

УДК 616.24-002.5

Неоптерин сыворотки крови как интегральный показатель активности процесса у больных инфильтративным туберкулезом легких

Д.С. Эсмедляева, Н.П. Алексеева, М.В. Павлова, М.Е. Дьякова,
Л.Д. Кирюхина, Т.Л. Перова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Россия
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, Россия

Serum Neopterin as an integral indicator of process activity in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis

D.S. Esmedlyaeva, N.P. Alexeeva, M.V. Pavlova,
M.E. Dyakova, L.D. Kiryukhina, T.L. Perova

St. Petersburg Research Institute of the Phthisiopulmonology, Russia
Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Russia's Ministry of Health, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Резюме

Неоптерин (2-амино-4-гидрокси-6-(D-эритро-1,2,3-тригидроксипропил)-птеридин (NEO) рассматривается как интегральный показатель цитокинзависимой активации моноцитов/макрофагов и является неспецифическим маркером активации клеточного звена иммунитета. При хронических заболеваниях, в том числе при туберкулезе легких, он рассматривается как возможный для мониторинга активности заболевания в процессе лечения. У 103 впервые выявленных нелеченных больных инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) уровень NEO сопоставлялся с клинико-бактериологическими характеристиками процесса, лабораторными показателями его активности и тяжести до лечения и спустя 3 мес адекватной интенсивной терапии, а также определялась его роль в оценке эффективности терапии. Для больных ИТЛ характерен повышенный уровень NEO, изменения которого связаны с реактантами острой фазы воспаления (РОФ) (гаптоглобином, орозомукоидом, α_1 -протеиназным ингибитором, α_2 -макроглобулином

и церулоплазмином), а также с показателем тяжести процесса — аденозиндезаминазой (ADA). Установлено, что его изменения не связаны с распространенностью процесса, со свойствами *Mycobacterium tuberculosis* (МТВ): их наличием, массивностью, лекарственной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам, а определяются характером специфического воспаления. Анализ различной степени эффективности трехмесячной терапии не выявил изменений уровня NEO и ADA, тогда как характер изменений РОФ был различен: при более быстрой репарации их уровень нормализовался, при более медленной — снижался, не достигая нормы. Сохранение повышенного уровня NEO и ADA (биомаркеров клеточного звена иммунитета) после 3 мес адекватного лечения подтверждает необходимость продолжения специфической терапии. Уровень NEO в сыворотке крови впервые выявленных, нелеченных больных ИТЛ может служить интегральной характеристикой воспалительного ответа и использоваться для мониторинга эффективности лечения.

Ключевые слова: неоптерин, туберкулез, реактанты острой фазы воспаления, эффективность лечения

Summary

Neopterin (2-amino-4-hydroxy-6-(D-Erythro-1,2,3-trihydroxypropane)-pteridine (NEO) is considered as an integral indicator of cytokine-dependent activation of monocytes/macrophages. NEO is a non-specific marker of cellular immunity activation and a useful biomarker of disease activity monitoring during treatment in patients with chronic diseases, including pulmonary tuberculosis. NEO level was compared with clinical and bacteriological characteristics of the process, laboratory parameters of activity and severity in 103 of new-onset untreated patients with pulmonary tuberculosis (PT) before treatment and after 3 months of adequate intensive care. There were only infiltrates in lungs without cavities. NEO level was high in all patients with PT. Its changes were associated with acute

phase reactants (APR) of inflammation (haptoglobin, orosomucoid, α_1 -proteinase inhibitor, α_2 -macroglobulin and ceruloplasmin) and with indicator of the process severity — adenosine deaminase (ADA). It is established that its changes are not connected with prevalence of process and with *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) properties (availability, appearance, drug resistance) and are defined by character of lung tissue reaction. Analysis of therapy effectiveness in three months showed no changes in the level of NEO and ADA, whereas the changes APR were different: their level became normal in patients with fast reparation and declined (not to normal value) in patients with slow reparation. Preservation of the increased level of NEO and ADA after three months of adequate treatment confirms the need to continue specific therapy.

Key words: neopterin, tuberculosis, acute phase reactants of inflammation, effectiveness of treatment

Введение

Согласно данным литературы неоптерин (2-амино-4-гидрокси-6-(D-эритро-1,2,3-тригидроксипропил)-птеридин (NEO) рассматривается как интегральный показатель цитокинзависимой активации моноцитов/макрофагов и является неспецифическим маркером активации клеточного звена иммунитета [1]. В связи с этим определение его уровня особенно важно при системных ревматических, инфекционных и хронических воспалительных заболеваниях, сопровождающихся активацией клеточного звена иммунного ответа. Изменение концентрации NEO рассматривается как адекватный метод оценки активности заболевания, оценки эффективности проводимого лечения и мониторинга инфекционных осложнений у хирургических больных [2].

Известно, что туберкулезное воспаление сопровождается повышенным уровнем NEO [3–6]. Определение содержания NEO предложено использовать в дифференциальной диагностике активного туберкулеза легких (ТЛ) и латентной инфекции [7]. Однако практически отсутствуют исследования его уровня в сопоставлении с клинико-бактериологическими особенностями специфических изменений, различными маркерами активности и тяжести процесса, а также с характером его изменений в ходе терапии впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких (ИТЛ). Ранее нами показано, что уровень NEO можно использовать как показатель функциональной активности фагоцитирующих клеток при различных формах ТЛ, установлена его роль в оценке активности и тяжести процесса при фиброзно-кавернозном туберкулезе

[8, 9], однако исследований характера его изменений при ИТЛ не проводилось.

Цель исследования: выявить наличие связи между изменением уровня NEO в сыворотке крови и клинико-бактериологическими характеристиками процесса, лабораторными показателями активности и тяжести, а также установить его роль в оценке эффективности интенсивной фазы лечения.

Материалы и методы исследования

Обследованы 103 больных ИТЛ в возрасте 18–65 лет, ранее не получавших противотуберкулезного лечения. Распространенность процесса оценивалась по числу пораженных сегментов. Он ограничивался 1–2 сегментами в 42,7% случаев, 3–5 сегментами — в 51,5%.

В 33,9% случаев *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) в исследуемых образцах микробиологическими и молекулярно-генетическими методами не обнаружена. У остальных больных отмечалось скудное, умеренное и обильное бактериовыделение — соответственно у 20,3% (29 чел.), в 8,4% (12 чел.) и 20,3% (29 чел.). Лекарственная устойчивость (ЛУ) изолята МТВ выявлена в 46,3% наблюдений, из них в 30% отмечалась множественная лекарственная устойчивость (МЛУ). В сыворотке крови определение уровня NEO проводили иммуноферментным методом согласно протоколу производителя (Neopterin ELISA, IBL). Реактанты острой фазы воспаления (РОФ) оценивались по количеству С-реактивного белка (CRP), гаптоглобина (HP), орозомукоида (AAG) методом иммунотурбидиметрии с использованием наборов «Konelab» фирмы

Thermo Fisher Scientific (Финляндия), активность протеиназного ингибитора (α_1 -PI) и α_2 -МГ — по скорости гидролиза N-бензоил-L-аргинин-пара-нитроанилида спектрофотометрически, содержание церулоплазмина (СР) определяли методом Равина. Тяжесть процесса оценивали по активности фермента аденозиндезаминазы (АДА) (метод G. Giusti).

Все исследования проводились дважды: при поступлении пациентов и через три месяца на фоне адекватного лечения в интенсивной фазе. Ретроспективно, по результатам клинико-рентгенологической динамики процесса, выделены две группы пациентов, различавшиеся по срокам репарации, при том что абациллирование к этому сроку отмечено у всех больных. 1-ю группу (n=42) составили больные с исчезновением признаков интоксикации, рассасыванием инфильтрации и ликвидацией полостей распада. Во 2-ю группу (n=24) вошли пациенты с замедленной инволюцией, у которых полости распада уменьшились, но сохранились. Лечение проводилось согласно инструкции по химиотерапии больных ТЛ в соответствии с Приказом М РФ № 109.

Статистический анализ данных, представленных в виде $X \pm t$, проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0. За патологические величины показателей принимались их значения, выходящие за пределы $X + \sigma$, а для α_2 -МГ — $X - \sigma$. Достоверность различий оценивали на основе непараметрических критериев Вилкоксона, Манна–Уитни (для независимых выборок) и ANOVA Repeated Measures (для зависимых), использовался коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Уровень NEO у больных ИТЛ превышал референтные значения $7,47 \pm 0,39$ нмоль/л (табл. 1). Распространенность процесса не влияла на уровень показателя. При поражении трех и более сегментов уровень NEO составлял $15,7 \pm 2,5$ нмоль/л, тогда как при меньшей распространенности — $9,6 \pm 1,1$ нмоль/л ($p > 0,05$). В то же время у пациентов с преобладанием казеозно-некротических изменений ($17,4 \pm 2,7$ нмоль/л) его величина была значимо выше по сравнению с группой больных с экссудативной тканевой реакцией ($12,9 \pm 2,2$ нмоль/л).

Наличие или отсутствие бактериовыделения, как и характеристики МБТ в виде массивности, лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам (ЛЧ ПТП), не влияли на изменения среднего уровня NEO. Наличие или отсутствие МТВ характеризовалось значимым повышением показателя в обоих случаях. Частота встречаемости повышенных значений NEO была практически одинаковой у больных, вы-

делявших скудное, умеренное и обильное количество МТВ (58,8%, 61,5%, 70,2% соответственно). При сопоставлении изолятов МТВ у пациентов с ЛУ и ЛЧ различий по среднему уровню показателя установлено не было, однако по частоте встречаемости повышенных значений 1-я группа пациентов значимо отличалась от 2-й. Процент повышенных значений у них достиг 63,41% и 34,3% соответственно ($p \leq 0,002$).

Таблица 1

Средние значения биохимических показателей в группе больных ИТЛ

Показатель	ИТЛ	Референтные значения
NEO, нмоль/л	$7,47 \pm 0,39^*$	$5,6 \pm 0,42$
CRP, г/л	$25,60 \pm 4,33^*$	≤ 10
HP, г/л	$1,33 \pm 0,07$	$1,02 \pm 0,06$
AAP, г/л	$1,14 \pm 0,07^*$	$1,00 \pm 0,08$
α_1 -АТ, нмоль/мин	$2,05 \pm 0,06^*$	$1,59 \pm 0,13$
α_2 -МГ, нмоль/мин	$1,88 \pm 0,05^*$	$2,55 \pm 0,13$
СР, г/л	$0,39 \pm 0,01^*$	$0,34 \pm 0,01$
АДА, ед./л	$18,65 \pm 0,75^*$	$14,3 \pm 0,29$

* Различия достоверны по сравнению с референтной группой.

Таким образом, мы не установили связи между изменениями NEO и большинством клинических характеристик процесса, а также свойствами возбудителя.

В качестве индикатора активности принято рассматривать уровни РОФ. Повышение уровня NEO не всегда сопровождалось достоверными изменениями выбранных биохимических показателей активности и тяжести процесса. Для ИТЛ в целом характерно значимое повышение уровня CRP, AAG, α_1 -АТ, СР и АДА при сохранении на референтном уровне HP и низкой активности α_2 -МГ (см. табл. 1).

Согласно корреляционному анализу изменения уровня NEO шли наряду с CRP ($r=0,21$; $p \leq 0,02$) — самым информативным белком острой фазы воспаления при оценке активности туберкулезного процесса.

С другими важными белками, имеющими отношение к острой фазе воспаления, — HP и AAG, также являющимися объективной мерой тяжести воспалительного процесса, установлена связь малой силы ($r=0,21$, $p \leq 0,02$; $r=0,24$, $p \leq 0,007$).

При сопоставлении уровней α_1 -АТ и α_2 -МГ, выступающих в роли маркеров протеолитической агрессии, уровень NEO был связан только с первым из ингибиторов ($r=0,24$, $p \leq 0,007$).

С уровнем СР, в ряде случаев рассматриваемого в качестве реактанта острой фазы воспаления, также установлена связь слабой силы ($r=0,29$, $p\leq 0,05$).

Как показали наши многолетние исследования [10, 11], уровень ADA, являющийся мерой активности клеточного иммунного ответа, можно также использовать для оценки тяжести туберкулезного процесса. Коэффициент корреляции между уровнями NEO и ADA составил $r=0,22$ при $p\leq 0,03$.

Таким образом, уровень NEO при ИТЛ был связан с большинством из показателей, характеризующих остроту, активность и тяжесть специфического процесса.

Одной из задач исследования было изучение характера изменений NEO в динамике лечения в сопоставлении с белками РОФ и в зависимости от эффективности проводимой терапии. Результаты исходных и повторных исследований в группах с разной эффективностью лечения представлены в табл. 2.

До начала лечения средние значения NEO были значимо повышены в обеих группах и не различались между собой. То же можно сказать и о частоте встречаемости его повышенных значений, составивших 44,2 и 47,5% в 1-й и 2-й группе соответственно. Изменения NEO сопровождались разнонаправленными изменениями остальных выбранных показателей.

До начала лечения в 1-й группе величина большей части белков РОФ (НР, ААГ, СР) сохранялась на референтном уровне, отмечалось повышение уровня СРР и снижение активности α_2 -МГ. Хотя уровень ADA был выше референтного, он оставался в преде-

лах нормальных колебаний. Корреляционный анализ установил наличие связи NEO лишь с СРР ($r=0,22$ при $p\leq 0,03$).

В противоположность этому, пациенты 2-й группы до начала лечения характеризовались повышением уровней практически всех исследованных показателей. При этом степень прироста большинства из них была сопоставима не только с референтными значениями, но и с их значениями в 1-й группе (СРР, НР, ААГ, СР и ADA).

Во 2-й группе уровень NEO был связан уже с большим числом показателей — СРР, НР и ААГ ($r=0,35$, $p\leq 0,0$; $r=0,35$, $p\leq 0,04$ и $r=0,42$, $p\leq 0,01$).

Через 3 мес адекватного лечения средние значения уровня NEO в обеих группах продолжали превышать референтный уровень.

Однако динамика изменений остальных показателей отличалась в зависимости от сроков репарации. В 1-й группе сохранялся референтный уровень большинства показателей, наблюдалось снижение уровня СРР, при том что изменения активности ADA и α_2 -МГ относительно референтного уровня оставались прежними. При этом установлены корреляционные связи NEO с α_2 -МГ и СР ($r=0,35$, $p\leq 0,04$ и $r=0,42$, $p\leq 0,01$ соответственно).

Во 2-й группе изменения были более выражены. Содержание ряда белков РОФ нормализовались (СРР, ААГ, СР), у части снизилось, но не вернулось к референтному уровню (НР, ААГ). При этом активность α_2 -МГ снизилась еще больше, а активность ADA по-прежнему была повышена. В группе с замедленной

Таблица 2

Изменения уровня NEO и показателей остроты, активности и тяжести процесса в зависимости от эффективности интенсивной фазы лечения

Показатель	1-я группа		2-я группа		Референтные значения
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
NEO, нмоль/л	7,42±0,54*	7,71±0,72*	7,79±0,57*	9,47±2,08*	5,6±0,42
СРР, г/л	19,23±3,63*	21,86±5,41*	40,80±8,19*,***	20,74±6,62*,**	≤10
НР, г/л	1,10±0,07	0,79±0,06	1,81±0,13*,***	1,19±0,11**,***	1,02±0,06
ААГ, г/л	1,01±0,05	0,96±0,08	1,47±0,13*	1,09±0,10**	1,0±0,08
α_1 -АТ, нмоль/мин	2,00±0,07*	1,80±0,10	2,24±0,10*,**,***	2,08±0,18*,**,***	1,56±0,13
α_2 -МГ, нмоль/мин	1,89±0,06*	1,82±0,05*	1,95±0,05*	1,90±0,07*,**	2,55±0,12
АДА, ед/л	16,38±0,50*	19,05±1,38*	20,39±1,48*	22,65±2,28*	14,2±0,26
СР, г/л	0,35±0,01	0,31±0,01	0,45±0,02*	0,35±0,02**	0,34±0,01

* Значимые различия с референтным уровнем; ** значимые различия внутри группы; *** значимые различия между группами.

скоростью репарации отсутствовали связи NEO с выбранными показателями.

Динамическое наблюдение за лабораторными показателями активности и тяжести процесса в ходе интенсивной фазы лечения выявило изменения уровня белков РОФ, характер которых связан с ее эффективностью. В группе, где репарация наступала раньше, показатели РОФ сохранялись на референтном уровне, при замедленной динамике они снижались, но не нормализовались. Уровни NEO наряду с ADA были повышенными как до лечения, так и после него в обеих группах. Можно предположить, что изменения белков РОФ характеризуют снижение остроты процесса, которое наблюдается в ходе лечения. Активность процесса сохраняется, о чем свидетельствуют повышенные уровни NEO и ADA, рассматриваемые также как интегральные маркеры клеточного иммунного ответа, нормализации которого на этих сроках не наблюдается.

Таким образом, определение уровня NEO в сыворотке крови имеет большое клиническое значение, поскольку позволяет судить не только об остроте, но и об активности воспалительного процесса, обосновывая необходимость продолжения специфической терапии. В этом смысле NEO может рассматриваться

как интегральный показатель активности воспалительного ответа и имеет ряд преимуществ по сравнению с изолированным определением белков РОФ, как и уровня цитокинов в сыворотке крови.

Выводы

1. Для больных ИТЛ характерен повышенный уровень NEO, изменения которого сочетаются с уровнями РОФ (НР, ААГ, α_1 -АТ, α_2 -МГ и СР), а также с показателем тяжести процесса — ADA.
2. В группе больных ИТЛ изменения уровня NEO не связаны с распространенностью процесса, свойствами МТВ (их наличием, массивностью, лекарственной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам), а определяются его характером.
3. Сохранение повышенных значений NEO на фоне нормализации РОФ в ходе проводимой в течение 3 мес адекватной терапии является дополнительным показателем необходимости продолжения специфического лечения.
4. Уровень NEO в сыворотке крови впервые выявленных нелеченных больных ИТЛ может служить интегральной характеристикой активности воспалительного ответа.

Список литературы

1. Свиридов Е.А., Телегина Т.А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете // Успехи совр. химии. — 2005. — Т. 45. — С. 355–390.
Sviridov E.A., Telegina T.A. Neopterin i ego vosstanovlennye formy: biologicheskaja rol' i ucastie v kletocnom immunitete // Uspehi sovr. himii. — 2005. — T. 45. — S. 355–390. (rus)
2. Eisenhut M. Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases // J. Biomark. — 2013. — Vol. 2013. — P. 1–9. doi: 10.1155/2013/196432. Epub 2013 Dec 8.
3. Fuchs D., Hausen A., Kofler M., Kosanowski H., Reibnegger G., Wachter H. Neopterin as an index of immune response in patients with tuberculosis // *Lung*. — 1984. — 162(6). P. 337–346.
4. Cesur S., Aslan T., Hoca N., Çimen F., Gülnur T. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis // *International Journal of Mycobacteriology*. — 2014. — Vol. 3, Iss. 1. — P. 5–8. doi: 10.1016/j.ijmyco.2014.01.002.
5. Güler M., Hüddam D., Unsal E., Ciftçi B., Bukan N., Erdoğan Y., Capan N. The role of serum neopterin level in the evaluation of activation and response to treatment in the patients with pulmonary tuberculosis // *Tuberk. Toraks*. — 2006. — Vol. 54, N 4. — P. 330–335.
6. Turgut T., Akbulut H., Deveci F., Kacar C., Muz M. Serum Interleukin-2 and Neopterin Levels as Useful Markers for Treatment of Active Pulmonary Tuberculosis // *The Toho Journal of Experimental Medicine*. — 2006. — Vol. 209, N 4. — P. 321–328. doi: 10.1620/tjem.209.321.
7. Васильева Е.В., Лапин С.В., Блинова Т.В. Сравнительная ценность квантиферонового теста, неоптерина и специфических противотуберкулезных антител для клинико-лабораторной диагностики туберкулеза легких // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2013. — № 5. — С. 21–26.
Vasil'eva E.V., Lapin S.V., Blinova T.V. Sravnitel'naja cennost' kvantiferonovogo testa, neopterina i specificheskikh protivotuberkeuleznyh antitel dlja kliniko-laboratornoj diagnostiki tuberkuleza legkih // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. — 2013. — Vol. 5. — S. 21–26. (rus)
8. Эсмедляева Д.С., Дьякова М.Е., Титаренко О.Т., Перова Т.Л. Клиническая значимость определения неоптерина в сыворотке крови у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // *Академический журнал Западной Сибири*. — 2007. — № 5. — С. 72–74.
Jesmedljaeva D.S., D'jakova M.E., Titarenko O.T., Perova T.L. Klinicheskaja znachimost' opredelenija neopterina v syvoroтке krovi u bol'nyh fibrozno-kavernozyym tuberkulezom legkih // Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri. — 2007. — Vol. 5. — S. 72–74. (rus)
9. Бердюгина О.В., Ершова А.В. Исследование уровня неоптерина при разных формах туберкулезного воспалительного процесса // *Медицинский альянс*. — 2015. — № 4. — С. 68–72.
Berdjugina O.V., Ershova A.V. Issledovanie urovnja neopterina pri raznyh formah tuberkuleznogo vospalitel'nogo procesa // Medicinskij Al'jans. — 2015. — N 4. — S. 68–72. (rus)

10. Дьякова М.Е., Журавлев В.Ю., Торкатюк Е.А., Эсмедляева Д.С., Перова Т.Л. Аденозиндезаминазы в патогенезе инфильтративного туберкулеза легких и пневмонии // Медицинский альянс. — 2015. — № 4. — С. 60–67.
D'jakova M.E., Zhuravlev V.Ju., Torkatjuk E.A., Jesmedljaeva D.S., Perova T.L. Adenozindezaminaza v patogeneze infil'trativnogo tuberkuleza legkih i pnevmonii // Medicinskij Al'jans. — 2015. — N 4. — S. 60–67. (rus)
11. Titarenko O.T., Dyakova M.E., Esmedlyaeva D.S., Pavlova M.V. et al. Peculiarities of functional activity of circulating phagocytes in patients with different forms of drug-resistant pulmonary tuberculosis // Biomedical Chemistry. Suppl. series B. — 2011. — Vol. 5, N 3. — P. 301–306.

Поступила в редакцию 03.03.2016 г.

Сведения об авторах:

Эсмедляева Диляра Салиевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патогенетических исследований ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России; 195256, Санкт-Петербург, ул. Верности, 14-1-10; e-mail: diljara-e@yandex.ru (контактное лицо)

Алексеева Нина Петровна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией биомедицинской статистики отдела фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: ninaalexeyeva@mail.ru

Павлова Мария Васильевна — доктор медицинских наук, профессор отделения терапии туберкулеза легких ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: mv@spsbniif.ru

Дьякова Марина Евгеньевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патогенетической диагностики ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: marinadyakova@yandex.ru

Кирюхина Лариса Дмитриевна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией функциональных методов исследования ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: kirjuhina_larisa@mail.ru

Перова Татьяна Леонидовна — научный сотрудник лаборатории патогенетических исследований. ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: tanyaphome@yandex.ru

9 – 11 июня 2016 года, Санкт-Петербург, Отель «Crowne Plaza St.Petersburg Airport» (ул. Стартовая, д. 6-А)

VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

«АКТУАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ
КАРДИО-ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ»

www.thoracic.ru

