

## ДИАГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА СЕРУМНИЯ ЕСР КАТО МАРКЕР ЗА АЛЕРГИЧНО ВЪЗПАЛЕНИЕ ПРИ ДЕЦА С РЕСПИРАТОРНИ АЛЕРГОЗИ

А. Спасова

СБАЛББ „Света София“

## DIAGNOSTIC VALUE OF SERUM ECP AS A MARKER OF ALLERGIC INFLAMMATION IN CHILDREN WITH RESPIRATORY ALLERGOSES

A. Spasova

Specialized Hospital for Active Treatment of Pulmonary Diseases "Sv. Sofia"

**Резюме:** Ранната диагностика и лечение на децата с алергичен ринит (АР) са от значение при осигуряване на високо качество на живот и спиране на прогресията до астма. Това изследване има за цел да се оцени ефективността на определянето на серумните нива на ЕСР при деца с респираторни алергии. В нашето изследване 50 пациенти с клинична картина на алергичен ринит са разпределени в следните три групи: група 1 – деца с алергичен ринит ( $n = 15$ , 30%), група 2 – деца с неалергичен ринит ( $n = 12$ , 24%) и група 3 – неалергичен ринит с еозинофилия синдром ( $n = 23$ , 46%). При всеки пациент е изследван ЕСР в серум, кожно-алергични проби, еозинофилия в назален секрет и общ IgE. Серумните нива на ЕСР бяха измерени чрез имунна методика (Pharmacia CAP). При пациентите с астма и ринит има високи стойности на общ IgE спрямо тези само с алергичен ринит. Няма статистически значима разлика в нивата на ЕСР между трите групи, въпреки че средната концентрация на ЕСР е по-висока при астматиците с алергичен ринит. Установихме, че степента на алергичното възпаление при алергичния ринит с астма може да повлияе на серумните нива на ЕСР.

**Ключови думи:** алергичен ринит при деца, бронхиална астма при деца, бронхиална хиперреактивност, бронхоспазъм

**Адрес за кореспонденция:** Д-р А. Спасова, СБАЛББ „Света София“, бул. "Акад. Ив. Гешов" 17, 1431 София

**Summary:** Early diagnosis and treatment are very important in children with allergic rhinitis (AR) in order to provide them with a higher life quality and to stop the progress of their illness to asthma. This study aimed to investigate the usefulness of determination of serum ECP levels in children with respiratory allergies. **Materials and Methods:** In our study 50 patients with rhinitis were divided into the following 3 groups: Group 1 ( $n = 15$ , 30%) included children with allergic rhinitis, Group 2 ( $n = 12$ , 24%) – children with nonallergic rhinitis and group 3 ( $n = 23$ , 46%) – nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. Every subject underwent the serum ECP levels, skin prick test, eosinophil count in nasal smear and total IgE. Serum ECP levels were measured by the commercially available immunoassay technique (Pharmacia CAP). **Results:** Studies have indicated that patients with asthma and rhinitis had higher IgE values than those with rhinitis alone. No statistically significant difference was found between ECP levels in patients with rhinitis and rhinitis plus asthma groups, although mean ECP was higher in the latter group. We conclude that the extent of allergic inflammation in mucosal surfaces such as allergic rhinitis plus asthma, might influence serum ECP levels.

**Key words:** allergic rhinitis in children, asthma in children, bronchial hyperreactivity, bronchospasm

**Address for correspondence:** A. Spasova, SHATPD Sveta Sofia, 17 Acad. Iv. Geshov, Bg – 1431 Sofia

Алергичният ринит (АР) е глобален здравен проблем. Това е най-честото алергично страдание, засягащо в световен мащаб 10-40% от населението и честотата му непрекъснато нараства. В Европа боледуват от 17 до 29%, средно 23% от населението. По статистически данни 18.2% от българите страдат от алергичен ринит.

Алергичният ринит е алергично възпаление на носната лигавица, което се проявява с различно по сила и тежест съчетание от следните симптоми: секреция от носа, нарушена носна проходимост, сърбеж в носа и дразнене в гърлото, сърбеж в очите и сълзотечение. Алергичният ринит може да бъде разграничен от неалергичния ринит чрез подробна анамнеза и физикален преглед. Алергичният ринит може да бъде сезонен, целогодишен или професионален. Най-честата причина за неалергичен ринит е остра вирусна инфекция. Другите видове неалергичен ринит включват вазомоторен, хормонален, медикаментозен и неалергичен ринит с еозинофилия синдром.

Алергичният ринит и астмата са хронични възпалителни заболявания, причинени от реакция на свръхчувствителност към инхалаторни алергени. Експозицията на провокиращия алерген стимулира активирането на Т-лимфоцити и увеличава концентрацията на интерлевкин-2 (IL-2) и разтворимите рецептори за IL-2 в дихателните пътища и в серума на пациенти с респираторна алергия. Цитокините IL-3 и IL-5 предизвикват активация на еозинофили в костния мозък и тяхната миграция до прицелния орган. Еозинофилният катионен протеин (ЕСР) се освобождава от активираните еозинофили и е един от най-важните медиатори на алергично възпаление на дихателните пътища. Нива на серумен ЕСР > 15 mg/L показват алергично възпаление и изискват лечение.

Съществуващата връзка между горните и долните дихателни пътища е констатирана многократно в миналото, но концепцията за "едно заболяване на дихателните пътища" е поставена през последните години. Клинични, епидемиологични, функционални и имунологични взаимодействия между двете заболявания – астма и алергичен ринит, бяха потвърдени на експериментално ниво и научно обосновани. Епидемиологичната връзка между астмата и АР е много силна. В допълнение, те имат общи генетични и екологични рискови фактори, а имунопатологията на алергичния ринит и астмата са почти идентични.

Целта на настоящото изследване е да се изследва диагностичната стойност на серумния ЕСР при деца с респираторна алергия.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са 50 деца с респираторна алергия, хоспитализирани в СБАЛББ „Св. София“ – София, през периода м. август 2012 г.–м. април 2013 г. Проведен бе набор от диагностични изследвания, включващи: ПКК с диференциално броене, еозинофилен брой в назален секрет, рентгенография на синуси, микробиологично изследване на назален секрет, функционално изследване на дишането и бронхопровокационна проба с физическо натоварване, кожно-алергични проби със стандартен панел от инхалаторни алергени, ЕСР в серум, общ серумен IgE.

Диагнозата алергичен ринит и астма се постави въз основа на приетите критерии от ARIA и GINA.

При всички пациенти, включени в изследването, е снета подробна анамнеза, като специално внимание е обърнато на: фамилна анамнеза за бронхиална астма – дефинирана като фамиленост по майчина, бащина линия и по първа линия (братя и сестри), собствен атопичен терен, давност, честота и тежест на ринитните прояви и бронхообструктивните епизоди, информация за предхождаща вирусна или бактериална инфекция (фебрилитет, симптоми от страна на ГДП).

*Изследване на ПКК с диференциално броене  
Микробиологично изследване на носен и гърлен секрет*

*Изследване на еозинофили в назален секрет  
Изследване на общ серумен IgE*

*Изследване на ЕСР*

ЕСР се изследва чрез флуороимуноанализ UniCAP System ECP FEIA (Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Sweden) на UniCAP 100. Тестът представлява сандвич-имунна методика. Чувствителността е > 2 µg/L.

*Изследване на кожно-алергични проби (стандартен панел)*

*Статистически анализ*

Статистическата обработка на данните е извършена със статистически пакет SPSS Version 13. Нивото на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, е  $p < 0,05$ . Използвани са следните методи на анализ: дескриптивен анализ, при търсене на статистически зависимости между количествени променливи са използвани параметрични (t-тест) и непараметрични методи (U-тест на Mann-Whitney).

## РЕЗУЛТАТИ

Анализиран са резултатите от наблюдението и изследването на 50 деца с клинични прояви на алергичен ринит, преминали през СБАЛББ „Св.

София”, за периода м. август 2012 г.–м. май 2013 г. Еднакво представени са и двата пола (момчета – 48% (n = 24), момичета – 52% (n = 26). Не се отчете статистически значима разлика във възрастта между двата пола (ANOVA, p = 0,2).

С фамилна анамнеза за алергични заболявания са 60% от децата (n = 30), няма разлика по пол (Fisher test, p = 0,5).

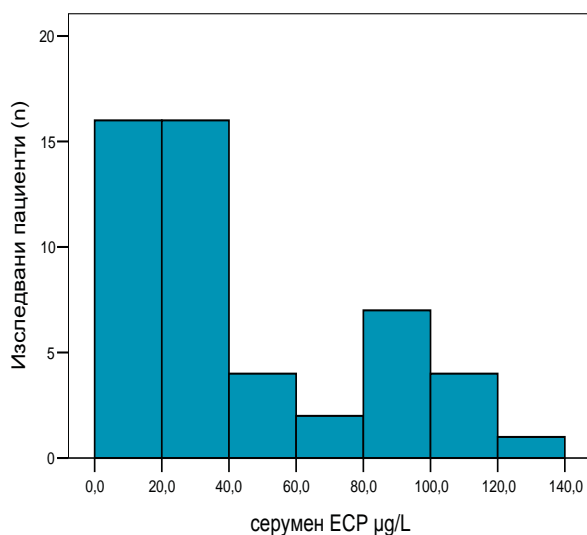
Еозинофили в назален секрет > 10% имат 37 (79%) от изследваните деца.

Изследването за хронично бактериално носителство установи смесена флора – Staph. aureus и H. influenzae в носен и/или гърлен секрет при 6 от децата.

Стойностите на общия серумен IgE варират от 0,1 до 623 UI/ml, при средна 131,4 UI/ml. Наблюдава се тенденция към увеличаване нивото на общия IgE с напредване на възрастта, но не достига статистическа значимост (Spearman test, p = 0,4).

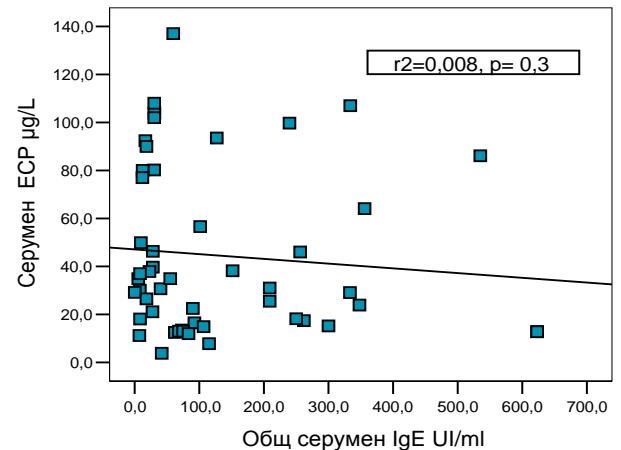
Висок общ IgE за възрастта имат 38% от децата (n = 19). Няма зависимост от пол (Fisher test, p = 0,2) и фамилна анамнеза (Fisher test, p = 0,4).

Стойностите на серумния ЕСР варират от 3,8 до 1372 µg/L (средно 44,52 µg/L), фиг. 1.



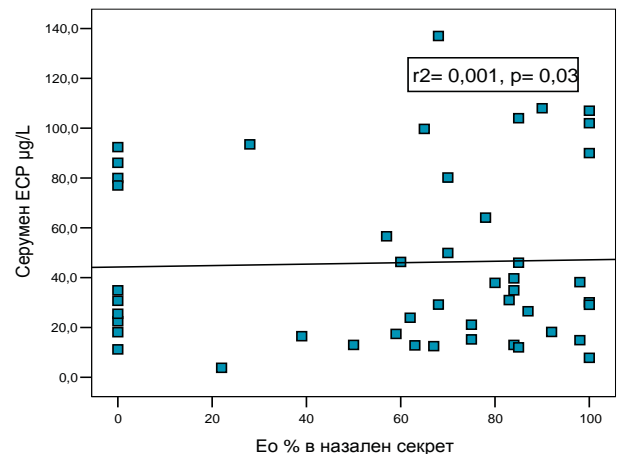
Фиг. 1. Нива на серумен ЕСР при изследваните пациенти

Високи стойности на серумния ЕСР > 11,22 µg/L имат 80% (n = 40) от изследваните деца. Няма зависимост на този показател от пол (Fisher test, p = 0,5), възраст (ANOVA, p = 0,5), фамилна анамнеза (Fisher test, p = 0,6) и нивото на общ IgE (Spearman test, p = 0,3).



Фиг. 2. Зависимост между серумен ЕСР и общ IgE

Установена бе корелационна зависимост на серумния ЕСР от назалната еозинофилия (Spearman test, p = 0,03), фиг. 3.



Фиг. 3. Зависимост между серумния ЕСР и Ео в назален секрет

При 15 (28%) от изследваните деца бяха установени позитивни КАП към инхалаторни алергени – това са децата с алергичен ринит (АР), табл. 1.

Таблица 1

	(n)
Смесен тревен полен	7
D. pteronyssinus	10
Житни	1
Екстракт от кучешки пърхот	4
Екстракт от котешки косми	1

Останалите 35 деца, при които има назална симптоматика, но са КАП негативни, отнасяме към групата на неалергичния ринит (НАР).

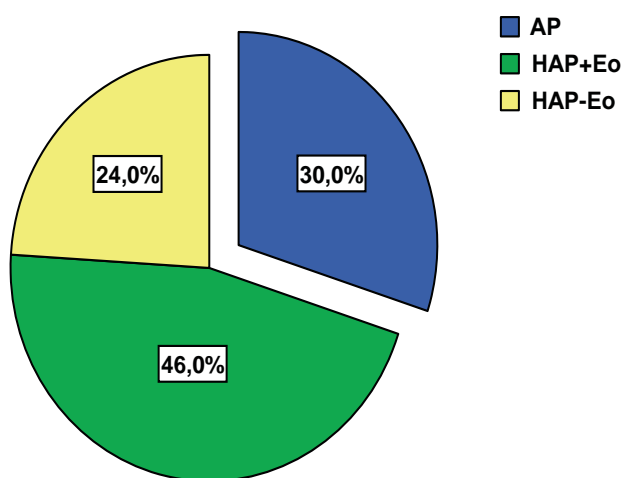
Според наличието на еозинофилия в назален секрет > 10% децата с НАР бяха разделени в две групи: неалергичен ринит с еозинофилия (НАР + Ео) – 23 (66%), и неалергичен ринит без еозинофилия (НАР - Ео) – 12 (34%), фиг. 4.

Няма статистически значима разлика във възрастта на клинична изява при АР, НАР + Ео и НАР - Ео (ANOVA,  $p = 0,3$ ), фиг. 5.

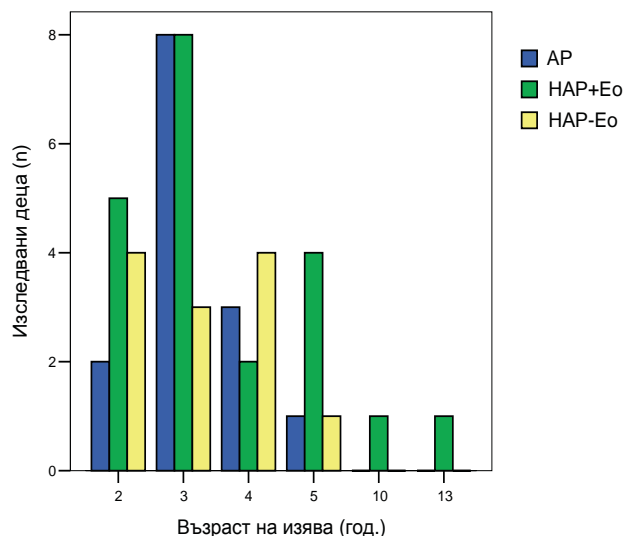
Налице е висока полова предилекция – 73% от децата с АР (11/15) са момичета спрямо съответно 35 и 42% в другите две групи (Fisher test,  $p = 0,05$ ), фиг. 6.

При 11 (73%) от децата с АР има фамилна анамнеза за алергични заболявания, но не достига статистическа значимост поради малката група (Fisher test,  $p = 0,08$ ).

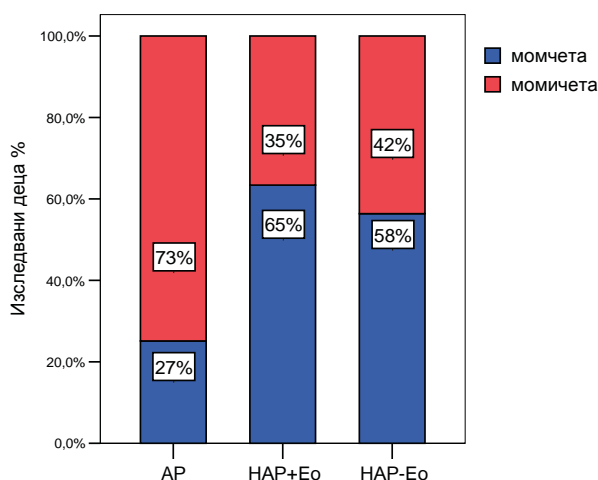
Децата с анамнеза за рецидивиращи бронхообструктивни прояви и положителен бронхопровокационен тест с физическо натоварване, оформящи групата на астматиците, са 26 (52%). Разпределението им в трите групи е: 60% от децата с АР имат астма, спрямо 52% при НАР + Ео и 41% за НАР - Ео, разликата не достига статистическа значимост (Fisher test,  $p = 0,6$ ), фиг. 7.



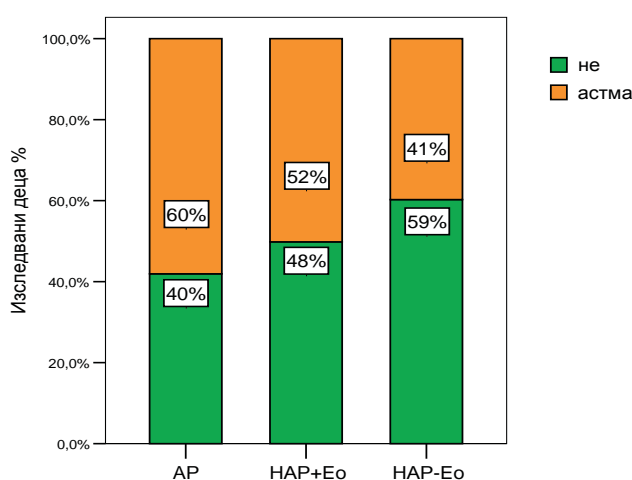
Фиг. 4. Разпределение по групи



Фиг. 5. Възраст на начална клинична изява в трите групи



Фиг. 6. Разпределение по пол в трите групи



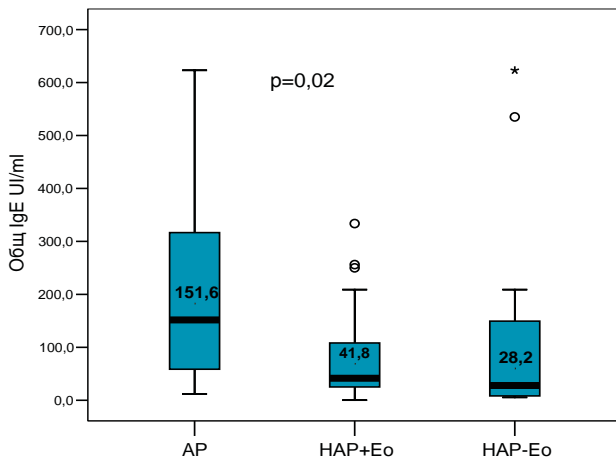
Фиг. 7. Съотношение на астматиците в трите групи

Децата със стойности на общия IgE над нормата за възрастта в трите групи са:

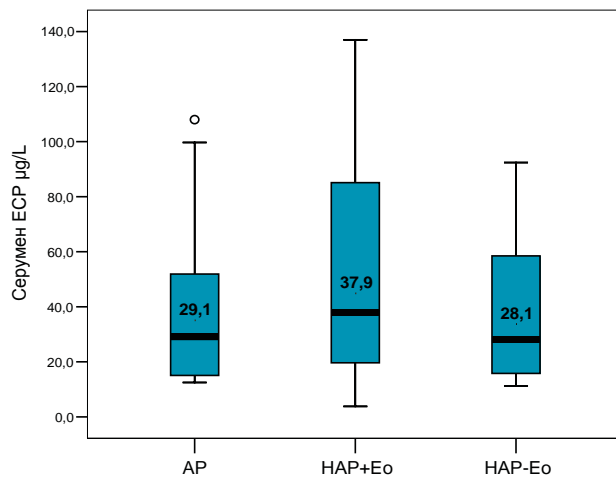
АР – 9 (60%), НАР + Ео – 7 (30%), и НАР - Ео – 3 (25%). Средната стойност на общия IgE в групата на АР е 151,6 UI/ml спрямо 41,8 UI/ml при НАР + Ео

и 28,2 UI/ml в групата на НАР - Ео (ANOVA test,  $p = 0,02$ ), фиг. 8.

Не се установи статистически значима разлика в концентрацията на серумния ЕСР в трите групи (ANOVA test,  $p = 0,8$ ), фиг. 9.



Фиг. 8. Стойности на общия IgE в трите групи



Фиг. 9. Стойности на серумния ЕСР в трите групи

Основните показатели, по които търсихме зависимости, са представени на таблица 2.

Таблица 2

Групи	Изследвани деца, n (%)	Астма	Повишен общ IgE	Ео нос %	ЕСР > 11,2 µg/L
Алергичен ринит	15 (30%)	9/15 (60%)	9/15 (60%)	78%	13/15 (87%)
Неал. ринит + Ео	23 (46%)	12/23 (52%)	7/23 (30%)	80%	19/23 (83%)
Неал. ринит - Ео	12 (24%)	5/12 (41%)	3/12 (25%)	0%	8/12 (67%)
AP + астма	8 (16%)	8/8 (100%)	6/8 (75%)	81%	8/8 (100%)
		p = 0,6	p = 0,1	p = 0,2	p = 0,3

## ОБСЪЖДАНЕ

През 1998 г. три големи експертни комисии излязоха с препоръки за разграничаването на алергичния и неалергичния ринит. Най-често използваните диагностични тестове за алергичен ринит са кож-

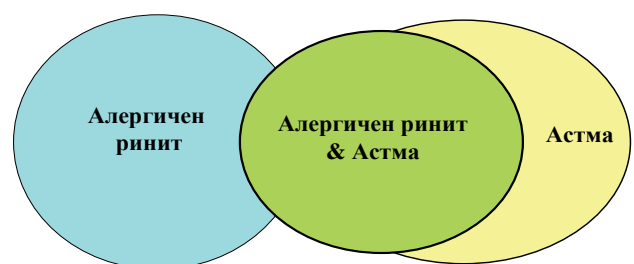
но-алергичните проби и алерген-специфични IgE. Неалергичен ринит с еозинофилия синдром е клиничен синдром, включващ симптоми на алергичен ринит, при които е изключена атопия и в назален секрет има над 20% еозинофили. Патофизиологията не е добре изяснена, но ключовият компонент включва хронично еозинофилно възпаление на носа, често съпроводено с развитие на полипоза.

Сред изследваните от нас деца 30% са с алергичен ринит спрямо 24% с неалергичен ринит и еозинофилия.

Средната възраст на изява в нашата група деца е 3,2 г. за AP и 4 г. HAP + Eo. Това е в съответствие на резултатите, докладвани от редица автори.

Фамилната анамнеза за алергични заболявания е силен рисков фактор за алергичен ринит – налице при 73% от децата с AP в нашата група. Според Wang и сътр. при фамилна обремененост от страна на двамата родители рискът за AP е 70%, а при фамилност по една линия рискът спада на 50%.

AP е свързан с астма при 40% от пациентите, като от 80 до 95% от пациентите с алергична астма имат алергичен ринит. През 1999 г. за пръв път под ръководството на СЗО международна група от експерти разработи ARIA (The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), по-късно актуализирана през 2008 г. и 2010 г., където се подчертава важноста на тези взаимоотношения [4]. Сред изследваните от нас деца 18% имат AP и астма, като най-голям е дялът на астматиците сред децата с AP – 60%, но не достигат статистическа значимост поради малката група (фиг. 10).



Фиг. 10

Симптоматиката на алергичния ринит и астмата са следствие на вторична настъпила сенсibiliзация на организма, изразена значително при деца с атопия. Предвид това при деца с атопичен терен и вторична сенсibiliзация нивото на общите и специфичните IgE е значително увеличено. Увеличеният общ серумен IgE е рисков фактор за астма дори при неалергични лица. Това се потвърждава и от нашите резултати, където в групата на HAP – Eo 41% от децата са с астма.

Пациентите с постоянен и тежък алергичен ринит са с най-висок риск за астма. Не е ясно дали АР представлява по-ранна клинична проява на алергични заболявания при атопични лица, които ще развият астма, или самото заболяване е причинител за астма. Въпреки това наличието на АР е свързано с по-тежка форма на астма. **Според ARIA алергичният и неалергичният ринит трябва да се считат за рискови фактори за бронхиална астма.**

Еозинофилите са главните ефекторни клетки, участващи в патогенезата на алергично възпаление. Активираният еозинофил отделя токсични протеинови гранули. В това изследване ние оценяваме степента на назална еозинофилия при децата с алергичен и неалергичен ринит и еозинофилната активация чрез определяне нивото на ЕСР в серум. **Отчетена бе корелация между назалната еозинофилия и серумния ЕСР.**

В настоящото проучване най-ниската степен на еозинофилия бе намерена при децата с АР (78%). Еозинофилията в периферна кръв е показател за увеличена миграция на еозинофилите. Напускайки костния мозък, еозинофилите остават в циркулацията за 8-12 часа, след което мигрират в тъканите, където се задържат до 10 дни. Броят на еозинофилите в тъкани е 200-300 пъти по-висок. Нивото на ЕСР отразява активацията и дегрануацията на еозинофилите в прицелните органи. Ето защо при проследяване активността на еозинофилите определянето на ЕСР може да бъде по-ефективен и надежден показател.

**Повишеният серумен ЕСР се счита за маркер на алергичното възпаление, но не сме в състояние да оценим неговата диагностична стойност поради липсата на контролна група деца.** Не открихме и статистически значима разлика между нивата на ЕСР в трите групи пациенти, въпреки че при всички деца с астма и АР концентрацията на ЕСР беше над нормата.

Нивото на ЕСР в биологичните течности е индикатор за еозинофил-специфична активация и дегрануация и засега се използва за диагностициране и клинично мониториране на алергичните възпалителни заболявания.

Първият доклад за ЕСР, публикуван през 1977 г., съобщава за корелация между серумното ниво на ЕСР и броя на еозинофилите в периферна кръв. Днес ЕСР се използва като диагностичен и прогностичен маркер за риска от астма при деца с рецидивиращи бронхообструктивни прояви, при оценка на провокационни тестове и тежест на астмата, както и за мониториране на ефекта от провежданото противовъзпалително лечение.

Въпреки че ЕСР е широко използван като потенциален биомаркер за възпаление на дихателните пътища, няма единно становище по отношение на полезността му при определянето му в серума. Серумното ниво на ЕСР зависи от фактори като температура на инкубация, време на центрофугиране, вид на използваните епруветки и денонощни колебания, свързани с ендогенната кортизолова секреция – максималната концентрация на ЕСР е 16.3 g/L в 6 часа и значително по-ниски (3.9 g/L) в 20 часа.

Тези аналитични смущения водят до ограничения при употребата му в клиничната практика и имат пряко влияние върху неговата възпроизводимост.

Като недостатъци на това изследване отчитаме малкия брой деца в някои от подгрупите, липсата на контролна група от здрави деца, както и непроследяването на нивото на ЕСР след започване на лечение.

При 50 деца, включени в изследването, е назначена профилактика с антихистамини – перорално и локално, и/или антилевкотриенов инхибитор – самостоятелно. Предстои проследяването им за период от 1 година.

---

*Проучването е осъществено с помощта на Медицинския университет – София, Съвет по медицинска наука, финансиращ научните изследвания по проект Грант № 31/2012 год.*

---

#### БИБЛИОГРАФИЯ

1. Almqvist, C., Q. Li et W. J. Britton. CAPS team. Early predictors for developing allergic disease and asthma: examining separate steps in the 'allergic march'. – Clin. Exp. Allergy., **37**, 2007, № 9, 1296-1302.
2. Beeh, K. M., M. Ksoll et R. Buhl. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals. – Eur. Respir. J., **16**, 2000, № 4, 609-614.
3. Boulet, L. P. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? – Am. J. Respir. Crit. Care Med., **167**, 2003, № 3, 371-378.
4. Bousquet, J. et A. M. Vignola. Allergic rhinitis: a disease remodeling the upper airways? – J. Allergy Clin. Immunol., **113**, 2004, № 1, 43-49.
5. Bousquet, J. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with WHO and Allergen). – Allergy, **63**, 2008, № 8, 990-996.
6. Burgess, J. A., E. H. Walters et G. B. Byrnes. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. – J. Allergy Clin. Immunol., **120**, 2007, № 4, 863-869. Epub 2007 Sep 7.
7. Casale, T. B. et M. S. Dykewicz. Clinical implications of the allergic rhinitis-asthma link. – Am. J. Med. Sci., **237**, 2004, № 3, 127-138.
8. Chanez, P., A. M. Vignola et P. Vic. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. – Am. J. Respir. Crit. Care Med., **159**, 1999, № 2, 588-595.
9. Corren, J., A. D. Adinoff et A. D. Buchmeier. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial re-

- sponsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. – J. Allergy Clin. Immunol., **90**, 1992, № 2, 250-256.
10. Crystal-Peters, J., C. Neslusan et W. H. Crown. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. – J. Allergy Clin. Immunol., **109**, 2002, № 1, 57-62.
  11. Dixon, A. E., D. A. Kaminsky et J. T. Holbrook. Allergic rhinitis and sinusitis in asthma: differential effects on symptoms and pulmonary function. – Chest., **130**, 2006, № 2, 429-435.
  12. Greisner, W. A., R. J. Settipane et G. A. Settipane. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study. – Allergy Asthma Proc., **19**, 1998, № 4, 185-188.
  13. Guerra, S., D. L. Sherrill et F. D. Martinez. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. – J. Allergy Clin. Immunol., **109**, 2002, № 3, 419-425.
  14. Leynaert, B. et al. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. – J. Allergy Clin. Immunol., **106**, 2000, (5 Suppl.), S201-S205.
  15. Linneberg, A., N. Henrik Nielsen et L. Frølund. Copenhagen Allergy Study. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. – The Copenhagen Allergy Study Allergy, **57**, 2002, № 11, 1048-1052.
  16. Lundbäck, B. Epidemiology of rhinitis and asthma. – Clin. Exp. Allergy, **28**, 1998, Suppl. 2, 3-10.
  17. Meltzer, E. O., K. Malmstrom et S. Lu. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. – J. Allergy Clin. Immunol., **105**, 2000, № 5, 917.
  18. Möller, C., S. Dreborg et H. A. Ferdousi. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). – J. Allergy Clin. Immunol., **109**, 2002, № 2, 251-256.
  19. Plaschke, P. P., C. Janson et E. Norrman. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. – Am. J. Respir. Crit. Care Med., **162**, 2000, (3 Pt 1, 920-924.
  20. Polosa, R., F. Li Gotti et G. Mangano. Effect of immunotherapy on asthma progression, BHR and sputum eosinophils in allergic rhinitis. – Allergy, **59**, 2004, № 11, 1224-1228.
  21. Settipane, R. J., G. W. Hagy et G. A. Settipane. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. – Allergy Proc., **15**, 1994, № 1, 21-55.

## ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

организира

курс

### ОСНОВИ НА ИНФОРМАЦИОННАТА ГРАМОТНОСТ БИОМЕДИЦИНСКА ИНФОРМАЦИЯ – ПОТРЕБИТЕЛСКИ СТРАТЕГИИ ЗА ИЗДИРВАНЕ, ОБРАБОТКА И ИЗПОЛЗВАНЕ

•• структура и правила за работа в медицинска библиотека, с библиотечни каталози и специализирани информационни източници от областта на естествените науки, клиничната медицина и здравеопазването •• избор на източници и разработване на стратегии за търсене във всеки от тях •• работа с индекси и особено с тезауруса на МЕДЛАЙН •• мултимедийни продукти в различни медицински области •• издирване в интернет на медицинска информация, отговаряща на критериите за научност •• оформяне на научни публикации и аналитико-синтетична обработка на информацията.

**Хорариум – 20 часа – 10 часа лекции и 10 часа семинари и упражнения.**

Дати за провеждане ще се насрочат при записване на не по-малко от 5 души.

За информация: Д-р Ж. Сурчева – тел. 952-05-16; e-mail: [surcheva\\_j@abv.bg](mailto:surcheva_j@abv.bg)