

СЪВРЕМЕННИ ТЕНДЕНЦИИ В ДИАГНОСТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО НА ОСТРАТА ЛУМБОСАКРАЛНА БОЛКА СЪС ИЛИ БЕЗ РАДИКУЛОПАТИЯ

Д. Тонев¹ и И. Груев²

¹Отделение по анестезиология и интензивно лечение,

Национална многопрофилна транспортна болница „Цар Борис III” – София

²Клиника по кардиология, Национална многопрофилна транспортна болница „Цар Борис III” – София

STATE-OF-THE-ART ALGORITHMS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE LOW BACK PAIN WITH OR WITHOUT RADICULOPATHY

D.Tonev¹ and I.Grujev²

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care, National Multiprofile Transport Hospital “King Boris III” – Sofia

²Clinic of Cardiology, National Multiprofile Transport Hospital “King Boris III” – Sofia

Резюме. Лумбосакралната болка е синдром, който влошава съществено качеството на живот на пациентите. Тя има голяма социална значимост като честа причина за временна нетрудоспособност. Основни приоритети в лечението на острата лумбосакрална болка са облекчаването на болката, подобряването на функционалната способност и предотвратяването на повторната поява и хронифицирането на болката. Целта на направения литературен преглед е да се представят най-съвременните насоки за диагностика и здравни грижи при това страдание, да се очертаят някои актуални научно-практически проблеми, както и постигнатият напредък при лечението.

Ключови думи: остра лумбосакрална болка, съвременни насоки, диагностика, лечение

Summary. The low back pain is a syndrome that deteriorates significantly the quality of patients' life. It also has a great social impact due to frequent episodes of temporary disability. The main goals of the therapy of the acute low back pain are the alleviation of the pain, improvement of the functional capacity and prevention of the recurrence and chronification of the pain. The aim of the current review is to present the state-of-the-art algorithms for diagnosis and patient care, concerning this wide spread suffering. The review outlines some scientific and practical problems and the improvement in the modern treatment as well.

Key words: acute low back pain, state-of-the-art algorithms, diagnosis, treatment

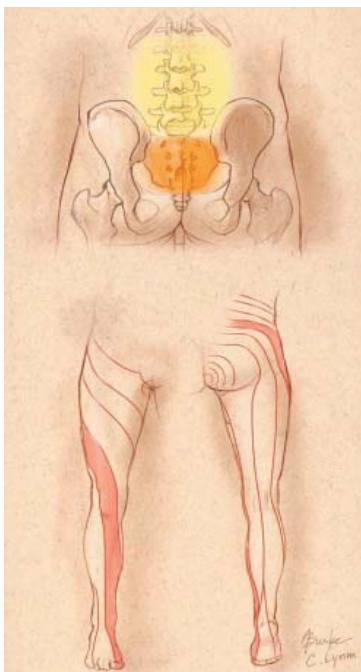
Болката ниско в гърба (low back pain) е неспецифичен термин, който се отнася до болка, съсредоточена върху лумбосакралната област. За по-точен подход към диагнозата и лечението се разграничават болка ниско в гърба, произтичаща от оста на гръбначния стълб (гръбначна, вертеброгенна болка), и такава, която ирадира

към долните крайници – коренчева болка, болка ниско в гърба с радикулопатия. Проблемът на пръв поглед е банален, но всъщност е една от основните причини за временна нетрудоспособност в обществото и за отсъствие от тренировъчна и състезателна дейност при спортистите [5, 10].

Гръбначната болка е лумбална, когато е в зоната под T12 и над S1, и сакрална, когато е в зоната под гр. spinosus на S1 и над сакрококцигеалната връзка. Лумбосакралната болка произхожда от която и да е от гореспоменатите зони (т.е. от под 12-о ребро до над глутеалните гънки) и представлява т.нар. неспецифична „low back pain“.

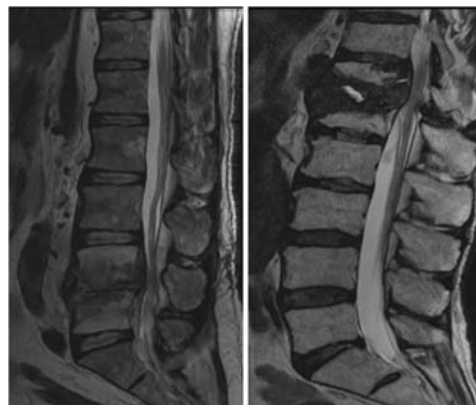
Лумбосакрална радикулопатия е форма на невралгия, причинена от увреда (най-често механична компресия) или възпаление (най-често химично дразнене) на сензорното коренче (дорзалното ганглиево коренче) на един спинален нерв. Асоциира се с болка, сензорни разстройства, мускулна слабост и понижени дълбоки сухожилни рефлексии по хода на разпространение на коренчевия нерв.

На фиг. 1 е показана обичайната ирадиация на лумбосакралната и радикуларната болка [11].



Фиг. 1. Разпространение на лумбосакралната и радикуларната болка [11]

Специфичната лумбосакрална болка предполага разпозната патология (напр. инфекция, тумор, остеопороза, фрактура, остеоартрит, ревматоиден артрит, възпаление) и изисква специфично лечение. Специфичната лумбосакрална болка не заема централно място в настоящото изложение и я разглеждаме само в контекста на нейното отхвърляне при алгоритъма на управление на острата неспецифична лумбосакрална болка [10]. На фиг. 2, 3 и 4 са показани примери за диагностицирани специфични причини за лумбосакрална болка.



Фиг. 2. Инфекция като специфична причина за остра лумбосакрална болка: вляво – пиогенен дисцит от епидурален абсцес (L4-L5); вдясно – костна деструкция и абсцес от туберкулоза на гр. стълб (T12-L1)



Фиг. 3. Тумор като специфична причина за остра лумбосакрална болка: метастатичен костен тумор на ниво L1 с ерозия на задния кортекс на прешлена и навлизане в гръбначномозъчния канал



Фиг. 4. Фрактура като специфична причина за остра лумбосакрална болка: прешленна фрактура на ниво L2

Англосаксонският термин „nonspecific low back pain“ отговаря на българското понятие неспецифична лумбосакрална болка (със или без радикулопатия) и е обект на нашето внимание в това изложение [10].

Говори се за остра лумбосакрална болка, когато е:

– В рамките на ≤ 6 седмици от първоначалното настъпване на болката.

Подразделя се на две фази:

– Ранна остра фаза (< 2 седмици от настъпването)

– Късна остра фаза (между 2 и 6 седмици от настъпването) [6].

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

Страданието е социалнозначимо. 80% от работещите се сблъскват с него най-малко един път в трудоспособната си възраст. Повечето остри и подостри (> 6 седмици) епизоди отзвучават в рамките на 3 месеца, докато при 5-10% от болните състоянието не затихва и те развиват хронична (> 3 месеца) лумбосакрална болка [2].

Хронифицирането на болката създава икономически проблеми и за обществото като цяло поради продължителна нетрудоспособност, респективно неефективно лечение [4]. Установено е, че разходите, причинени поради повтарящи се епизоди на лумбосакрална болка, са значително по-големи от тези при първите епизоди на заболяването [14].

АНАТОМИЧЕН И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕН СУБСТРАТ НА ЛУМБОСАКРАЛНАТА И РАДИКУЛАРНАТА БОЛКА

Основната функционална гръбначна единица обхваща:

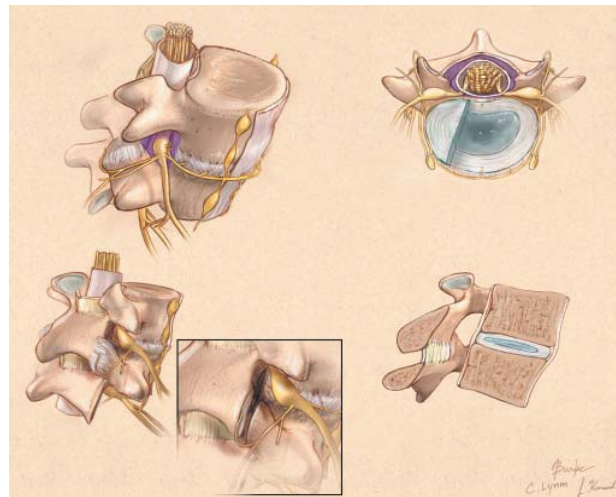
- 2 съседни тела на прешлените
- 2 задни фасетъчни стави
- Междупрешленния диск и
- Заобикалящите лигаментни структури.

На фиг. 5 е показана нормална анатомия на функционална гръбначна единица (L4-L5) и свързаните с нея неврални структури [11].

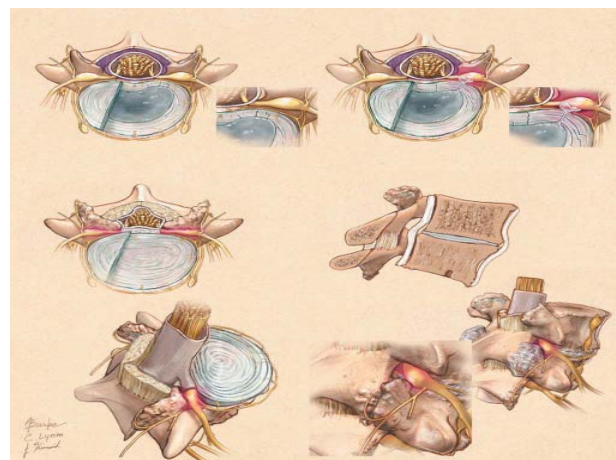
При движение интервертебралният диск абсорбира енергията и разпределя тежестта на тялото поравно от единия гръбначен сегмент към следващия до него гръбначен сегмент. Честите повдигания, навеждания, усуквания или вибриране на цялото тяло могат да влошат механиката и да увредят елементите на основната функционална гръбначна единица. Тези повтарящи се микротравми заедно с процеса на стареене мо-

гат да предизвикат прогресивни дегенеративни промени в нея.

На фиг. 6 са представени различните етапи от увредата на диска [11]. Радикуларните симптоми могат да са в резултат или на химични медиатори, освободени от дегенериращия диск, или от механично дразнене.



Фиг. 5. Нормална анатомия на функционална гръбначна единица (L4-L5) и свързаните с нея неврални структури [11]



Фиг. 6. Дегенеративни промени: първи ред – ранни (вътрешно разкъсване на диска; херниране на диска); втори и трети ред – напреднали (загуба на nucleus pulposus с външно изпъкване и междупрешленно изтъняване на диска; задебеляване и калцифициране на лигаментните връзки; стенози на централния канал, фораменна и на латералния рецесус; фасетна хипертрофия) [11]

Лумбосакралната болка възниква при:

- Вътрешно разкъсване на междупрешленния диск.
 - Хипертрофия на фасетните стави.
- Радикуларната болка възниква при:
- Херниране на nucleus pulposus.

- Фораменна и на латералния рецесус стеноза. Неврогенното накуцване възниква при:
- Стеноза на централния канал.

Последни изследвания сочат ограничена връзка между лумбосакралната болка и физическата експозиция [12]. Само при една трета от случаите настъпването на болката може да бъде свързано с конкретно събитие, довело до нараняване [6].

Съвременната концепция за възникването на острата лумбосакрална болка приема, че става въпрос за многофакторен симптомокомплекс, който:

- Започва с (евентуална) травматична реакция.
- Изостря се от съпътстващи фактори, които удължават симптомите далеч над нормалното време за оздравяване [6].

Такива фактори са:

- Влошена натренираност (декондициониране).
- Фактори от психологично и социално естество.
- Генетика, култура.

Диагностичен алгоритъм

За болните с остра лумбосакрална болка е възприето следното диагностично сортиране [8]:

- Болни със сериозна гръбначна патология, водеща до специфична лумбосакрална болка (оценка на т.нар. „red flags” рискови фактори).
- Болни с радикуларна болка.
- Болни с неспецифична лумбосакрална болка.

Red flags рискови фактори, насочващи към инфекцията като причина за болката, са:

- Анамнеза за стероидна употреба.
- Diabetes mellitus.
- Имуносупресивно лечение.
- Анамнеза за системни инфекции (уринарен тракт и др.).
- HIV, TBC.
- Клинични симптоми и белези (температура, загуба на тегло, левкоцитоза, ускорено СУЕ).
- Положителни образни изследвания (рентгенови, MRI).

Red flags рискови фактори, насочващи към гръбначен тумор като причина за болката, са:

- Мъже и жени на възраст > 50 год.
- Анамнеза за раково заболяване.
- Скрито начало.
- Без облекчение на болката в леглото и влошаване при лежане по гръб.

- Клинични симптоми и белези (температура, загуба на тегло).

- Компресионна фрактура (метастази от рак на млечната жлеза, белия дроб, червата, простатата, бъбрека и щитовидната жлеза).

Red flags рискови фактори, насочващи към фрактура като причина за болката, са:

- Болка в гърба след травматично нараняване и:

- претърпяна височинна травма;
- претърпяно пътнотранспортно произшествие;

- Болка в гърба след минимално нараняване при:

- анамнеза за стероидна употреба;
- анамнеза за остеопороза (жени > 50 год.);
- Положителни образни изследвания за фрактура:

- рентгенови, CT, MRI.

Red flags индикации за cauda equina синдром: cauda equina синдром е спешно състояние, налагащо хирургична намеса при данни за:

- Тежък или прогресивен неврологичен дефицит на долните крайници.

- Седловидна (перинеална) загуба на сетивност (анестезия).

- Уринарна ретенция, чревна и сексуална дисфункция.

- Положително образно изследване за компресивна лезия.

Диференциалнодиагностичният алгоритъм изисква и изключването на лумбосакрална болка от негръбначен произход. В около 2% острата лумбосакрална болка се дължи на висцерална причина:

- Заболявания в малкия таз (простатити, ендометриоза, хронично тазово възпаление).

- Бъбречни заболявания (нефролитиаза, пиелонефрит, перинефрален абсцес).

- Панкреатит, холецистит, пенетрирала язва.

- Сърдечни и перикардиални заболявания.

- Белодробни и плеврални заболявания.

- Бременност.

Индикации за наличие на остра радикуларна болка [8]:

- Болката в крака е по-голяма от болката в гърба.

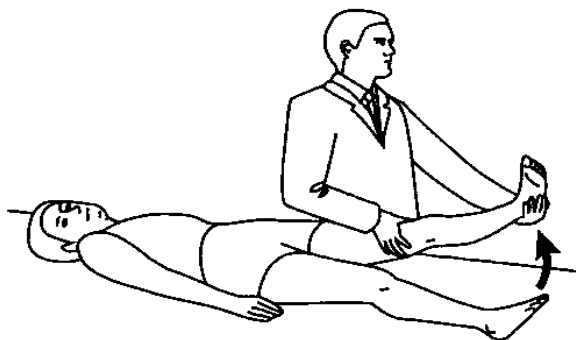
- Изтръпване, мускулна слабост или отслабване на дълбоките сухожилни рефлексни с разпространение на болката по хода на дерматомната зона на коренчевия нерв.

- Положителни неврологични скринингови тестове за провокиране на коренчево дразнене

(тест за повдигане на изправения крак; феморален разтягащ тест).

– Болка в крака, която се обостря при кашлица, кихане или при похвата на Valsalva.

На фиг. 7 и 8 са показани скринингови физикални тестове за разпознаване на радикуларната болка.



Фиг. 7. Тест за повдигане на изправения крак (L4-S1)



Фиг. 8. Феморален разтягащ тест (L2-L4)

Съвременен диагностично поведение при радикуларна болка [3]:

– През първите 6 седмици от началото на острата болка не се препоръчват образни изследвания.

– Повечето херниирани дискове регресират и се реабсорбират до 8 седмици от началото на болката. При липсата на *red flags* или прогресиращ неврологичен дефицит отложената хирургична намеса не влошава крайния резултат за болния.

– Образни изследвания могат да се обсъждат само за изключване на скрита патология или при обсъждане на хирургична намеса.

Съвременен диагностично поведение при неспецифична лумбосакрална болка [8]: важно е да се изключат *red flags* и на радикуларната болка с помощта на:

– Анамнеза.

– Физикално изследване, включващо преглед, палпация и обхват на подвижност на лумбалния гръбнак (има ниска надеждност и валидност и трябва да се използва предпазливо).

– Отрицателни неврологични скринингови тестове.

– Травматичните навяхвания на мускулите и лигаментите на лумбалния гръбнак или на фасетните стави, както и ранното вътрешно разкъсване на диска са съществените морфологични причини за настъпване на острата неспецифична лумбосакрална болка.

– Затова през първите 6 седм. от началото на острата неспецифична лумбосакрална болка не се препоръчват образни изследвания.

Важно значение има и оценката на индивидуалните рискови фактори за забавено възстановяване [3, 8].

– Оценка на т.нар. *yellow flags* психологични рискови фактори се извършва през късната остра фаза (между 2 и 6 седм.) от настъпването на острата лумбосакрална болка при липса на подобрение от приложеното лечение.

– Избраният момент за оценяване варира според различните насоки за лечение – италиански автори препоръчват това да стане след 2 седмици, канадски след 4 седм., а испански между 2 и 6 седмици.

Скрининг за т.нар. *yellow flags* се осъществява чрез специфично въпросници и инструменти [6]:

– **PHQ – 9** (въпросник, съдържащ 9 въпроса за здравето на пациента, за бърза оценка на наличие и тежест на депресия).

– **OMPSQ** (въпросник на университета Оребро, съдържащ 21 въпроса за оценка на *yellow flags* след мускулно-скелетно нараняване).

– **KSBST** (скринингов инструмент на университета Кийл, съдържащ 9 въпроса за оценка на общия риск от хронифициране и инвалидизиране).

Основни приоритети на лечението на острата лумбосакрална болка със или без радикулопатия:

– Облекчаване на болката (при необходимост).

– Подобряване на функционалната способност.

– Предотвратяване на хронифицирането на болката.

– Поведение на ограничена интервенция и максимална превенция.

Поведение при умерена лумбосакрална болка и умерени функционални нарушения [8]:

– Адекватна информация за заболяването и вдъхване на увереност на болния в самостоятелното справяне с проблема.

– Да остане активен и да продължи ежедневните си занимания в рамките, позволени от болката.

– Да избягва постелен режим.

– Ранно завръщане на работа, което намалява инвалидизирането.

Алгоритъм за медикаментозно облекчаване на острата неспецифична лумбосакрална болка [11]:

– Първо средство на избор – р.о. Paracetamol.

– Второ средство на избор – р.о. НСПВС.

– Трето средство на избор – р.о. централни мускулни релаксанти или слаби опиоиди, самостоятелно или с Paracetamol или НСПВС.

– Епидурално прилагане на КС не се препоръчва при липса на радикулопатия.

Определящият принцип за предписване на лекарствата е в зависимост от времето, а не в зависимост от болката. Провеждането на краткосрочен курс на лечение (≤ 2 седмици) може да намали риска от нежелани лекарствени ефекти при прилагането на НСПВС, респективно на мускулни релаксанти или слаби опиоиди [3].

Други терапевтични подходи за облекчаване на острата неспецифична лумбосакрална болка [8]:

– Двигателна терапия – поради острата болка не се препоръчват специфични упражнения (заяквачи, разтеглящи, сгъвачи и разгъвачи), а само леки (напр. ходене).

– Мануално манипулиране на гръбнака – препоръчва се, когато болният не е в състояние да се върне към нормална активност в рамките на 3 седм. от настъпването на острата болка (т.е. манипулира се през нейната късна остра фаза).

Ранното медикаментозно облекчаване на острата радикуларна болка включва [6]:

– Епидурално инжектиране на КС – намалява тежестта и продължителността на радикуларната болка, когато е приложено между 3-ата и 6-ата седмица от остроото ѝ настъпване.

– Ефектът е краткосрочен (след 3-тия месец вече не се наблюдава намаление на радикуларната болка и подобрене във функционалното състояние).

– Оправдано е и краткосрочното р.ос прилагане на КС, както и р.о. Paracetamol + слаб опиоид.

В дългосрочен план (1 год. проследяване) няма доказателства в полза на епидуралните КС инжекции в сравнение с плацебо, без лечение

или инжекции с НСПВС или локален анестетик. В краткосрочен план (3 мес. проследяване) доказателствата в полза на епидуралните КС инжекции са противоречиви. Не се препоръчват епидурални КС инжекции за лечение на лумбосакрален радикуларен синдром [9].

Няма доказателства за краткосрочна полза и на тракцията в сравнение с имитиращата тракция или други консервативни лечения. Не се препоръчва прилагането на тракция като консервативно лечение при лумбосакрален радикуларен синдром.

Физикалната терапия при лумбосакрален радикуларен синдром включва:

– Масаж, сегментна гръбначна мобилизация.

– Разтоварващи и натоварващи диска упражнения в зависимост от състоянието на пациента.

– Изометрични заяквачи упражнения за коремни, гръбни и тазобедрени мускули.

– Няма доказателства за краткосрочна полза на физикалната терапия спрямо неактивно лечение или други консервативни лечения [9].

– Няма доказателства за краткосрочна полза от спазването на постелен режим спрямо болни без лечение при лумбосакрален радикуларен синдром [9].

– Няма доказателства за краткосрочна полза от манипулирането на гръбнака спрямо друго консервативно лечение или хемонуклеоза (вътретрисковно инжектиране на ензим за редуциране размера на издутия диск) [9].

– Няма доказателства за краткосрочна полза от прилагането на медикаменти (НСПВС, централни мускулни релаксанти) в сравнение с прилагането на плацебо при лумбосакрален радикуларен синдром [9].

Извън ползата при отделни клинични случаи, не бяха открити налични доказателства, отнасящи се до акупунктурата при лумбосакрален радикуларен синдром, от висококачествени рандомизирани клинични проучвания [9].

Хирургично лечение при лумбосакрален радикуларен синдром [8]

Оперативна намеса от неотложна спешност при:

– Cauda equina синдром.

Отложена оперативна намеса (след 6-8 седм. консервативно лечение):

– За дискова херния с персистиреща радикулопатия и клинични белези на коренчева компресия без тежък неврологичен дефицит.

– При операция по-бързо се възстановява функцията спрямо естествения ход на оздравителния процес.

Късна оперативна намеса (след 2 год. безуспешно консервативно лечение):

– За персистираща радикулопатия от общ дегенеративен характер.

– Операцията намалява болката и подобрява функционалното състояние (за 1 до 2 год. напред).

Доказателства против хирургично лечение [8]:

– След 4 и 10 год. проследяване на болни, лекувани консервативно и хирургично, няма разлика в общото подобрене между двете групи.

Най-нови постижения при облекчаването на острата лумбосакрална радикуларна болка [1]

Интервертебралният диск при пролапс може да увреди коренчетата на гръбначните нерви както чрез механичната компресия, така и чрез инфламаторни цитокини, секретирани от nucleus pulposus в епидуралното пространство. Лумбалната радикуларна болка поне отчасти се дължи на възпалителен процес с участието на цитокини, включващи тумор-некротичен фактор- α и интерлевкини.

Нов момент в лечението на радикуларната болка е специфично насоченото лечение срещу причинителите на локалния коренчев възпалителен процес, включващо антагонисти на тумор-некротичния фактор- α , както и интерлевкин-рецепторни антагонисти.

Etanercept е водоразтворима форма на TNF- α рецептор, който намалява (антагонизира) активността на TNF- α , като го свързва и предотвратява взаимодействието му с повърхностните клетъчни рецептори. Прилаган е s.c. периспинално (3 инжекции от 25 mg на всеки 3-ти ден) с бърз (в рамките на часове) и клинично значим (75% намаление) аналгетичен ефект при силна радикуларна болка. В момента изследователите са постигнали обещаващи резултати при трансфораменно епидурално прилагане на Etanercept.

Infliximab е анти-TNF- α моноклонално антитяло, което се свързва с TNF- α и ограничава (антагонизира) неговото взаимодействие с проинфламаторните рецептори. Първоначално е прилаган i.v. (3 mg/kg в еднократна инфузия за 2 ч) с бърз (в рамките часове) и клинично значим (50% намаление) аналгетичен ефект при силна радикуларна болка върху ограничен брой болни. Последващо рандомизирано контролирано про-

учване обаче не показва полза от прилагането на Infliximab повече, отколкото при плацебо.

IL-1 рецепторният антагонист (IL-1 Ra) е естествен гликопротеин, продуциран от макрофагите, който свързва IL-1 рецепторите, без да провежда сигнала. В определени условия (кондициониране) се стимулира продукцията на ендогенен IL-1 Ra от венозна кръв. Инжектирането епидурално на обогатен на IL-1 Ra серум (1 X седм. 3 последователни седм.) има подчертан и клинично значим по-добър ефект при намаление на радикуларната болка и инвалидността (до 6 мес.) спрямо епидурален КС.

Интерес буди въпросът как на практика се прилагат съвременните стандарти за лечение на острата лумбосакрална болка. Последните данни за САЩ (2011 г.) върху 211 551 болни с остра лумбосакрална болка сочат [7]:

– Ненужно рано след първоначалната диагноза назначаване на образни изследвания.

– Ненужно рано назначаване на опиятно обезболяване.

– Търсене първо на мануално наместване с последващо медикаментозно (НСПВС, мускулни релаксанти) лечение.

Тези слабости могат да се преодолеят чрез адекватно спазване на насоките за лечение на острата лумбосакрална болка и придържане към основния принцип, залегнал в съвременния подход за лечение.

Той гласи: *Болният трябва да е уверен в самостоятелното справяне с острата лумбосакрална болка и да остане активен до спонтанното отзвучаване на оплакванията в рамките на 6 седмици.*

Библиография

1. Burnett, C. et M. Day. Recent advancement in the treatment of lumbar radicular pain. – Cur. Opin. Anaesthesiol., **21**, 2008, 452-456.
2. Chou, R. et al. Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American pain society/American college of physicians clinical practice guideline. – Ann. Intern. Med., **147**, 2007, 492-504.
3. Chou, R. et al. Diagnostic imaging for low back pain: advice for high-value health care from the American college of physicians. – Ann. Intern. Med., **154**, 2011, 181-189.
4. Costa, L. et al. Prognosis for patients with chronic low back pain: inception cohort study. – BMJ, **339**, 2009, b3829.
5. Hosea, T. et al. Aetiology of low back pain in young athletes: role of sport type. – Br. J. Sports Med., **45**, 2011, 352.
6. Institute for Clinical System Improvement. Health Care Guidelines: Acute and Subacute Low Back Pain. Fifteenth Edition, January 2012.

7. Ivanova, JI. et al. Real-word practice patterns, health-care utilization and costs in patients with low back pain: the long road to guideline-concordant care. – Spine J., **11**, 2011, 622-632.

8. Koes, B. W. et al. An update overview of clinical guidelines for the management of nonspecific low back pain in primary care. – Eur. Spine J., **19**, 2010, 2075-2094.

9. Luijsterburg, P. A. J. et al. Effectiveness of conservative treatments for lumbosacral radicular syndrome: a systematic review. – Eur. Spine J., **16**, 2007, 881-899.

10. Merskey, H. et al. Classification of Chronic Pain: Descriptions Of Chronic Pain Syndromes And Definitions Of Pain Terms. 3rd ed. Seattle, WA, IASP Press, 19.

11. Rathmell, J. P. A 50-year-old man with chronic low back pain. – JAMA, **299**, 2008, 2066-2077.

12. Roffey, D. M. et al. Causal assessment of awkward occupational posture and low back pain: results of systematic review. – Spine J., **10**, 2010, 89-99.

13. Van Tulder, M. et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. – Eur. Spine J., **15**, 2006, (Suppl.2), S169-S191.

14. Wasiaak, R. et al. Work disability and costs caused by recurrence of low back pain: longer and more costly than first episodes. – Spine, **31**, 2006, 219-225.


✉ Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Димитър Тонев, дм
Отделение по анестезиология и интензивно лечение
НМТБ "Цар Борис III"

Бул. "Княгиня Мария-Луиза" № 108
1233 София

☎ 02 932 36 86

e-mail: dgtsotia@abv.bg



ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА
Отдел Научна медицинска информация

ПРЕДЛАГА

СТИЛОВА РЕДАКЦИЯ
КОРЕКЦИЯ
И ФОРМАТИРАНЕ
НА МЕДИЦИНСКИ ТЕКСТОВЕ

ХУДОЖЕСТВЕНО И ТЕХНИЧЕСКО ОФОРМЛЕНИЕ

Централна медицинска библиотека
1431 София, ул. "Св. Г. Софийски" № 1
тел./факс 952 23 93, 92301 423