

Инсультоподобное течение митохондриальной энцефаломиопатии (синдром MELAS)

И.Н. Смирнова, Б.А. Кистенёв, М.В. Кротенкова, З.А. Суслина

Проблеме инсульта в молодом возрасте уделяется особое внимание неврологов, что обусловлено социально-экономической значимостью данной проблемы, клиническим и патогенетическим полиморфизмом острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в этой возрастной группе, а также наличием ряда заболеваний, “имитирующих” клинику ОНМК у лиц молодого возраста. В качестве иллюстрации этого положения мы представляем историю болезни пациентки, госпитализированной с первоначальным диагнозом ОНМК, у которой истинную природу заболевания удалось установить только при динамическом наблюдении и специальном дополнительном обследовании.

Больная А., 32 лет, поступила в Институт неврологии РАМН 22.08.2003 г. с жалобами на некоторое “затруднение” речи. Из **anamnesis** известно, что росла и развивалась нормально, занималась физкультурой, но всегда была пониженного питания. С юности иногда беспокоили приступообразные головные боли, которые дважды сопро-

вождались тошнотой и рвотой. В возрасте 29 лет на 6-м месяце беременности произошел выкидыш, примерно с этого же времени ухудшился слух и появился белок в моче. В дальнейшем лечилась по поводу бесплодия, по поводу чего в августе 2003 г. больная получала эстрогенсодержащий гормональный препарат. 17.08.2003 г. после инсоляции появились головная боль и легкие затруднения речи, которые в течение нескольких часов усилились, развилась рвота, нарушилось понимание обращенной речи. Была госпитализирована в районную больницу, где состояние было расценено как ОНМК; на фоне проводимого лечения состояние больной улучшилось, и через 5 дней она была переведена в Институт неврологии РАМН.

При осмотре отмечено пониженное питание больной, тахикардия до 100 ударов в 1 мин. В **неврологическом статусе**: слабо положительный симптом Кернига с двух сторон, сходящееся косоглазие за счет левого глаза (врожденное); со стороны других черепных нервов, двигательной и чувствительной сферы патологии не выявлено. При **нейропсихологическом исследовании** выявлено некоторое снижение произвольного внимания, умеренные трудности в конструктивно-пространственных пробах, легкие затруднения в пробах на зрительный гнозис и реципрокную координацию, некоторые амнестические трудности в речи, негрубое нарушение понимания разрядного строения числа и объяснения переносного смысла пословиц. При **магнитно-резонансной томографии (МРТ) го-**

ловного мозга (26.08.2003 г.) в теневых долях обоих полушарий выявлены симметричные очаги неправильной формы с четкими контурами слабо пониженной интенсивности сигнала в режиме T1 и слабо повышенной – в режиме T2 с признаками объемного воздействия на субарахноидальные пространства; выявленные изменения могут соответствовать ишемическим очагам в обоих полушариях (рис. 1а).

Внезапное развитие очаговой неврологической симптоматики с неглубокими менингеальными и общемозговыми симптомами, наличие очагов измененного МР-сигнала, типичных для инфарктов мозга в бассейне задних ветвей средних мозговых артерий, – всё это позволило расценить заболевание как ОНМК ишемического характера. Молодой возраст больной, множественность очагов инфарктов при отсутствии патологии сосудов головного мозга заставили, в первую очередь, рассматривать возможность кардиоэмболии. Для подтверждения этой гипотезы была проведена ЭхоКГ, которая выявила пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок и аневризму межпредсердной перегородки – потенциальные источники тромбоэмболии. Кроме того, были отмечены признаки гемостатической активации в виде повышения агрегации тромбоцитов (под влиянием АДФ до 68%), что на фоне приема эстрогенсодержащих препаратов и перегревания могло привести к внутрисердечному тромбообразованию. Из других лабораторных показателей обращала на себя внимание протеинурия (от 0,066 до 0,66 г/л),

ГУ НИИ неврологии РАМН, Москва.

Ирина Николаевна Смирнова – канд. мед. наук, врач 2-го сосудистого отделения.

Борис Алексеевич Кистенёв – канд. мед. наук, ведущий науч. сотр. отделения острых нарушений мозгового кровообращения с палатами интенсивной терапии.

Марина Викторовна Кротенкова – канд. мед. наук, рук. отдела лучевой диагностики.

Зинаида Александровна Суслина – член-корр. РАМН, директор института.

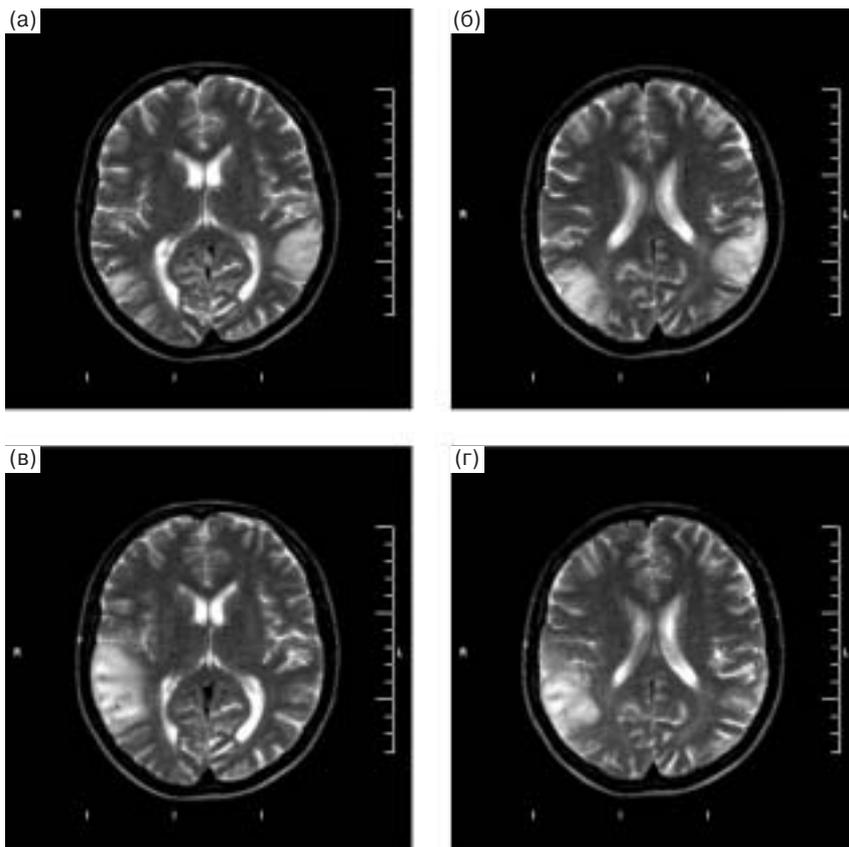


Рис. 1. МРТ головного мозга больной А., T2-взвешенные изображения. а, б – 1-е исследование: симметричные очаги повышенной интенсивности сигнала в проекции теменных долей обоих полушарий. в, г – 2-е исследование: в проекции височной и теменной долей правого полушария отмечается расширение зоны измененного МР-сигнала. В левом полушарии в проекции теменной доли размеры патологического очага заметно уменьшились.

расценивавшаяся как хронический гломерулонефрит.

Больной проводилась терапия антиагрегантами и ноотропными препаратами, на фоне которой нарушения высших психических функций регрессировали, и пациентка была выписана с рекомендацией постоянного приема аспирина.

Через месяц после выписки, 07–08.10.2003 г., у больной повысилась температура тела до 37,9°C, что сопровождалось головной болью и снижением слуха. 13.10.2003 г. развился генерализованный эпилептический припадок с тоническими судорогами, после которого беспокоили небольшая слабость в левой руке, общая слабость, неуверенность при ходьбе, в связи с чем спустя два дня после припадка больная повторно госпитализирована в Институт неврологии. При осмотре в **неврологическом**

статусе отмечено появление рефлекса Бабинского слева; на протяжении нескольких дней больную беспокоил шум в правом ухе, иногда музыкального характера, искажение восприятия тембра своего голоса и голосов посторонних. По заключению **отоневролога** у больной имела место двусторонняя нейросенсорная тугоухость. При ЭЭГ четких признаков эпилептической активности не обнаружено.

При повторной **МРТ головного мозга** (16.10.2003 г.) в правом полушарии в белом и сером веществе височной и теменной долей выявлена большая зона изменения интенсивности сигнала (аналогично первому исследованию), неправильной формы, с нечеткими контурами и слабо выраженными признаками объемного воздействия на тело правого бокового желудочка; в левом полушарии в проекции конвексимальной поверхности теменной доли

оставался небольшой очаг аналогично измененного МР-сигнала (рис. 1б).

Динамика МРТ-картины – значительное уменьшение очага в левом полушарии, увеличение очага в правом полушарии с распространением на всю височную долю и несоответствие его системе кровоснабжения какой-либо артерии – поставила под сомнение правильность первоначального диагноза ОНМК. Сочетание повторных инсультоподобных эпизодов с судорожным синдромом, нейросенсорной тугоухостью и субтильным телосложением позволило высказать предположение о возможности наличия у больной митохондриальной патологии, а именно **синдрома MELAS** (митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами), что потребовало проведения ряда дополнительных исследований.

Анализ крови на лактат/пироват: молочная кислота натощак 2,1 ммоль/л, после нагрузки сахаром 3,8 ммоль/л (норма – до 1,7 ммоль/л); пировиноградная кислота – 0,11 и 0,29 ммоль/л соответственно (норма 0,05–0,09 ммоль/л).

Электронейромиография выявила изменения, характерные как для первичной мышечной патологии (уменьшение длительности потенциала двигательных единиц на 30–35% и снижение их амплитуды), так и для генерализованной сенсорной невропатии первично демиелинизирующего характера.

Биопсия скелетной мышцы (проведена в НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава): в 4% мионов определяется грубый феномен “рваных красных волокон” (выраженность его – 4 балла), а также высокое значение митохондриального индекса – 1,5 (при норме до 1,0), что достоверно свидетельствует о наличии митохондриальных нарушений.

Повышение содержания молочной кислоты в крови и наличие феномена “рваных красных волокон” в биоптате скелетной мышцы подтвердили предположение о синдроме MELAS. **ДНК-диагностика**, проведенная в

Медико-генетическом научном центре РАМН, выявила у больной мутацию A3243G, характерную для синдрома MELAS, которая обнаружена в клетках крови в гетероплазматическом состоянии, что позволило окончательно установить этот диагноз.

Митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (синдром MELAS) была выделена в отдельную нозологическую форму S. Pavlakis et al. только в 1984 г. [18]. Заболевание является генетически детерминированным и относится к группе митохондриальных болезней, связанных с точковыми мутациями митохондриальной ДНК. В настоящее время установлена локализация нескольких точковых мутаций, с которыми ассоциирован синдром MELAS, наиболее частой из которых (80–90% случаев) является мутация A3243G в гене лейциновой тРНК [9]. Результатом этих мутаций является нарушение энергопродукции в митохондриальной дыхательной цепи [4]. Исходя из патогенеза болезни при синдроме MELAS в первую очередь страдают органы и ткани с высокими энергетическими потребностями, а именно мышечная и нервная системы, причем степень выраженности неврологических проявлений и миопатического синдрома значительно варьирует. Характерно прогрессирующее течение и вовлечение других органов и тканей [17], среди которых по частоте поражения выделяются поджелудочная железа, сердце, орган зрения, печень и почки.

Кардинальными симптомами при MELAS-синдроме являются: непереносимость физических нагрузок, инсультоподобные эпизоды, судороги, “рваные красные” волокна в биоптатах мышечной ткани, лактат-ацидоз и дебют заболевания в возрасте до 40 лет [5, 10, 19]. Наследуется синдром MELAS по материнской линии (митохондриальное, цитоплазматическое наследование), хотя у 56–75% больных семейный анамнез оказывается не отягощенным.

Диагностика синдрома MELAS представляет трудности, обуслов-

ленные значительным разнообразием клинической картины. Обобщая данные отечественной и зарубежной литературы с описанием отдельных случаев или серий наблюдений, основные клинические проявления синдрома MELAS можно представить следующим образом [1, 2, 5, 6, 11, 12, 23].

1. Инсультоподобные эпизоды, наиболее частыми очаговыми симптомами при которых являются гемипарезы, нарушения речи и других высших корковых функций, реже – гемипарезы, мозжечковые симптомы, судорожный синдром в виде генерализованных или фокальных эпилептических припадков, мигреноподобные головные боли с тошнотой и рвотой (нередко они бывают первым проявлением болезни), эпизоды комы, острые психозы. Особенностью этих острых эпизодов является, с одной стороны, довольно быстрый регресс симптоматики (от нескольких часов до нескольких недель), с другой стороны – склонность к рецидивированию.

2. Другие проявления со стороны ЦНС – миоклонии, задержка психического развития в детском возрасте, деменция на поздних стадиях заболевания, кальцификация базальных ганглиев, повышение содержания белка в ликворе больше 0,45‰.

3. Очаги корково-подкорковой локализации при КТ или МРТ головного мозга, не соответствующие системе кровоснабжения какой-либо артерии. Наиболее часто очаги располагаются в затылочной, теменной и височной долях [13], реже – в лобной доле, мозжечке или базальных ганглиях; нередко они бывают множественными [7, 8]. Часто повторные “инфаркты мозга” развиваются с интервалом в 1–3 мес в симметричных участках мозга [21], как это наблюдалось у представленной пациентки.

4. Мышечная патология: непереносимость физических нагрузок (ухудшение самочувствия, миалгии), миопатический симптомокомплекс (мышечная слабость, гипотрофии), электромиографические признаки поражения мышечной ткани, “рваные красные” во-

локна в биоптатах мышечной ткани, выявляемые при окраске Гомори трихромом.

5. Эндокринно-обменные нарушения: лактат-ацидоз (в крови и ликворе), низкорослость, кальцификация базальных ганглиев, выявляемая при компьютерной томографии (КТ) головного мозга, сахарный диабет, гипопаратиреоидизм.

6. Поражение периферической нервной системы: нейросенсорная тугоухость, нейропатии.

7. Кардиальная патология: кардиомиопатии, приводящие к сердечной недостаточности, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, нарушения сердечной проводимости.

8. Глазные симптомы: атрофия зрительных нервов, пигментный ретинит, прогрессирующая наружная офтальмоплегия.

9. Различные формы почечной патологии, проявляющиеся протеинурией, хронической или острой почечной недостаточностью.

10. Поражение печени и желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, у представленной больной наряду с выраженной церебральной симптоматикой имеются мышечные гипотрофии, электрофизиологические признаки первично-мышечной патологии и поражения периферических нервов, тугоухость и протеинурия, указывающие на полисистемность заболевания, типичные для митохондриальной болезни (в данном случае – синдрома MELAS). При дальнейшем наблюдении было четко прослежено прогрессирующее течение заболевания.

Больной была проведена принятая при митохондриальных болезнях массивная метаболическая терапия, которая включала препараты янтарной кислоты, коэнзим Q10, никотинамид, витамины B₂, C, E; в качестве симптоматической терапии был назначен клоназепам. На этом фоне состояние больной улучшилось, отмечена положительная динамика при ЭЭГ.

В течение 2,5 мес после выписки пациентка чувствовала себя хорошо, продолжала работать. Однако 2 фев-

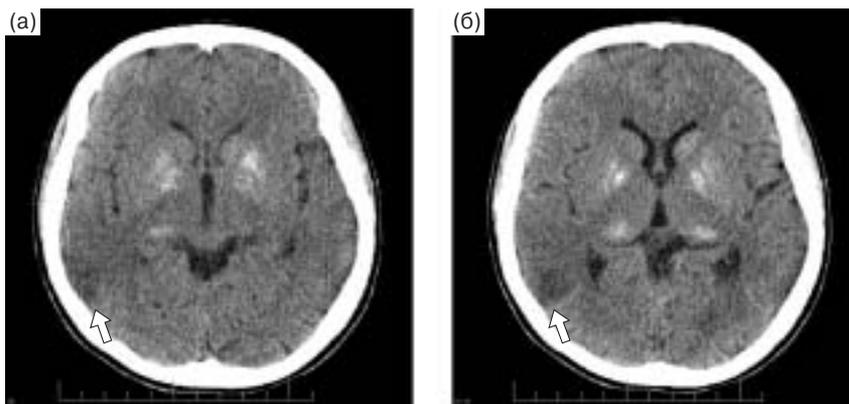


Рис. 2. КТ головного мозга: в височной доле левого полушария с частичным распространением на теменную долю определяется очаг слабо пониженной плотности (стрелка). В обоих полушариях в области лентикулярных ядер и зрительных бугров определяются очаги повышенной плотности (кальцификаты).

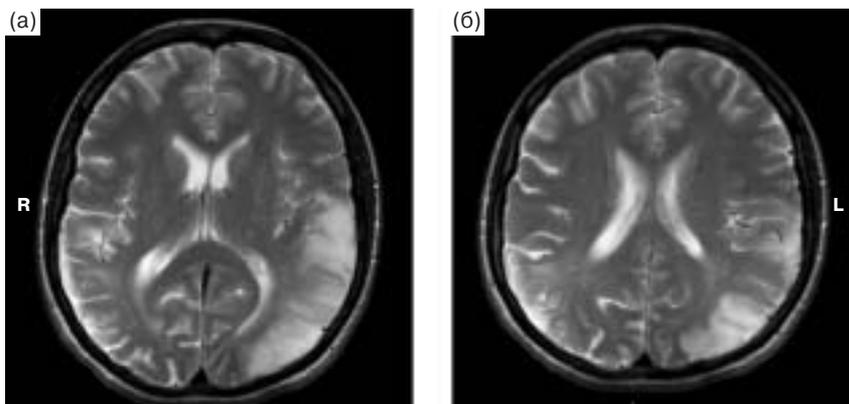


Рис. 3. МРТ головного мозга от 18.02.2004 г., T2-взвешенное изображение: большой очаг повышенного МР-сигнала в левом полушарии в корковых отделах височной, теменной, затылочной долей. Очаг в корковых отделах теменной и височной долей правого полушария по сравнению с предыдущим исследованием (рис. 2а) уменьшился.

ряля 2004 г. вновь появилась сильная головная боль, а 4 февраля значительно ухудшилась речь и нарушилось понимание обращенной речи, что явилось поводом для повторной госпитализации в Институт неврологии. **При поступлении** выявлялись выраженная сенсорная афазия, аграфия, алексия, конструктивно-пространственная апраксия, отмечено также заметное симметричное снижение сухожильных и периостальных рефлексов.

КТ головного мозга выявила в височной доле левого полушария с частичным распространением на теменную долю очаг слабо пониженной плотности, а также очаги повышенной плотности – кальцификаты – в обоих полушариях в проекции лентикулярных ядер и зрительных бугров (рис. 2).

Данные **МРТ головного мозга** (18.02.2004 г.): по сравнению с предыдущим исследованием очаг в левом полушарии увеличился в объеме и распространился преимущественно на корковые отделы височной, теменной и затылочной долей; появились признаки объемного воздействия в виде компрессии задних отделов тел боковых желудочков; очаг в корковых отделах теменной и височной долей уменьшился в размерах (рис. 3). Исследование крови на **лактат/пироват** выявило нарастание **лактат-ацидоза**: молочная кислота натощак – 3,6 ммоль/л (норма до 1,6 ммоль/л), после нагрузки сахаром – 4,0 ммоль/л (норма – до 1,8 ммоль/л); пировиноградная кислота – 0,03 и 0,11 ммоль/л соответственно (норма 0,05–0,09 ммоль/л). В ана-

лизе мочи сохраняется протеинурия 0,36‰.

Больной проводилось лечение по вышеуказанной схеме, к которой был добавлен димефосфон (с целью уменьшения выраженности лактатацидоза), проводились также интенсивные занятия с логопедом. Постепенно исчезли головные боли, значительно улучшилось понимание обращенной речи и собственная речь. Однако 20.02.2004 г. у больной вновь развился приступ сильной головной боли с рвотой, спровоцированный несвоевременным приемом пищи, а через несколько дней появились фотопсии и ограничение правого поля зрения. **Офтальмологом** выявлена неполная правосторонняя гомонимная гемианопсия; при повторной **МРТ** от 26.02.2004 г. отмечено увеличение очага в левом полушарии головного мозга с вовлечением медиальных отделов затылочной доли и гиппокампальной извилины.

На фоне проводимой терапии состояние улучшилось: исчезли фотопсии, несколько расширилось правое поле зрения. Выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение невролога по месту жительства, даны соответствующие рекомендации по приему препаратов “митохондриального” ряда (коэнзим Q10, идебенон). В течение почти 2 лет отмечается стойкая ремиссия симптомов болезни.

Так как синдром MELAS является генетическим заболеванием с материнским типом наследования, в отделении была осмотрена мать больной. **При осмотре**: пациентка небольшого роста и пониженного питания; негрубый интенционный тремор при пальценосовой пробе; умеренное снижение интеллектуально-мнестических функций. КТ головного мозга выявила кальцификаты в проекции медиальных отделов лентикулярных ядер и слабое расширение ликворных пространств. Таким образом, у матери больной, по видимому, имеется субклинический вариант митохондриальной патологии, подтверждающий материнский тип наследования синдрома MELAS.

Для выяснения патофизиологии инсультоподобных эпизодов при синдроме MELAS большое значение имеют данные однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), которая в представленном случае проводилась дважды. Первое исследование было проведено после второго инсультоподобного эпизода, протекавшего с судорожным припадком, снижением слуха и слуховыми галлюцинациями: при ОФЭКТ было выявлено незначительное снижение относительной корковой перфузии (ОКП) в перисильвиарной зоне и височной доле правого полушария, что соответствовало локализации МРТ-очага (рис. 4). Одновременно в височной области левого полушария были зафиксированы более высокие значения ОКП, чем в других участках мозга. Напомним, что через 2,5 мес после этого у больной развился третий инсультоподобный эпизод с формированием очага поражения именно в левой височной доле, что клинически проявлялось сенсорной афазией. Повторное исследование мозговой перфузии, проведенное через 2 нед после появления симптоматики, выявило в этой зоне уже заметное снижение перфузии (рис. 4). В то же время в левой теменной и височно-затылочной областях сформировалась зона относительной гиперперфузии (показатели ОКП повысились до 100,6%), и именно в этих отделах мозга отмечено расширение зоны очага при развитии четвертого инсультоподобного эпизода с правосторонней гомонимной гемианопсией.

Полученные нами данные полностью совпадают с многочисленными наблюдениями зарубежных авторов, согласно которым до или во время инсультоподобного эпизода обычно выявлялось повышение церебральной перфузии, соответствующее зоне формирования церебрального очага [11, 13], в то время как после развития очаговой симптоматики в этой же зоне отмечалась гипоперфузия. В терминальной стадии синдрома MELAS описывают диффузную гипоперфузию [14]. На основании этих данных высказывалось предположение, что к разви-

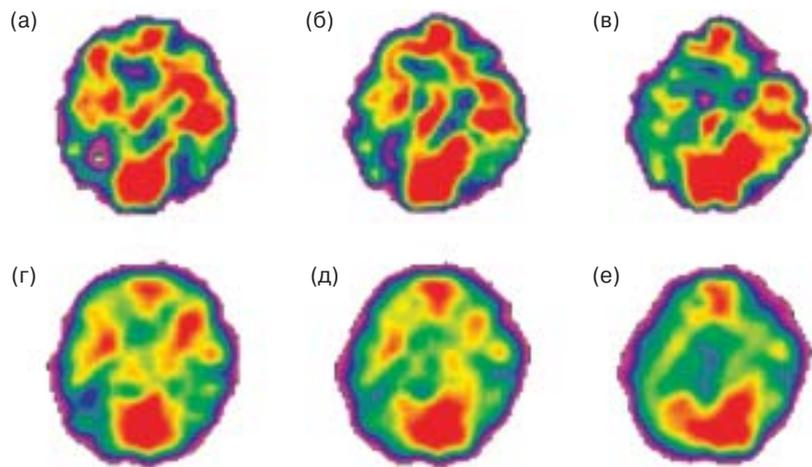


Рис. 4. Исследование церебральной перфузии методом ОФЭКТ у больной А. а–в – исследование 12.11.2003 г. – зона низкой перфузии (синий и зеленый цвета) в височной области правого полушария (а) и высокой перфузии (красный цвет) в затылочных долях (б) и височной доле левого полушария (в). г–е – исследование 18.02.2004 г. – снижение перфузии в левой височной доле (е) по сравнению с предыдущим исследованием.

тию очагового поражения мозга приводит наличие митохондриальной ангиопатии, связанной с накоплением в гладкомышечных, эндотелиальных и других клетках сосудов микроциркуляторного русла дефектных митохондрий [13]. Важнейшее дополнительное значение имеют и метаболические нарушения в нейронах, обусловленные снижением метаболизма глюкозы и повышением продукции молочной кислоты [15]. Расширение зоны повреждения может отражать распространение метаболических нарушений в нервной ткани с сопутствующим вазогенным отеком [11]. Гистопатологические исследования серого вещества в зонах “инфарктов” также показали, что повреждения происходят скорее на клеточном уровне, нежели на сосудистом [22].

Стратегия лечения митохондриальных заболеваний заключается в повышении эффективности процессов окислительного фосфорилирования на системном уровне [3].

Основные принципы лечебной тактики при синдроме MELAS включают:

- диету с ограничением содержания углеводов до 10 г/кг (высокое потребление глюкозы при дефектах дыхательной цепи является своеобразной провокацией, усиливающей дефект энергетического обмена);

- назначение препаратов, способствующих переносу электронов в дыхательной цепи (коэнзим Q10, идебенон, витамины K₁ и K₃, янтарная кислота, цитохром С, аскорбиновая кислота);
- введение кофакторов, участвующих в энзимных реакциях энергетического обмена (никотинамид, рибофлавин, карнитин);
- применение по показаниям средств, уменьшающих степень лактат-ацидоза (димефосфон, дихлорацетат, 2-хлорпропионат);
- антиоксидантная терапия (аскорбиновая кислота, витамин Е);
- сопутствующая и симптоматическая терапия (при необходимости – противосудорожные и антидиабетические препараты, искусственная вентиляция легких, перитонеальный диализ, гемотрансфузии);
- исключение препаратов, способных ингибировать энергетический метаболизм (препараты вальпроевой кислоты, барбитураты, хлорамфеникол).

Проведение комплексной терапии по этой схеме у 70% больных приводит к стабилизации состояния и уменьшению лактат-ацидоза [3]. Нам удалось добиться этого при включении в терапию идебенона – синтетического аналога коэнзима Q10, который обладает более высокой активностью

и легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Имеются описания длительной (16–24 мес) ремиссии у больных старше 30 лет с синдромом MELAS на фоне лечения идебенонем в сочетании с коэнзимом Q10 или рибофлавином [17, 20]. Следует отметить, что в настоящее время появился отечественный аналог идебенона – препарат нобен.

Возвращаясь к возможностям ранней диагностики синдрома MELAS, необходимо помнить, что полное проявление специфического симптомокомплекса происходит обычно спустя определенное время после манифестации начальных проявлений болезни [3]. Поэтому молодым лицам, у которых наблюдаются церебральные эпизоды, клинически похожие на ишемические инсульты с атипичным течением, а также судорожный синдром неясной этиологии или мигреноподобные головные боли с рвотой в сочетании с признаками поражения других органов и тканей, следует шире проводить

исследование крови на содержание молочной и пировиноградной кислоты, электромиографию и электронейромиографию. Эти методики можно считать скрининговыми тестами для выявления митохондриальной патологии, на основании которых должен решаться вопрос о биопсии скелетной мышцы и ДНК-диагностике.

Список литературы

1. Князев Ю.А. и др. // Вестник РАМН. 2000. № 7. С. 46.
2. Наследственные болезни нервной системы / Под ред. Вельтищева Ю.Е., Темина П.А. М., 1998. С. 346–471.
3. Основные методы лечения детей, страдающих митохондриальными заболеваниями: Методич. указания. М., 2001.
4. Темина П.А. и др. // Неврол. журн. 1998. № 2. С. 43.
5. Яхно Н.Н. и др. // Неврол. журн. 1998. № 5. С. 14.
6. Ban S. et al. // Acta Pathol. Jpn. 1992. V. 42. P. 818.
7. Chinnery P.F. et al. // Brain. 1997. V. 120. P. 1713.
8. De Vries J. et al. // J. Neurol. Sci. 1994. V. 124. P. 77.
9. Goto Y. et al. // Nature. 1990. V. 348. P. 651.
10. Hirano M., Pavlakis S.G. // J. Clin. Neurol. 1994. V. 9. P. 4.
11. Iizuka T. et al. // Neurology. 2003. V. 61. P. 1238.
12. Karppa M. et al. // J. Neurol. 2003. V. 250. P. 216.
13. Majamaa K. et al. // Neurology. 1997. V. 49. P. 1331.
14. Miyamoto A. et al. // Neuroradiology. 1997. V. 39. P. 427.
15. Molnar M.J. et al. // Neurology. 2000. V. 55. P. 544.
16. Munnich A. et al. // J. Inher. Metab. Dis. 1992. V. 15. P. 448.
17. Napolitano A. et al. // J. Neurol. Sci. 2000. V. 21. P. 981.
18. Pavlakis S.G. et al. // Ann. Neurol. 1984. V. 16. P. 481.
19. Sciacco M. et al. // J. Neurol. 2001. V. 248. P. 778.
20. Seki A. et al. // Pediatr. Neurol. 1997. V. 17. P. 161.
21. Su W.Y. et al. // Chang Gung Med. J. 2003. V. 26. P. 199.
22. Sue C.M. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1998. V. 65. P. 233.
23. Suzuki T. et al. // Nippon Jinzo Gakkai Shi. 1996. V. 38. P. 109. ●

Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Кардиология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.
Подписной индекс 81609.

Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.
Подписной индекс 81166.

Объявляется подписка на журнал “Лечебное дело” – периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.
Подписной индекс 20832.