



УО «Белорусский государственный
медицинский университет»

Кафедра инфекционных болезней

Этиологическая расшифровка клещевых инфекций в Республике Беларусь: что мы можем сегодня? что нам необходимо завтра?

ассистент кафедры инфекционных
болезней БГМУ, к.м.н. Н.В.Соловей

врач клинической лабораторной диагностики

УЗ «ГКИБ» г. Минска Л.А.Анисько

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии

26.03.2015

Актуальность проблемы

- клещевые инфекции распространены в Республике Беларусь:

- заболеваемость Лайм-боррелиозом в 2013 г. – 10,89 на 100.000 населения
- заболеваемость клещевым энцефалитом в 2013 г. – 1,13 на 100.000 населения
- единичные случаи заболевания гранулоцитарным анаплазмозом человека, туляремией, клещевым боррелиозом, вызванным *B.miyamotoi*, а также клещевыми микст-инфекциями

Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Беларусь в 2013 г.»

Данные УЗ «Городская клиническая инфекционная больница», г. Минск

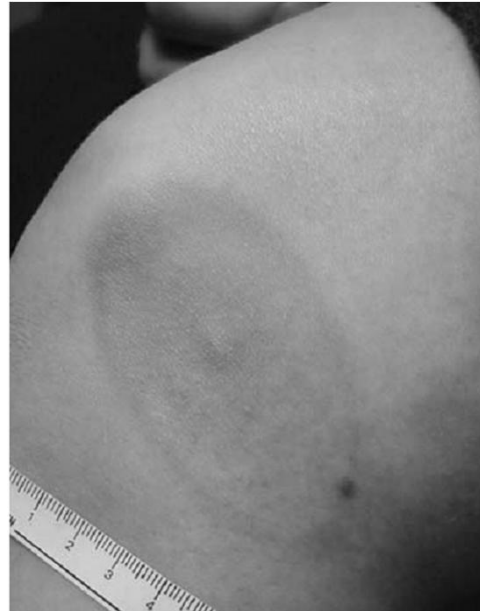
- точная этиологическая расшифровка позволяет клиницисту понимать клинико-лабораторные особенности течения клещевых инфекций, что необходимо для:

- их ранней клинической диагностики
- выработки адекватной терапевтической стратегии (выбор антибиотика, длительность терапии и т.д.)
- своевременного предупреждения формирования резидуальных последствий и других неблагоприятных исходов заболевания

Что сегодня помогает
клиницисту расшифровать
этиологию клещевых инфекций?

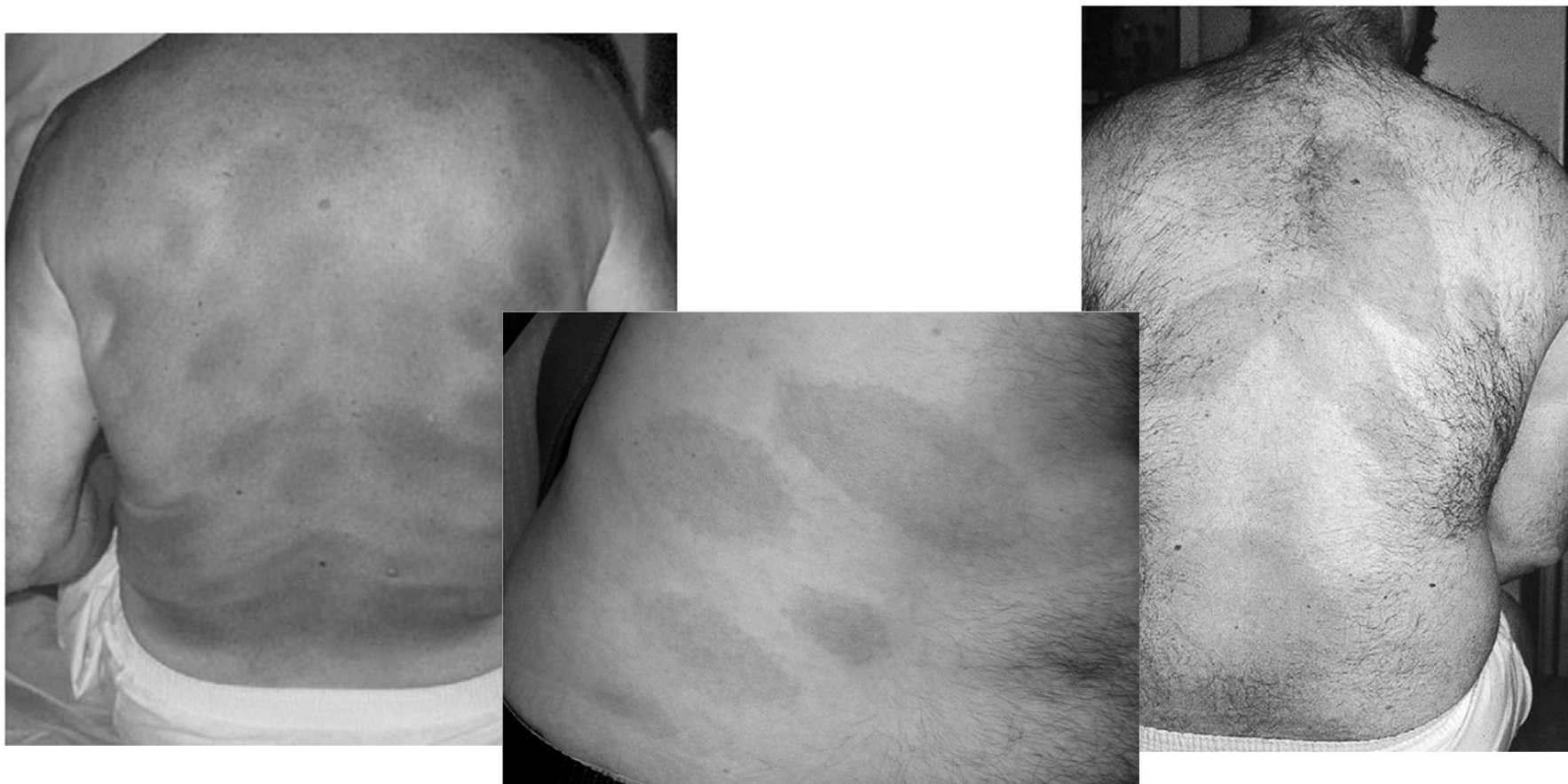


1. Характерная клиническая картина заболевания



Мигрирующая эритема – патогномоничный симптом Лайм-боррелиоза (ранняя локализованная стадия)

1. Характерная клиническая картина заболевания



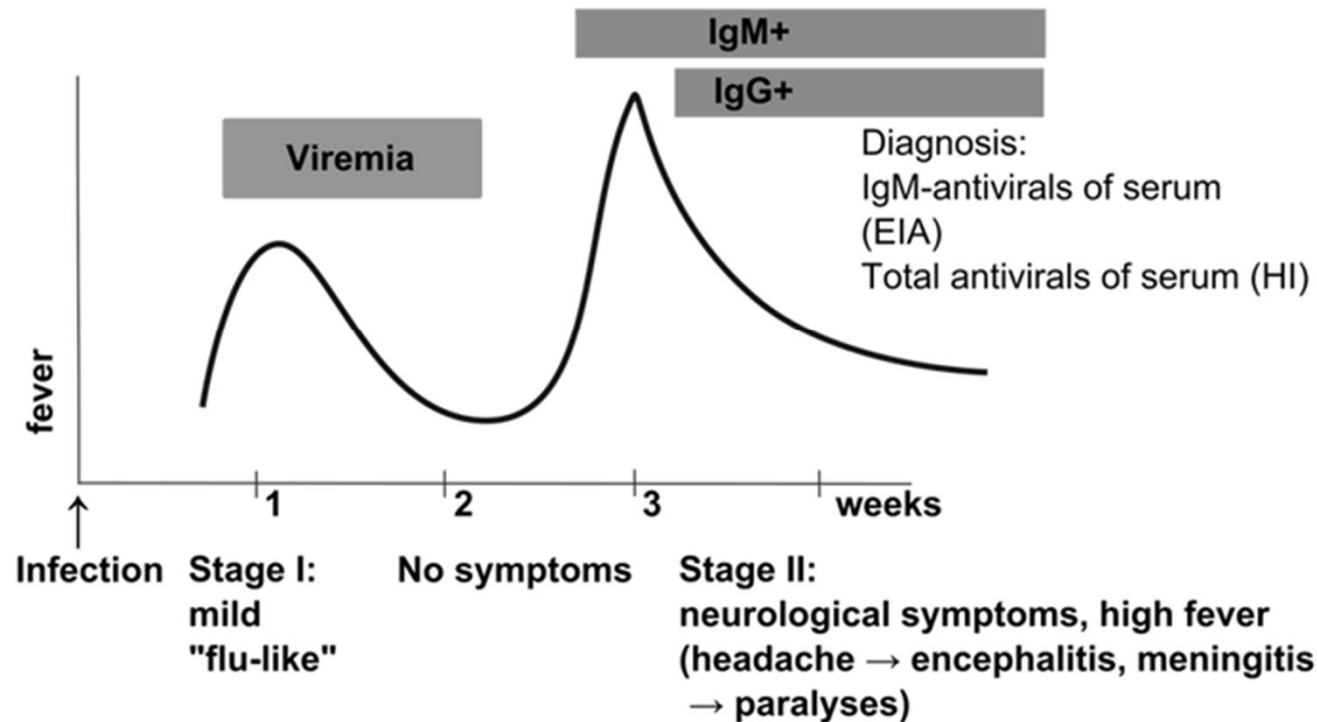
Множественные мигрирующие эритемы — патогномоничный симптом Лайм-боррелиоза (ранняя диссеминированная стадия)

1. Характерная клиническая картина заболевания



Менингоградикулоневрит (синдром Банварта) +
мигрирующие артралгии ± эритема в
ближайшем анамнезе – предполагаем Лайм-
боррелиоз (ранняя локализованная стадия)

1. Характерная клиническая картина заболевания



Двухволновая лихорадка, поражение ЦНС во время второго подъема температуры – клещевой энцефалит

2. Эпидемиологический анамнез?

- 59% пациентов с лабораторно подтвержденным Лайм-боррелиозом и клещевым энцефалитом в УЗ «ГКИБ» г. Минска не указывали на присасывание клещей в границах потенциального инкубационного периода
- важны косвенные эпидемиологические предпосылки:
 - работа на приусадебных участках
 - посещение лесов и лесопарков
 - пребывание на природе в зонах с высокой распространенностью клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита
 - профессиональная деятельность на открытом воздухе и т.д.

3. Стандартизированные алгоритмы обследования и внедрение новых методов диагностики

Текущие возможности УЗ «ГКИБ» г. Минска в
диагностике клещевых инфекций:

- Лайм-боррелиоз:
 - ИХА (мульти тест Лайм, ООО «Мульти Лаб», РБ)
 - РНИФ IgM+IgG (тест-система «НИФМ-ЛАЙМ-АТ», РЦНПЭиМ, РБ)
 - ИФА IgM, IgG (тест-система «ЛаймБест», ЗАО «Вектор-Бест», РФ)
 - ПЦР (набор реагентов «РеалБест ДНК *Borrelia burgdorferi* s.l.», ЗАО «Вектор-Бест», РФ)

3. Стандартизированные алгоритмы обследования и внедрение новых методов диагностики Текущие возможности УЗ «ГКИБ» г. Минска в диагностике клещевых инфекций:

- Клещевой энцефалит
 - ИФА («ВектоВКЭ-IgM» и «ВектоВКЭ-IgG», ЗАО «Вектор-Бест, РФ)
 - ПЦР (набор реагентов «РеалБест РНК ВКЭ», ЗАО «Вектор-Бест», РФ)
- Гранулоцитарный анаплазмоз человека и моноцитарный эрлихиоз человека
 - световая микроскопия тонких мазков крови с окраской по Романовскому-Гимза
 - ИФА («ГАЧ-ИФА-IgM» и «ГАЧ-ИФА-IgG», ООО «Омникс», РФ)
 - ПЦР («РеалБест ДНК Anaplasma phagocytophilum/Ehrlichia muris, Ehrlichia chafeensis», ЗАО «Вектор-Бест», РФ)
- Клещевой боррелиоз, вызванный *B.miyamotoi*
 - ПЦР («РеалБест ДНК Borrelia miyamotoi», ЗАО «Вектор-Бест», РФ)

Алгоритм выполнения процедуры люмбальной пункции в УЗ «ГКИБ» г. Минска

А. Показания для проведения люмбальной пункции:

1. Клинически обоснованное подозрение на инфекцию ЦНС:
- остро возникшая головная боль ± лихорадка ± менингеальный симптомокомплекс (положительные менингеальные симптомы, гиперестезия, тошнота, рвота)
- лихорадка и/или интоксикационный синдром + остро развившиеся очаговая неврологическая симптоматика, судороги или острое нарушение уровня сознания, поведения, когнитивных функций
2. С дифференциально-диагностической целью при невозможности исключить инфекционное поражение ЦНС в случае стертой клинической картины заболевания.
3. С диагностической целью при хронических поражениях ЦНС неясной этиологии (денеинцизирующие поражения ЦНС, очаговые поражения головного и спинного мозга по данным нейровизуализации и т.д.).

Б. Оценить противопоказания для немедленной люмбальной пункции:

- АБСОЛЮТНЫЕ** (ЛП противопоказана до купирования нижеописанных проявлений):
1. Клинические признаки выраженного синдрома отека-набухания головного мозга (ОНГМ) с угрозой дислокации: сонор или кома; разномелькие, расширенные или слабо реагирующие на свет зрачки; симптом плавающих глазных яблок; отек диска зрительного нерва; рефрактерные судороги; синдром Кушинга (брадикардия + артериальная гипертензия); патологические типы дыхания).
 2. Клинические признаки шока.
 3. Выраженная гипокоагуляция.
 4. Инфекционный процесс в области места проведения ЛП.
- ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ:**
5. Впервые возникшая выраженная очаговая неврологическая симптоматика в сочетании с клиническими признаками угрозы дислокации головного мозга (см. пункт 1).
 6. Наличие у пациента тяжелого иммунодефицита (ВИЧ-инфекция в стадии СПИД, длительный прием глюкокортикостероидов, цитостатиков, трансплантация внутренних органов и т.д.) в сочетании с клиническими признаками угрозы дислокации головного мозга (см. пункт 1).

С. При наличии п.1, 5, 6 – Неотложная терапия синдрома ОНГМ, при стабилизации состояния – КТ головного мозга. При отсутствии рентгенологических противопоказаний к ЛП на КТ – выполнение ЛП.
Допускается выполнение ЛП без КТ исследования при явной стабилизации состояния пациента и отсутствии неврологической симптоматики синдрома ОНГМ (в случае сохраняющихся сомнений о возможности выполнения ЛП – консультация невролога).
При наличии п.2-4 – ЛП проводится только после стабилизации состояния пациента и купирования осложнений.

Д. Взять ОАК с лейкоцитарной формулой и определить группу крови.
Подготовить набор для проведения люмбальной пункции.
Получить информированное согласие пациента, заполнить формулу пациента.

Е. Выполнение

- 1-ая пробирка (стеклянная) – 2,0 мл - цитоз, уксусная кислота (2%), внутренний 36).
- 2-ая пробирка (стеклянная СТЕРИЛЬНАЯ) – 0,5 мл - бактериологическая – в бактериологическую лабораторию ГКИБ вместе с 1-ой пробиркой).
- 3-ая пробирка (эппендорф) – 1,5 мл – полимеризация (для исключения субарахноидального кровоизлияния).
- 4-ая пробирка (2,0-2,5 мл в специальную желтую пробирку) – бактериологическое исследование (для исключения субарахноидального кровоизлияния).
- 5-ая пробирка (эппендорф) – 1,0 мл - гемокультура (для исключения субарахноидального кровоизлияния).
- 6-ая пробирка (стеклянная СТЕРИЛЬНАЯ) – 0,5 мл - для исследования на наличие возбудителей (для исключения субарахноидального кровоизлияния).

Примечание:

1. Во всех случаях первичной ЛП материал в пробирках доставляется в лабораторию ГКИБ.
2. Бактериологическое исследование (4-ая пробирка) проводится в лаборатории ГКИБ.
3. Пробирки с ЦСЖ доставляются в соответствии с требованиями к транспортировке биоматериала.
4. Направление на ПЦР исследование заполняется в соответствии с требованиями лаборатории.
5. В случае получения результатов исследования ЦСЖ и крови на наличие возбудителей (для исключения субарахноидального кровоизлияния) и гемокультуры (для исключения субарахноидального кровоизлияния) материал доставляется в лабораторию ГКИБ.

Г. Обязательный перечень исследований:

1. Клинический анализ крови (с лейкоцитарной формулой и СОЭ).
2. Биохимический анализ крови (СРБ, глюкоза, билирубин, креатинин, мочевина, электролиты).
3. ИФА ВИЧ.
4. Уровень прокальцитонина в сыворотке крови.
5. Р-графия органов грудной клетки и придатков.
6. При наличии изменений в ликворе, характерных для бактериальной инфекции, проводится исследование на наличие возбудителей (для исключения субарахноидального кровоизлияния).
7. ПЦР плазмы крови на ДНК *H. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*.

Стандартизация алгоритма обследования пациентов с поражениями ЦНС

Дополнительно в обязательном порядке в период с марта по ноябрь, в остальные месяцы – при наличии эпидемиологических предпосылок:

- ИФА на IgM, IgG к вирусу клещевого энцефалита, *B. burgdorferis.l.*, анаплазме, РНИФ на IgM, IgG к *B. burgdorferis.l.*;
- ПЦР ЦСЖ на РНК вируса клещевого энцефалита, ДНК *B. burgdorferis.l.*, анаплазмы, эрлихии;
- ПЦР плазмы крови и ЦСЖ на *B. miyamotoi* (если от начала заболевания прошло не более 14 дней).

Внедрение новых диагностических тестов – улучшение этиологической расшифровки инфекций, в т.ч. ранее не диагностируемых

- 2014 г., УЗ «ГКИБ» г. Минска – впервые внедрены:
 - ПЦР ДНК *B.miyamotoi*
 - ИФА IgM, IgG к *A.phagocytophilum*
- результат:
 - улучшение % этиологической расшифровки системных клещевых инфекций, в том числе с поражением ЦНС
 - диагностика и описание первого случая заболевания, вызванного *B.miyamotoi*
 - описание клинико-лабораторных особенностей течения заболевания у 6 пациентов с клещевыми микст-инфекциями (Лайм-боррелиоз + гранулоцитарный анаплазмоз человека, клещевой энцефалит + гранулоцитарный анаплазмоз человека)

Первый верифицированный клинический случай *V.miyamotoi* в РБ (июнь 2014 г.)

- Женщина, 29 лет
- Лихорадка до 39,0 °С, головная боль, не купируемая анальгетиками, слабость, миалгии, артралгии > 7 дней; объективно – сомнительные менингеальные знаки
- За 9 дней до появления первых симптомов – выезд на озеро, присасывание 3 клещей
- Амбулаторно – терапия доксициклином 4 дня и цефтриаксоном 5 дней
- ЛП на момент госпитализации: цитоз – $674 \times 10^6/\text{л}$, нейтрофилы – 22%, лимфоциты – 78%, белок – 0,25 г/л, глюкоза 3,2 ммоль/л
- ОАК – лейкоциты $11,9 \times 10^9/\text{л}$, других изменений в ОАК и БАК – нет
- Отрицательные серологические (в том числе в парных сыворотках) и ПЦР исследования на ЛБ, КЭ, анаплазмоз, эрлихиоз
- Патогенетическая и симптоматическая терапия без дополнительной этиотропной
- Контрольная ЛП через 14 дней: цитоз – $56 \times 10^6/\text{л}$, лимфоциты – $52 \times 10^6/\text{л}$, нейтрофилы - $4 \times 10^6/\text{л}$, белок - 0,15 г/л
- Ретроспективная ПЦР сыворотки крови в августе 2014 г.: обнаружена ДНК *V.miyamotoi*

Проблемы верификации диагноза Лайм-боррелиоза

1. Субоптимальная чувствительность серодиагностики на ранних стадиях ЛБ

Стадия заболевания	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
<u>Ранняя локализованная</u>		
Острая фаза	17%	98%
Фаза реконвалесценции	53%	98%
<u>Ранняя диссеминированная</u>		
Множественные МЭ	43%	98%
Поражение ЦНС/ССС	100%	98%
<u>Поздняя</u>		
Артрит, поражение ЦНС	100%	98%

Точность двухэтапного серологического тестирования (ИФА+ИБ) при различных формах КБ

2. Наличие фонового уровня АТ к *B.burgdorferi* s.l. без клинических признаков заболевания

Возможны ложноположительные серологические реакции:
инфицирование другими штаммами боррелий, сифилис,
Treponema denticola, поликлональная гаммопатия при
заболеваниях с ССВО ...

Gustafson R. et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:894

В эндемичных по клещевому боррелиозу регионах
специфические АТ к *B.burgdorferi* обнаруживаются у **5-25%**
здоровых субъектов

Fahrer et al. Schweiz Med Wochenschr 1988; 118:65

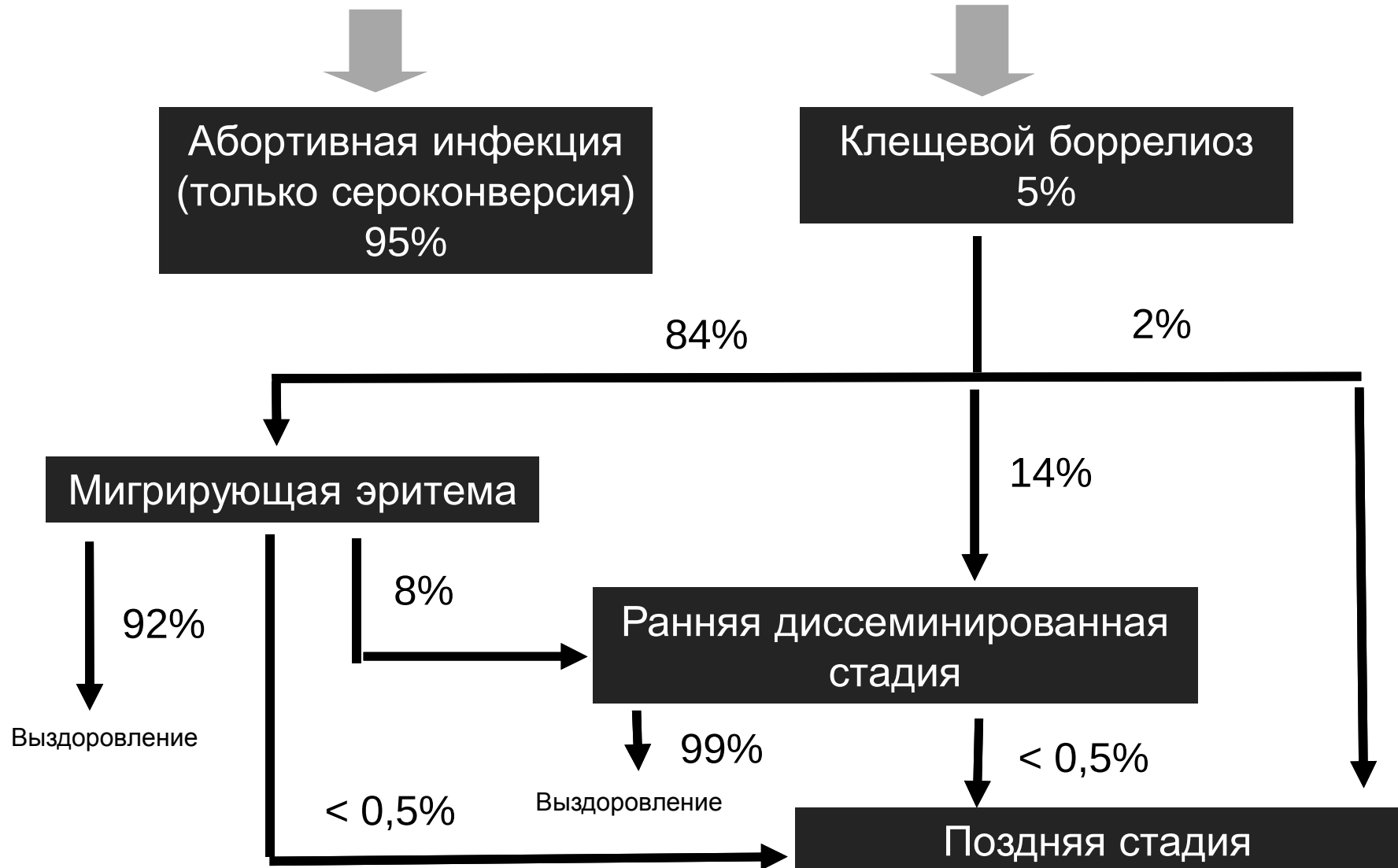
Kaiser et al. Zentralbl Bakteriol 1997; 286:534

Bennet et al. Infection 2008; 36: 463

Stanek et al. Lancet 2012; 379:461

Клещевой боррелиоз в Европе

Укус инфицированным клещом (1%-25%)





**Мы не лечим данные
лабораторного
обследования пациента**

**Мы лечим конкретно
определенные, потенциально
связанные с ЛБ и лабораторно
подтвержденные проявления
заболевания**

3. Частое серологическое определение IgM к *B.burdorferi* s.l. без появления IgG при длительных клинических проявлениях, на самом деле никак не связанных с ЛБ

- 267 детей с предполагаемым НБ в Швеции (эндемичный регион)
- люмбальная пункция, определение интратекальных и сывороточных АТ к *B.burdorferi*; только у 70 детей - НБ

Table 3 Numbers of children with IgM and IgG <i>Borrelia</i> antibody in serum in various non-Lyme diagnosis groups.			
Diagnosis group	N	IgM	IgG
Viral meningitis			
Enterovirus	57	10	0
Other viruses	10	0	0
Encephalitis	13	3	0
Febrile illness	37	7	1
Headache	40	12	1
Other neurology	19	2	0

Ложно+ IgM у 15% детей с энтеровирусным менингитом

Ложно+ IgM у 25% детей с различными неврологическими симптомами и неизменной ЦСЖ

3. Частое серологическое определение IgM к *B.burdorferi* s.l. без появления IgG при длительных клинических проявлениях, на самом деле никак не связанных с ЛБ

- высокая чувствительность, но низкая специфичность тест-систем, определяющих IgM к *B.burdorferi* s.l.
- возможность персистенции IgM годами после первичного инфицирования *B.burdorferi* s.l. и/или успешной терапии Лайм-боррелиоза



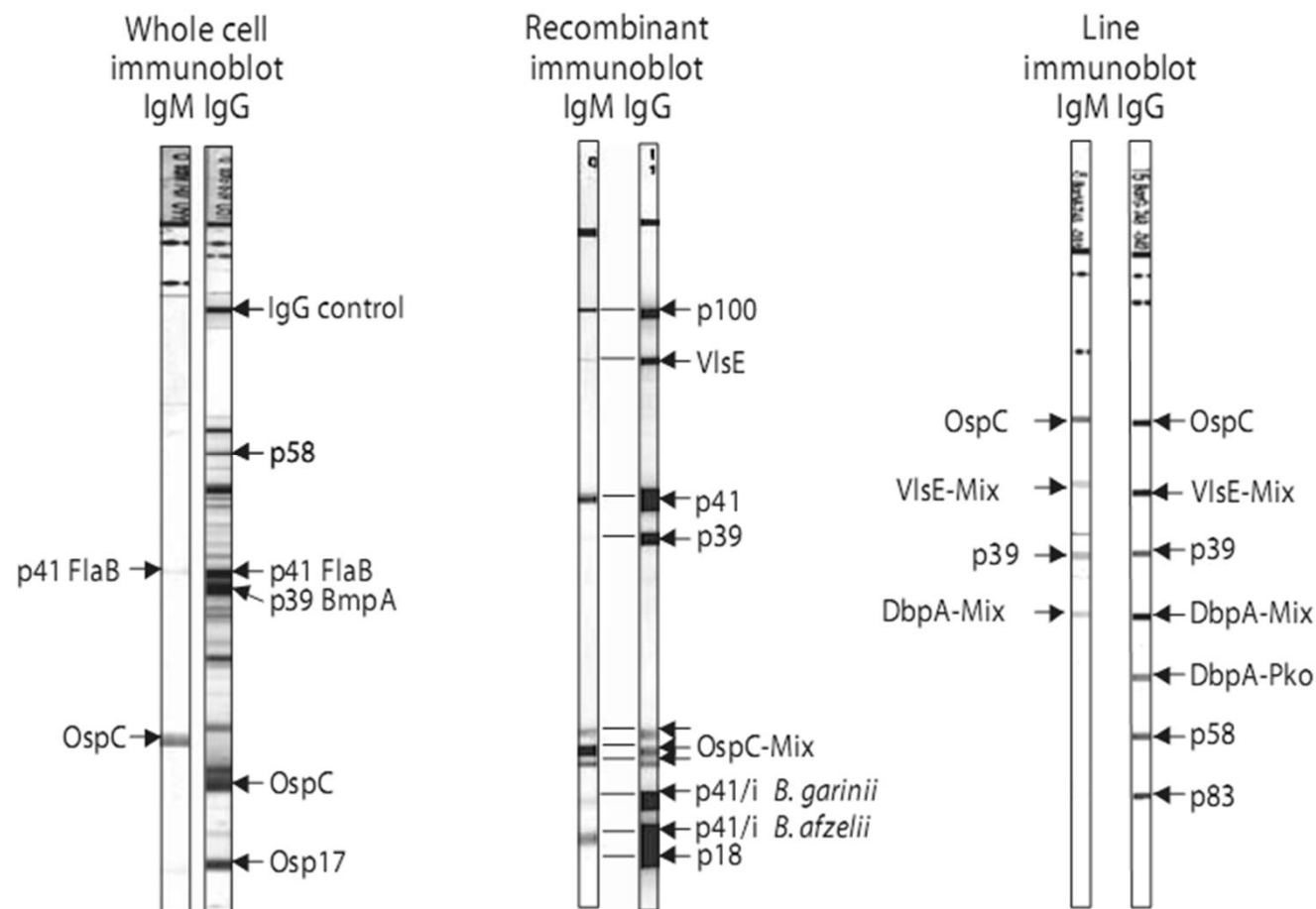
изолированные IgM к *B.burdorferi* s.l. являются диагностически не значимыми после 30 дней от момента предполагаемого попадания возбудителя ЛБ в организм человека и должны расцениваться как ложно-положительные



тест-системы, определяющие одновременно IgM и IgG к *B.burdorferi* s.l., не применимы в клинической практике – мы не знаем, за счет чего результат положительный (у пациента только IgM? только IgG? IgM + IgG?)

4. Отсутствие валидации в Республике Беларусь многих используемых для диагностики ЛБ тест-систем иммуноблота

Разные тест-системы, разный набор АГ



Иммуноблот: проблема интерпретации результатов в зависимости от региона инфицирования

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Jan. 2011, p. 455–457
 0095-1137/11/\$12.00 doi:10.1128/JCM.01584-10
 Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 49, No. 1

A Twist on Lyme: the Challenge of Diagnosing European Lyme Neuroborreliosis[▽]

Naila Makhani,¹ Shaun K. Morris,² Andrea V. Page,³ Jason Brophy,⁴ L. Robbin Lindsay,⁵
 Brenda L. Banwell,¹ and Susan E. Richardson^{6*}

TABLE 1. Summary of laboratory diagnostic testing results

Date (mo/day/yr)	Sample	Result by ^a :						PCR
		ELISA		Western blot (MarDx)		European Western blot (Trinity Biotech EU)		
		C6 (Immunetics)	IgM and IgG (Diagnostic Automation)	IgM	IgG	IgM	IgG	
8/28/07	CSF	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Negative
8/29/07	Serum	Reactive	Reactive	Negative	Negative	NSQ	Negative	NP
9/4/07	Serum	Reactive	Reactive	Negative	Negative	Positive	Negative	NP
9/26/07	Serum	Reactive	Reactive	Negative	Negative	Positive	Negative	NP
11/28/07	Serum	Reactive	Reactive	Negative	Negative	Positive	Negative	NP

^a NSQ, not sufficient quantity; NP, not performed.

Экспрессия различных АГ возбудителя в зависимости от фазы инфекции, их специфичность и кросс-реактивность

Protein	Phase in which antigen expressed	Specificity	Cross-reactivity
p83/100	late	high	infrequent
p58	early/late	fair	infrequent
p43	early/late	fair	infrequent
p41 (flagellin)	early/late	low	common
p39 (BmpA)	late	fair	infrequent
OspA	late	fair	infrequent
OspC	early/late	high	infrequent
Osp17/p18 (DbpA)	late	fair	infrequent
VlsE	early/late	high	infrequent
p41 (flagellin, internal fragment)	early/late	fair	infrequent

На разных стадиях ЛБ экспрессируются разные антигены
— оценка результата должна учитывать клиническую картину заболевания

Иммуноблот: проблема интерпретации

Table 2. Current published interpretative criteria for recombinant and whole cell antigen immunoblots in the serodiagnosis of Lyme borreliosis in Europe and the USA

B. afzelii (strain PKo) whole cell antigen immunoblot evaluation criteria for Europe according to Hauser et al. [10]

IgG positive: ≥ 2 bands

p100, p58, p43, p39, p30, OspC, p21, Osp17, p14

IgM positive: ≥ 1 bands

p41 (strongly positive), p39, OspC, Osp17

B. burgdorferi s.s. (strain G39/40) whole cell antigen immunoblot evaluation criteria according to the CDC recommendations for the USA only [11, 12]

IgG positive: ≥ 5 bands

p83/100, p66, p58, p45, p41, p39, p30, p28, OspC,
or p18

IgM positive: ≥ 2 bands

p39, OspC, p41

Recombinant immunoblot, according to Wilske et al. [13] and Schulte-Spechtel et al. [6]

IgG positive: ≥ 2 bands

p100, p58, p39, VlsE, OspC, p41 internal fragment,
Osp17/p18

IgM positive: ≥ 2 bands

p39, OspC, p41 internal fragment, Osp17/
p18; or strong reaction against OspC only

Разные гайдлайны – разные подходы к интерпретации результата.
Клиницисту недостаточно знать положительный результат или отрицательный – необходима расшифровка определения АТ к определенным АГ, оптимальна валидация каждой тест-системы в определенном географическом регионе

5. Необоснованное использование серодиагностики для контроля за эффективностью терапии ЛБ

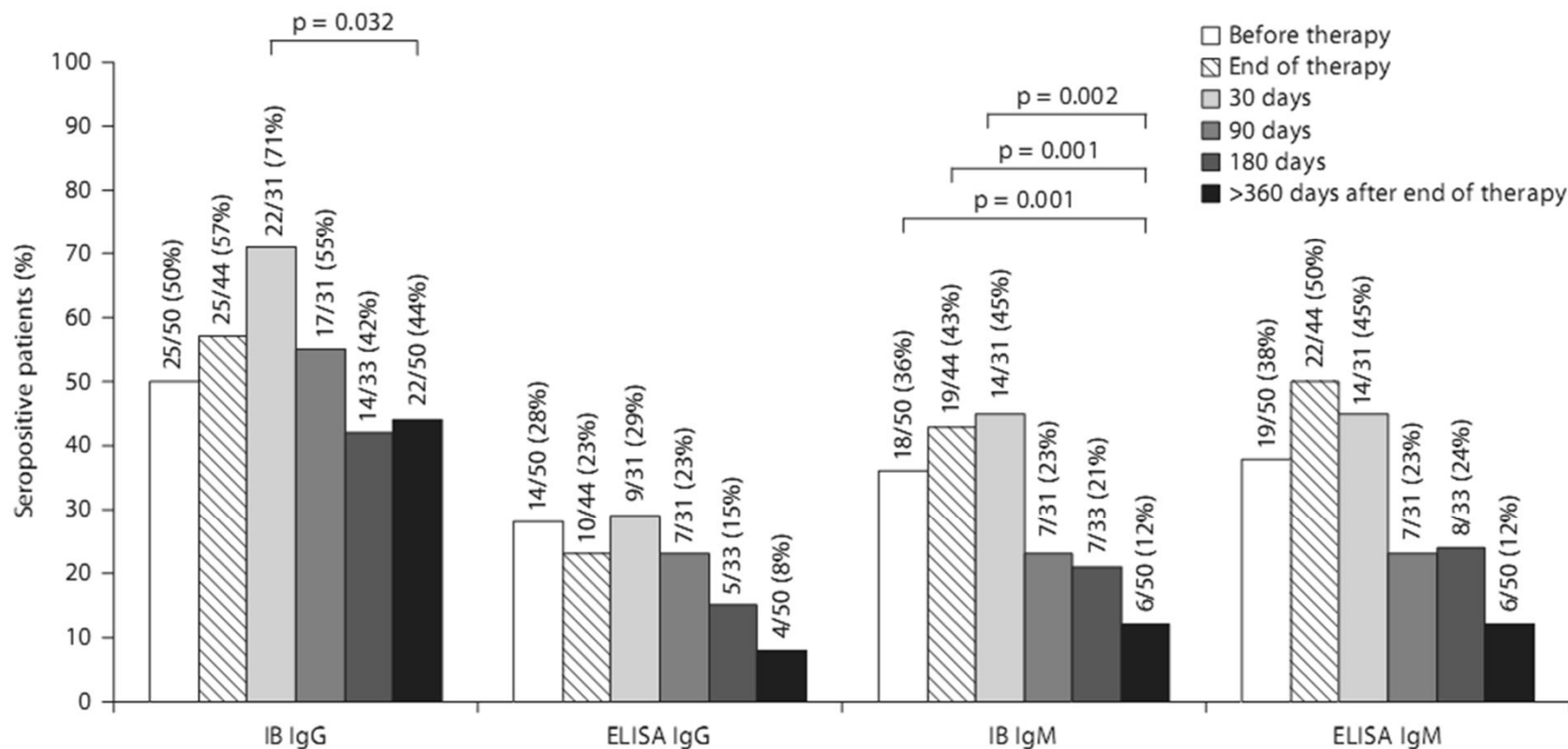
- оценка состояния пациента после этиотропной терапии Лайм-боррелиоза осуществляется только клинически
- **серологическое тестирование не является показателем эффективности терапии и не должно проводиться (!!!) после адекватного курса АБТ – персистенция IgM и IgG может сохраняться годами даже у успешно леченных пациентов**

Hansen K. et al. Brain 1992; 115:399

Wormser G. et al. Clin Infect Dis 2006; 43:1089

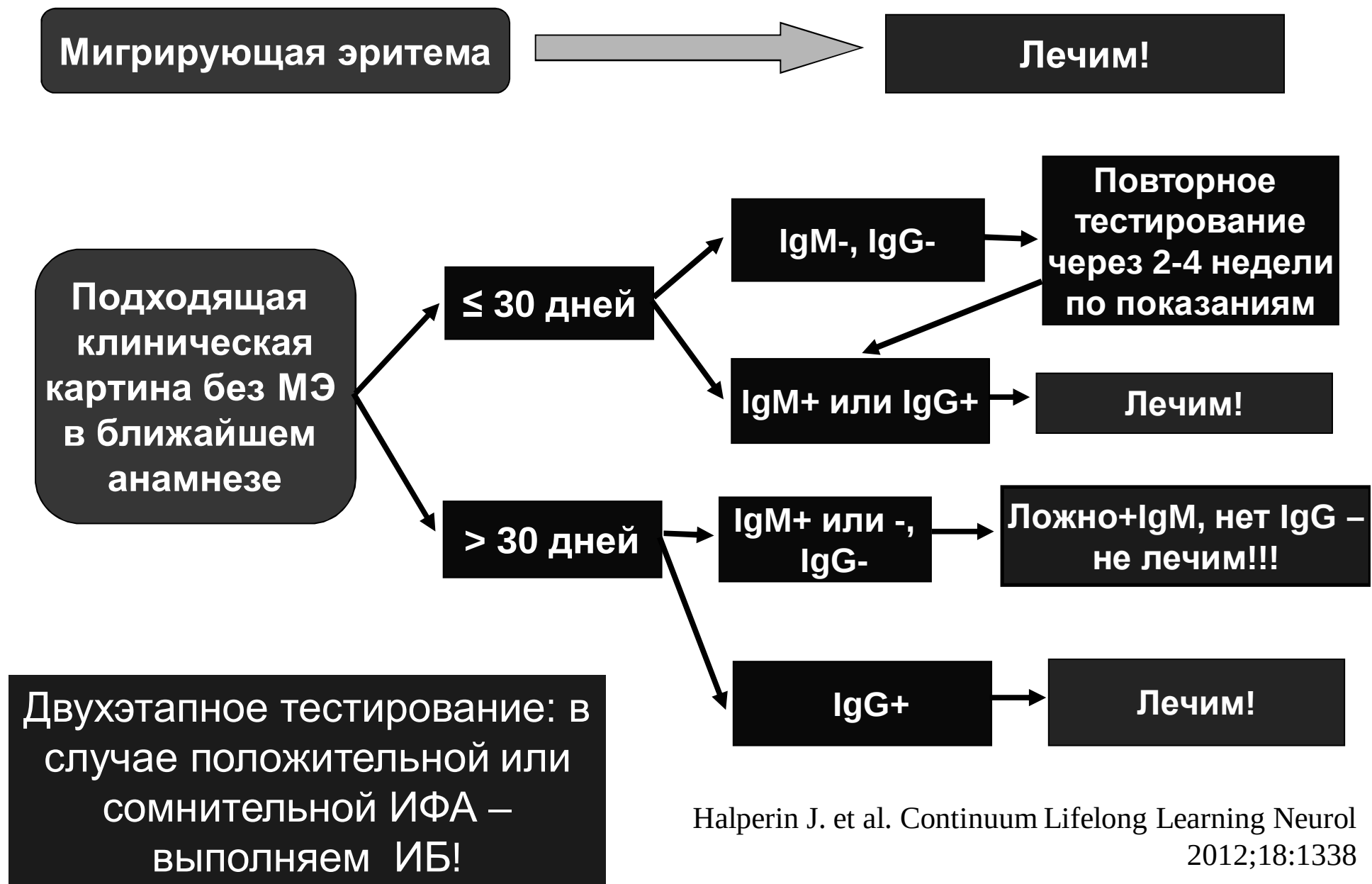
Stanek G. et al. Clin Microbiol Infect 2011; 17:69

Длительное сохранение персистенции специфических IgM и IgG у пациентов с мигрирующей эритемой после лечения



Результаты ИФА и иммуноблота не могут быть критерием эффективности проведенной терапии ЛБ

Стратегия диагностики Лайм-боррелиоза



Что нам необходимо внедрить в рутинную
клиническую практику в ближайшем
будущем?

- определение интратекальных АТ к *B.burgdorferi* s.l. – неотъемлимый критерий подтверждения нейроборрелиоза
- серологический скрининг на риккетсиозы (ПЦР позволяет диагностировать заболевание только во время риккетсиемии, которая при разных риккетсиозах является очень кратковременной)
- серологическая диагностика клещевого боррелиоза, вызванного *B.miyamotoi*

EFNS GUIDELINES/CME ARTICLE

EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis

Å. Mygland^{a,b,c}, U. Ljøstad^a, V. Fingerle^d, T. Rupprecht^e, E. Schmutzhard^f and I. Steiner^g

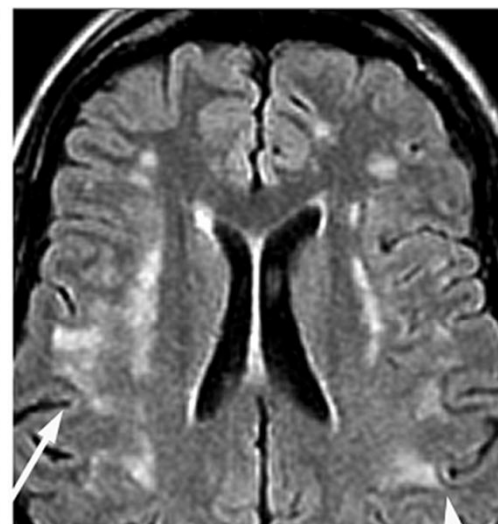
^aDepartment of Neurology; ^bDepartment of Rehabilitation, Sørlandet Sykehus, Kristiansand; ^cDepartment of Clinical Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway; ^dBavarian Health and Food Safety Authority, Oberschleißheim; ^eDepartment of Neurology, Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany; ^fDepartment of Neurology, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria; and ^gNeurological Sciences Unit, Hadassah University Hospital, Mount Scopus, Jerusalem, Israel

Определенно подтвержденный нейроборрелиоз –
наличие всех трех критериев:

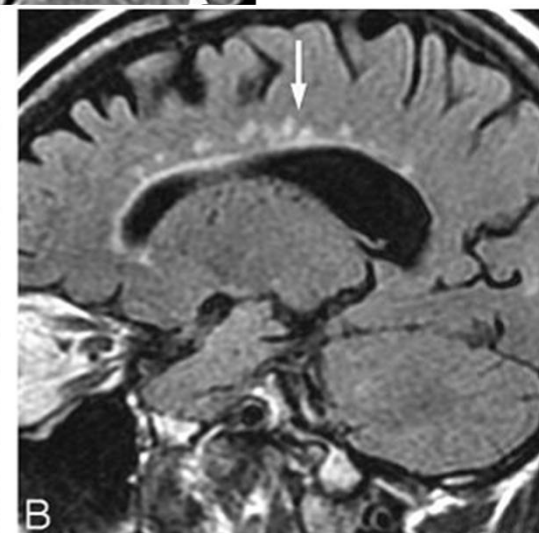
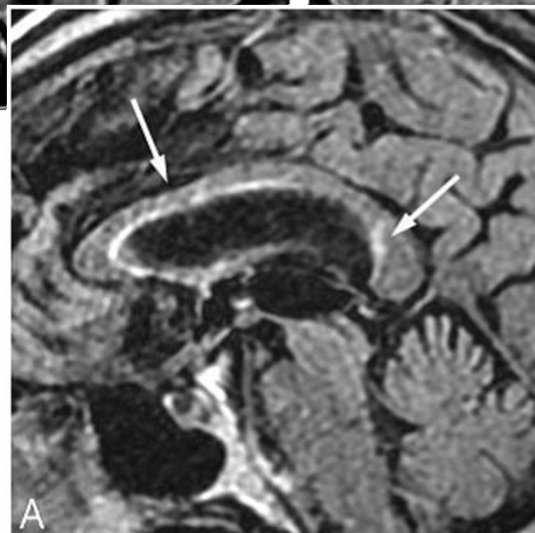
- 1) Неврологическая симптоматика, предполагающая
НБ, при исключении ее других явных причин
- 2) Плейоцитоз цереброспинальной жидкости
- 3) **Продукция интратекальных АТ к B.burgorferi**

Для позднего НБ с полинейропатией критерии: 1) периферическая
нейропатия 2) наличие хронического атрофического акродерматита 3)
наличие специфических сывороточных АТ к возбудителю

Проблема дифференциальной диагностики между рассеянным энцефаломиелитом – проявлением позднего нейроборрелиоза и рассеянным склерозом

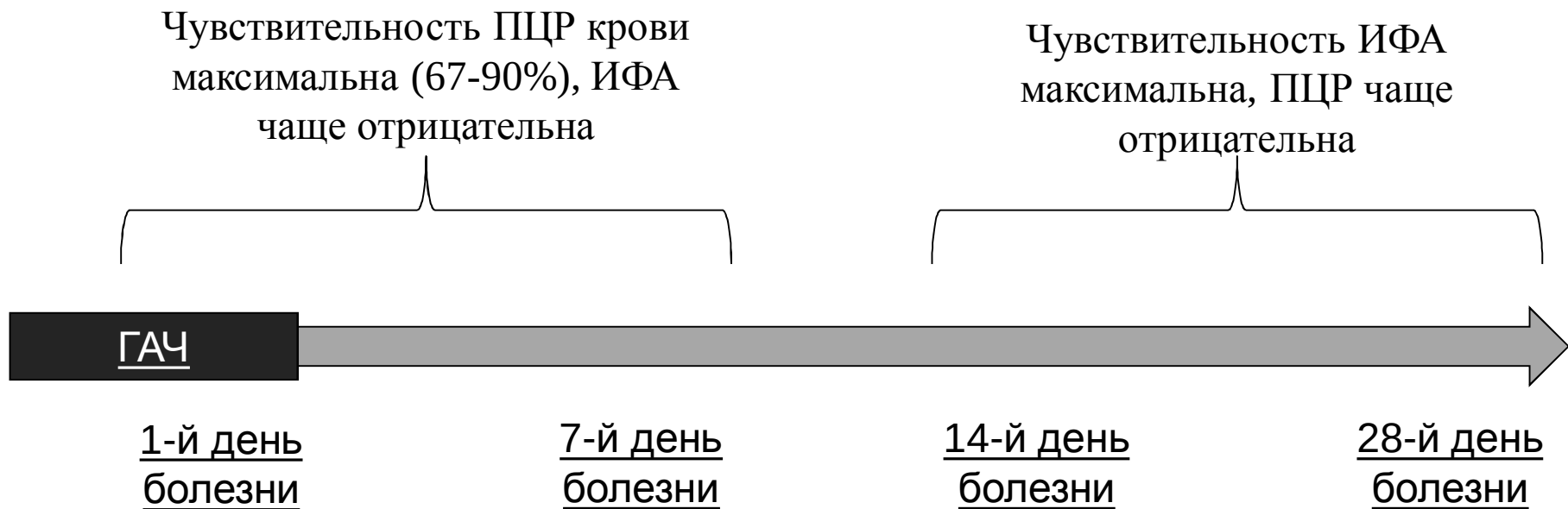


Нет интратекальных
АТ – остается
диагностика ex
juvantibus



Необходимо постоянно учить клиницистов о применимости тех или иных методов диагностики в зависимости от длительности течения клещевой инфекции

Пример диагностики гранулоцитарного анаплазмоза человека: правильный выбор метода исследования



Заключение

- За последние годы в Республике Беларусь наблюдается значительное улучшение ситуации по ранней клинической диагностике и этиологической расшифровке клещевых инфекций за счет:
 - проводимых образовательных семинаров, научно-практических конференций среди врачей многих специальностей
 - подготовки и внедрения в клиническую практику нормативных документов, инструкций по применению, учебно-методических пособий
 - внедрения и более широкого использования специфических методов лабораторной диагностики клещевых инфекций в рутинной клинической практике
- Необходимо уделить больше внимания вопросам валидации впервые создаваемых тест-систем, оценке соотношения их стоимости и влияния на тактику ведения пациентов
- Следует постоянно обновлять протоколы диагностики и лечения пациентов с клещевыми инфекциями с учетом появления сведений о новых возбудителях и внедрения в клиническую практику новых возможностей диагностики



**www.infectology.bsmtu.by –
официальный сайт кафедры
инфекционных болезней БГМУ**

- частая причина антибиотик-ассоциированной диареи (15-25%)
- основная причина псевдомембранозного колита, в ряде случаев приводящая к токсическому мегаколону, перфорации толстой кишки и развитию перитонита
- ведущая причина летального исхода при инфекционных диареях

Спасибо за внимание!

- серьезная проблема для инфекционного контроля в учреждениях здравоохранения в связи с крайней устойчивостью возбудителя в окружающей среде и легкой трансмиссией между пациентами и персоналом

Сотрудники кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета продолжают проект **"Зона ясности"**, посвященный актуальным вопросам инфекционной патологии и этиотропной терапии инфекционных заболеваний.



Второй цикл **"Зона ясности: C.difficile-ассоциированная инфекция"** состоит в серии семинаров с сотрудниками организаций здравоохранения, сталкивающихся в своей клинической практике с антибиотик-ассоциированной диареей, вызванной C.difficile, и другими тяжелыми, осложненными и рецидивирующими формами данного

- + Новости сайта
- + Контактная информация
- + Форум
- + История кафедры

- + Исследовательская работа
- + Лечебно-консультативная работа
- + Воспитательная работа

- + Информация для интернов
- + **Практикующему врачу**
- + Юмор
- + Полезные ссылки
- + Библиотека материалов
- + Карта сайта
- + Фотоальбомы

Статистика

01.08	166 242
Hits	234
Hosts	66

-статьи и монографии

-презентации выступлений

- видеолекции

-инструкции по применению

-методические рекомендации и

клинических разборов

- нормативные документы

для КАЖДОГО ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА