

РОЛЬ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЭЗОФАГИТОВ У ДЕТЕЙ

Е.И. Филюшкина, Е.А. Корниенко, Р.А. Насыров, Т.Б. Лобода

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург

The role of viral infections in genesis of chronic esophagitis in children

E.I. Filjushkina, E.A. Kornienko, R.A. Nasyrov, T.B. Loboda

St. Petersburg State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg

Резюме. Целью работы было выявить особенности вирусных эзофагитов у детей. Обследованы 102 пациента от 3 до 17 лет с гистологически установленным хроническим эзофагитом (ХЭ). Иммуногистохимически вирусы в слизистой оболочке пищевода (СОП) выявлены у 65 (64 %) детей (1-я группа). 2-ю группу составили дети с ХЭ другой этиологии. У 50 (77 %) детей 1-й группы выявлен ВПГ, у 22 (34 %) — ЦМВ, у 19 (29 %) — ВЭБ, из них у 22 (34 %) пациентов было сочетание 2 или 3 вирусов. Бальная оценка жалоб показала, что клиническая симптоматика при вирусных эзофагитах неспецифична и сходна с таковой при ГЭРБ. Эндоскопически ХЭ выявлен у 55 % детей в 1-й группе и у 40,5 % — во 2-й, эрозивный ХЭ — только в 1-й группе (15 %). Воспалительный индекс (ВИ) в 1-й группе был достоверно выше, выявлены дискератоз (14 %), паракератоз (6 %), баллонная дистрофия (32 %) плоского эпителия, желудочная метаплазия не обнаружена. Таким образом, мы выявили высокую частоту хронической вирусной инфекции как причины развития ХЭ у иммунокомпетентных пациентов. Для хронической вирусной инфекции характерны эрозивные формы эзофагита, более высокая степень воспалительных изменений при морфологическом исследовании и более яркие клинические проявления.

Ключевые слова: вирусные инфекции, хронические эзофагиты, дети.

Введение

В последние десятилетия расширился спектр инфекций, способных вызывать поражения пищевода, что связано в первую очередь с распространением синдрома приобретенного иммунодефицита, поскольку принято считать, что инфекционные эзофагиты могут развиваться только при иммунодефицитных состояниях. Наиболее известен кандидозный эзофагит, но в последнее время как в литературе, так и в клинической практике, обсуждается также роль хронических вирусных поражений пищевода, в первую очередь вызванных вирусом простого герпеса 1 типа (ВПГ), реже — цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией [1, 2].

ВПГ становится причиной эзофагита, в основном, у больных, имеющих нарушения иммунной

Abstract: The aim of this study was to reveal features of chronic viral esophagitis in children. 102 patients from 3 till 17 years with histologically confirmed chronic esophagitis (CE) are surveyed. Immunohistochemically viruses have been found in esophageal mucosa in 65 (64 %) children (1 group). 37 children (2 group) have CE of other causes. In 50 (77 %) children of 1 group HV have been revealed, in 22 (34 %) - CMV, in 19 (29 %) - VEB, in 22 (34 %) a combination of 2 or 3 viruses. Clinical manifestation of viral esophagitis was similar to reflux-esophagitis. Endoscopic signs of CE have been found in 55 % of children of 1 group and in 40,5 % of 2 group, erosions were only in 1 group (15 %). The inflammatory index in 1 group was significantly higher, dyskeratosis (14 %), parakeratosis (6 %) and balloon dystrophy (32 %) of esophageal epithelium were also revealed in it, but columnar metaplasia was not found. Thus, we have revealed high frequency of chronic virus infection as the cause of CE in immunocompetent patients. Erosions, higher degree of inflammatory changes morphologically and more manifest clinical symptoms are typical for a chronic virus esophagitis.

Key words: viral infections, chronic esophagitis, children.

защиты, но может быть выявлен и у иммунокомпетентных лиц. Герпетическое поражение внутренних органов является результатом вирусемии, при этом обычно в процесс вовлекаются несколько органов. Однако возможно развитие изолированного герпетического эзофагита, который может быть результатом непосредственного распространения инфекции из ротоглотки в пищевод или реактивации вируса. В последнем случае вирус достигает слизистой оболочки пищевода (СОП) по блуждающему нерву [1, 3].

ЦМВ, в отличие от ВПГ, обладает более крупным ДНК-геномом, возможностью репликации без повреждения клетки, меньшей цитопатогенностью в культуре ткани, медленной репликацией, сравнительно низкой вирулентностью, резким по-

давлением клеточного иммунитета, меньшей чувствительностью к аналогам нуклеозидов. Согласно литературным данным, ЦМВ — это вторая по распространенности после ВПГ вирусная инфекция пищевода, она почти исключительно наблюдается у иммунокомпрометированных больных [1,4] и может сосуществовать с ВПГ или кандидозом. Если ВПГ поражает пищевод путем прямого цитопатического действия на многослойный плоский эпителий, то поражение при ЦМВ является следствием ишемии, которая способствует повреждению клеток, важная роль в патогенезе отводится также провоспалительным цитокинам [5].

В литературе имеются описания острого вирусного эзофагита: ВПГ-эзофагит обычно начинается с внезапного приступа выраженной дисфагии, часто приводящей к неспособности проглатывать жидкую или твердую пищу. Доминирующими симптомами простого герпетического эзофагита также являются интенсивные боли при глотании, сильные загрудинные боли, не связанные с актом глотания, чувство жжения, саднения в пищеводе и снижение массы тела. При тяжелой форме могут быть кровотечения и симптомы интоксикации — лихорадка, ознобы, в крови — умеренный лейкоцитоз. В процессе развития эзофагита или чуть раньше могут наблюдаться герпетические высыпания на губах, 80% больных с ВПГ-инфекцией предъявляют жалобы на боли в горле или затрудненное глотание, 30% из них имеют поражение слизистой оболочки ротовой полости [6].

Острый ЦМВ-эзофагит характеризуется постепенным началом и проявляется тошнотой, рвотой, дисфагией, одинофагией, лихорадкой, диареей и снижением массы тела. При отсутствии лечения дисфагия неумолимо прогрессирует. Предшествующие или сосуществующие с эзофагитом поражения других органов встречаются редко [7].

На ранних стадиях ВПГ-эзофагита на поверхности СОП могут появляться пузырьки, на месте которых вскоре образуются обособленные друг от друга, обычно небольшие, овальные, хорошо отграниченные язвочки на эритематозном основании с пятнистой белой псевдомембраной или без нее, с фиброзным экссудатом или без него, порой с приподнятыми над поверхностью слизистой оболочки желтоватыми краями — так называемые кратерообразные язвы. В процесс чаще вовлекается дистальный отдел пищевода, но по мере распространения происходит диффузное разрыхление всей поверхности пищевода. На поздних стадиях болезни развивается диффузный эрозивный эзофагит, происходит увеличение и слияние язв [8]. При микроскопическом исследовании биоптата СОП, взятого из краев язв (так как цитопатические эффекты ВПГ лучше идентифицируются именно здесь, нежели на месте грануляции в осно-

вании язвы), выявляют гигантские многоядерные клетки, баллонную дегенерацию эпителия, маргинацию хроматина и гомогенные матовые ядра. Характерным признаком ВПГ-инфекции является наличие эозинофильных включений — телец Кодри типа А в ядрах клеток, которые могут занимать половину ядерного объема и представляют собой вирусы [9, 10].

Эндоскопическая картина ЦМВ-эзофагита вариabельна — от мелких множественных язвочек до единичных гигантских язв длиной до 10 см или диффузного поверхностного эзофагита. Поражение пищевода более выражено в средней и дистальной части. Мелкие язвы при ЦМВ-эзофагите могут быть неотличимы от таковых при ВПГ-инфекции. Для поздней стадии ЦМВ-эзофагита характерны большие язвы яйцевидной или удлинённой серповидной формы размером в несколько сантиметров, они могут осложняться кровотечением.

ЦМВ чаще поражает фибробласты подслизистого слоя и клетки эндотелия сосудов, а также клетки гладкой мускулатуры, поэтому биопсию следует брать из центра язвы. Наиболее заметным гистологическим признаком ЦМВ-эзофагита является изъязвление слизистой оболочки, появляющееся обычно на внешне неизмененном фоне и имеющее вариabельную глубину. Вирусное цитопатическое действие ЦМВ, в отличие от такового при ВПГ, наблюдается в железистом эпителии, в эндотелиальных, мезенхимальных клетках и фибробластах грануляционной ткани язвы, а не в многослойном плоском эпителии. Основными морфологическими признаками ЦМВ-инфекции являются образование цитомегалических клеток и интерстициальная лимфогистоцитарная инфильтрация. Цитомегалические клетки в 2–4 раза крупнее окружающих клеток и достигают 28–30 мкм. Они часто содержат расположенные эксцентрично и окруженные светлым ореолом внутриядерные амфотропные включения размером 8–10 мкм, что делает клетку похожей на глаз совы [7, 9, 10].

Поскольку макроскопически сходное поражение СОП может наблюдаться при других острых эзофагитах, ни эндоскопическое, ни рентгенологическое исследование с барием не позволяют дифференцировать вирусный эзофагит от эзофагита, вызванного другими причинами. Диагноз может основываться на данных цитологического исследования или выделении вируса или его антигена с помощью ПЦР из ткани биоптата, полученного при эзофагогастродуоденоскопии. Но наиболее точным методом диагностики вирусного поражения СОП является иммуногистохимическое исследование биоптатов с использованием специфических моноклональных антител к соответствующим вирусам, оно помогает подтвердить

диагноз, даже если вирусные цитопатические эффекты слабо выражены.

Вирусный эзофагит может встречаться не только в острой форме. При персистировании инфекции возможно его рецидивирующее и хроническое течение, причем как у иммунодефицитных, так и у иммунокомпетентных людей. Как известно, основной причиной развития хронического эзофагита является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Она имеет весьма неспецифичную картину у детей, а среди методов ее диагностики наиболее убедительным считается суточная внутрипищеводная рН-метрия. Если с помощью нее не удастся подтвердить факт патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), то диагноз ГЭРБ может быть снят и следует рассматривать другие причины эзофагита. То есть, нельзя практически все хронические эзофагиты у детей сводить к ГЭРБ, возможны и другие механизмы развития заболевания, при этом роль хронической инфекции требует уточнения, поскольку данные по этой проблеме немногочисленны и противоречивы. Большинство авторов склоняются к вторичному на фоне ГЭРБ, а не самостоятельному воздействию вирусов [11, 12, 13]. Высказывается предположение и о возможной взаимосвязи герпетической инфекции и эозинофильного эзофагита (ЭЭ) [14].

Противоречивость мнений относительно роли хронических вирусных инфекций в развитии хронического эзофагита требует продолжения исследований. Поэтому целью нашей работы стала оценка распространенности вирусных поражений пищевода, а также клинических, эндоскопических и гистологических изменений при них.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 102 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет с гистологически установленным хроническим эзофагитом. Все обследованные дети и их родители заполняли анкету, в которой отмечали наличие или отсутствие клинических симптомов эзофагита (боли за грудиной, изжогу, тошноту, рвоту, отрыжку, неприятный запах изо рта), их выраженность и частоту. Всем детям было проведено эндоскопическое исследование (ФЭГДС) с биопсией слизистой оболочки пищевода. У каждого из обследованных были взяты 2 биоптата на расстоянии 2,5–3 см выше розетки кардии, проведено их морфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с определением в СОП вируса простого герпеса (ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) с использованием специфических моноклональных антител. Для подтверждения возможного аллергического генеза эзофагита всем детям проводилось ИГХ определение IgE в СОП. Для

диагностики патологического ГЭР использовались суточная внутрипищеводная рН-метрия, гастроимпедансометрия и рентгеноскопия пищевода с барием.

Основную группу пациентов (1 группа) составили дети с выявленной вирусной этиологией хронического эзофагита (ХЭ), группу сравнения (2 группа) — дети с ХЭ другой этиологии.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программ «Статистика 6.1» (StatSoft, USA). Для каждой группы вычисляли частоту встречаемости признака и среднее значение.

Результаты и обсуждение

Хроническая вирусная инфекция была выявлена у 65 из 102 детей с хроническим эзофагитом (ХЭ), что составило 64%, они составили 1-ю группу. У 53 (52%) из 102 детей с ХЭ выявлен ГЭР, 60 (59%) пациентов с ХЭ имели респираторную и (или) пищевую аллергию с доказанным спектром сенсибилизации по данным иммунологических проб и данных анамнеза, у 37% из них выявлен IgE в СОП, что подтвердило этиологическую роль аллергии. Таким образом, у большей части больных было выявлено одновременно несколько возможных этиологических факторов эзофагита: ГЭР, аллергия и хроническая вирусная инфекция. Поэтому в 1-й группе оказалось 2 детей с вирусным эзофагитом без каких-либо других причин, 25 — с сочетанием ГЭР и инфекции (1а), 25 — с сочетанием аллергии и инфекции 9 (1в), 13 — с сочетанием всех трех причин (инфекция, ГЭР и аллергия) — (1с). Во 2-й группе было 37 детей с ХЭ, у которых иммуногистохимически признаков хронической инфекции выявлено не было. Среди них у 15 выявлена ГЭРБ (2а), а у 22 — аллергический эзофагит (2в).

Структура вирусных эзофагитов в 1 группе была следующей: у 50 (77%) детей это был ВПГ, у 22 (34%) — ЦМВ, у 19 (29%) — ВЭБ, из них у 22 (34%) пациентов было сочетание 2 или 3 вирусов (рис. 1).

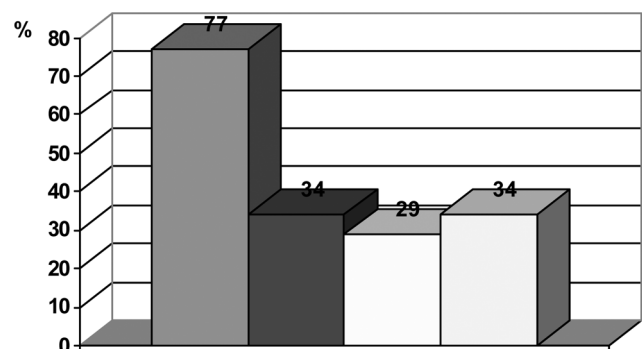


Рис. 1. Структура вирусных эзофагитов.

Оценка жалоб показала, что клиническая симптоматика при вирусных эзофагитах неспецифична и сходна с таковой при ГЭРБ. Такие характерные для эзофагита жалобы, как боли за грудиной и изжога, в процентном соотношении оказались несколько выше в 1-й группе (на боли за грудиной жаловались 22% детей 1-й группы и 14% — из 2-й, на изжогу — 72% детей 1-й и 68% 2-й групп), но различия не достоверны ($p > 0,05$). Однако анализ данных по подгруппам показал, что эти жалобы более выражены при сочетании ГЭР. При оценке частоты и интенсивности изжоги наибольшие показатели отмечены у больных 1а подгруппы, то есть при сочетании ГЭРБ и вирусной инфекции. На частые изжоги в этой группе жаловалось 40% детей, а 12% пациентов отмечали, что изжога сильная, что оказалось достоверно выше ($p < 0,05$) в сравнении со 2а подгруппой (27% и 7% соответственно), куда вошли дети с «чистой» ГЭРБ. На отрыжку предъявляли жалобы 63% детей из 1-й группы и 50% — из 2-й, жалобы на частые отрыжки были максимальны у детей 1а подгруппы, где у 44% отрыжки были ежедневными или почти ежедневными. Характер отрыжки так же отличался по группам и по подгруппам. В 1-й группе отрыжка в 60% была воздухом и гораздо реже кислым, горьким или пищей. На тошноту жаловалось 51% детей из 1-й группы и 43% из 2-й. Жалобы на эпизоды рвот отмечались редко и были сопоставимы по частоте в обеих группах. Наиболее выраженная симптоматика была отмечена в 1а и 1с подгруппах, то есть при сочетании ГЭРБ с вирусной инфекцией или сочетании всех трех причин.

Два случая с изолированным вирусным эзофагитом имели острое начало, были выраженные жалобы на боли за грудиной, изжогу, дисфагию. Курс антисекреторной терапии в связи с подозрением на ГЭРБ полностью не купировал данные жалобы. Одному ребенку после курса эрадикационной и антисекреторной терапии была проведена противовирусная терапия валцикловиром с положительным эффектом.

При морфологическом исследовании хронический эзофагит был подтвержден у всех находившихся под нашим наблюдением пациентов, но эндоскопически он был диагностирован не у всех. Эндоскопически эзофагит выявлен у 55% детей в 1-й группе и у 40,5% — во 2-й. Эрозивная форма эзофагита была выявлена только у детей 1-й группы, она составила 15% от их общего числа. Наибольшее число эрозивных форм обнаружено в 1с подгруппе (31%), то есть, при сочетании всех трех причин эзофагита. В одном из двух случаев вирусного эзофагита (при ИГХ исследовании выявлена сочетанная вирусная инфекция ВПГ и ЦМВ) эндоскопически была выявлена эрозивно-язвенная форма эзофагита, а в другом случае (при ВПГ инфекции) эзофагит был катаральным (рис. 2, 3).

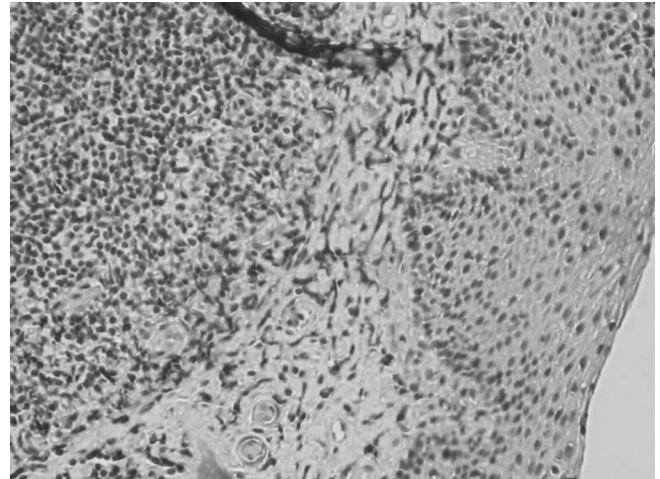


Рис. 2. Эзофагит при ВПГ инфекции (×10)

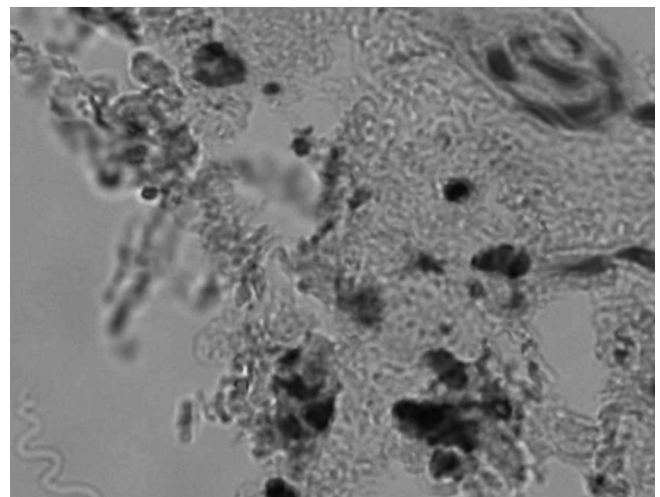


Рис. 3. Экспрессия ВПГ в слизистой оболочке пищевода (Иммуногистохимия, ×40)

При морфологическом исследовании воспалительные изменения: нейтрофильная инфильтрация, повышение количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ), лимфоплазмочитарная инфильтрация, оказались более выраженными у детей 1-й группы. Мы посчитали воспалительный индекс (ВИ) с учетом балльной оценки воспалительных изменений (отека, высоты сосочков, лимфоплазмочитарной и нейтрофильной инфильтрации, МЭЛ, наличия лимфоидных фолликулов и единичных эозинофилов) в каждой подгруппе. Максимальный ВИ = 0,92 получен в 1с подгруппе, то есть, при сочетании 3 причин эзофагита. ВИ был выше в присутствии вирусной инфекции (0,75), чем при «чистом» ГЭРБ (0,64). Желудочная метаплазия была выявлена только при ГЭРБ и не обнаружена при вирусной инфекции без ГЭРБ. У больных 1-й группы наблюдались дистрофические изменения

плоского эпителия: дискератоз (14%), паракератоз (6%) и баллонная дистрофия (32%) (рис. 4, 5).

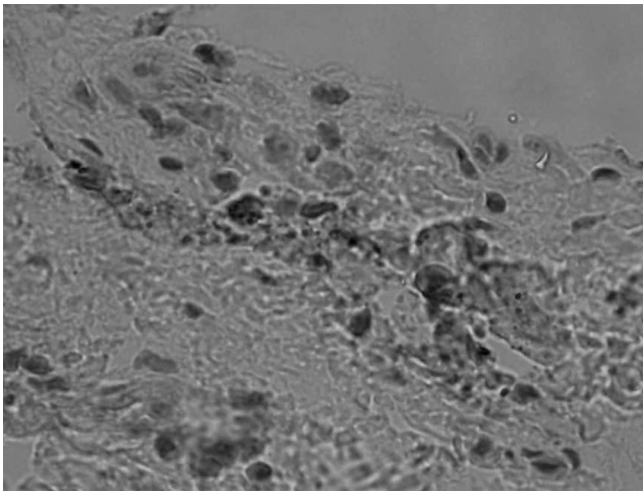


Рис. 4. Экспрессия ЦМВ в слизистой оболочке пищевода (Иммуногистохимия, $\times 40$)

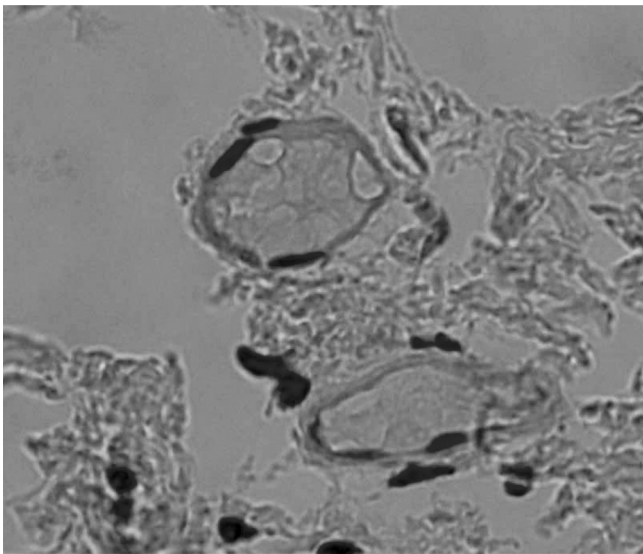


Рис. 5. Экспрессия ВЭБ в слизистой оболочке пищевода (Иммуногистохимия, $\times 40$)

Проведенное нами исследование показало, что эзофагиты у детей этиологически гетерогенны. Мы выявили высокую частоту хронической вирусной инфекции как причины развития ХЭ, которая составила 65% среди всех ХЭ. Наиболее частым вирусом, обнаруженным в пищеводе детей при ХЭ, является ВПГ (77%), реже встречается ЦМВ (34%) и ВЭБ (29%), у 34% больных выявлено сочетание вирусов. Среди наблюдавшихся нами детей с ХЭ не было больных с иммунодефицитными состояниями. То есть, хронический герпесвирусный эзофагит может развиваться у иммунокомпетентных детей. Во всех случаях при обнаружении вирусов

в СОП морфологически выявлены выраженные признаки воспаления, которые подтверждают роль герпесвирусной инфекции в развитии ХЭ. Не совсем ясным остается вопрос, что первично в развитии ХЭ в случае выявления нескольких повреждающих факторов: ГЭР, инфекция или аллергия. Вирусная инфекция редко бывает изолированной причиной эзофагита, но выявление у 2 детей инфекции как единственной причины ХЭ, подтверждает ее возможную самостоятельную роль. Несомненно, при сочетании с другими этиологическими факторами хроническая вирусная инфекция усугубляет степень повреждения СОП, что проявляется большей тяжестью ХЭ. Эрозивные формы эзофагита мы выявили только в группах детей с вирусной инфекцией, но максимальная частота эрозивных форм (31%) наблюдалась при сочетании всех 3 вероятных причин ХЭ: инфекции, ГЭРБ и аллергии. Морфологически степень воспалительных и дистрофических изменений в СОП при наличии вирусов была максимальной, а степень клинических проявлений эзофагита более яркой.

Полученные нами данные имеют большое значение для практики, так как они меняют тактику врача в случае наличия жалоб или эндоскопического выявления ХЭ. В тех случаях, когда имеют место острое начало, манифестная клиника эзофагита, упорное течение, несмотря на лечение ингибиторами протонной помпы (ИППП), когда эндоскопически выявляются эрозивные поражения СОП, можно предполагать участие хронической вирусной инфекции в развитии ХЭ. Таким пациентам следует рекомендовать иммуногистохимическое исследование биоптатов СОП с определением ВПГ, ЦМВ и ВЭБ для коррекции терапии и более успешного их лечения с применением противовирусных препаратов в случае выявления вирусной инфекции.

Литература

1. Ющук, Н.Д. Герпесвирусные эзофагиты / Н.Д. Ющук, И.В. Маев, Г.А. Бусарова // *Терапевтический архив*. — 2003. — № 11. — С. 79–83.
2. Wilcox, C.M. Esophageal infections, including disorders associated with AIDS / C.M. Wilcox // *Tadataka Yamada Textbook and atlas of gastroenterology*. — 1999. — V. 1. — P. 1264–1277.
3. Кори, А. Вирусы простого герпеса / А. Кори // *Внутренние болезни* // Е. Браунвальд [и др.]; пер. с англ. — М.: Медицина, 1994. — Кн. 4. — С. 82–94.
4. Ющук, Н.Д. Лекции по инфекционным болезням / Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. — М.: Медицина, 1986.
5. Altman, C. Cytomegalovirus infection of esophagus in immunocompetent adults / C. Altman [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — № 40. — P. 606.
6. Ивашкин, В.Т. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение / В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов. — М.: «Триада-Х», 2000. — 178 с.

7. Хирш, М.С. Цитомегаловирусная инфекция / М.С. Хирш // Внутренние болезни // Е. Браунвальд [и др.] ; пер. с англ. — М.: Медицина, 1994. — Кн. 4. — С. 94—101.
8. Ramanathan, J. Herpes simplex virus esophagitis in the immunocompetent host: an overview / J. Ramanathan [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — V. 95. — P. 2171—2176.
9. Кононов, А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: взгляд морфолога на проблему / А.В. Кононов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2004, Т. 14, Ч 2. — С. 71—77.
10. Black, D.D. Esophagitis in infants. Morphometric histological diagnosis and correlation with measures of gastroesophageal reflux / D.D. Black, R.C. Haggitt, S.R. Orenstein // Gastroenterology. — 1990. — V. 98, № 6. — P. 1408—1414.
11. Гончар, Н.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей (клиника и терапия) : автореф. дисс. ... докт. мед. наук / Н.В. Гончар. — СПб., 2004. — 38 с.
12. Думова, Н.Б. Клинико-морфологические сопоставления при гастроэзофагеальном рефлюксе у детей школьного возраста : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Н.Б. Думова. — СПб., 2003. — 26 с.
13. Приворотский, В.Ф. Гетерогенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей : автореф. дисс. ... докт. мед. наук / В.Ф. Приворотский. — СПб., 2006. — 28 с.
14. Squires, K.A. Herpes Simplex and Eosinophilic Oesophagitis: The Chicken or the Egg? / K.A. Squires [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2009. — P. 246—250.

Авторский коллектив:

Филюшкина Елена Ивановна — очный аспирант кафедры гастроэнтерологии ФПК и ПП СПбГПМА, 9-921-971-37-12, e-mail: lena.fil.82@mail.ru;

Корниенко Елена Александровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФПК и ПП СПбГПМА, тел: 8-911-919-88-39, e-mail: elenkornienk@yandex.ru;

Насыров Руслан Абдуллаевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии СПбГПМА, 8-921-338-36-98, e-mail: nasytovrus@mail.ru;

Лобода Татьяна Борисовна — к.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии ФПК и ПП СПбГПМА, 8-906-243-66-22, e-mail: tloboda@rambler.ru.