наступних тижнів вагітності гХГЛ поступово заміщується нативним ХГЛ. У міру розвитку вагітності частка гіперглікозильованого деривату у загальному ХГЛ зменшується від >80, 63, 50, 25% до <1% [13, 14]. Гіперглікозильований ХГЛ, рівень якого свідчить про інвазивні здатності трофобласта, може розглядатися як інформативний маркер ускладнень у І триместрі вагітності (його зменшення корелює із втраченою вагітністю у І триместрі, а значне збільшення корелює із розвитком хоріонепітеліоми). Однак враховуючи той факт, що біологічна дія гХГЛ полягає у здатності трофобласта до інвазії, зниження його рівня у І триместрі вагітності може бути свідченням недостатньої інвазії цитотрофобласта у міометрій матки, недосконалого неоангіогенезу та пов'язане із зазначеним вище формуванням у подальшому плацентарної дисфункції.

Мета дослідження: оцінювання прогностичної значущості рівня сироваткового гХГЛ щодо розвитку ускладнень вагітності, які призводять до порушень стану плода.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 382 вагітні, які знаходились на обліку, були госпіталізовані за виникнення ускладнень вагітності та народжували у КМПБ № 2 (м. Київ). Усім вагітним проводили визначення сироваткового гХГЛ у терміні 8–10 тиж гестації, оцінювали перебіг та результат вагітності. Визначення рівнів гХГЛ у сироватці проводили з використанням автоматизованих хемілюмінесцентних тест-наборів виробництва компанії «Nichols Institute Diagnostics (San Clemente, CA, USA)». Ця тест-система була схвалена FDA для досліджень під час вагітності. У цьому тесті використовуються моноклональні антитіла двох типів – B152 та anti-B tracer, вона дозволяє визначити гХГЛ з безвідсотковою перехресною реактивністю зі звичайним ХГЛ. Дещо менш чутливою є тест-система для визначення гХГЛ вільної β -субодиниці. Проте це не є суттєвим недоліком для даного дослідження, оскільки ця фракція гХГЛ значуща для трофобластичних захворювань, які не були предметом цього дослідження. Проведене оцінювання наступних ускладнень перебігу вагітності: ЗВУР, гіпертензивні розлади під час вагітності, відшарування нормально розташованої плаценти, передчасні пологи, сумнівний стан плода.

Статистичне оброблення даних проведене з використанням програмного забезпечення – Statistical Program for Social Sciences (SPSS) version 17 for Windows виробництва компанії SPSS Inc., Chicago, IL, USA. Для виявлення наявності і ступеня взаємозв'язку між рівнем гХГЛ та ускладненнями вагітності (ЗВУР, сумнівний стан плода, гіпертензивні розлади, передчасні пологи, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти) був використаний коефіцієнт кореляції Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вибір терміну визначення рівня сироваткового гХГЛ зумовлений обраною метою дослідження та особливостями динаміки рівня гХГЛ під час вагітності. У попередніх дослідженнях встановлено прогностичне значення гХГЛ у ранні та дуже ранні терміни вагітності (до 5–6 тиж), зокрема при застосуванні ДРТ, щодо вірогідності імплантації та переривання вагітності. Завданням даного дослідження було прогнозування розвитку ускладнень у пізні терміни вагітності. У той самий час переконливо доведена фундаментальна фізіологічна роль гХГЛ як основного

Частота ускладнень перебігу вагітності у жінок групи дослідження

Ускладнення	Частота випадків	%
Передчасні пологи	30	7,8
Гіпертензивні розлади	38	9,9
ЗВУР	11	2,8
Сумнівний стан плода	61	15,9
Відшарування нормально розташованої плаценти	2	0,5
ПРПО	68	17,8
Бактеріурія	53	13,8

чинника, що забезпечує інвазію трофобласта, тим самим зумовлюючи повноцінність формування та функціонування хоріона плаценти. Тому було обрано саме цей маркер. Рівень сироваткового гХГЛ в абсолютних значеннях є максимальним саме у терміні 8–10 тиж вагітності, а варіативність мінімальних та максимальних показників є найменшою, що сприяє точності інтерпретації. Крім того, очевидно, що цінність прогнозування ускладнень, пов'язаних з порушеннями плацентациї, що можуть призводити до ускладнень самої вагітності, є тим більшою, чим раніше, до закінчення формування плаценти, отримано дані. Однак тільки своєчасне застосування профілактичних лікувальних заходів дає задовільні результати. Дійсно, існує багато методів визначення порушення плацентарної функції у пізні терміни, в той час як ефективність терапевтичних можливостей дуже обмежена.

Результати визначення гХГЛ

За результатами визначення рівня сироваткового гХГЛ у вагітних у терміні 8–10 тиж встановлено, що рівні гХГЛ варіювали у межах від 70 до 1850 нг/мл, медіана для термінів вагітності 8, 9 та 10 тиж становила відповідно 390, 425 та 530 нг/мл.

Результати оброблення даних представлені у таблиці. Вони засвідчили, що зниження рівня сироваткового гХГЛ має позитивну кореляцію з розвитком таких ускладнень, як ЗВУР – r 0,54 ($p < 0,05$), гіпертензивні розлади – r 0,61 ($p < 0,05$), відшарування нормально розташованої плаценти – r 0,37 ($p < 0,05$),

передчасні пологи – r 0,33 ($p < 0,05$), сумнівний стан плода – r 0,47 ($p < 0,05$). Менш суттєвий зв'язок між зниженим рівнем сироваткового гХГЛ і передчасними пологам та відшаруванням нормально розташованої плаценти зумовлений, на нашу думку, тим, що серед етіологічних чинників їхнього розвитку значну роль відіграє не тільки плацентарна дисфункція.

ВИСНОВКИ

Зниження рівня гіперглікозильованого хоріонічного гонадотропіну людини (гХГЛ) є маркером недостатньої інвазії трофобласта, що з високою вірогідністю призведе до формування плацентарної дисфункції і зумовить розвиток різноманітної акушерської патології, яка ускладнює перебіг вагітності та є фактором ризику антенатальних втрат та неонатальної захворюваності.

Визначення рівня гХГЛ у I триместрі вагітності дозволить виокремити вагітних групи ризику щодо формування плацентарної дисфункції та запропонувати проведення комплексу моніторингових заходів, спрямованих на раннє виявлення порушень перебігу вагітності та їхнє вчасне усунення. Це сприяє запобіганню формуванню важких патологічних станів під час вагітності як у матері, так і у внутрішньоутробного плода, що відповідає сучасним напрямкам розвитку медичної допомоги, а саме: прогнозування, профілактика та індивідуальний підхід.

Гипергликозилированный хорионический гонадотропин – прогностический критерий развития осложненной беременности Н.В. Пехньо

Цель исследования: оценка прогностической значимости уровня сывороточного гипергликозилированного хорионического гонадотропина человека (гХГЧ) относительно развития осложненной беременности, которые приводят к нарушениям состояния плода.

Материалы и методы. Были обследованы 382 беременные, которые находились на учете, были госпитализированы при возникновении осложненной беременности и рожали в КГРД № 2 (г. Киев). Всем беременным проводили определение сывороточного гХГЧ в сроке 8–10 нед гестации, оценивали ход и результат беременности.

Результаты. Снижение уровня гХГЧ является маркером недостаточной инвазии трофобласта, что с высокой вероятностью приведет к формированию плацентарной дисфункции и развитию разнообразной акушерской патологии, осложняющей течение беременности и являющейся фактором риска антенатальных потерь и неонатальной заболеваемости.

Заключение. Определение уровня гипергликозилированного хорионического гонадотропина человека в I триместре беременности позволит выделить беременных группы риска по формированию плацентарной дисфункции и предложить проведение комплекса мониторинговых мероприятий, направленных на раннее выявление нарушений течения беременности и их своевременное устранение. Это способствует предотвращению формирования тяжелых патологических состояний во время беременности как у матери, так и у внутриутробного плода, что соответствует современным направлениям развития медицинской помощи, а именно: прогнозирование, профилактика и индивидуальный подход.

Ключевые слова: гипергликозилированный хорионический гонадотропин, осложнения беременности, нарушенное состояние плода.

Hyperglycosylated chorionic gonadotropin – prognostic criteria development of complications of pregnancy N. V. Pehnyo

The objective: to assess the prognostic significance of the level of serum hyperglycosylated human chorionic gonadotropin (gHCG) relative to the development of pregnancy complications that lead to impaired fetal conditions.

Materials and methods. 382 pregnant women were examined who were on the register, were hospitalized in case of complications of pregnancy and gave birth to KCMH №2 (Kiev). All pregnant women were evaluated serum gCGG in the period of 8–10 weeks gestation, evaluated the course and result of pregnancy.

Results. Reduction in the level of gHCG is a marker of insufficient trophoblast invasion, which is likely to lead to the formation of placental dysfunction and the development of a variety of obstetric pathology complicating the course of pregnancy and a risk factor for antenatal loss and neonatal morbidity.

The conclusion. Determination of the level of hyperglycosylated human chorionic gonadotropin in the first trimester of pregnancy will make it possible to identify pregnant women at risk for the formation of placental dysfunction and propose a set of monitoring activities aimed at early detection of violations of pregnancy and their timely removal. This helps prevent the formation of severe pathological conditions during pregnancy in both the mother and the fetus, which corresponds to the current trends in the development of medical care, namely: prediction, prevention and individual approach.

Key words: hyperglycosylated chorionic gonadotropin, complications of pregnancy, disturbed fetal condition.

Сведения об авторе

Пехньо Надежда Васильевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: boxofnadiya@bigmir.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кокрановское руководство: беременность и роды. – М.: «Логосфера», 2010. – С. 146–148.
2. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L & Romero R 2011 The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. Am J ObstetGynecol 204 193–201.
3. Costa MA 2016 The endocrine function of human placenta: an overview. ReprodBiomedOnline 32 14–43.
4. Sferruzzi-Perri AN & Camm EJ 2016 The Programming Power of the Placenta. FrontPhysiol 7 33.
5. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L & Romero R 2011 The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. Am J ObstetGynecol 204 193–201.
6. Chappell LC & David AL 2016 Improving the Pipeline for Developing and Testing Pharmacological Treatments in Pregnancy. PLoS Med 13 e1002161.
7. Cole LA, Khanlian SA, Kohorn LI. Evolution of the human brain? Chorionic gonadotropin and gemochorial implantation of the placenta: insights into origins of pregnancy failures, Preeclampsia, choriocarcinoma. J Reprod Med 2008; 53 449–557.
8. Daniele Bolla, M.D. Andrea Papadia, M.D., Ph.D. Luigi Raio, M.D. The sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia N Engl J Med 2016; 374:1785-1786 May 5, 2016.
9. Cole LA. hCG and hyperhlycosylatedhCG in the establishment and evolution on hemochorial placentation. J ReprodImmunol 2009; 82:111–7.
10. Berger P., Sturgeon C., Bidart J.M., Paus E., Gerth R., Niang M., Bristow A., Birken S., Stenman U.H. The ISOBM TD7 Workshop on hCG and related molecules. Towards useroriented standardization of pregnancy and tumor diagnosis: assignment of epitopes to the threedimensional structure of diagnostically and commercially relevant monoclonal antibodies directed against human chorionic gonadotropin and derivatives // Tumour Biol. – 2002. – Vol. 23, № 1. – P. 138.
11. Cole L. A. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites // Clin Chem. – 1997. – Vol. 43. – № 12. – P. 2233–2243.
12. Cole L., Butler S. Detection of hCG in Trophoblastic disease. The USA hCG reference Service Experience // J.Reprod Med. – 2002. – Vol. 47. – P. 433–444.
13. Butler SA, Khanlian SA, Cole LA. Detection of early pregnancy forms of human chorionic gonadotropin by home pregnancy test devices // Clin Chem. – 2001. – Vol. 47. – № 12. – P. 2131–2136.
14. O'Connor J.F., Elish N., Kakuma T., Schlatterer J., Kovalevskaya G. Differential urinary gonadotrophin profiles in early pregnancy and early pregnancy loss// PrenatDiagn. – 1998. – Vol. 18. – P. 1232–1240.

Статья поступила в редакцию 15.06.17

СТАТЬИ В ЖУРНАЛЕ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»
ТЕПЕРЬ ИМЕЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧАТЬ

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР ЦИФРОВОГО ОБЪЕКТА
DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI)
СИСТЕМЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК CROSSREF

CrossRef объединяет издательские организации со всего мира, представляющие 20 тыс. научных изданий и 1500 библиотек, обеспечивая перекрестную связь между публикациями в научных журналах более чем 2800 издательств с помощью цифровой идентификации объектов.

Использование DOI позволит представить отечественные научные достижения мировой науке, улучшит обмен научной информацией между учеными, будет способствовать повышению рейтинга и индекса цитирования ученых Украины за рубежом, позволит вывести отечественные журналы в международное информационное поле.

Внедрение системы DOI в издательскую деятельность повышает публикационную активность изданий, увеличивает доступность научных публикаций за пределами Украины и дает возможность авторам быть представленными в известных наукометрических базах данных. Ценность идентификатора DOI для авторов заключается в том, что его использование в любое время обеспечивает быстрый поиск научной статьи, книги и другой печатной продукции без необходимости проведения поиска на сайтах журналов или поисковых систем.

Идентификатор цифровых объектов DOI является необходимым звеном доступности для анализа научной продукции, который осуществляется информационно-аналитическими системами наукометрических баз данных.

Адрес для переписки: ООО «Группа компаний Мед Эксперт», Украина, 04211, г.Киев-211, а/я 80;

Контактный телефон редакции +38 044 498-08-80

Сайт www.med-expert.com.ua

e-mail: pediatr@med-expert.com.ua

Контактное лицо: Шейко Ирина Александровна