

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПРОЛАПСА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Малев Э.Г.<sup>1\*</sup>, Реева С.В.<sup>1,2</sup>, Тимофеев Е.В.<sup>1,2</sup>, Земцовский Э.В.<sup>1,2</sup>

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова<sup>1</sup>, Санкт-Петербург; Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия<sup>2</sup>, Санкт-Петербург

#### Резюме

*В статье представлены результаты эхокардиографического обследования группы практически здоровых лиц молодого возраста. Оценена распространенность классического и неклассического пролапса митрального клапана (ПМК). Показано, что встречаемость первичного миксоматозного ПМК не зависит от пола и возраста, в то время как неклассический пролапс более распространен в группе лиц молодого возраста. Проанализированы различия в морфологии створок митрального клапана у обследованных по сравнению с Фремингемским исследованием. Оценена диагностическая ценность цветного доплеровского М-режима для выявления позднесистолической МР у лиц с ПМК.*

**Ключевые слова:** пролапс митрального клапана, распространенность, диагностика, оценка, молодой возраст.

Пролапс митрального клапана (ПМК) является наиболее частой клапанной патологией в индустриальных странах и основной причиной операций на митральном клапане при изолированной митральной недостаточности (МН) [5].

В настоящее время различают несколько вариантов ПМК [4]:

- Самостоятельный клинически и прогностически значимый синдром:
  1. Первичный семейный ПМК (familial mitral valve prolapse – ММ 157700);
  2. Первичный миксоматозный ПМК (myxomatous mitral valve prolapse – ММ 607829 или ММ 610840).
- Плейотропное проявление некоторых классифицируемых наследственных нарушений соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса-Данло и др.).
- Малая аномалия сердца, часто сопровождающая другие классифицируемые и неклассифицируемые диспластические синдромы.
- Вариант нормы – бессимптомный эхокардиографический феномен, возникающий из-за избыточной длины створок или их высокой эластичности у лиц молодого возраста, особенно у молодых женщин.

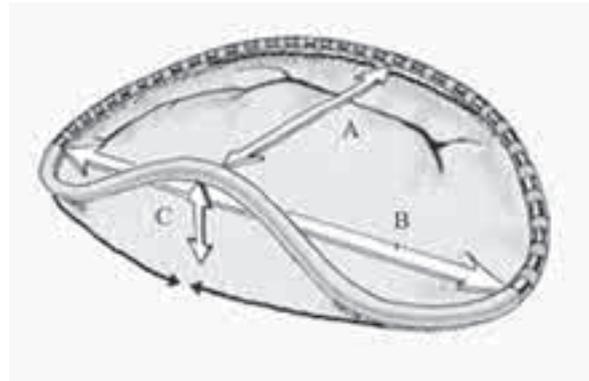
Основным методом диагностики пролапса митрального клапана в настоящее время является двухмерная эхокардиография. ПМК диагностируется при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца митрального клапана в парастернальной продольной позиции более, чем на 2 мм (рис. 1). Пограничные степени

прогиба створок ( $\leq 2$  мм) не включают в понятие ПМК, поскольку было выявлено отсутствие связи с утолщением створок, митральной регургитацией, увеличением ЛП, клапанными осложнениями или дальнейшей прогрессией [7]. Использование именно парастернального продольного сечения для диагностики ПМК обусловлено особенностями формы кольца митрального клапана (рис. 2). В горизонтальной плоскости кольцо имеет D-образную или бобовидную форму. В сагиттальной же плоскости – седловидную. Соответственно имеются более высоко и низко лежащие точки кольца митрального клапана. При использовании для диагностики ПМК эхокардиографических сечений, плоскость которых проходит через низко лежащие точки кольца (рис. 3Б), повышается вероятность ложноположительного заключения о наличии ПМК. Так, изолированное смещение передней створки за линию кольца митрального клапана видимое в четырехкамерной верхушечной позиции, является основной причиной его гипердиагностики (рис. 4). Напротив, парастернальное продольное сечение проходит через высоко лежащие точки кольца митрального клапана (рис. 3А и 1), и использование данного сечения повышает специфичность диагностики ПМК.

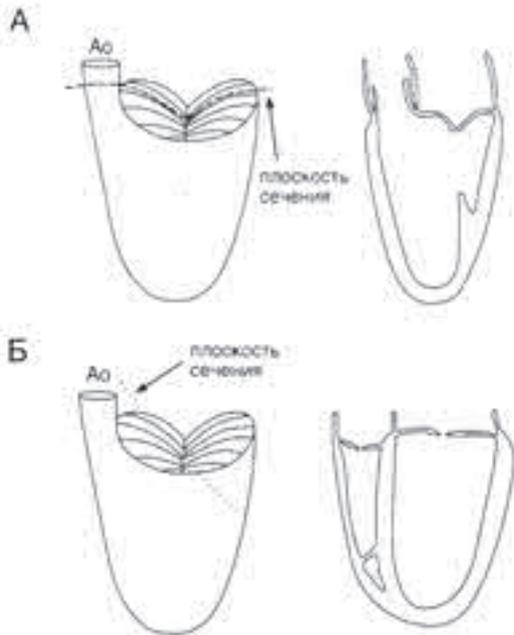
К сожалению, до настоящего времени критерии эхокардиографической диагностики ПМК остаются не полностью согласованными. Нет единого мнения о глубине минимального выбухания створок в полость ЛП, необходимого для диагностики ПМК. В качестве примера такой несогласованности достаточно привести данные из рекомендаций по ведению клапанных пороков сердца АНА/АСС 2006 [5], где в качестве



**Рис. 1.** Смещение створок за линию кольца митрального клапана (обозначена пунктирной линией): передней створки – на 4 мм, задней створки – на 7 мм.



**Рис. 2.** Форма кольца митрального клапана (показаны расстояния между наиболее высоко- (А) и низко- (В) лежащими точками кольца и разница между самой высокой и низкой точками (С).



**Рис. 3.** А – формирование парастерального продольного и Б – верхушечного четырехкамерного эхокардиографического сечения.



**Рис. 4.** Пример ложноположительной диагностики пролапса передней створки митрального клапана в верхушечном четырехкамерном сечении.

критерия для диагностики ПМК приведено значение **2 мм и более** смещения створок за уровень кольца МК. Однако в работе, на которую ссылаются авторы рекомендаций [7] в качестве критерия ПМК используется смещение створок МК **>2 мм**. Также в руководстве Brawnwald'a [6] в главе, посвященной клапанной патологии, авторы на 1669 странице указывают, что эхокардиографическими критериями ПМК является выбухание створок **более чем на 2 мм**, а на 1672 странице – что выбухание должно быть **по крайней мере 2 мм**. Само собой разумеется, что включение в группу ПМК всех лиц, у которых отмечается выбухание одной из створок на 2 мм, существенно увеличивает данные о распространенности ПМК.

Двухмерная эхокардиография позволяет также провести ряд необходимых для диагностики ПМК измерений, в первую очередь – измерение толщины створок митрального клапана. В зависимости от толщины створки различают классический ПМК – при толщине створок в диастолу более 5 мм (отражает наличие миксоматозной дегенерации створок) и неклассический ПМК – при толщине менее 5 мм [7]. Большинство пациентов с ПМК без утолщения створок могут быть отнесены к группе низкого риска с благоприятным прогнозом. Ожидаемая продолжительность жизни у них соответствует таковой в общей популяции. При толщине створки 5 мм и более достоверно повышается суммарная вероятность внезапной смерти, эндокардита и церебральных эмболий, вероятность развития митральной недостаточности, разрыва хорд, желудочковых нарушений ритма. Наличие утолщенных створок при ПМК повышает риск развития инфекционного эндокардита, хотя в целом его вероятность в популяции пациентов с ПМК является крайне низкой [5].

Наличие или отсутствие МР является еще одним важным признаком и ПМК более вероятен при выявлении высокоскоростной эксцентричной струи в позднюю систолу [5] (рис. 5).

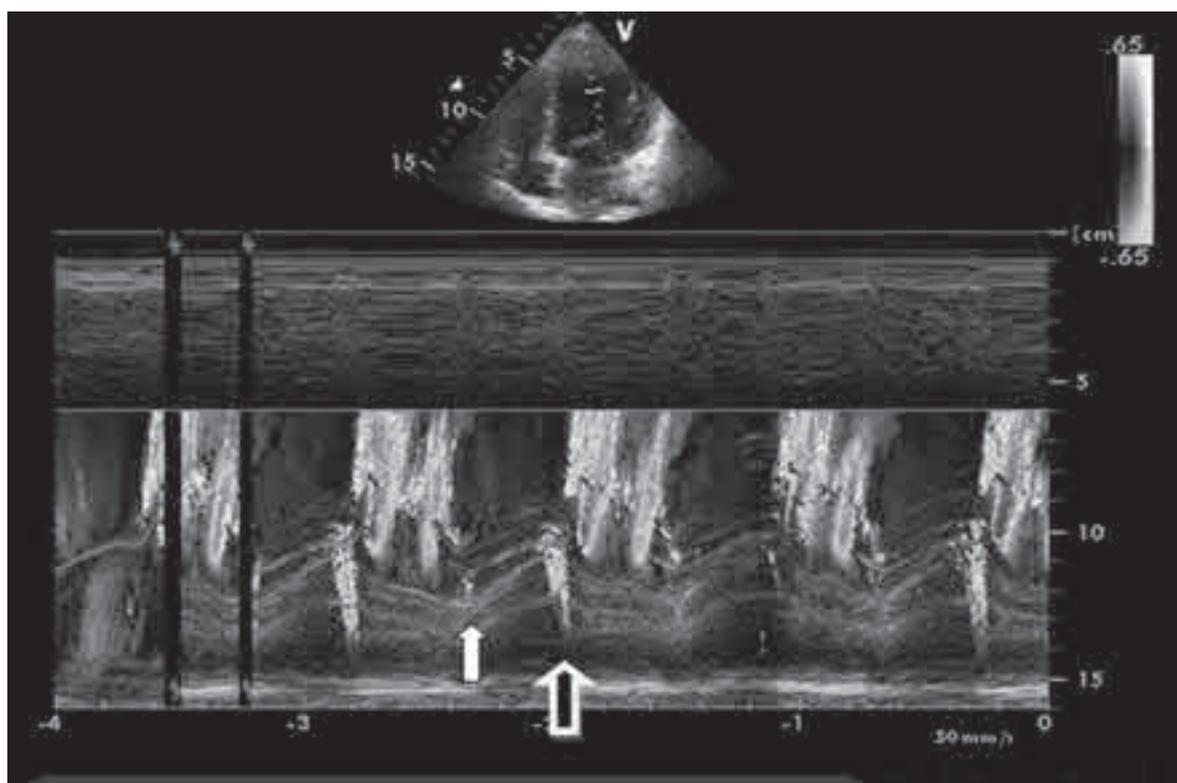


Рис. 5. Цветной М-режим. Определяется физиологическая раннесистолическая (белая стрелка) и обусловленная пролабиранием створок МК позднесистолическая (черно-белая стрелка) митральная регургитация.

Распространенность ПМК ранее оценивалась в пределах 5-15%, в различных подгруппах до 35% [8]. При использовании современных критериев диагностики [5,7] ПМК выявляется при проведении эхокардиографии в 2,4% случаев. Эти данные были получены в ходе обширного популяционного исследования – Framingham Heart Study. В ходе него были проанализированы эхокардиограммы, выполненные в ходе пятого этапа обследования (с 1991 по 1995 годы) второй когорты объектов исследования. Из 3736 обследованных лишь 3491 имели адекватные эхокардиограммы, пригодные для оценки митрального клапана. Только у 83 из них (2,4%) был выявлен пролапс митрального клапана: у 47 (1,3%) – классический, у 37 (1,1%) – неклассический [7]. Однако в это исследование были включены лица от 26 до 84 лет (средний возраст –  $56,7 \pm 1,5$  лет), и вопрос о том, пригодны ли данные Фремингемского исследования для оценки распространенности ПМК у лиц молодого возраста, остается открытым.

**Цель исследования:** оценить распространенность различных форм пролапса митрального клапана в популяции лиц молодого возраста при использовании современных эхокардиографических критериев.

#### Материал и методы

Нами было обследовано 198 практически здоровых лиц молодого возраста – студентов третьего

курса Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии. Средний возраст составил  $20,1 \pm 1,6$  лет; 72% обследованных были девушки, 28% – юноши.

Всем лицам проводилось антропометрическое и фенотипическое обследование с целью выявления внешних признаков дисплазии соединительной ткани и эхокардиография в 2D, доплеровском и цветном М-режиме (Vivid 7 Dimension, General Electric, матричный фазированный датчик 3.5 МГц).

ПМК диагностировался при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца митрального клапана более чем на 2 мм в парастернальном продольном сечении, с различным наклоном датчика для визуализации срединного, медиального и латерального гребней задней створки. Измерение толщины створок производилось в диастолу, в их средней части, вне зоны отхождения хорд, создающих ложное впечатление об их утолщении. Длина створок определялась также в диастолу от точки прикрепления к кольцу МК до свободного края, исключая хорды, в срединном сегменте створок, в парастернальном продольном сечении (рис. 6).

Степень МР оценивалась полуколичественно визуально по площади струи. Для оценки времени появления митральной регургитации (ранне- или

Таблица 1

**Разница между показателями морфологии створок обследованных в ходе Фремингеймского и нашего исследований**

Показатели	Фремингеймское исследование				Обследование лиц молодого возраста				
	Классический ПМК (1)	Неклассический ПМК (2)	Без ПМК (3)	p <sup>1</sup>	Классический ПМК (4)	Неклассический ПМК (5)	Без ПМК (6)	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>
Количество обследованных	46	37	217		4	15	179		
Глубина пролапса	3,8±1,0	3,1±0,6			3,50±0,58	3,46±0,63			
Длина ПС	23,9±2,7	22,2±3,0	19,3±2,95	0,0001	23,0±1,4	24,8±2,7	22,6±2,9	0,04	(1-4) 0,52 (2-5) 0,005 (3-6) 0,00001
Толщина ПС	5,0±0,7	3,9±0,6	3,3±0,6		4,0±1,4	3,1±0,7	2,7±0,7	0,01	(1-4) 0,015 (2-5) 0,001 (3-6) 0,00001
Длина ЗС	15,0±1,4	14,0±1,8	12,2±1,5	0,0001	13,8±2,4	14,2±2,7	12,4±2,5	0,01	(1-4) 0,13 (2-5) 0,75 (3-6) 0,33
Толщина ЗС	5,6±0,7	4,1±0,6	3,4±1,5		4,8±1,3	3,4±0,7	3,0±0,7	0,01	(1-4) 0,046 (2-5) 0,0007 (3-6) 0,001
Максимальная толщина створок	5,6±0,7	4,3±0,6	3,6±1,5		5,5±0,6	3,6±0,5	3,2±0,7	0,025	(1-4) 0,78 (2-5) 0,0002 (3-6) 0,001

**Примечание:** p<sup>1</sup> – значимость различий между группой без ПМК и объединенными группами с классическим и неклассическим ПМК по данным Фремингеймского исследования (Freed L.A. et al. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1298–304); p<sup>2</sup> – значимость различий между группой без ПМК и объединенными группами с классическим и неклассическим ПМК по данным нашего исследования (U тест Манна-Уитни), p<sup>3</sup> – значимость различий между соответствующими группами обследованных в нашем и Фремингеймском исследованиях.

позднесистолическая) и ее продолжительности использовался цветной доплеровский М-режим. При продолжительности менее 100 мс регургитация оценивалась как приклапанная, больше 100 мс – 1 степени.

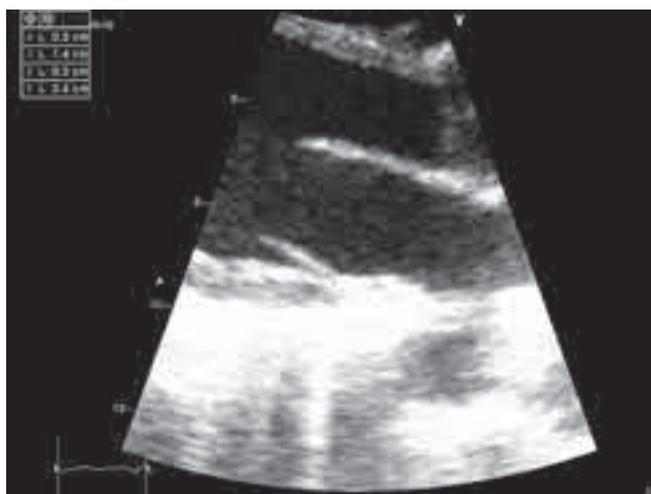
Все данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Значимость различий между малыми выборками и качественными признаками определялась при помощи непараметрических методов (критерий Манна-Уитни, p<0,05). Различия между группами по частоте изучаемого признака определялась по двустороннему точному критерию Фишера (p<0,05). Нормальность распределения

анализируемых признаков оценивалась по критерию Колмогорова-Смирнова. Для расчета нормативов количественных показателей применялось гауссово определение интервала нормы (среднее ± 1,96 стандартных отклонения). Расчет стандартного отклонения из значения стандартной ошибки проводился по формуле  $\sigma = m * \sqrt{n}$ , где m – стандартная ошибка, n – размер выборки.

**Результаты и обсуждение**

Пролапс митрального клапана (при использовании эхокардиографического критерия > 2 мм) был выявлен у 19 человек из 198 обследованных (9,6%), что достоверно больше, чем во Фремингеймском исследовании (p<0,0001). Из них шестеро были юноши (31,6%), остальные 13 – девушки (68,4%), что достоверно не отличается (p = 0,71) от исходного полового распределения обследуемой группы (28% юношей и 72% девушек). Таким образом, мы не можем сделать вывод, что ПМК (без деления на классический и неклассический) чаще встречается у женщин. Подобный результат был получен и во Фремингеймском исследовании, где женщины составляли 53% общей популяции и 60% популяции с ПМК.

Однако классический ПМК (с утолщением створок 5 мм и более, свидетельствующим об их миксоматозной дегенерации) выявлен лишь у четырех человек (2,02%), что достоверно не отличается от результатов Фремингеймского исследования (1,3%, p = 0,18) и свидетельствует об отсутствии разницы в распространенности миксоматозного



**Рис. 6.** Измерение длины и толщины створок митрального клапана.

Таблица 2

## Нормативы по длине и толщине створок МК по результатам обследования лиц молодого возраста

	Среднее	Стандартное отклонение	1,98 $\sigma$	Нижняя граница нормы	Верхняя граница нормы
Длина ПС	22,6	2,9	5,7	17	28
Толщина ПС	2,7	0,7	1,3	2	4
Длина ЗС	12,4	2,5	4,9	7	17
Толщина ЗС	3,0	0,7	1,4	2	4

Таблица 3

## Нормативы по длине створок МК по результатам Фремингеймского исследования

	Среднее	Стандартное отклонение	1,98 $\sigma$	Нижняя граница нормы	Верхняя граница нормы
Длина ПС	19,3	2,95	5,8	13	25
Длина ЗС	12,2	2,5	2,9	9	15

ПМК в группах обследованных разного возраста. Из обследованных с классическим ПМК было трое девушек и один юноша, что опять же соответствует исходному половому распределению всей обследуемой группы ( $p = 0,89$ ) и выводам Фремингеймского исследования.

В то же время, неклассический ПМК (без миксоматоза), который можно рассматривать в качестве бессимптомного эхокардиографического феномена или одной из малых аномалий сердца, встречается в обследованной нами молодой популяции значительно чаще (15 человек, 7,6%) по сравнению с популяционным Фремингеймским исследованием (1,1%,  $p < 0,0001$ ). Из обследованных с неклассическим ПМК десять были девушки (75%) и пятеро юноши (25%), что также соответствует половому распределению во всей обследуемой группе и результатам Фремингеймского исследования.

Если же использовать диагностический порог  $\geq 2$  мм, то признаки ПМК удастся обнаружить еще у 27 человек, т. е. у 46 обследованных. Иными словами, распространенность ПМК при таком диагностическом пороге становится равной 23,2%.

Таким образом, можно предположить, что встречаемость первичного миксоматозного или семейного ПМК, который является генетически обусловленной патологией, не зависит от пола и возраста обследуемых.

Немиксоматозный неклассический ПМК, напротив, достоверно чаще встречается у лиц молодого возраста (при этом не подтверждается общепринятый тезис о большей его распространенности среди лиц женского пола) и, вероятно, обусловлен не наследуемой патологией соединительной ткани. Существует еще несколько вероятных патогенетических механизмов, способных объяснить возникновение ПМК. Речь идет о концепции, согласно которой ПМК является результатом нарушения эмбриогенеза линии клеток мезенхимального происхождения, которое приводит к формированию

многих малых аномалий сердца, в том числе и ПМК [9]. Вполне вероятно, что на развитие нарушений эмбриогенеза оказывают влияние загрязнение внешней среды, дефицит микроэлементов и нарушение питания в период беременности. Имеется целый ряд исследований, свидетельствующих о возможной роли дефицита магния (из-за низкого содержания магния в мягкой воде) в развитии первичного ПМК. Известно, что дефицит магния снижает активность магний-зависимой аденилатциклазы, обеспечивающей удаление дефектного коллагена [1] и влияет на способность фибробластов продуцировать коллаген [2]. Помимо прямого участия ионов магния в процессах коллагенообразования, несомненно роль магния в функционировании вегетативной нервной системы, поскольку дефицит ионов магния способствует повышению уровня катехоламинов плазмы крови [2], т. е. развитию гиперкатехоламинемии, изменению тонуса папиллярных мышц и формированию ПМК. В последнее время появились публикации, указывающие на возможное участие вирусной инфекции в развитии и прогрессировании пролапса митрального клапана [3].

Описанными патогенетическими механизмами (в частности, дефицитом магния) могут быть объяснены и изменения морфологии (длины и толщины) створок, выявленными при эхокардиографическом обследовании лиц молодого возраста по сравнению с популяцией, обследованной в ходе Фремингеймского исследования (табл. 1). Сравнение данных Фремингеймского и нашего исследования стало возможным после расчета нами стандартного отклонения, поскольку в статье Freed L.A. et al. [7] данные представлены в виде среднего  $\pm$  стандартная ошибка.

В нашем исследовании была выявлена достоверная разница в морфологии створок между обследованными с ПМК (объединенная группа классического и неклассического ПМК) и без ПМК. У субъ-

ектов с ПМК створки были достоверно длиннее и толще (см. графу р<sup>2</sup>).

При сравнении результатов нашего исследования с Фремингеймским были выявлены достоверные различия в морфологии створок. У лиц молодого возраста без ПМК передняя створка была достоверно длиннее и тоньше чем во Фремингеймском исследовании (см. графу р<sup>3</sup>). То же касается и пациентов с неклассическим ПМК.

Длина задней створки достоверно не различалась у субъектов всех обследованных групп нашего исследования по сравнению с Фремингеймским. В нашем исследовании во всех обследованных группах толщина створок была достоверно меньше, нежели во Фремингеймском исследовании.

Данные различия между результатами исследований также можно объяснить разницей в разрешающей способности эхокардиографических аппаратов: Hewlett-Packard Sonos 1000 (1992 год выпуска), использовавшегося во Фремингеймском исследовании и Vivid 7 Dimension (2006 год выпуска) — в нашем исследовании. Также различалась и частота датчиков — 2,5 МГц во Фремингеймском исследовании и 3,5 МГц — в нашем исследовании. Использование приборов с большей разрешающей способностью позволяет визуализировать более мелкие структуры и, соответственно, точнее измерять толщину створок, более точно определять кончик створки и соответственно ее длину.

Учитывая значимые расхождения по результатам нашего и Фремингеймского исследований, возникла необходимость определения нормативов по таким показателям морфологии створок, как длина и толщина.

Были проанализированы данные показатели у группы обследованных без ПМК (исключение из общей выборки субъектов с прогибом створок на 2 мм, относимых, по данным ряда авторов, к категории пролапса и/или с прогибом на 1 мм, не привело к изменению значений среднего и стандартного отклонения). Поскольку все анализируемые признаки имели нормальное распределение (критерий Колмогорова-Смирнова), то было выполнено гауссово определение интервала нормы (среднее  $\pm$  1,96 стандартных отклонения) (табл. 2).

Полученные нами нормативы по толщине створок (2-4 мм) совпадают с общепринятыми значениями, при которых толщина створки в 5 и более мм считается ее утолщением и одним из эхокардиографических признаков ее миксоматозной дегенерации [7]. Нормативы по длине створок, напротив, существенно отличаются от нормативов, которые могут быть рассчитаны по результатам Фремингеймского исследования (табл. 3). Несомненно, они являются ориентировочными, должны

уточняться для эхокардиографов с иными характеристиками, и их использование может быть рекомендовано лишь для лиц молодого возраста. Нормирование полученных показателей по росту и площади поверхности тела не привело к изменению частоты выявления удлинения створок у обследованных с ПМК и без ПМК.

Митральная недостаточность у обследованных всех групп была не более чем легкой (приклапанная или 1 степени). Митральная регургитация (МР) выявлялась у 16 из 19 обследованных с ПМК и недостоверно реже — у обследованных без ПМК: 117 из 179 (точный критерий Фишера,  $p=0,13$ ), что свидетельствует о том, что выявление легкой МР само по себе не является специфичным признаком ПМК (специфичность — 35%) и может с меньшей частотой наблюдаться у здоровых обследуемых. Позднесистолическая МР, напротив, наблюдалась достоверно чаще (точный критерий Фишера,  $p=0,009$ ) у обследованных с ПМК — у 10 из 19 по сравнению с лицами без ПМК — у 38 из 179. Специфичность такого признака как позднесистолической МР для диагностики ПМК составляет 79%. Однако, сравнение лиц с ПМК с обследованными, имеющими диагностически незначимое выбухание створок МК за уровень кольца МК (1-2 мм) показало, что достоверного различия между ними по частоте выявления позднесистолической МР нет: у 14 из 48 ( $p=0,09$ ). Специфичность позднесистолической МР в данной ситуации составляет 71%, чувствительность — 47%, положительная предсказательная ценность — 33%, отрицательная предсказательная ценность — 77%. Таким образом, наличие позднесистолической МР вовсе не свидетельствует о наличии ПМК, а отсутствие позднесистолической МР с достаточно высокой долей вероятности говорит об отсутствии ПМК.

#### Выводы

1. Использование современных эхокардиографических критериев позволяет сделать диагностику ПМК более специфичной и выделить группу лиц с миксоматозным ПМК, требующих дальнейшего наблюдения и проведения первичной профилактики для предупреждения развития осложнений.

2. Встречаемость первичного миксоматозного ПМК, который является генетически обусловленной патологией, не зависит от пола и возраста обследуемых, в то время как неклассический пролапс более распространен в группе лиц молодого возраста.

3. Использование цветного доплеровского М-режима для выявления позднесистолической МР может повысить специфичность диагностики ПМК.

### Литература

1. Громова О.А. Возможные молекулярные механизмы влияния дефицита магния и оротовой кислоты на дисплазию соединительной ткани // Эстетическая медицина.- 2008.-т.VII.- №4.-С.3-11.
2. Клеменов А.В. Пролапс митрального клапана. Изд. 2-е, перераб. и доп.- М.: ИД Медпрактика-М. – 2005, 40 с.
3. Митрофанова Л.Б., Карев В.Е., Шляхто Е.В. и др. Мезенхимальная дисплазия клапанов сердца, кистозный медианекроз аорты и герпетическая инфекция // Архив патологии.- 2005.-т.67. №5.-С.20-23.
4. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов – секция дисплазии соединительной ткани. М., 2009.
5. ACC/ANA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Amer. Coll. Cardiol. 2006; 48, 3: e1-148.
6. Braunwald's Heart Disease: Libby P., Bonow R., Zipes D. A textbook of cardiovascular medicine / 8th ed. W.B. Saunders Company.– 2008.
7. Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D. et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study // J Am Coll Cardiol. 2002; 40: 1298–1304.
8. Freed L.A., Levy D., Levine R.A. et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse // N Engl J Med. 1999; 341:1–7.
9. Rosenberg CA, Derman GH, Grabb WC, Buda AJ. Hypomastia and mitral-valve prolapse: evidence of a linked embryologic and mesenchymal dysplasia // N Engl J Med. 1983;309:1230–1232.

### Abstract

*The paper presents echocardiography examination results in healthy young people. The prevalence of classic and non-classic mitral valve prolapse (MVP) is assessed. The prevalence of primary myxomatous MVP is independent of gender or age, while non-classic MVP is more prevalent in younger individuals. The mitral valve morphology is compared to that observed in the Framingham Study.*

*The potential of color Doppler M-ultrasound is assessed for late systolic mitral regurgitation diagnostics in MVP.*

Поступила 21/10-2009

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: edwardmalev@hotmail.com

[Малев Э.Г. (\*контактное лицо) – вед.науч.сотр. лаборатории соединительно-тканых дисплазий, Реева С.В. – ст.науч.сотр. лаборатории соединительно-тканых дисплазий, Тимофеев Е.В. – мл.науч.сотр. лаборатории соединительно-тканых дисплазий, Земцовский Э.В. – зав.лабораторией].

## ЭЛЕКТРОННЫЙ СПРАВОЧНИК ДЛЯ ВРАЧЕЙ «MEDI.RU – ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ»

- Досье по фармацевтическим препаратам для профессионалов здравоохранения – подробные иллюстрированные описания, подборки статей, монографии по препаратам.
- Избранные полнотекстовые статьи из 40 медицинских журналов.
- Материалы докладов на конференциях, конгрессах и симпозиумах.
- Монографии.
- Актуальная информация о медицинских выставках и конференциях.

*Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно!  
Его можно без ограничений копировать с компьютера на компьютер.*

**Справочник MEDI.RU доступен:**

- в сети Интернет на сайте [medi.ru](http://medi.ru)
- в виде архива для скачивания с сайта [medi.ru](http://medi.ru)
- на компакт-диске

Для того, чтобы заказать бесплатный компакт-диск или получить ссылку для скачивания архива, зайдите на сайт MEDI.RU или отправьте нам запрос:

по электронной почте – [l@medi.ru](mailto:l@medi.ru)  
по почте – 117279, Москва, а/я 170  
по факсу / телефону – (495) 721-80-66

**Чтобы выслать Вам бесплатный справочник, мы должны знать:** ФИО, точный почтовый адрес с индексом, специальность, место работы, должность, рабочий и контактный телефоны, адрес электронной почты.