

Гибридный тип диабета у пациента с медленно развивающимся иммуноопосредованным диабетом и генетическими маркерами предрасположенности к сахарному диабету 2 типа и ожирению. Клиническое наблюдение

А. В. Ветрова¹, ORCID: 0000-0002-5513-1812, annvetrova1996@yandex.ru

М. М. Орлова², ORCID: 0000-0003-2948-3061, badakmm84@mail.ru

Н. Е. Колобанова³, ORCID: 0000-0002-3101-9201, kolobanovan1982@mail.ru

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения Энгельсская городская клиническая больница № 1; 413116, Россия, Саратовская область, Энгельс, ул. Весенняя, 6

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

³ Государственное учреждение здравоохранения «Саратовская городская клиническая больница № 9»; 410031, Россия, Саратов, ул. Большая Горная, 43

Резюме. Мы представляем клинический случай мужчины 40 лет, европеоидной расы, с дебютом сахарного диабета в 27 лет. Манифестация диабета с учетом наличия избытка массы тела была расценена как сахарный диабет 2 типа, однако назначенные таблетированные сахароснижающие препараты пациент получал на протяжении всего 6 месяцев и в последующем был переведен на интенсивную схему инсулинотерапии в связи с неудовлетворительными показателями гликемии. Диагностический поиск возобновлен спустя 6 лет после постановки диагноза для уточнения типа диабета. Этот период наблюдения наглядно продемонстрировал типичное течение LADA-диабета. Постепенное снижение уровня С-пептида, абсолютная потребность в инсулинотерапии через 6 месяцев от выявления диабета, а также положительные аутоиммунные маркеры (антитела к декарбоксилазе глютаминовой кислоты) свидетельствуют в пользу относительно редкого варианта диабета. Давно привлекает внимание идея «гибридных» форм диабета, так как в основе их патогенеза могут лежать различные варианты повреждения β -клеток, что влияет на течение, прогноз и клиническую тактику. В частности, на примере LADA-диабета можно проследить, какие именно генетические маркеры ответственны за повреждение β -клеток поджелудочной железы, так как фенотипически LADA представляет собой гибрид диабета 1 и 2 типа, что дает основания воспринимать генетическую характеристику LADA как сочетание вариантов генов, связанных как с диабетом 1 типа, так и с диабетом 2 типа. Пациенту проводилось генетическое тестирование по 9 основным генам, мутации в которых ответственны за предрасположенность к ожирению и развитие сахарного диабета 2 типа. По результатам данного исследования у пациента обнаружена гетерозиготная мутация в генах *TCF7L2*, *CDKAL1*, *CDKN2A/2B*. У пациента выявлен гибридный диабет, сочетающий как иммунологические маркеры LADA-диабета — положительные антитела к декарбоксилазе глютаминовой кислоты, так и генетические маркеры сахарного диабета 2 типа (мутация в генах *TCF7L2*, *CDKAL1*, *CDKN2A/2B*). Данный клинический случай представляет особый интерес, так как количество больных с дебютом сахарного диабета в молодом возрасте и отсутствием признаков абсолютной инсулиновой недостаточности в дебюте заболевания неуклонно растет. Правильно подобранная сахароснижающая терапия с момента выявления заболевания играет одну из ключевых ролей для прогноза лечения сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, терапия, эндокринология, латентный аутоиммунный диабет взрослых, LADA-диабет, мутации, гибридный диабет.

Для цитирования: Ветрова А. В., Орлова М. М., Колобанова Н. Е. Гибридный тип диабета у пациента с медленно развивающимся иммуноопосредованным диабетом и генетическими маркерами предрасположенности к сахарному диабету 2 типа и ожирению. Клиническое наблюдение // Лечащий Врач. 2023; 3 (26): 14-17. DOI: 10.51793/OS.2023.26.3.002

Hybrid diabetes in a patient with latent autoimmune diabetes in adults and genetic markers of predisposition to type 2 diabetes and obesity. Clinical observation

Anna V. Vetrova¹, ORCID: 0000-0002-5513-1812, annvetrova1996@yandex.ru

Marina M. Orlova², ORCID: 0000-0003-2948-3061, badakmm84@mail.ru

Natalia E. Kolobanova³, ORCID: 0000-0002-3101-9201, kolobanovan1982@mail.ru

¹ State Autonomous Healthcare Institution Engels City Clinical Hospital No. 1; 413116, Russia, Saratov Region, Engels, Vesennaya str., 6

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 410012, Russia, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112

³ State Healthcare Institution Saratov City Clinical Hospital No. 9; 43 Bolshaya Gornaya str., Saratov, 410031, Russia

Abstract. We present a case report of a 40-year-old Caucasian man who was diagnosed with type 2 diabetes mellitus at the age of 27. In his case, the patient took oral hypoglycemic drugs for 6 months, but then insulin therapy was started because glycemic goals were not achieved. In order to verify the right type of diabetes after 6 years of the onset of disease, the patient was tested on the main immunological and genetic markers of diabetes mellitus. This observation period clearly demonstrated the "typical" course of LADA. The main signs of LADA are – gradual decreasing in the level of C-peptide, starting insulin therapy after 6 months from the onset of diabetes. LADA is associated with positive autoimmune markers (GAD-antibodies) in blood samples. In the case of our patient we saw the "classical" development of LADA. According to modern datas, pathogenesis of different types of diabetes is based on multiple variants of β -cell damage, which can lead to unique course of treatment and manifestation of macro- and microvascular complications. It means that different gene combination can cause clinical symptoms of diabetes which can not be classified only on 1 or 2 type of diabetes. The idea of "hybrid" forms of diabetes has long attracted attention, since their pathogenesis may be based on various types of damage to β -cells, which affects the course, prognosis, and clinical tactics. On the one side we see typical LADA signs. On the other case, physicians wanted to see the prognosis of the disease, especially predict the same case of LADA in patient's family. The patient underwent genetic testing for 9 main genes, mutations in which are responsible for predisposition to obesity and type 2 diabetes. According to the results of this study, the patient had a heterozygous mutation in the genes: *TCF7L2*, *CDKAL1*, *CDKN2A/2B*. The patient revealed a hybrid form of LADA, combining both immunological markers of LADA (positive antibodies to GAD), as well as genetic markers of type 2 diabetes mellitus (mutation in the genes *TCF7L2*, *CDKAL1*, *CDKN2A/2B*). The number of patients with the onset of diabetes mellitus at a young age and the absence of a sign of absolute insulin deficiency are increasing. Genetic, immunological tests can help patients to achieve glycemic goals and prevent macro- and microvascular complications

Keywords: diabetes mellitus, therapy, endocrinology, latent autoimmune diabetes in adults, mutations, hybrid diabetes.

For citation: Vetrova A. V., Orlova M. M., Kolobanova N. E. Hybrid diabetes in a patient with latent autoimmune diabetes in adults and genetic markers of predisposition to type 2 diabetes and obesity. Clinical observation // *Lechaschi Vrach.* 2023; 3 (26): 14-17. DOI: 10.51793/OS.2023.26.3.002

Термин «LADA» (latent autoimmune diabetes in adults – латентный аутоиммунный диабет взрослых) введен в 1993 г. Туоми и соавт., впервые описавшими группу пациентов с медленно прогрессирующим подтипом сахарного диабета (СД) 1 типа и клинической картиной, напоминающей СД 2 типа [1].

На долю LADA приходится 3-12% всех случаев СД у взрослых с численным преобладанием в Европе по сравнению со странами Азии и Северной Америки [2, 3]. Критерии диагностики LADA все еще не определены, в связи с чем такие пациенты часто неправильно классифицируются как больные СД 2 типа и в течение нескольких лет получают пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) с довольно быстрым снижением эффективности подобранной терапии.

Описанный в литературе клинический опыт позволяет заподозрить LADA при сочетании нескольких признаков:

- медленном снижении уровня С-пептида;

- коротком периоде компенсации на фоне приема ПССП в начале заболевания;

- наличии антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (glutamic acid decarboxylase; GAD), обнаруживающихся более чем у 90% пациентов в качестве иммунологического маркера.

Фенотипически LADA представляет собой гибрид СД 1 и 2 типа, что дает основания воспринимать генетическую характеристику LADA как сочетание вариантов генов, связанных с СД как 1-го, так и 2-го типа. В последнем варианте, вероятнее всего, ассоциации будут наиболее сильными у больных LADA с низким уровнем аутоантител к GAD [4, 5].

В ряде случаев лишь длительное динамическое наблюдение пациента может натолкнуть клинициста на мысль о нетипичном течении заболевания и необходимости установления правильного диагноза.

Иммунологические и фенотипические особенности, а также генетические методы исследования, указывающие на промежуточное положение LADA,

позволяют все чаще обнаруживать гибридные формы СД, сопряженные с еще большими трудностями в верификации клинического диагноза [6].

Так, в литературе имеются сообщения о перекрывающем (overlap) синдроме на генетическом уровне между СД 2 типа и LADA (при мутации в гене *TCF7L2*) [7].

Считается, что мутация в гене *TCF7L2*, отвечающем за глюкозозависимую секрецию инсулина через сигнальный путь Wnt, ведет к развитию СД 2 типа [8-10].

Основные мутации, которые встречаются при LADA, хорошо изучены в скандинавских странах. Показано, что мутация в гене *TCF7L2* встречается при LADA, а в гене *CDKAL1* (также генетический маркер СД 2 типа) может сочетаться с положительными антителами к GAD, и их взаимосвязь с развитием LADA остается под вопросом. Мутации в локусах генов *CDKAL1* и *CDKN2A/CDKN2B* тесно связаны с риском развития именно СД 2 типа [11, 12].

Помимо гетерозиготной мутации в гене *TCF7L2*, также выявляются

гетерозиготные мутации в *CDKAL1* и *CDKN2A/2B*. При отсутствии генетических маркеров низкая физическая нагрузка влияет на риск возникновения LADA. Однако уровень физической активности ассоциирован с невысоким риском развития LADA у людей без генетической предрасположенности [13].

Данные изученной нами литературы дают основания считать, что LADA и диабет зрелого типа у молодых (Maturity Onset Diabetes of the Young, MODY) имеют общие варианты генетического риска с СД 2 типа, что подтверждает идею гибридной формы СД и отличает таких больных от пациентов с классическим СД 1 типа с дебютом в молодом возрасте [14, 15].

Клинический случай

Пациент Б., 27 лет, госпитализирован в Государственное учреждение здравоохранения «Саратовская городская клиническая больница № 9» с выявленным впервые СД. По словам пациента, жалобы на сухость во рту, умеренную жажду, слабость возникли 3-4 месяца назад без видимых причин. Наследственность по СД и аутоиммунным заболеваниям не отягощена.

При поступлении состояние больного расценивалось как относительно удовлетворительное. В течение последних 7 лет отмечалась прибавка массы тела на фоне привычного образа жизни и питания. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. Индекс массы тела (ИМТ) равнялся 27,7 кг/м², рост — 170 см, вес — 80 кг. Физическая активность низкая, выкуривал по 0,5-1 пачке сигарет в день, злоупотребление алкоголем отрицал.

Частота дыхательных движений — 18 в минуту. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень не выступала из-под края реберной дуги.

По данным биохимического исследования: глюкоза — 14 ммоль/л, уровень С-пептида — 10 нмоль/л, в моче определялся ацетон.

В стационаре поставлен диагноз: СД 2 типа, впервые выявленный, целевой уровень гликированного гемоглобина — менее 6,5%.

Назначены ПССП (метформин — 2000 мг в сутки, гликлазид — 60 мг в сутки), на фоне приема которых удалось достичь целевых параметров углеводного обмена, пациент был выписан.

Спустя полгода, в связи с неудовлетворительными показателями гликемии, больного перевели на интенсивную

схему инсулинотерапии в суточной дозе 70 ЕД инсулина. В последующем потребность в инсулине за 5 лет наблюдения не менялась. На фоне данной терапии масса тела стабильная, снижения не отмечалось, диету старался соблюдать.

Дальнейший диагностический поиск был возобновлен спустя 6 лет с момента постановки диагноза во время повторной госпитализации в стационар. Внимание клиницистов привлекло нетипичное для СД 2 типа течение заболевания. Несмотря на характерные клинические проявления вначале, спустя полгода после дебюта у пациента возникла абсолютная инсулиновая недостаточность, что не характерно для СД 2 типа.

В 33 года больному назначили дополнительное обследование для уточнения типа СД: уровень инсулина составил 1,2 мкМЕ/мл, С-пептида — 0,3 нмоль/л, антитела к островковым клеткам (GAD) оказались положительными.

Молекулярно-генетическое исследование, подтверждающее наличие мутаций, приводящих к развитию разных типов MODY, не назначалось из-за низкой вероятности моногенного диабета по 41 гену, полученной при расчете с использованием специального онлайн-калькулятора (www.diabetesgenes.org) [16, 17].

LADA и СД 1 типа у взрослых имеют общие варианты генетического риска с СД 2 типа, что подтверждает идею гибридной формы этих заболеваний и отличает их от пациентов с классическим СД 1 типа в молодом и зрелом возрасте. Идея гибридных форм диабета давно уже привлекает внимание исследователей и клиницистов, так как в основе патогенеза здесь могут лежать различные варианты повреждения β-клеток, что влияет на течение, прогноз и клиническую тактику.

Пациенту проводилось генетическое тестирование по 9 основным генам, мутации в которых отвечают за предрасположенность к ожирению и СД 2 типа [18].

По результатам данного исследования обнаружена гетерозиготная мутация в генах *TCF7L2*, *CDKAL1*, *CDKN2A/2B*.

На основании полученных данных высказано предположение о гибридной форме СД (табл.).

Приведенные результаты генетического исследования в сочетании с клиническими проявлениями, а также динамическое наблюдение за течением заболевания на протяжении 6 лет позволили поставить диагноз LADA.

Обсуждение

Таким образом, наличие у пациента сочетания признаков СД 1 и 2 типа, а также обнаружение генетических и молекулярных признаков диабета того и другого типов позволяют рассматривать LADA как «микс» СД 1 и 2 типа, что подтверждается рядом проанализированных нами исследований и служит причиной несвоевременной диагностики LADA.

Согласно консенсусу по ведению пациентов с LADA, эксперты предлагают ориентироваться при выборе тактики лечения на уровень С-пептида как индикатора инкреторной секреции инсулина поджелудочной железой. При уровне С-пептида:

- более 0,7 нмоль/л допустима тактика ведения как при СД 2 типа с назначением ПССП;

- 0,3-0,7 нмоль/л — «серая зона», показана комбинация инсулина с ПССП;

- менее 0,3 нмоль/л — введение инсулина по алгоритмам лечения СД 1 типа [19].

Оптимальный подход к лечению гибридного диабета до сих пор не согласован, однако, поскольку резистентность к инсулину и избыточная масса тела являются основными клиническими и патофизиологическими признаками этого смешанного заболевания, успешные схемы лечения должны включать оптимальные меры для решения этих проблем.

В нашем клиническом случае уровень С-пептида у пациента при обследо-

Таблица
Данные анамнеза и лабораторных исследований, подтверждающие наличие у пациента признаков диабета как первого, так и второго типа [table compiled by the authors] / Anamnesis and laboratory data confirming the presence of signs of both type I and type II diabetes in the patient [таблица составлена авторами]

СД 1 типа	СД 2 типа
Уровень С-пептида в динамике снизился до 0,4 нмоль/л	Избыточный вес с молодого возраста (18 лет)
Антитела к GAD	Положительный эффект от ПССП в дебюте заболевания
Дебют заболевания в молодом возрасте	Уровень С-пептида при постановке диагноза — 10 нмоль/л
Интенсивная схема инсулинотерапии	Наличие гетерозиготных мутаций в генах <i>TCF7L2</i> , <i>CDKAL1</i> , <i>CDKN2A/2B</i>

нии спустя 6 лет наблюдения составил 0,3 нмоль/л, что свидетельствовало об абсолютной инсулиновой недостаточности. Оптимальным методом лечения на этом этапе было введение инсулина по интенсивной схеме, диетотерапия, ведение пищевого дневника, использование системы подсчета хлебных единиц.

Заключение

Клиническое наблюдение за течением заболевания у нашего пациента свидетельствует о поздней верификации типа СД, повлекшей за собой смену тактики лечения. Ранняя и правильная диагностика типа диабета крайне важна, особенно в условиях увеличения распространенности данного заболевания, и может быть достигнута путем повышения осведомленности о гибридном СД среди населения в целом и врачей первичной медико-санитарной помощи. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Tuomi T., Groop L. C., Zimmet P. Z., et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease // *Diabetes*. 1993; 42: 359-362.
2. Rasouli B., Ahlqvist E., Alfredsson L., et al. Coffee consumption, genetic susceptibility and risk of latent autoimmune diabetes in adults: a population-based case-control study // *Diabetes Metab*. 2018; 44: 354-360.
3. Maddaloni E., Lessan N., Al Tikriti A., et al. Latent autoimmune diabetes in adults in the united arab emirates: clinical features and factors related to insulin-requirement // *PLoS One*. 2015; 10 (8): e0131837.
4. Buzzetti R., Tuomi T., Mauricio D., et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel // *Diabetes*. 2020; 69 (10): 2037-2047.
5. Hawa M. I., Kolb H., Schloot N., et al. Action LADA consortium. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7 // *Diabetes Care*. 2013; 36: 908-913.
6. Адрианова А. Е., Халтурина П. Б., Панова Д. Ю. Клинические признаки LADA и MODY у пациентов с установленным диагнозом сахарного диабета 1 и 2 типа // *FORCIPE*. 2020. № 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-priznaki-lada-i-mody-u-patsientov-s-utanolennym-diagnozom-saharnogo-diabeta-1-i-2-tipa> (дата обращения: 07.05.2022). [Adrianova A. Ye., Khalturina P. B., Panova D. Yu. Clinical signs of LADA and MODY in patients with established diagnosis of type 1 and type 2 diabetes // *FORCIPE*. 2020. № 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-priznaki-lada-i-mody-u-patsientov-s-utanolennym-diagnozom-saharnogo-diabeta-1-i-2-tipa> (data obrashcheniya: 07.05.2022).]
7. Andersen M. K., Stierner M., Forsén T., et al. Type 2 diabetes susceptibility gene variants predispose to adult-onset autoimmune diabetes // *Diabetologia*. 2014; 57: 1859-1868.
8. Lyssenko V., Lupi R., Marchetti P., et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes // *J Clin Invest*. 2007; 117 (8): 2155-2163.
9. Schäfer S. A., Machicao F., Fritsche A., et al. New type 2 diabetes risk genes provide new insights in insulin secretion mechanisms // *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 93 Suppl 1: 9-24.
10. Farch K., Pilgaard K., Knop F. K., et al. Incretin and pancreatic hormone secretion in Caucasian non-diabetic carriers of the TCF7L2 rs7903146 risk T allele // *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15 (1): 91-95.
11. Scott R. A., Lagou V., Welch R. P. Large-scale association study using the Metabochip array reveals new loci influencing glycemic traits and provides insight into the underlying biological pathways // *Nat Genet*. 2012; 44 (9): 991-1005.
12. Franks P. W. Genetic risk scores ascertained in early adulthood and the prediction of type 2 diabetes later in life // *Diabetologia*. 2012; 55 (10): 2555-2558.
13. Sanghera D. K., Blackett P. R. Type 2 Diabetes Genetics: Beyond GWAS // *J Diabetes Metab*. 2012; 3 (05): 2-17.
14. Hjort R., Ahlqvist E., Andersson T., et al. Physical Activity, Genetic Susceptibility, and the Risk of Latent Autoimmune Diabetes in Adults and Type 2 Diabetes // *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105 (11): e4112-4123.
15. Andersen M. K., Stierner M., Forsén T., et al. Type 2 diabetes susceptibility gene variants predispose to adult-onset autoimmune diabetes // *Diabetologia*. 2014; 57 (9): 1859-1868.
16. Cervin C., Lyssenko V., Bakhtadze E., et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes // *Diabetes*. 2008; 57 (5): 1433-1437.
17. Thomas E. R., Brackenridge A., Kidd J., et al. Diagnosis of monogenic diabetes: 10-year experience in a large multi-ethnic diabetes center // *J Diabetes Investig*. 2016; 7 (3): 332-337.
18. Shields B. M., McDonald T. J., Ellard S., et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes // *Diabetologia*. 2012; 55: 1265-1272.
19. Бондарь И. А., Шабельникова О. Ю. Генетические основы сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. 2013; 16 (4): 11-16.
- [Bondar I. A., Shabelnikova O. Yu. Genetic foundations of type 2 diabetes mellitus // *Sakharnyi diabet*. 2013; 16 (4): 11-16.]
20. Buzzetti R., Tuomi T., Mauricio D., et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel // *Diabetes*. 2020; 69 (10): 2037-2047.

Сведения об авторах:


Ветрова Анна Владиславовна, эндокринолог, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Энгельсская городская клиническая больница № 1»; 413116, Россия, Саратовская область, Энгельс, ул. Весенняя, 6; annvetrova1996@yandex.ru
Орлова Марина Михайловна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; badakmm84@mail.ru
Колобанова Наталия Егоровна, эндокринолог, Государственное учреждение здравоохранения «Саратовская городская клиническая больница № 9»; 410031, Россия, Саратов, ул. Большая Горная, 43; kolobanovan1982@mail.ru

Information about the authors:

Anna V. Vetrova, endocrinologist at the State Autonomous healthcare Institution Engels City Clinical Hospital No. 1; 6 Vesennaya Str., Engels, Saratov region, 413116, Russia; annvetrova1996@yandex.ru
Marina M. Orlova, MD, Assistant of the Department of Endocrinology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 112 Bolshaya Kazachya Str., Saratov, 410012, Russia; badakmm84@mail.ru
Natalia E. Kolobanova, endocrinologist at the State healthcare Institution City Clinical Hospital No. 9; 43 Bolshaya Gornaya Str., Saratov, 410031, Russia; kolobanovan1982@mail.ru

Поступила/Received 28.12.2022

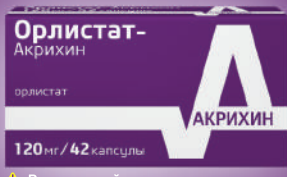
Принята в печать/Accepted 27.01.2023



www.akrihin.ru

Орлистат-Акрихин 120 мг

для лечения пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²)



Орлистат-Акрихин
орлистат
120 мг / 42 капсулы

Рецептурный препарат

Способствует уменьшению депо жира¹

Благоприятно влияет на показатели углеводного и липидного обмена¹

Обеспечивает поддержание нормальной массы тела у пациентов с ожирением¹

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама РНП-2023-0001