

© Т. А. Герасимова, А. В. Орлов, В. Ф. Приворотский, 2014
УДК 616.2:616.329-002]-053.2

Т. А. Герасимова¹

А. В. Орлов²

В. Ф. Приворотский³

ДОКТ. МЕД. НАУК

¹ Детская городская больница № 19 им. К. А. Раухфуса, Санкт-Петербург

² Детская городская больница Святой Ольги, Санкт-Петербург

³ Консультативно-диагностический центр для детей, Санкт-Петербург

Заболевания респираторного тракта у детей, ассоциированные с гастроэзофагеальным рефлюксом

Заболеваемость гастроэзофагеальным рефлюксом у детей с бронхиальной астмой достигает 50–60 %, что намного выше, чем в общей популяции. Гастроэзофагеальный рефлюкс характеризуется следующими симптомами: осиплостью голоса, болью в горле, болью за грудиной, кашлем или одышкой. Гастроэзофагеальный рефлюкс не только утяжеляет бронхиальную обструкцию, но и может быть ее причиной или пусковым механизмом в сочетании с другими факторами.

Ключевые слова: педиатрия, гастроэзофагеальный рефлюкс, бронхиальная астма

Последнее десятилетие характеризуется ростом патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) как у взрослых, так и у детей. В структуре этих заболеваний основное место по частоте и разнообразию поражения органов и систем принадлежит кислотозависимым заболеваниям, к которым принято относить гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), хронический гастрит, хронический гастродуоденит, язвенную болезнь, а также хронический панкреатит.

Если частота гастрита, гастродуоденита и язвенной болезни в детской популяции остается относительно стабильной в течение последних 5–7 лет, то применительно к ГЭРБ отмечается отчетливая тенденция к нарастанию частоты этого заболевания. Именно эти тенденции и дали основание группе экспертов ВОЗ образно назвать ГЭРБ «болезнью XXI века».

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) является одним из наиболее частых моторных нарушений верхних отделов ЖКТ. Частота его, по данным разных авторов, колеблется в диапазоне 18–25 % в популяции детей, страдающих расстройствами пищеварения [1–3].

Собственно ГЭР как механизм, его клинические проявления, а также возможные осложнения, заметно снижающие качество жизни

больного, составляют относительно новую нозологическую форму — ГЭРБ. Среди существующих многочисленных определений этого заболевания нам представляется наиболее удачным следующее: «ГЭРБ — это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся определенными пищеводными и внепищеводными клиническими проявлениями и разнообразными морфологическими изменениями слизистой оболочки пищевода вследствие ретроградного заброса в него желудочного или желудочно-кишечного содержимого» [2]. Клиническая картина ГЭРБ полиморфна и часто зависит от характера основной патологии ЖКТ, в то же время она достаточно специфична и представлена эзофагеальными (пищеводными) и экстраэзофагеальными (внепищеводными) симптомами.

Пищеводная симптоматика включает такие жалобы, как изжогу, отрыжку, регургитацию, горечь во рту, симптом «мокрого пятна», дисфагию, одинофагию (боли за грудиной во время еды). Последние две жалобы встречаются в детском возрасте достаточно редко и свидетельствуют, как правило, о значительных моторных и/или структурных нарушениях пищевода. Следует отметить, что выраженность клинических признаков заболевания у детей не всегда коррелирует с интенсивностью рефлюксов и качеством рефлюктата.

Внепищеводная симптоматика ГЭРБ также весьма многолика. В настоящее время разли-

чают следующие экстраэзофагеальные «системные» проявления этого заболевания: 1) бронхолегочные (кашель, одышка, затруднение дыхания, приступы удушья); 2) оториноларингологические (осиплость и потеря голоса, рецидивирующие боли в горле и/или ушах); 3) кардиологические (боли в сердце, нарушения ритма); 4) стоматологические [2–4].

ГЭР-ассоциированные бронхолегочные нарушения не случайно стоят на первом месте в этом перечне. Они наиболее широко изучены, более известны практическим врачам и приобрели за последние годы определенную доказательную базу.

История изучения взаимосвязи патологии пищевода и бронхолегочного дерева берет свое начало с конца XIX в. Так, еще в 1892 г. W. Osler отмечал необходимость избегать чрезмерной еды и впервые описал приступы удушья, связанные с аспирацией желудочного содержимого. В 1934 г. G. Вгау указал на связь между пищеварительным трактом и бронхиальной астмой (БА). Дальнейшее изучение этой проблемы было продолжено Mendelson (1946) и Frieland (1966). Ими же был введен термин «рефлюкс-индуцированная БА» [5].

В последующие годы Mansfield и Stein выявили снижение проходимости дыхательных путей на фоне изжоги. Серьезные педиатрические исследования по этой теме впервые проведены в 60–70-е гг. прошлого столетия и к настоящему времени имеется достаточный фактический материал. Своеобразным отражением этого опыта явилась классификация БА под редакцией И. М. Воронцова (1996), в которой отдельным пунктом выделена «астма гастроэзофагеального рефлюкса».

ГЭР-ассоциированные респираторные нарушения традиционно подразделяют на две группы: верхние (апноэ, стридор, ларингит) и нижние (синдром бронхиальной обструкции, бронхиальная астма). Симптоматику, присущую этим состояниям, в англоязычной литературе характеризует специальный термин — RARS (reflux-associated respiratory syndrome).

Связь между пищеводом и бронхиальным деревом объясняется общностью их происхождения от первичной пищеварительной трубки и единой иннервацией веточками блуждающего нерва [6].

ГЭР может вызывать респираторные заболевания двумя путями: 1) прямым — с развитием механической окклюзии просвета трахеобронхиального дерева аспирационным материалом

и 2) непрямым (невральным) — с развитием дискринии, отека и бронхоспазма [2, 7].

Прямой путь развития респираторных нарушений у детей с ГЭРБ обусловлен, в первую очередь, макроаспирацией желудочного содержимого с развитием механической бронхообструкции и (реже) пневмонии. Макроаспирация кислого материала ($pH < 2,5$) может вызывать рефлекторное закрытие просвета дыхательных путей, снижение сурфактанта, повреждение эпителия, в тяжелых случаях — отек легких и кровотечения.

Непрямой путь развития ГЭР-зависимых респираторных проявлений реализуется по афферентным волокнам вагуса с развитием системы бронхосуживающих рефлексов и, как следствие, бронхоспазма. Существует точка зрения, согласно которой необходимым атрибутом для развития бронхоспазма у больных БА является эзофагит, раздражающий афферентные вагусные рецепторы.

Схематично описанный механизм выглядит так: ГЭР–эзофагит–раздражение афферентных рецепторов вагуса–повышение реактивности трахеобронхиального дерева–увеличение лабильности мускулатуры бронхов–бронхоспазм [7, 8].

Рассматривая исследуемую проблему «от обратного», необходимо отметить провоцирующее влияние респираторной патологии на развитие ГЭР. Любые респираторные расстройства и симптомы могут провоцировать ГЭР в том случае, если они изменяют какие-либо аспекты антирефлюксного барьера.

Основные механизмы, с помощью которых реализуется это патологическое влияние, могут быть представлены следующим образом: 1) увеличение градиента давления — повышение отрицательного внутригрудного и положительного внутрибрюшного давления; 2) снижение давления в области нижнего пищевого сфинктера; 3) повышение кислотной продукции; 4) нарушение эвакуации пищи из желудка и др. [5, 9].

В качестве иллюстрации вышесказанного можно привести некоторые известные примеры: внутрибрюшное давление увеличивается, в частности, при форсированном выдохе во время кашля или чихания при БА, муковисцидозе, бронхопульмональной дисплазии, респираторных инфекциях. При этом увеличивается и частота ГЭР, особенно у детей с недостаточностью кардии или скользящей грыжей пищевода отверстия диафрагмы (СГПОД). Отрицательное внутригрудное давление повышается, например, при стридоре или икоте.

ГЭР-зависимая бронхиальная обструкция может быть заподозрена у детей, имеющих:

- приступы кашля и/или удушья преимущественно в ночное время; после обильной еды.
- доказанное сочетание респираторных и «верхних» диспепсических признаков (отрыжка, изжога, регургитация и т. д.);
- положительный эффект от антирефлюксной терапии *ex juvantibus*;
- признаки торпидности к адекватной базисной терапии;
- неатопические варианты БА [2, 4–6, 9].

Система доказательств в подобных случаях выстраивается на достоверной диагностике ГЭР с помощью всех доступных методов как гастроэнтерологических, так и пульмонологических и аллергологических.

Оптимальным, на наш взгляд, является применение следующих специализированных методик обследования детей:

1) ФГДС с прицельной биопсией, гистологическое исследование биоптатов, хелик-тест (разновидность уреазного теста для определения инфицированности *Helicobacter pylori*), контрастная рентгеноскопия пищевода и желудка, суточный *pH*-мониторинг, кислотный тест (тест Бернштейна в любой модификации);

2) спирометрия; бронхопровокационные пробы (БПП) с физической нагрузкой, физиологическим раствором, гистамином, метахолином (определение реактивности трахеобронхиального дерева); импульсная осциллометрия (ИОМ); рентгенография легких (по показаниям); аллергообследование (общий и специфические *IgE*, РИСТ и РАСТ).

В настоящее время существуют многочисленные эндоскопические классификации ГЭР у взрослых (классификация Savary–Miller, Лос-Анджелеская и др). В то же время, все они недостаточно адаптированы для детского возраста. В приводимом ниже модифицированном варианте классификации G. Tytgat (1990, 1996) учитывается выраженность как морфологических, так и моторных нарушений при ГЭР.

Система эндоскопических признаков ГЭР у детей (по G. Tytgat в модификации В. Ф. Приворотского и др., 2002)

Морфологические изменения

0 степень — признаки повреждения слизистой оболочки пищевода отсутствуют;

I степень — умеренно выраженная очаговая эритема и/или рыхлость слизистой оболочки абдоминального отдела пищевода;

II степень — то же + тотальная гиперемия абдоминального отдела пищевода с очаговым фибринозным налетом и возможным появлением одиночных поверхностных эрозий, чаще линейной формы, располагающихся на верхушках складок слизистой оболочки;

III степень — то же + распространение воспаления на грудной отдел пищевода; множественные (иногда сливающиеся) эрозии, расположенные циркулярно; возможна повышенная контактная ранимость слизистой оболочки;

IV степень — язва пищевода, синдром Барретта, стеноз пищевода.

Моторные нарушения

A — умеренно выраженные моторные нарушения в области нижнего пищевого сфинктера (подъем *Z*-линии до 1 см), кратковременное спровоцированное субтотальное (по одной из стенок) пролабирование на высоту 1–2 см, снижение тонуса нижнего пищевого сфинктера;

B — тотальное или субтотальное спровоцированное пролабирование на высоту более 3 см с возможной частичной фиксацией в пищеводе;

B — то же + выраженное спонтанное или спровоцированное пролабирование выше ножек диафрагмы с возможной частичной фиксацией.

Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода и/или желудка, а также рентгенологические исследования верхних отделов ЖКТ проводят по стандартным методикам и описаны в соответствующих руководствах.

«Золотым стандартом» определения патологического ГЭР является проведение суточного *pH*-мониторинга, позволяющего не только зафиксировать факт рефлюкса, но и определить его характер (физиологический или патологический). Исследование проводят на аппаратах «Гастроскан-24» (Россия) или «Sinectics-medical AB» (Швеция). На сегодняшний день не существует единых стандартов, позволяющих определенно констатировать связь ГЭР и бронхиальной обструкции. Для документации данного факта необходима аппаратура, позволяющая одновременно оценивать дыхательную функцию и регистрировать ГЭР. Поэтому в настоящее время разрабатываются различные индексы, позволяющие судить о наличии такой связи [6].

Принципом кислотно-перфузионного теста (тест Бернштейна) является оценка субъективных ощущений ребенка при искусственном закислении нижней трети пищевода 0,1 % раствором соляной кислоты (или чистым лимонным

соком, pH которого заведомо известен). Тест оценивается как положительный в случаях, когда у ребенка возникает боль за грудиной или изжога в первые 3 мин исследования.

Базовым методом исследования функционального состояния легких является спирометрия (исследование функции внешнего дыхания). Исследование проводят на компьютерном спирографе, в котором с помощью расходомеров измеряется поток воздуха, а объем рассчитывается путем интегрированного потока.

БПП позволяют определить реактивность трахеобронхиального дерева. Пробы с метахолином и гистамином проводят только в период ремиссии. Данные раздражители непосредственно воздействуют на бронхи, имеющие гладкомышечные волокна. Это приводит к сокращению последних, стимуляции холинергической активности и увеличению сосудистой проницаемости. В низких концентрациях эти препараты не оказывают побочного действия и не вызывают длительных бронхообструктивных реакций.

ИОМ позволяет определить компоненты общего дыхательного сопротивления (фрикционное и реактивное сопротивление в определенном диапазоне частот).

В приведенном выше диагностическом алгоритме нет упоминания о сцинтиграфии пищевода (для подтверждения факта рефлюкса) и легких (для констатации аспирации желудочного содержимого в легкие) с использованием пищи, меченной изотопом технеция. Имеющиеся в литературе немногочисленные данные указывают на низкую чувствительность этого метода [2, 4, 6, 9].

Одним из ключевых вопросов «взаимоотношений» ГЭР и БА является следующий: играет ли ГЭР роль единственного пускового момента механизма бронхообструкции или он выступает как составная часть некоего комбинированного механизма?

В последнем случае может иметь место тройная составляющая запуска бронхообструкции: атопия, инфекционная зависимость и ГЭР. Какое место на этом своеобразном «пьедестале почета» занимает каждый из факторов — вот вопрос, ответ на который существенно облегчил бы составление адекватных лечебных программ и позволил бы избежать формирования торпидных к базисному лечению форм БА.

К сожалению, точного ответа на этот вопрос пока нет, и нам приходится смириться с тем, что в реальной жизни мы имеем только две ситуации, позволяющие связать ГЭР с синдромом бронхиальной обструкции или БА: 1) «чистый»

ГЭР-зависимый вариант; 2) вариант, при котором ГЭР играет определенную негативную роль в генезе БА наряду с другими факторами.

Муковисцидоз, в отличие от БА, не является моделью «классического» ГЭР-зависимого заболевания, и взаимосвязь ГЭР и муковисцидоза менее отчетливая. Однако возникающие при муковисцидозе нарушения, такие как повышение внутрибрюшного давления во время кашля, замедление опорожнения желудка, нарушение его моторной функции, повышение продукции соляной кислоты, являются «благоприятной почвой» для возникновения ГЭР и развития ГЭРБ.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 180 детей 6–18 лет с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ): 1-я группа — 120 детей с БА (74 девочки, 46 мальчиков); 2-я — 36 детей с муковисцидозом (12 девочек, 24 мальчика); 3-я — 24 ребенка с рефлюксной болезнью (16 девочек, 8 мальчиков). У подавляющего большинства детей всех групп (85 %) были выявлены клиничко-эндоскопические признаки хронического гастродуоденита.

У 24 детей с БА диагностировано тяжелое течение заболевания (во всех случаях БА атопическая, инфекционно-зависимая), у 80 детей — среднетяжелое течение (у 68 — смешанный вариант, у 12 — атопический вариант), у 16 детей — легкое течение (у 13 — смешанный, у 3 — атопический вариант).

Тяжелое течение муковисцидоза отмечено у 11 детей (у всех — смешанная форма), среднетяжелое течение — у 14 (у 9 — смешанная форма, у 5 — легочная), легкое течение — у 11 (у 5 — смешанная форма, у 3 — легочная, у 3 — кишечная).

Выделение вариантов течения рефлюксной болезни в современной пульмонологии не принято. Всех детей с данной патологией обследовали на высоте обострения.

Среди больных с БА жалобы, присущие ГЭР, отмечены у 58 детей (49 %). Внутригрупповой анализ позволил выявить такие жалобы у 19 детей (78 %) с тяжелым течением заболевания, у 34 детей (43 %) с БА средней степени тяжести, у 5 детей (31 %) с легким течением.

У больных муковисцидозом аналогичные жалобы в разном сочетании встречались у 31 ребенка (86 %), в том числе у всех детей с тяжелой формой заболевания, у 12 детей (86 %) со среднетяжелым течением и у 8 детей (73 %) с легким течением.

У 12 детей с рефлюксной болезнью (50 %) отмечены жалобы, характерные для ГЭР.

Результаты и обсуждение

По результатам инструментального обследования, почти у $\frac{2}{3}$ (65 %) обследованных детей с БА (независимо от степени тяжести) выявлен ГЭР (у подавляющего большинства из них выявлен эндоскопически позитивный и только у 4 % — эндоскопически негативный вариант).

Среди больных муковисцидозом, ГЭР диагностирован у 31 ребенка (88 %), причем у всех — эндоскопически позитивный вариант.

У 9 детей (41 %) с рефлюксной болезнью обнаружен эндоскопически позитивный вариант ГЭР.

По результатам внутрigrуппового анализа, ГЭР разной степени выраженности выявлен у 68 % детей с тяжелым течением БА (у 20 % — ГЭР II–III степени), у 30 % детей со среднетяжелым течением (у 17 % — ГЭР II–III степени) и у 50 % детей с легким течением — (у 5 % — ГЭР II–III степени). По результатам ФГДС и рентгеноскопического исследования, СППОД выявлена у каждого шестого ребенка с тяжелым течением БА и у каждого десятого — с более легким течением. У большинства больных муковисцидозом (88 %) выявлен эзофагит разной степени выраженности. При этом эндоскопически позитивный ГЭР обнаружен у всех больных с тяжелым течением муковисцидоза, у 54 % — с муковисцидозом средней степени тяжести и у 45 % — с легким течением заболевания.

Особый интерес, на наш взгляд, представляют следующие данные: у 90 % детей с БА, имеющих СППОД, по данным ИОМ, выявлены значимые изменения показателей реактанса, фрикционного сопротивления, что свидетельствует о неоднородной вентиляции разных участков легочной ткани. У всех больных этой группы по результатам БПП определен 3-й порог гиперреактивности.

Проведение корреляционного анализа по данным спирометрии у больных сравниваемых групп было затруднено в силу объективных причин — дети обследовались в разные периоды заболевания. Вместе с тем, спирометрия, безусловно, относится к скрининговым методикам обследования детей с ХНЗЛ, она необходима для оценки степени тяжести заболевания и составления оптимальных лечебных программ.

По данным БПП (с гистамином и метахолином) 3-й порог гиперреактивности выявлен у

всех детей с тяжелым течением БА, у 20 % — со среднетяжелым течением и у 2 % — с легкой формой (различия между тяжелой формой и двумя другими достоверны).

У больных с тяжелой формой муковисцидоза максимальный (3-й) порог гиперреактивности диагностирован у 66 % детей.

В группе детей с рефлюксной болезнью 3-й порог гиперреактивности не был диагностирован.

Выводы

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы.

У 65 % детей с БА, у 88 % детей с муковисцидозом и у 50 % детей с рефлюксной болезнью выявлен ГЭР разной степени выраженности.

Отмечена зависимость между степенью выраженности ГЭР и тяжестью ХНЗЛ (при тяжелых формах БА и муковисцидоза достоверно чаще ($p < 0,05$), чем у больных с более легкими формами этих заболеваний и рефлюксной болезнью, выявляли ГЭР высокой степени).

У подавляющего большинства детей с ХНЗЛ, имеющих ГЭР, доказан эндоскопически позитивный вариант последнего.

Наиболее неблагоприятным является сочетание БА или муковисцидоза (независимо от степени тяжести) со СППОД и рефлюкс-эзофагитом; у этих детей достоверно чаще ($p < 0,05$), чем у детей с рефлюксной болезнью, выявляются положительные пробы с гистамином и метахолином с высоким порогом гиперреактивности, а также определяются серьезные нарушения по данным ИОМ.

Все случаи ГЭР-ассоциированной БА выявлены у детей с атопической и/или инфекционно-зависимой формой данного заболевания.

Всем детям с муковисцидозом необходимо назначать специальное инструментальное исследование для раннего выявления поражения пищевода.

Несмотря на значительные успехи последних лет, в теме респираторных проявлений ГЭРБ у детей остается немало «белых пятен». В частности, не до конца ясна роль щелочного ГЭР и других некислотных стимулов в генезе респираторных нарушений, раскрыты не все аспекты рефлекторного механизма рефлюкс-зависимой ларинго- и бронхообструкции. Предстоит ответить на вопрос, почему только у 18–20 % детей с патологическим ГЭР развиваются в той или иной мере респираторные проявления, в то время как обратная ситуация встречается с четырехкратно преобладающей частотой. Ответы на эти вопросы, возможно, станут темой будущих публикаций.

Литература

1. *Зернов Н. Г., Сашенкова Т. П., Остроухова И. П.* Заболевания пищевода у детей. М.: Медицина, 1988.
2. *Приворотский В. Ф., Луппова Н. Е.* Кислотозависимые заболевания у детей. СПб.: МАПО, 2002.
3. *Хавкин А. И., Приворотский В. Ф.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // В кн.: Кислотозависимые состояния у детей. М., 2009.
4. *Pediatric gastrointestinal motility disease / Ed. Wyllie R., Huams J. S.* Philadelphia, 2000. P. 164–187.
5. *Бейтуганова И. М., Чучалин А. Г.* Рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма // Рус. мед. журн. 1998. Т. 6. № 17. С. 1102–1107.
6. *Wasowska-Krolikowska K., Toporowska-Kowalska E., Krogulska A.* Astma and gastroesophageal reflux in children // Med. Sci. Monit. 2010. Vol. 8(3). RA 64–71.
7. *Федосеев Г. В.* Механизмы обструкции бронхов. СПб.: МИА, 1995.
8. *Ekstrom T., Tibbling L.* Esophageal acid perfusion airway function and symptoms in asthmatic patients with marked bronchial hyperreactivity // Chest. 1989. Vol. 96 (5). P. 963.
9. *Stanley B., Deschner K.* Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux // Amer. J. Gastroenterol. 1989. Vol. 84(1). P. 1–5.

T. A. Gerasimova¹, A. V. Orlov², V. F. Privorotsky³

¹Rauhfus Children's City Hospital № 19, St. Petersburg

²St. Olga Children's City Hospital, St. Petersburg

Diseases of the respiratory tract in children, associated with gastroesophageal reflux (GER)

The estimated incidence of GER in asthmatic children reaches 50–60 % and is higher than in the general population. GER may accompany typical symptoms: hoarseness, sore throat, thoracic pain, cough or wheezing. GER may not only aggravate the course of bronchial obstruction, but may also cause it, or trigger obstruction due to other factors. The paper also presents diagnostic methods allowing to detect GER in asthmatics.

Key words: *pediatrics, gastroesophageal reflux, asthma*

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в V научно-практической конференции «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ» С СИМПОЗИУМОМ «УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ»

29 октября 2014 года с 9.30 до 16.30

Место проведения: Санкт-Петербург, Северо-Западный ГМУ
им. И.И. Мечникова (ст. м «Чернышевская», ул. Кирочная, д.41, актовый зал)

Основные программные вопросы:

1. *Рациональная фармакотерапия (ФТ) заболеваний органов дыхания у детей*
2. *Рациональная ФТ заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей*
3. *Рациональная ФТ заболеваний почек у детей*
4. *Рациональная ФТ заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей*
5. *Рациональная ФТ инфекционных заболеваний у детей*
6. *Рациональная антибактериальная, противовирусная и иммунотерапия в практике педиатра*
7. *Персонализированная терапия с использованием гено- и фенотипических методов в практике педиатра*

Заявки на доклады принимаются Оргкомитетом конференции до 26 сентября 2014 г.

В рамках конференции будет проводиться выставка современных препаратов и оборудования.

На конференцию приглашаются практикующие специалисты в области педиатрии, врачи общей практики, семейные врачи, пульмонологи, клинические иммунологи, врачи-интерны, практикующие врачи других специальностей, студенты медицинских ВУЗов.

Вход свободный. За дополнительной информацией просьба обращаться в Оргкомитет конференции: ООО «ДискавериМед», Издательский Дом «Терра Медика»

Прижевойт Елена Викторовна, Пригожая Марина Александровна

тел./ф. (812) 274-08-62, 327-76-22.

e-mail: expo@discoverymed.ru <http://www.terramedica.spb.ru>