

АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ И ДЕБЕЛИНА НА КАРОТИДНАТА ИНТИМА-МЕДИЯ

ЧАСТ I. МЕТОДОЛОГИЧНИ СЪОБРАЖЕНИЯ

Д. РАЕВ И А. СТАНЕВА

Медицински институт – МВР, София

HYPERTENSION AND CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS

PART I. METHODOLOGY

D. RAEV AND A. STANEVA

Medical Institute – Ministry of Interior, Sofia

Резюме. Първите морфологични промени в артериалната стена могат да бъдат визуализирани чрез B-mode ултрасонография. Каротидната ехография е използвана в многобройни клинични изследвания за мониториране на дебелината на каротидната интима-медия (ДКИМ). ДКИМ може да дефинира съдовата възраст и предклиничната атеросклероза. По-късните стадии на атеросклероза (плаки, стенози) също могат да бъдат визуализирани в присъствие или отсъствие на удебелен интима-медия комплекс. ДКИМ трябва да се измерва само на стандартно място с ултразвукови апарати с висока аксиална резолюция – на отдалечената стена на края на общата каротидна артерия и каротидния булбус по време на теледиастола. Крайната ДКИМ се определя от средните стойности на дебелината на двете общи каротидни артерии.

Ключови думи: дебелина на каротидната интима-медия, артериална хипертония

Summary. The first morphological abnormalities of arterial wall can be visualized by B-mode ultrasonography. The carotid echography has been used in a number of studies to monitor the intima-media thickness (IMT) of the carotid arteries. The carotid IMT may define the vascular age and preclinical atherosclerosis. Later stages of atherosclerosis (plaques, stenoses) can also be identified either coincident with or in the absence of thickening intima-media complex. Carotid IMT should be measured only at standard place using high-axial resolution ultrasound system – on the far wall in the end of common carotid artery and at carotid bulb in end-diastole. The final carotid IMT is defined as averaged values of thickness of both common carotid arteries.

Key words: carotid intima-media thickness, hypertension

Увод

Сърдечно-съдовите инциденти се предшестват от десетилетия безсимптомни промени в артериалната стена. Първите морфологични промени в артериалната стена могат да бъдат визуализирани чрез B-mode ултрасонография. Този неинвазивен метод е един от най-добрите за установяване на ранните стадии на атеросклероза, тъй като е лесноприложим, апаратурата е налична на много места, а резолюцията му е по-добра дори от тази на ядрено-магнитния резонанс. Ето защо каротидната ехография е използвана при многобройни клинични изследвания за мониториране на дебелината на каротидната интима-медия (ДКИМ) [10]. За ДКИМ е установено, че тясно се асоциира със сърдечно-съдовите рискови фактори [3, 13, 18, 19] и риска от сърдечно-съдови усложнения [7, 8]. Но връзката с индивидуалния риск е по-слаба [25]. Това е така, защото все още няма

унифицирани критерии за диференциране на ранните атеросклеротични промени от удебеляване на каротид-ния интима-медия комплекс (КИМК). Не трябва да се забравя, че ДКИМ отразява не само ранната атеросклероза, но и неатеросклеротичното компенсаторно удебеляване на медията в резултат на хиперплазия на гладкомускулните клетки и фиброцелуларна хипертрофия. С напредване на възрастта КИМК се удебелява. Този естествен процес акселерира при присъствието на обичайните атеросклеротични рискови фактори и най-вече на артериална хипертония. Така, ДКИМ може да дефинира съдовата възраст и предклиничната атеросклероза. По-късните стадии на атеросклероза (плаки, стенози) също могат да бъдат визуализирани в присъствие или отсъствие на удебелен КИМК. Междинните етапи (между удебелението на КИМК и формирането на плаки) обаче не могат ясно да се диференцират

ултрасонографски. Въпреки че техните предилекционни места са бифуркацията на общата каротидна артерия и основата на вътрешната каротидна артерия, те инцидентно се откриват и в общата каротидна артерия. Диференциацията е от изключителна важност, тъй като епидемиологичните изследвания показват, че увеличението на ДКИМ се различава от атеросклеротичната плака относно локализация, еволюция, рискови фактори и предиктивна стойност [22].

Този ценен метод за определяне на съдовата възраст и стратифициране на сърдечно-съдовия риск при артериална хипертония е почти неизползван в страната ни, въпреки наличието на съответна апаратура. Целта на този обзор е да се разяснят основните принципи на изследване на ДКИМ (I част) и нейната клинична стойност при пациентите с артериална хипертония (II част).

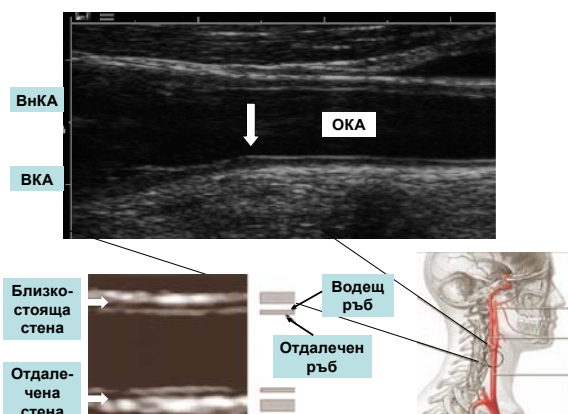
ДЕФИНИРАНЕ НА КАРОТИДНАТА ИНТИМА-МЕДИЯ

При B-mode ултразвуково изследване общата каротидна артерия в лонгитудинален срез изглежда като аехогенна лента (лумен), оградена от двете си страни от две ехогенни ивици (каротидна стена). В структурата на каротидната стена се визуализират три слоя с различна ехогенност (фиг. 1):

1. *Вътрешен слой* – с умерена ехогенност. Приема се, че това не е анатомична структура, а по-интензивно отражение на ултразвуковите сигнали върху повърхността на интимата.

2. *Среден слой* – хипоехогенен, съответстващ на комплекса интима и медия.

3. *Външен слой* – хиперехогенен и по-дебел, съответстващ на адвентицията [2, 20].



Легенда: ВКА = вътрешна каротидна артерия, ВнКА = външна каротидна артерия

Фиг. 1. Типична двойноконтурна линия на близкостоящата и отдалечената стена на дясната обща каротидна артерия (ОКА). Стрелката маркира границата между общата каротидна артерия и каротидния булб

Според единствения засега консенсус за определяне на ДКИМ (Манхайм, 2006 г.) дебелината на каротидния интима-медия

комплекс се изобразява като двойноконтурна линия и се определя като разстоянието между водещите ръбове на двете анатомични граници: 1) границата лумен-интима и 2) границата медия-адвентиция [21]. По принцип за водещ ръб се определя горната демаркационна линия на дадена ехоструктура.

ПРОБЛЕМЪТ С БЛИЗКОСТОЯЩАТА СТЕНА И АКСИАЛНАТА РЕЗОЛУЦИЯ

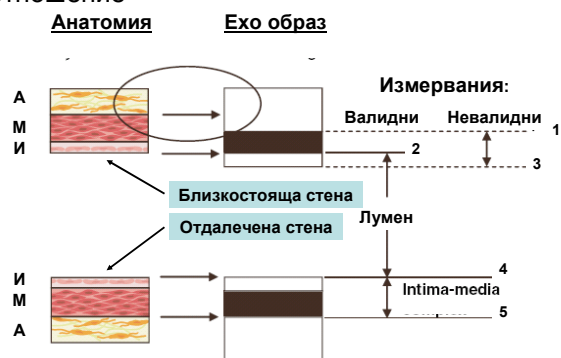
През 1986 г., когато Pignoli и сътр. публикуват своите наблюдения върху ДКИМ, резолюцията на ехографските апарати е била ниска, така че само отдалечената каротидна стена се е визуализирала достатъчно добре (като двойноконтурна линия) [17]. По тази причина ДКИМ се е измервала само на отдалечената каротидна стена. С усъвършенстване на техниката близкостоящата стена също се дефинира достатъчно качествено, за да се визуализира като двойноконтурна линия. Възниква въпросът, дали ДКИМ може да се измерва не само на отдалечената, но и на близкостоящата стена. Основен принцип в ехографията е дебелината на една анатомична структура винаги се измерва като разстояние между водещите ръбове на две различни еха (фиг. 2) [25]. Това изискване не може да бъде изпълнено при близкостоящата стена. Освен това истинската граница адвентиция/медия не може да бъде определена ехографски, тъй като се скрива от продуцираните от по-външни на адвентицията ехоструктури. Що се отнася до границата интима/лумен на близкостоящата стена, тя се визуализира добре, но също не покрива критериите за валидност на ехографските измервания. Поради тези съображения ДКИМ се измерва само от отдалечената стена на каротидната артерия [17].

Друг факт, свързан с технически съображения, който трябва да се има предвид, е аксиалната резолюция на трансдюсера (фиг. 3). При най-често използвания трансдюсер с честота 7 MHz тя е 0.3 mm. Това означава, че КИМК може да бъде визуализиран (като двойноконтурна линия) и дебелината му валидно да се измери само ако е над 0.3 mm. В противен случай КИМК ще се визуализира като едноконтурна линия. По тази причина ултразвуковото изследване не може да разграничи интимата от медията в съдовата стена. В този смисъл увеличението на ДКИМ може да се дължи на удебелена интима поради атеросклероза, удебелена медия поради съдова хипертрофия при артериална хипертония или и на двете причини. Това дава основание на някои изследователи да смятат, че в отсъствие на атеросклеротични плаки увеличената ДКИМ не е

истински сурогат на атеросклерозата, а маркер само на ранни съдови промени [5].

ИЗМЕРВАНЕ НА ДЕБЕЛИНАТА НА КАРОТИДНАТА ИНТИМА-МЕДИЯ

При измерването на ДКИМ трябва да се имат предвид следните физиологични и патофизиологични принципи: 1) общата каротидна артерия (ОКА) и вътрешната каротидна артерия (ВКА) са доста хомогенни между индивидите по отношение



Легенда: 1 = отдалечен ръб на близкостоящата стена, 2 = водещ ръб на ехо от границата интима/медия, 3 = отдалечено ехо от границата интима/лумен, 4 = водещ ръб на границата лумен/интима на отдалечената стена, 5 = водещ ръб на границата медия/адвентиция на отдалечената стена. А = адвентиция, М = медия, И = интима

Фиг. 2. Анатомични и ехокорелации на каротидната стена, лежащи в основата на измерванията на ДКИМ. Основни принципи: 1) всички валидни измервания се извършват от водещите ръбове на две различни еха; 2) дебелината на едно ехо не влиза в съображение; 3) дебелината на дадена анатомична структура се дефинира от разстоянието между водещите ръбове на две различни еха. Границата адвентиция/медия на близкостоящата стена не може да бъде коректно идентифицирана. Валидни измервания на ДКИМ може да бъдат извършени само на отдалечената стена



Легенда: А = адвентиция, М = медия, И = интима

Фиг. 3. Значение на аксиалната резолюция за измерване на ДКИМ. При дебелина на КИМК < 0.3 mm границата между двата слоя не може да се определи

ехографски и комплексът се визуализира като една ехоструктура

на структура и хемодинамика за разлика от бифуркацията; 2) края на ОКА, съответно бифуркацията, лесно се определя по мястото, където близкостоящата и отдалечената стена започват да дивергират; 3) тъй като атеросклерозата започва най-рано в булбуса, измерването на ДКИМ трябва да се извършва на различни сегменти.

ОКА може да бъде измерена при почти всеки пациент, докато визуализирането на булбуса и ВКА зависи от анатомичните особености и от опита на изследващия. ДКИМ се измерва на места, където няма плака. Това може да се осъществи по дължината на ОКА, бифуркацията и ВКА, като измерените в различни места ДКИМ трябва да се отразяват отделно. Все пак има мнения, че измерванията, извършени на ВКА, намаляват прецизността, и затова се предпочитат те да се осъществяват само на ОКА [25].

Сегментите на артериалната стена се оценяват в лонгитудинален срез строго перпендикулярно на ултразвуковия сноп, с ясно визуализиране на двете стени, което гарантира точното измерване на луменните диаметри [21]. Лошо изобразената близка стена показва неоптимален срез на изобразяване [25]. Препоръчва се хоризонтално разположение на артериалния образ, за да се получат оптимални граници между кръвта и съдовите структури върху възможно най-дългия сегмент. Локализацията на края на ОКА е необходима, за да позволи съпоставимостта при проследяване. Предпочита се измерването на ДКИМ на далечната стена, защото стойностите на ДКИМ на близката стена са gain-зависими и по-малко достоверни. Необходимо е получаването на висококачествен образ на артериалната стена по протежение минимум на 10 mm дължина, за да се осъществят серии възпроизводими измервания. Поради съдовата нагънатост измерването на ДКИМ може да бъде осъществимо върху по-къс съдов сегмент, особено на каротидната бифуркация или булбуса на ВКА. Подходящо калибрираните системи за ясно очертаване на ръбовете осигуряват точно измерване на ДКИМ. Измерването на ДКИМ е мануално или с автоматизирани техники. Мануалните или полумануалните методи отнемат много време в сравнение с автоматизираните, които могат да определят средната максимална стойност на 150 измервания, осъществени върху десетмилиметров сегмент от общата каротидна артерия за много кратко време (< 0,1 s). Няма окончателен отговор на въпроса, кое измерване на ДКИМ да се използва – средните стойности

на ДКИМ, максималните стойности, комбинираните измервания от лявата и дясната страна или получените от различни артериални места. Приема се за средната ДКИМ средноаритметично от всички измерени стойности по протежение на изследвания сегмент, докато максималната ДКИМ може да отразява по-напреднали стадии с фокално удебеляване към образуване на плака. Изследват се последователно двете каротидни артерии. Прието е, че стойностите на лявата и дясната страна трябва да се осреднят, въпреки че има значителна разлика между ДКИМ на лявата и дясната обща каротидна артерия, с високи стойности за лявата страна. Диаметърът от адвенцията до адвенцията и вътрелуменият диаметър трябва да бъдат измервани, понеже ДКИМ тясно корелира със съдовия диаметър [21]. От лумения диаметър (LD) и ДКИМ на далечната стена на общата каротидна артерия (IMT) може да се изчисли напречното сечение на каротидната стена (A):

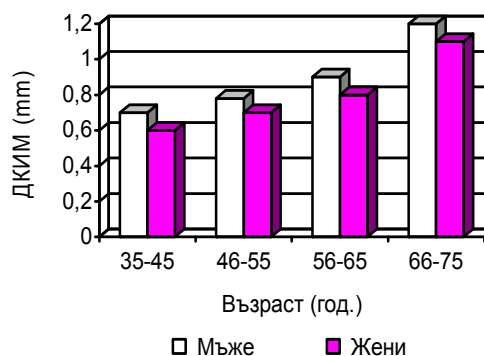
$$A = \pi (0.5 LD + IMT)^2 - \pi (0.5 LD)^2 [25].$$

По време на систола луменът на ОКА се увеличава, а стените изтъняват. С цел да се редуцира свързаният с фазовите промени на сърдечния цикъл вариабилитет на ДКИМ и каротидния лумен, се препоръчва записите да се извършват през теледиастолата, съвпадаща с R-зъбеца на ЕКГ [24, 25].

Необходимото време за осъществяване на изследването е от 15 до 60 min, според възприетия протокол и личния опит на изследователите [10]. Всяка лаборатория трябва да изчислява своя интерклас-корелационен коефициент [21].

РЕФЕРЕНТНИ СТОЙНОСТИ НА ДКИМ

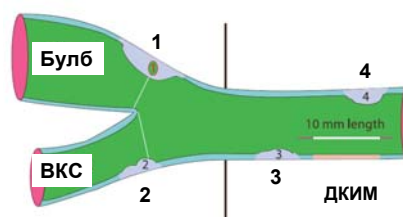
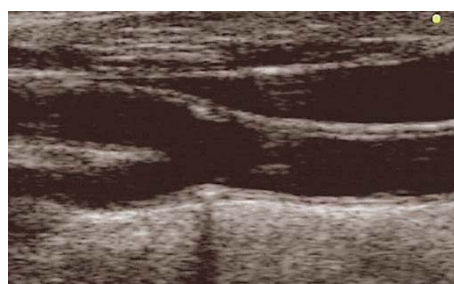
ДКИМ нормално трябва да бъде под 0.9 mm. Стойност на ДКИМ ≥ 1 mm говори за промяна на съдовата стена [8]. Средно ДКИМ се увеличава с 0.010 mm годишно при жените и с 0.014 mm годишно при мъжете за ВКА и с 0.010 mm годишно за двата пола в областта на ОКА [1]. Нотта и сътр. отбелязват, че съществува линейна зависимост между ДКИМ и възрастта: ДКИМ {mm} = 0.009 x възрастта + 0.116. На фиг. 4 са представени референтните стойности съобразно пола и възрастта [5]. Приема се, че увеличаването на ДИМ с възрастта е физиологичен феномен, свързан с хистологична промяна на дифузно удебеляване на интимата, и при много възрастни хора не означава наличие на атеросклеротични промени, докато образуването на атеросклеротична плака е патологичен процес [9].



Фиг. 4. Стойности на 75-и перцентил за ДКИМ според пола и възрастта [3]

ДЕФИНИРАНЕ НА АТЕРОСКЛЕРОТИЧНА ПЛАКА

Непрекъснатата прогресия на промените в съдовата стена най-добре може да бъде мониторирана на ОКА. Но тези промени са коренно различни от фокалните лезии (плаки), които са характеристика на атеросклеротичния процес. Освен това наличието на плака е по-силен предиктор за сърдечно-съдов риск от удебелената интима-медия [22]. Следователно в протоколите за изследване трябва да се прави разлика между плаки и удебеляване на КИМ комплекс. След определяне на ДКИМ се препоръчва внимателно изследване на каротидната артерия за наличието на атеросклеротични плаки (фиг. 5). Плаката е фокална структура, вдаваща се в артериалния лумен с най-малко 0.5 mm или 50% от околната ДИМ, или показва дебелина > 1.5 mm между границата медия-адвенцията и интима-лумен [21], а според други автори > 1.3 mm [5, 8]. Предилекционни места за образуване на атеросклеротични плаки са каротидният булбус и ВКА поради турбулентния кръвоток на тези места и много по-рядко ОКА.



Легенда: 1 = дебелина > 1.5 mm, 2 = вдаване в лумена > 0.5 mm, 3 и 4 = > 50% от съседните ДКИМ

Фиг. 5. Лонгитудинален срез на общата каротидна артерия и бифуркацията °. Линията маркира края на общата каротидна артерия, откъдето близкостоящата и отдалечената стена започват да дивергират. Схематично изобразяване на каротидното дърво и начина за измерване на ДКИМ и детекция на атеросклеротични плаки

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АПАРАТУРАТА

За изследване на ДКИМ се използва B-mode ултразвуков апарат. Тъй като ДКИМ е тънка структура, точността на измерването критично зависи от резолюцията на използвания апарат. Стандартните изисквания към него са следните: линеен ултразвуков трансдюсер с честота > 7 MHz. При пациенти с къси и дебели вратове е по-добре да се използва трансдюсер с честота 5-6 MHz [2, 21]. Подходяща дълбочина на фокуса е 30-40 mm и коригиране на gain-а за получаване на минимум вътрелуменни артефакти и симетрична яркост на близката и на далечните стени. Симултанно се записва ЕКГ, необходима за определяне на теледиастолата.

ИЗВЪРШВАНЕ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Изследването на каротидната артерия се осъществява, като пациентът е легнал по гръб, вратът му е в лека екстензия и е с леко обърната глава на противоположната на изследваната страна.

ОКА се изследва с преден или преднолатерален достъп в лонгитудинални и трансверзални срези. Проследяването ° в трансверзални срези показва прогресивно разширение в областта на нейната бифуркация и разделянето ° на вътрешна и външна каротидна артерия. Нейната бифуркация най-често е на ниво С3-С4, но когато не се установява там, трябва да се търси на ниво С1-С2. От каротидната бифуркация трансверзалните срези са по-малко информативни от лонгитудиналните. Лонгитудиналните срези се получават и от постеролатерален достъп с трансдюсер, поставен отзад на m. sternocleidomastoideus, ориентиран напред и навътре. При това положение най-често се получават много добри образи на каротидната бифуркация. В някои случаи не могат да се визуализират в един и същи план вътрешната и външната каротидна артерия. Тогава те се търсят и се изследват последователно, като се променя посоката на трансдюсера.

Различаването на ВКА от външната каротидна артерия (ВНКА) обикновено не е трудно. Най-честото анатомично разположение на ВКА на нивото на каротидната бифуркация е

назад и навън по отношение на ВКА и следователно е по-повърхностна при заден или заднолатерален достъп. В своето начало тя има едно разширение (bulbus caroticus), докато ВКА е с паралелни стени. ВКА е с по-голям калибър от този на ВКА. Тя не дава цервикални разклонения и завършва в a. cerebri anterior и a. cerebri media. Визуализирането на клонове на ВКА е най-добрият критерий за идентифицирането на тази артерия при ехография. Често много добре се намира a. thyreoidea sup. [2, 20]. В повечето протоколи за изследване на ДКИМ на ОКА тя се измерва на 10-20 mm проксимално от каротидната бифуркация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изследването на ДКИМ е прост и евтин метод за оценка на кумулативния ефект на рисковите фактори и е независим предиктор на бъдещи сърдечно-съдови събития. За да се използват пълните възможности на метода, особено при проследяване динамиката на промените, ДКИМ трябва да се измерва само на стандартно място с ултразвуков апарат с висока аксиална резолюция. Това трябва да се извършва на отдалечената стена на края на ОКА и булбуса по време на теледиастола. Крайната ДКИМ се определя от средните стойности на дебелините на двете ОКА.

Библиография

1. American Society of echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. – J. Am. Soc. Echocardiogr., **17**, 2004, 1086-1119.
2. Cattin, F. et J. F. Bonneville. Echo-Doppler des arteres carotides et vertebrales – aspects pratiques. 1995. 2nd ed.
3. Chambless, L. E. et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1993. – Am. J. Epidemiol., **146**, 1997, 483-494.
4. De Groot, E. et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. – Circulation, **109**, 2004, suppl. III, III33-III38.
5. Devine, P. J., D. W. Carlson et A. J. Taylor. Clinical value of carotid intima-media thickness testing. – J. Nucl. Cardiol., **13**, 2006, 710-718.
6. Diez-Roun, A. V. et al. The relationship of active and passive smoking to carotid atherosclerosis 12-14 years later. – Prev. Med., **24**, 1995, 48-55.
7. Greenland, P. et al. Prevention conference V: beyond secondary prevention; identifying the high-risk patient for primary prevention, non-invasive tests of atherosclerotic burden-writing group III. – Circulation, **101**, 2000, E16-22.
8. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). – Eur. Heart J., **28**, 2007, 1462-1536.
9. Homma, S. et al. Carotid plaque and intima - media thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. – Stroke, **32**, 2001, 830-835.

10. Hurst, R. T. et al. Clinical use of carotid intima-media thickness: Review of the literature. – J. Am. Soc. Echocardiogr., **20**, 2007, 907-914.
11. Ishizu, T. et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. – Heart vessels, **19**, 2004, 189-195.
12. Kawamoto, R. et al. Metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness. – J. Atheroscler. Thromb., **14**, 2007, 78-85.
13. Krebs, C. A., V. L. Giyanani et R. L. Isenberg. Ultrasound Atlas of Disease Processes. 1993.
14. Lakka, T. A. et al. Blood pressure and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. – Hypertension, **34**, 1999, 51-56.
15. Mancini, J., B. Dahlof et J. Diez. Surrogate markers for cardiovascular disease: structural markers. – Circulation, **109**, 2004, IV22-IV30.
16. O'Leary, D. H. et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: cardiovascular health study collaborative research group. – N. Engl. J. Med., **340**, 1999, 14-22.
17. Pignoli, P. et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. – Circulation, **74**, 1986, 1399-1406.
18. Rajaram, V. et al. Treatment of atherosclerosis in diabetes and the metabolic syndrome. Role of surrogate markers in assessing patients with diabetes mellitus and the metabolic syndrome and evaluating lipid-lowering therapy. – Am. J. Cardiol., **93**, 2004, 11A.
19. Rumack, C. M., S. R. Wilson et J. W. Charboneau. Diagnostic Ultrasound. 1995.
20. Sadik, J. C. Echographie Doppler des vaisseaux du cou et de l'encephale. 1995.
21. Touboul, P. J. et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). – Cerebrovasc. Dis., **23**, 2007, 75-80.
22. Touboul, P. J. et al. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. – Stroke, **36**, 2005, 1741-1745.
23. Wagenknecht, L. E. et al. Duration of diabetes and carotid wall thickness: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). – Stroke, **28**, 1997, 999-1005.
24. Wiklund, O. et al. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-years randomized study. – Stroke, **33**, 2002, 572-577.
25. Wikstrand, J. Methodological considerations of ultrasound measurement of carotid artery intima-media thickness and lumen diameter. – Clin. Physiol. Funct. Imaging, **27**, 2007, 341-345.

Постъпила – 04.03.2008 г.

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Доц. д-р Димитър Раев
 Медицински институт – МВР
 бул. „Скобелев“ № 79
 1606 София
 email: draevbg56@yahoo.com

✉ *Address for correspondence:*

Assoc. Prof. Dimitar Raev, MD
 Medical Institute – Ministry of Interior
 79, Skobelev Bul.
 1606 Sofia
 email: draevbg56@yahoo.com



"Медицински преглед" е многопрофилно списание за оригинални научни разработки – статии, казуистика, обзори, с безспорен научен характер. Изискванията към авторите са стандартните за българската научна медицинска периодика. В Редакционната колегия и Редакционния съвет на списанието участват 31 хабилитирани специалисти от различни медицински области. Списанието е включено с идентификационен код (ISSN) в Международната система за регистрация на периодичните издания. Всеки брой незабавно се обработва в база данни Българска медицинска литература. Съдържанието на всеки брой се представя в интернет страницата на ЦМБ.

За контакти:

Организационен секретар Ивета Митева

Централна медицинска библиотека, Медицински университет

ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София ☎ 952-23-93; e-mail: iveta_miteva@abv.bg