

Клинические проявления, лечение и социальная адаптация детей с мукополисахаридозами

А.Н.Семячкина, П.В.Новиков

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения и социального развития РФ

Мукополисахаридозы – болезни накопления, в основе которых лежит недостаточность лизосомальных ферментов, приводящих к нарушению катаболизма гликозаминогликанов. В зависимости от дефекта фермента выделяют 14 типов этой болезни накопления. В статье обобщены результаты наблюдения за 87 больными с различными типами мукополисахаридозов. Большое внимание уделено вопросам лечения и социальной адаптации больных. Показано, что своевременная диагностика мукополисахаридозов, правильное ведение таких больных, в особенности раннее назначение ферментозаместительной терапии, будут способствовать уменьшению тяжести заболевания, снижению инвалидности детей и адекватной интеграции их в общество.

Ключевые слова: дети, мукополисахаридозы, клиника, диагностика, лечение, профилактика

Clinical presentation, treatment and social adaptation of children with mucopolysaccharidoses

A.N.Semyachkina, P.V.Novikov

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery,
Ministry of Public Health and Social Development of the Russian Federation

Mucopolysaccharidoses are storage disorders based on insufficiency of lysosome enzymes, which results in impaired catabolism of glycosaminoglycans. Depending on the enzyme defect, 14 types of this storage disease are singled out. The article summarizes the results of observing 87 patients with various types of mucopolysaccharidoses. Much attention is given to the issues of treatment and social adaptation of the patients. It has been shown that an early diagnosis of mucopolysaccharidoses, correct management of such patients, especially early administration of enzyme replacement therapy, might promote a decrease of the severity of the disease, lesser invalidation of children, and their adequate integration in society.

Key words: children, mucopolysaccharidoses, clinic, diagnosis, treatment, prevention

В настоящее время идентифицировано более 40 болезней накопления, среди которых мукополисахаридозы занимают одно из первых мест. Патология обусловлена недостаточностью лизосомальных ферментов, которая приводит к нарушению катаболизма основного вещества соединительной ткани – гликозаминогликанов. Их накопление в лизосомах вызывает грубые клеточные изменения и возникновение характерной клинической картины.

Мукополисахаридозы были впервые описаны С. Hunter в 1917 г. Автор наблюдал двух братьев в возрасте 8 и 10 лет, имевших нарушения опорно-двигательного аппарата, гепато-, сплено- и кардиомегалию, а также небольшое снижение уровня интеллекта. В 1919 г. G. Gurler описала идентичную, но более тяжелую клиническую картину заболевания у двух мальчиков, не состоявших в кровном родстве [1].

Патология вошла в литературу под названием «мукополи-

сахаридозы» в 1952 г., благодаря исследованиям G. Brante, выделившим из печени больных фракцию, содержащую гексозамин и уроновую кислоту. В дальнейшем было установлено, что эти вещества являлись гликозаминогликанами; последующий анализ позволил идентифицировать их количественный и фракционный состав и определить показатели почечной экскреции.

В зависимости от ферментативных дефектов и тяжести клинической симптоматики различают 14 типов мукополисахаридозов (табл. 1) [2, 3].

Все типы болезни (за исключением II типа – синдрома Хантера) наследуются аутосомно-рецессивно. Наследование синдрома Хантера – рецессивное, сцепленное с хромосомой X [4].

Для мукополисахаридоза I типа (синдром Гурлер) характерны задержка роста, диспропорциональное строение скелета (короткое туловище и шея, длинные конечности с наличием контрактур крупных и мелких суставов, макроцефалия, кифосколиоз, диффузная мышечная гипотония), особенности лицевого скелета (грубые черты лица, гипертелоризм, западавшее переносье, толстые губы, макроглоссия, распространенный кариес). Типичны грубая задержка психоречевого развития, гепатосплено-мегалия, гипертрофическая кар-

Для корреспонденции:

Семячкина Алла Николаевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела клинической генетики Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения и социального развития РФ

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, 2
Телефон: (095) 483-2092

Статья поступила 20.05.2004 г., принята к печати 30.09.2004 г.

Таблица. 1. Классификация мукополисахаридозов

II тип мукополисахаридоза	синдром Гурлер
II/S тип	синдром Гурлер–Шейе
IS тип	синдром Шейе
II тип мукополисахаридоза	синдром Хантера, легкая и тяжелая формы
III тип мукополисахаридоза	синдром Санфилиппо
III A тип	синдром Санфилиппо А
III B тип	синдром Санфилиппо В
III C тип	синдром Санфилиппо С
III D тип	синдром Санфилиппо D
IV тип мукополисахаридоза	синдром Моркио
IV A тип	синдром Моркио А
IV B тип	синдром Моркио В
VI тип мукополисахаридоза	синдром Марото–Лами, легкая и тяжелая формы
VII тип мукополисахаридоза	синдром Слая

диомиопатия, грыжи, поражение органов зрения (помутнение роговицы, глаукома) и слуха (тугоухость).

Синдромам Гурлер–Шейе и Шейе (I–V и V типы мукополисахаридозов) свойственно более легкое течение болезни, и у страдающих больных, как правило, нормальный интеллект. В основе развития этих трех синдромов лежит недостаточность одного и того же лизосомного фермента – α -L-идуронидазы.

Синдром Хантера (II тип мукополисахаридоза) отличается от синдрома Гурлер типом наследования (болеют, как правило, только мальчики) и отсутствием помутнения роговицы. Выделение легкой формы синдрома Хантера обусловлено нормальным интеллектом этих больных.

III тип мукополисахаридоза (синдромы Санфилиппо А, В, С и D) характеризуют нормальные показатели физического развития, меньшая тяжесть скелетных и органических изменений и грубое снижение интеллекта.

Детей с VI типом мукополисахаридоза (синдром Марото–Лами) отличают карликовый рост и высокий коэффициент интеллектуального развития (IQ).

Синдрому Слая (VII тип мукополисахаридоза) свойственны «гурлер-подобный» фенотип и грубая задержка психоречевого развития.

Для IV типа мукополисахаридоза (синдром Моркио А и В) характерны карликовость, килевидная деформация грудной клетки, увеличение объема и вальгусная установка коленных суставов, гиперподвижность межфаланговых и контрактуры крупных суставов, диффузная мышечная гипотония, помутнение роговицы и тугоухость. Интеллектуальное развитие больных не страдает.

В практическом плане все типы мукополисахаридозов удобнее делить на две группы – «гурлер-подобный» (рис. 1а, в) и «моркио-подобный» фенотипы (рис. 1б). Последний включает синдром Моркио А и В, а остальные 12 объединяет «гурлер-подобный» фенотип.

Пациенты и методы

Под наблюдением отдела клинической генетики Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ и СР РФ находилось 87 детей с различными типами мукополисахаридозов. Распределение больных по типам патологии и полу представлено в табл. 2. Как видно из таблицы, самые большие группы составили дети с I и II типами мукополисахаридозов (синдромы Гурлер и Хантера). Остальные типы заболевания представлены примерно равным количеством больных. Больных с синдромами Санфилиппо D, Моркио В и Слая (III D, IV В и VII типы мукополисахаридозов) мы не наблюдали, что, вероятно, обусловлено чрезвычайной редкостью этих типов мукополисахаридозов. Следует заметить, что из 87 больных только 12 поступили в стационар возраста до трех лет, что, возможно, свидетельствует о поздней диагностике данной патологии и необходимости безотлагательного внедрения селективных диагностических программ для детей младших возрастных групп.

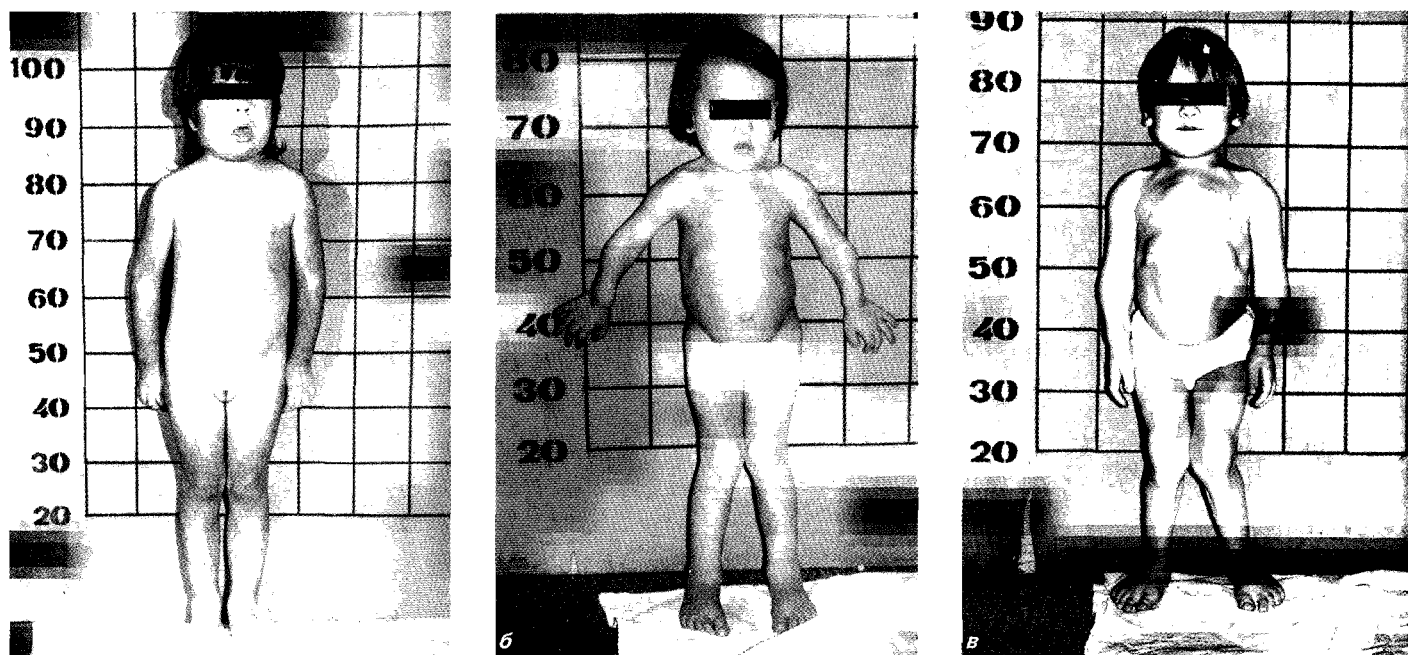


Рис. 1. а – ребенок 8 лет с VI типом мукополисахаридоза (синдром Марото–Лами); б – девочка 4 лет с синдромом Моркио А; в – девочка 15 лет с синдромом Гурлер–Шейе.

Таблица 2. Распределение больных с мукополисахаридозами по типам заболевания и полу

Типы мукополисахаридозов	Количество больных	Пол		Соотношение М : Д
		мальчики	девочки	
Синдром Гурлер (I тип)	36	16	20	1 : 1,25
Синдром Хантера (II тип мукополисахаридоза)	16	16	—	1 : 0
Синдром Санфилиппо	8	3	5	0,6 : 1
А	2	1	1	1 : 1
В	4	2	2	1 : 1
С	2	—	2	0 : 2
Синдром Моркио А	8	5	3	1 : 0,6
Синдромы Гурлер–Шейе и Шейе (I–V и V типы)	10	4	6	1 : 1,5
Синдром Марото–Лами (VI тип)	9	2	7	1 : 3,5
Всего	87	46	41	1 : 0,89

Программа обследования больных включала использование комплекса методов: генеалогического, клинко-рентгено-функционального, молекулярно-биохимического.

Составление родословных производилось путем комплексного изучения данных перекрестного опроса родственников пробандов и соответствующей медицинской документации. Дополнительные сведения о состоянии здоровья членов семьи были получены в результате врачебных осмотров родителей, сибсов и других ближайших родственников больных детей.

Анализ морфофенотипа больных с мукополисахаридозами включал оценку физического, нервно-психического развития детей и состояния различных органов и систем организма. Оценка физического развития проводилась с помощью перцентильных шкал Стюарт по методическим рекомендациям В.А.Доскина и М.Н.Рахмановой [5]. Варианты морфотипов характеризовались по модифицированной схеме В.В.Бунака.

Психологическое обследование включало использование профиля психического развития, разработанного Л.А.Троицкой на основе методик А.Р.Лурия, Л.С.Выгодского, А.Н.Леонтьева, применяемых в пато- и нейропсихологии [6].

Количественный анализ психологического профиля складывался из оценок степени развития отдельных психических процессов, таких как общение, эмоционально-волевая деятельность, состояние моторных функций, предметно-конструктивный праксис, а также навыков самообслуживания и личной гигиены.

Для оценки состояния костной системы осуществлялась рентгенография черепа, позвоночника, трубчатых костей и кистей с определением костного возраста.

Использовались функциональные методы исследования – ЭКГ, ЭХО-кардиография, электроэнцефалография, УЗИ органов брюшной полости и почек, аудиометрия.

Биохимическая идентификация мукополисахаридозов проводилась посредством определения активности соответствующих лизосомных гидролаз в лейкоцитах крови. Исследования выполнялись в Институте биологической и медицинской химии РАМН и Медико-генетическом научном центре РАМН.

Выведение с мочой суммы гликозаминогликанов определялось методом Z.Dische (1966). Фракционирование гликозаминогликанов осуществлялось методом колоночной

хроматографии на ионообменной смоле Дауэкс 1–2, 200–400 меш., хлоридная форма по S.Schiller et al. (1961).

Исследования биоптатов печени проводились методами световой (окраска гематоксилином и эозином $\times 400$) и электронной микроскопии (ЭМ-125, увеличение 4000).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ родословных позволил установить, что у 68 из 87 больных заболевание носило спорадический характер. Среди родственников 19 пробандов было выявлено наличие аналогичного заболевания, при этом у пяти мальчиков (из пяти семей) идентичная симптоматика зарегистрирована у лиц мужского пола по материнской линии 2-й, 3-й и 4-й линии степени родства.

Брахипластический морфотип был типичен для детей с I, II, IV, V, I–V и VI типами мукополисахаридозов, при этом у больных с синдромами Моркио и Марото–Лами (IV и VI типы патологии) брахиморфные особенности телосложения сочетались с резким отставанием роста, вплоть до карликовости. Условно «нормальный» тип телосложения и средние показатели физического развития имели все дети с III типом мукополисахаридоза (синдром Санфилиппо А, В и С).

Психический статус больных с мукополисахаридозами отличался крайней неоднородностью. Дети с синдромами Моркио А, Шейе, Марото–Лами и Хантера (легкая форма) по структуре психических процессов в основном соответствовали возрастной норме. В то же время обращали на себя внимание их личностные особенности, проявлявшиеся инфантильностью, нервозностью и психопатическими реакциями. У детей с синдромами Гурлер, Хантера (тяжелая форма), Санфилиппо А, В и С обнаруживалась умственная отсталость в степени выраженной дебильности, имбецильности и иногда идиотии. Психологическое обследование позволило установить отсутствие абстрактного мышления, резкое снижение уровня обобщений, недоразвитие операционной стороны мышления. IQ (коэффициент интеллектуального развития) этих больных колебался от 20 до 60 единиц (норма 85–115 ед.).

Кардинальным признаком всех типов мукополисахаридозов являлись нарушения опорно-двигательного аппарата (у 100% больных). Самой большой диагностической значимостью среди них обладали тугоподвижность и контрактуры крупных и мелких суставов (у 84 из 87 детей), кифосколиоз (у 82 из 87). Наряду с этим были выявлены килевидные деформации грудной клетки у 8 из 87 больных (IV тип – синдром Моркио А), брахидактилия кистей и стоп, короткая шея и мегалоцефалия у всех пациентов. Типичные поражения лицевого скелета также выявлены у всех детей: грубые черты лица, увеличение лобных бугров, гипертелоризм, широкое, запавшее переносье. Выражена диффузная мышечная гипотония. Часто встречались грыжи – пупочная, паховая, пахово-мошоночная. Гепатоспленомегалия (до 5–10 и более см, соответственно) зарегистрирована у 81 из 87 больных. Кариес диагностирован у всех 87 больных.

Патология сердечно-сосудистой системы также имела место у всех наблюдавшихся детей. Наиболее типичны, по данным ЭХО-кардиографии, утолщение клапанов сердца и миокарда, признаки гипертрофической кардиомиопатии.

Врожденные пороки сердца (септальные дефекты) встречались значительно реже – у 3-х детей.

Поражение глаз диагностировано у 67 из 87 больных. Оно проявлялось преимущественно помутнением роговицы. У 11 детей наблюдалась сочетанная глазная патология – помутнение роговицы и глаукома. У 20 детей состояние органа зрения было нормальным (у всех 16-ти детей с синдромом Хантера и 4-х больных с синдромом Санфилиппо А и С).

Тугоухость I–II степени обнаружилась у 75 из 87 пациентов. Она наблюдалась почти при всех типах мукополисахаридозов.

Показатели почечной экскреции гликозаминогликанов были повышены (в 5 и более раз) у всех 87 больных. Анализ фракционного состава гликозаминогликанов позволил установить их определенную специфику. Так, преимущественное выведение с мочой гепарансульфата и дерматансульфата характерно для I и II типов болезни; гепарансульфата – для всех форм синдрома Санфилиппо (III A, B и C); высокие показатели кератансульфата свойственны IV типу мукополисахаридоза (синдром Моркио), а дерматансульфата – V и VI типам (синдромы Шейе и Марото–Лами).

Исследование лизосомных гидролаз, ответственных за реализацию анализируемых типов мукополисахаридозов, выявило существенное снижение их активности (вплоть до нулевых значений) в лейкоцитах крови больных, что способствовало точной идентификации типов заболевания.

Данные световой и электронной микроскопии биоптатов печени детей с мукополисахаридозами показали признаки жировой дегенерации печени.

Результаты комплексного обследования пробандов суммированы в табл. 3.

Дифференциальный диагноз мукополисахаридозов с

«гурлер-подобным» фенотипом проводился, прежде всего, с такими болезнями накопления, как маннозидоз, ганглиозидоз Gm-1 (болезнь Нормана–Ландинга), сиалидоз II типа, муколипидозы. Нормальная активность лизосомных гидролаз (α - и β -маннозидазы, β -галактозидазы, α -нейраминидазы) в лейкоцитах и отсутствие большого количества ряда лизосомных ферментов в сыворотке крови больных опровергали наличие у них этой группы болезней накопления.

Нередко дети с мукополисахаридозом направлялись врачами с неправильным диагнозом гипотиреоза. Нормальные показатели уровней гормонов щитовидной железы (T_3 и T_4) и тиреотропного гормона в сыворотке крови и снижение активности соответствующих лизосомных гидролаз в лимфоцитах позволяли установить правильный диагноз.

Больным с синдромом Моркио А проводился дифференциальный диагноз с рахитоподобными заболеваниями – почечным канальцевым ацидозом и болезнью де Тони–Дебре–Фанкони. Нормальные показатели минерального обмена сыворотки крови и мочи (активность щелочной фосфатазы, уровень кальция, фосфора в сыворотке крови и величины их почечной экскреции), большие количества выводимых с мочой гликозаминогликанов (преимущественно кератансульфата), наличие помутнения роговицы, тугоухости, грубых черт лица и низкая активность лизосомного фермента N-ацетилгалактозамин-6-сульфатсульфатазы позволяли поставить правильный диагноз IV типа мукополисахаридоза или синдрома Моркио А.

В лечении больных с мукополисахаридозами использовалась симптоматическая, заместительная и корригирующая терапия. Это относилось к применению гепатопротекторов, ноотропов, сердечно-сосудистых и противовоспалительных средств, витаминов и препаратов, улучшающих антиоксидантную защиту и процессы клеточной биоэнергетики.

Лечение также включало использование неспецифических стимуляторов роста и средств, направленных на борьбу с остеопорозом, нередко встречающимся при этой патологии.

В комплекс терапевтических воздействий обязательно входили физиотерапевтические процедуры: лазерная пункция и надвенное воздействие лазера, электрофорез с лидазой на область пораженных суставов, магнитотерапия, парафиновые аппликации. Широко использовались занятия ЛФК с преимущественным воздействием на опорно-двигательный аппарат (позвоночник и суставы) и курсы общего массажа. Проводилась санация хронических очагов инфекции носоглотки, полости рта и зубов. В плановом порядке (на фоне комплексной общеукрепляющей терапии) осуществлялись хирургические вмешательства: антиглаукоматозные операции, грыжесечения, аденотонзиллэктомии.

Следует заметить, что рекомендуемые ранее методы плазмафереза и трансплантации костного мозга оказались весьма трудоемкими, дорогостоящими и, самое главное, не принесли желаемого эффекта.

В настоящее время все большую актуальность приобретает новая технология лечения мукополисахаридозов – ферментозаместительная терапия [7]. Данный метод лечения успешно разрабатывается и совершенствуется американской фармацевтической фирмой Genzyme. Одним из разработанных ею ферментозаместительных препаратов – Альдуразим, ис-

Таблица 3. Генеалогические данные и основные клинико-функциональные, лабораторные и морфологические показатели у больных с мукополисахаридозами (n = 87)

Данные и показатели	Число больных
Сбор генеалогических данных	87
Изолированные случаи мукополисахаридозов в родословной	68
Наличие аналогичного заболевания у родственников	19
Помутнение роговицы	67
Помутнение роговицы и глаукома	11
Снижение интеллекта	55
Дебильность	15
Имбецильность	31
Идиотия	9
Нормальный интеллект (IQ = 85–115 ед.)	32
Утолщение клапанов сердца и миокарда	87
Септальные дефекты	3
Тугоподвижность крупных и мелких суставов	84
Кифосколиозы	82
Гепатоспленомегалия	81
Снижение слуха	75
Резкое снижение активности лизосомных гидролаз в лейкоцитах:	
– α -L-идуронидазы;	46
– идуронатсульфатазы;	16
– гепаран-N-сульфатазы;	2
– N-ацетил-N, α -D-глюкозаминидазы;	4
– ацетил-KoA: α -глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы;	2
– N-ацетилгалактозамин-6-сульфатсульфатазы	8
– арилсульфатазы B	9
Высокие показатели почечной экскреции гликозаминогликанов	87
Морфологические признаки жировой дегенерации печени (по данным световой и электронной микроскопии биоптатов печени) (n = 12)	12/12

пользуемый для заместительной терапии больных с I типом мукополисахаридоза (синдрома Гурлер). Препарат вводится парентерально, длительно с периодичностью один раз в неделю. В настоящее время Альдуразим проходит в России стадию регистрации. Ферментозаместительная терапия очень эффективна, безопасна, но отличается дороговизной, что обусловлено очень высокой стоимостью технологического производства препаратов, и, соответственно, их ценой. Однако следует надеяться, что в ближайшее время лечение ферментами станет доступным всем больным мукополисахаридозами детям России и стран содружества, и будут разработаны не менее эффективные препараты для лечения остальных типов мукополисахаридозов и других болезней накопления.

Наряду с лечением, большое внимание уделялось вопросам социальной адаптации и профессиональной ориентации больных. Всем детям среднего и старшего школьного возраста проведены индивидуальные консультации по наиболее оптимальной для их состояния здоровья профориентации. Запрещались профессии, связанные с большим физическим и эмоциональным напряжением, вибрацией, контактами с химическими и рентгенорадиологическими веществами, а также специальности, требующие быстроты реакции и максимальной остроты зрения.

Сведения о социальной адаптации больных были получены на основании личных бесед с ними, а также при анализе ответов на специально разработанные анкеты, содержащие вопросы о месте и характере учебы и работы, бытовых и семейных условиях и др.

Анализ проведенных исследований свидетельствовал об адекватной профориентации и хорошей социальной адаптации больных со II (легкая форма), IV, V, I–V и VI типами мукополисахаридозов. Все 25 детей школьного возраста с перечисленными типами мукополисахаридозов успешно учатся по общеобразовательной программе, пять из них являются одними из лучших учеников специализированных математических классов в гимназиях и лицеях. Все эти дети много читают, прекрасно владеют компьютерными программами, активно участвуют в жизни общества, имеют друзей.

Из 7 пробандов, достигших взрослого возраста, 5 (1 с синдромом Моркио А, 3 с синдромом Марото–Лами, 1 с синдромом Гурлер–Шейе) учатся в высших учебных заведениях, в том числе 4 – в гуманитарных, 1 – в техническом. Двое больных окончили техникумы (педагогический и коммерческий).

Все больные мукополисахаридозами имеют инвалидность.

Плановое обследование родственников детей с мукополисахаридозами позволило своевременно выявить у них аналогичную патологию, состояние гетерозиготного носительства и провести целенаправленное медико-генетическое консультирование семей. Шести женщинам была осуществлена пренатальная диагностика (биопсия хориона), в результате которой у 3-х из них беременность была прервана (по желанию женщин) из-за диагностирования у плодов синдромов Гурлер (2 случая) и Моркио А (1 случай). Беременность у других 3-х женщин закончилась рождением здоровых детей.

Таким образом, своевременная диагностика мукополисахаридозов и раннее назначение ферментозаместительной терапии будут способствовать уменьшению тяжести заболевания, снижению инвалидности детей и адекватной интеграции их в общество. Профессионально грамотное медико-генетическое консультирование семей – основа профилактики этой тяжелой наследственной патологии.

Литература

1. Темин П.А., Семячкина А.Н., Белоусова Е.Д. Болезни накопления, сопровождающиеся нарушением нервно-психического развития. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. Руководство для врачей. Под ред. П.А.Темина, Л.З.Казанцевой. М. Медицина, 2001; 139–49.
2. McKusick V.A. On-line Manual for Mendelian Inheritance in Man (MIM) Baltimore: The John Hopkins University Press. (OMIM – Адрес в Интернете: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>).
3. Краснопольская К.Д. Наследственные лизосомные болезни. Информационное письмо. М., 2002; 5.
4. Peining L., Thompson J.N., Hug G., et al. Biochemical and molecular analysis in a patient with the severe form of Hunter syndrome after bone marrow transplantation. Am J Med Genet 1996; 64: 531–5.
5. Доскин В.А., Рахманова М.Н. Диагностика и профилактика ранних отклонений в состоянии здоровья детей (Справочное пособие для педиатров). М., 1988; 104.
6. Троицкая Л.А. Динамика психического развития детей с фенилкетонурией под воздействием медико-психологической коррекции. Автореф. дисс. ... канд. психол. наук. М., 1993; 16.
7. Muenzer J., Swiedler S., Cox G., et al. A five year study of aldurazyme for treatment of MPS1. Inherit. J Metab Dis 2004; 27(Suppl): 176.

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

Клиническая дерматология 2005

Clinical Dermatology 2005

7–9 апреля 2005 г.

Вена, Австрия

Оргкомитет: Organising Secretariat,
CCT Postgraduate Education Limited,
50–52 Union Street, London SE1 1TD,
United Kingdom

Телефон: +44-171-407-9731

Факс: +44-171-378-9268

E-mail: d2000@cctltd.u-unet.com

3-й Всемирный конгресс Международного общества физиотерапевтов и реабилитологов

3rd World Congress of the ISPRM

10–14 апреля 2005 г.

Сан-Пауло, Бразилия

Оргкомитет: Priscila Arakaki –
Secretary, Organizing Committee
Факс: 551-155-497-501

E-mail: isprm2005@isprm.org

Современная клиническая педиатрия

Current Clinical Pediatrics

18–22 апреля 2005 г.

Hilton Head Island, США

Оргкомитет: Continuing Medical
Education, Boston University School
of Medicine, 715 Albany Street, A305,
Boston, MA 02118

Телефон: 617-638-4605

Факс: 617- 638-4905

E-mail: cme@bu.edu