

Н. М. Шуба

Киевская медицинская академия последипломного образования

АУТОИММУННЫЕ КРИЗЫ, ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Ключевые слова:

аутоиммунные кризы, пульс-терапия, системные заболевания соединительной ткани.

Резюме. Обобщены современные данные о классификации, механизмах развития, клинике и принципах лечения аутоиммунных кризов при системных заболеваниях соединительной ткани — системной красной волчанке, узелковом полиартериите, системной склеродермии, дерматомиозите.

Аутоиммунные кризы развиваются на высоте заболевания и обусловлены тяжелыми (порой опасными для жизни) нарушениями в системе гуморального и клеточного иммунитета.

Наиболее часто развиваются и тяжело протекают люпус-кризы (т.е. при системной красной волчанке — СКВ).

Кризы развиваются при узелковом полиартериите (УП), значительно реже — при системной склеродермии (ССД) и дерматомиозите (ДМ), их течение имеет свои особенности.

Классификация кризов условная, однако можно выделить наиболее распространенные варианты люпус-криза:

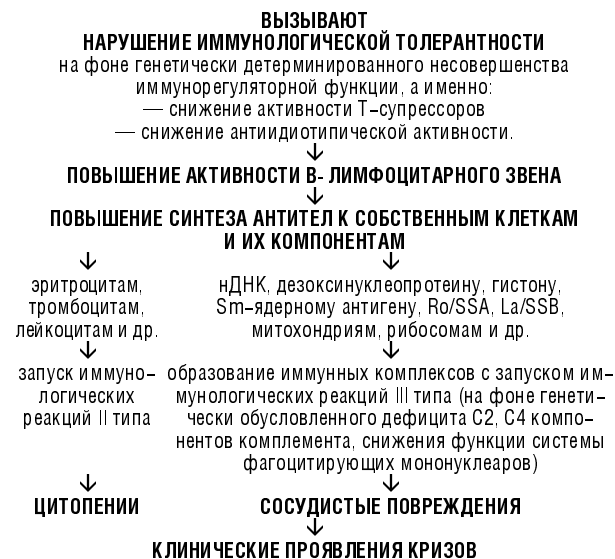
- 1) классический;
- 2) гематологический;
- 3) церебральный (чаще развивающийся на фоне антифосфолипидного синдрома и при УП);
- 4) абдоминальный (в основном у детей).

При ДМ тяжелое поражение дыхательных мышц вызывает нарушение вентиляции легких и нередко требует применения их искусственной вентиляции.

При остром течении ССД острая нефропатия (склеродермический почечный криз) вызывает необходимость применения интенсивной терапии.

Механизм развития аутоиммунных кризов можно представить следующим образом.

Факторы, инициирующие развитие аутоиммунных кризов (избыточная инсоляция, вирусная инфекция, охлаждение, стрессовые ситуации, физические перегрузки, лекарственные препараты и др.), на фоне генетически обусловленного снижения активности естественных клеток-киллеров.



Целесообразно выделить причины развития гематологических и церебральных кризов.

Так, причинами развития гематологических кризов являются:

- цитопении, возникающие в результате накопления антител к форменным элементам крови, что приводит к тромбоцитопении, лейкопении, анемии
- люпус-антикоагулянты.

Повышают риск венозных и артериальных тромбозов, влияя на коагуляционные свойства крови посредством:

- накопления антител к специфическим факторам свертывания (VII, IX, XII)
- накопления антител к фосфолипидам.

Причинами развития церебральных кризов чаще всего являются:

- тромбозы и истинные васкулиты (в результате накопления антител к рибосомальному белку Р, к фосфолипидам, а также антиглиальных, антилимфоцитарных антител)
- инфаркты и геморрагии преимущественно в поверхностных слоях мозга (васкулопатии).

Основные клинические проявления аутоиммунных кризов можно представить в виде следующих симптомокомплексов:

- лихорадка (выше 38 °С) с ознобом, обильным потоотделением и выраженными явлениями общей интоксикации
- адинамия
- лимфаденопатия
- спленомегалия
- уменьшение массы тела на 12 кг за 1–2 нед
- язвенно-некротический стоматит, поражение пищеварительного тракта и изменения кожи (симптом «бабочки»)
 - волчаночный нефрит, нередко сопровождающийся нефротическим синдромом (анасарка, гипопротейнемия 46–31 г/л, гипохолестеринемия 11,9–21 ммоль/л, гиперлипидемия 18,2–21 ммоль/л)
 - полисерозит
 - острый диффузный миокардит
 - гипергаммаглобулинемия (более 25%)
 - LE-клетки (5:1000 и более)
 - антитела к структурам клеточного ядра (анти-нуклеарный фактор, нДНК, Sm-ядерному антигену, Ro-антигену и др.)
 - поражение ЦНС (цереброваскулит с вовлечением подкорковых структур, с судорогами, эйфорией, депрессией, бредово-галлюцинаторным синдромом, дизартрией, диспноэ, птозом, резким ухудшением зрения)
 - анемия (эритроциты до $1,8 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин — 32 г/л)

- лейкопения (менее $4 \cdot 10^9/\text{л}$)
- тромбоцитопения (менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$)
- гипокомплементемия (СН 50% менее 30 ед/мл).

Одним из наиболее распространенных методов лечения аутоиммунных кризов является внутривенное введение сверхвысоких доз глюкокортикостероидных (ГКС) гормонов или пульс-терапия (ПТ).

Первые сообщения об успешном применении ПТ у больных СКВ в зарубежной литературе относятся к 1976 году.

Применение ударных доз ГКС патофизиологически обусловлено их способностью активно взаимодействовать с иммунной системой и устранять воспалительные реакции. Благодаря тормозящему воздействию ПТ на В-лимфоциты происходит стойкое снижение продукции иммуноглобулинов с последующим уменьшением образования аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Большое значение в иммуномодулирующем действии ПТ имеет ингибирование экспрессии и функциональной активности Fc и C3-рецепторов фагоцитов. Именно этот механизм и обуславливает быстрый клинический эффект у больных с аутоиммунными цитопениями.

Противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты ударных доз ГКС в значительной степени определяются воздействием на систему цитокинов.

ПТ оказывает выраженное тормозящее влияние на синтез провоспалительных интерлейкинов (ИЛ)-1, 6, 8 и фактора некроза опухоли, подавляет транскрипцию и усиливает деградацию генов, контролирующих синтез ИЛ-2 и ИЛ-2-рецепторов, которые занимают центральное место в развитии иммунного ответа. Влияя на синтез липокортина и металлопротеиназы, участвующих в механизмах разрушения хряща, реализуется антидеструктивный и противовоспалительный эффекты ПТ ГКС.

До определенного времени оставался дискуссионным вопрос о дозах, способах введения и препарате выбора для проведения ПТ. Результаты многочисленных исследований (Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989; Каррей Х.Л.Ф. (ред.), 1990; Коваленко В.Н., Шуба Н.М. (ред.), 1994; Насонова В.А., Бунчук Н.В., 1997; Коваленко В.Н. (ред.), 1999; Соловьев С.К., 1999; Лашина Н.Ю. и соавт., 2000), проведенных в 80–90-х годах, убедительно свидетельствуют, что именно внутривенное введение ударных доз вызывает перечисленные выше противовоспалительные и иммуносупрессорные эффекты и значительно превосходит по эффективности пероральное назначение ГКС в аналогичных дозах.

Препаратом выбора до настоящего времени, безусловно, является метилпреднизолон, обладающий минимальной минералокортикоидной активностью и мощным противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом.

Фармакокинетической особенностью метилпреднизолона является то, что хотя при внутривенном введении максимальная концентрация в плазме крови наблюдается через 1 ч с последующим быстрым снижением в течение 6–7 ч, препарат способен активно накапливаться в тканях и в особенности в очагах воспаления.

При использовании преднизолона в качестве средства для проведения ПТ его клиническая эффектив-

ность в несколько раз ниже таковой метилпреднизолона, он не оказывает столь выраженного иммуномодулирующего действия и часто вызывает такие негативные минералокортикоидные эффекты, как задержка жидкости и артериальная гипертензия.

ПТ метилпреднизолоном проводят по следующей схеме:

1000 мг метилпреднизолона в 1 прием ежедневно в течение 3–5 дней.

Препарат разводят, как правило, в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы и вводят в течение 35–45 мин.

Более медленное введение существенно снижает клиническую эффективность, в основном за счет уменьшения иммуносупрессорного эффекта.

Быстрое введение (в течение 10–15 мин) может привести к тяжелым осложнениям, вплоть до развития острой сердечной недостаточности. Только в случае наличия показаний (у больных с ДВС-синдромом, тромбозом) в капельницу добавляют гепарин натрия, калия и магния аспарагинат, седативные препараты, сердечные гликозиды.

Стимуляция фуросемидом после ПТ допускается только при наличии анурии или олигоанурии.

Основными критериями отбора больных для проведения ПТ являются:

- 1) высокая степень активности процесса;
- 2) низкая эффективность применения пероральных ГКС в высоких дозах;
- 3) системность поражения;
- 4) быстро прогрессирующее течение люпус-нефрита (за исключением ХПН IV стадии);
- 5) молодой возраст больных;
- 6) предпочтительно применение в дебюте заболевания.

При аутоиммунных кризах довольно часто применяют комбинированную ПТ, при которой в 1-е сутки внутривенно вводят 1000 мг метилпреднизолона и 1000 мг циклофосфамида, а в последующие 2 сут — по 1000 мг метилпреднизолона.

Важное значение в лечении аутоиммунных кризов имеет циклоспорин-А (Насонов Е.Л. и соавт., 1996), механизм действия которого заключается в селективном связывании со специфическим внутриклеточным белком циклофиллином, в результате чего образуется комплекс, взаимодействующий с ферментом кальциневрином. Данный комплекс ингибирует ИЛ-2, а также через РНК — образование РНК ИЛ-2, 3, 4 и интерферон-гамма.

Кроме того, данный комплекс подавляет активность CD4 Т-лимфоцитов, тем самым опосредованно угнетая активность В-лимфоцитов, что и обуславливает применение циклоспорина А при аутоиммунных заболеваниях.

Показаниями для применения цитостатиков являются:

- активный волчаночный нефрит;
- высокая общая активность заболевания и резистентность к терапии ГКС;
- появление побочных реакций при применении ГКС на первичном этапе лечения (особенно явления гиперкортицизма у подростков, развивающиеся уже при приеме ГКС в невысоких дозах);
- необходимость снижения поддерживающей дозы ГКС, если она превышает 15–20 мг преднизолона.

В лечении аутоиммунных кризов широко применяют экстракорпоральные методы, такие, как:

- плазмаферез;
- гемосорбция;
- спленоперфузия;
- лимфосорбция;
- иммуносорбция (в том числе селективная) и др.

В Украине наиболее широко применяют плазмаферез, иммуносорбцию, гемосорбцию.

В Украинском ревматологическом центре проводили клиническое наблюдение и лечение больных СКВ (15 человек) и УП (6 человек) с аутоиммунными кризами (Коваленко В.М. и соавт., 1993а; Коваленко В.М. и соавт., 1993б; Kovalenko V. et al., 1993; Коваленко В.Н. и соавт., 1994а; Kovalenko V. et al., 1994а; Kovalenko V. et al., 1994b; Коваленко В.М. та співавт., 1994б; Галицька А.К. и соавт., 1995; Galitskaya A. et al., 1995).

Больным, кроме общеклинических, биохимических методов исследования, в динамике лечения была проведена иммунограмма.

Терапию больных проводили по следующей схеме:

- сначала — ПТ метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/сут на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида в 1 прием;

- затем плазмаферез с интервалом 2–3 дня на курс лечения 4–5 процедур с последующим введением безбелковых растворов (200 мл реополиглюкина, 200–400 мл изотонического раствора натрия хлорида, общее количество — 400–600 мл).

Эффективность проводимой терапии оценивали по динамике клинических и лабораторных показателей (табл. 1, 2).

В результате проведенного лечения положительный клинический эффект наблюдали у всех больных (21 пациент, из них 15 — с СКВ и 6 — с УП).

Наряду с клиническим улучшением была отмечена положительная динамика лабораторных показателей. В наибольшей степени это касалось показателей активности воспалительного процесса (СОЭ, сиаловые кислот, фибриногена, гамма-глобулинов).

Вследствие проведенного лечения значительно снижались ЦИК, уровень иммуноглобулинов G, антител дДНК, в то время как содержание антител к нДНК существенно не изменялось.

Уменьшилась, а у 4 больных исчезла протеинурия. Наблюдалась положительная динамика со стороны показателей красной крови, увеличилось количество нейтрофильных лейкоцитов, а также тромбоцитов.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что комбинированная терапия мегадозами ГКС и плазмаферез оказывают положительное влияние на течение аутоиммунных кризов у больных СКВ и УП, способствуя уменьшению выраженности клинических проявлений болезни и нормализации лабораторных показателей активности и иммунного гомеостаза (по данным ЦИК, IgG, антител к дДНК), а также существенному снижению принимаемой пациентами дозы ГКС (Галицькая А.К., Шуба Н.М., 1995; Коваленко В.Н. и соавт., 1995; Шуба Н.М., Проценко Г.А., 1995; Шуба Н.М., Галицькая А.К., 1995; Коваленко В.Н. та співавт., 1996; Шуба Н.М., 1997; Коваленко В.Н. та співавт., 1998; Галицька А.К. та співавт., 1998а;

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей (в том числе иммунограммы) у больных СКВ с аутоиммунными кризами под влиянием ПТ и плазмафереза

Показатель	До лечения	После лечения
СОЭ, мм/ч	51,2±3,1	25,1±2,7*
Гемоглобин, г/л	54,7±4,5	102,3±14,7*
Эритроциты, •10 ¹² /л	2,4±0,4	3,8±0,5*
Лейкоциты, •10 ⁹ /л	3,6±0,5	5,6±0,9*
Тромбоциты, •10 ⁹ /л	150±40	204±38*
Сиаловые кислоты, ЕД	251±13	172±8*
Фибриноген, г/л	5,6±0,6	2,9±0,4*
Общий белок, г/л	52,7±6,1	61,2±7,1
Гамма-глобулин, %	31±3,1	21,3±2,3*
Холестерин, ммоль/л	6,8±0,9	4,3±0,5*
LE-клетки, на 1000 лейкоцитов	4,90±0,09	1,50±0,03*
ЦИК, ед. оптической плотности	243±15	78,6±5,7*
Комплементарная активность сыворотки крови, усл. ед.	94,7±11,7	148,3±15,8*
Антитела к дДНК, ед. оптической плотности	58,3±6,5	35,4±5,6
Антитела к нДНК	28,6±4,7	25,7±2,8
T-лимфоциты, %	39,8±2,4	45,4±4,2
T-супрессоры, %	8,4±0,35	9,1±0,41
T-хелперы, %	27,9±0,7	31,1±0,86
B-лимфоциты, %	29,8±3,7	26,3±3,1
IgM, г/л	1,4±0,35	1,37±0,41
IgG, г/л	19,1±0,95	13,2±0,77
IgA, г/л	1,48±0,62	1,62±0,76

* Разница показателей статистически достоверна (p<0,05).

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей у больных УП с аутоиммунными кризами под влиянием ПТ и плазмафереза

Показатель	До лечения	После лечения
СОЭ, мм/ч	49,8±3,6	22,3±2,3*
Лейкоциты, •10 ⁹ /л	12,3±1,8	6,8±0,7*
Сиаловые кислоты, ЕД	245±12	169±8*
СРБ, «+»	3,8±0,5	1,2±0,1*
Фибриноген, г/л	5,7±0,5	3,1±0,3*
Гамма-глобулин, %	31,3±4,8	24,2±3,4
ЦИК, ед. оптической плотности	205±12	78±8*
T-лимфоциты, %	42,1±4,3	45,1±4,9
T-супрессоры, %	9,6±0,8	10,2±1,0
T-хелперы, %	29,1±1,8	28,3±3,4
B-лимфоциты, %	30,1±3,5	29,1±4,8
IgM, г/л	1,2±0,4	1,2±0,6
IgG, г/л	17,6±2,3	12,8±1,8
IgA, г/л	1,81±0,86	1,73±0,07

* Разница показателей статистически достоверна (p<0,05).

Галицька А.К. та співавт., 1998б; Коваленко В.Н. и соавт., 1999).

Таким образом, ПТ и плазмаферез следует рассматривать как эффективные методы в комплексной терапии аутоиммунных кризов у больных СКВ и УП.

Опыт лечения больных с аутоиммунными кризами, полученный в Украинском ревматологическом центре и других ревматологических отделениях, позволяет рекомендовать следующие схемы терапии.

1. Аутоиммунный криз без цитопении:

- высокие дозы ГКС, в том числе ПТ
- комбинированная ПТ метилпреднизолоном и циклофосфамидом
 - комбинация высоких доз ГКС с циклоспорином-А в дозе 5 мг/кг в течение 6 нед
- экстракорпоральные методы

2. Церебральный криз:

- комбинированная ПТ метилпреднизолоном и циклофосфамидом
 - ПТ циклофосфамидом внутривенно в дозе 2 г 1 раз в неделю в течение 4 нед, а затем 200 мг 1 раз в неделю в течение 2–2,5 года

- екстракорпоральні методи
 - Іg внутрішньо в дозі 0,4 г/кг в течение 5 днів.
3. Гематологічний криз:
- високі дози ГКС, в том числі ПТ
 - комбінація високих доз ГКС з циклоспорином-А в дозі 5 мг/кг в течение 6 нед
 - Іg внутрішньо в дозі 0,4 г/кг в течение 5 днів.

ЛИТЕРАТУРА

- Галицька А.К., Шуба Н.М.** (1995) Інтенсивне лікування тяжкими формами системної червоної волчанки. Актуальні питання ревматології, Одеса, с. 108–109.
- Галицька А.К., Коваленко В.Н., Шуба Н.М., Луціцов В.М., Проценко Г.О., Ясінська В.А.** (1998а) Лікування аутоімунних кризів у хворих на системний червоний вовчак та вузликовий періартеріт. Сучасні проблеми кардіології та ревматології. Матеріали наук.-практ. конф., Київ, с. 142.
- Галицька А.К., Шуба Н.М., Гавриленко Т.М.** (1995) Клінічна характеристика тяжких системної червоної волчанки і дефіцитом комплемента. Укр. кардіол. журн., 5: 77.
- Галицька А.К., Шуба Н.М., Сілантьєва Т.С., Луціцов В.М., Ясінська В.А.** (1998) Особливості перебігу системного червоного вовчака із аутоімунними кризами та деякі аспекти раціонального їх лікування. Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика, 7(1): 249.
- Каррей Х.Л.Ф. (ред.)** (1990) Клінічна ревматологія. Медицина, Москва, 448 с.
- Коваленко В.Н. (ред.)** (1999) Ревматичні захворювання: критерії діагностики і програми лікування. КомПолис, Київ, 123 с.
- Коваленко В.Н., Шуба Н.М. (ред.)** (1994) Избранные вопросы ревматологии в клинике внутренних болезней. Часть II, Киев, 224 с.
- Коваленко В.Н., Шуба Н.М., Галицька А.К.** (1994б) Клініко-імуннологічна оцінка ефективності плазмаферезу у тяжких системній склеродермії і системній червоної волчанки. Нове в профілактиці, діагностиці і лікуванні основних захворювань внутрішніх органів. Под ред. акад. Л.Т. Малой і др. Харьков, с. 436–439.
- Коваленко В.Н., Шуба Н.М., Галицька А.К.** (1995) Клінічна характеристика тяжких системної червоної волчанки і дефіцитом комплемента. Укр. кардіол. журн. (додаток), с. 77.
- Коваленко В.Н., Шуба Н.М., Проценко Г.О.** (1998) Інтенсивна терапія ревматичних захворювань з аутоімунним та імунокомплексним механізмом розвитку. Інформ. лист МОЗ України, вип. 7.
- Коваленко В.Н., Шуба Н.М., Шолохова Л.Б.** (1999) Ревматичні захворювання: критерії діагностики і програми лікування. КомПолис, Київ, с. 123.
- Коваленко В.М., Шуба Н.М., Галицька А.К., Клубова А.Ф.** (1993а) Пульс-терапія та плазмаферез в комплексному лікуванні хворих на системний червоний вовчак. Зб. наук. праць співробітників, присвячений 75-річному ювілею Київського державного інституту удосконалення лікарів, Київ, с. 76–77.
- Коваленко В.М., Шуба Н.М., Клубова А.Ф., Галицька А.К.** (1994а) Лікування основних дифузних хвороб сполучної тканини. Метод. рекомендації, Київ, с. 19.
- Коваленко В.М., Шуба Н.М., Галицька А.К., Проценко Г.О.** (1993б) Застосування методів екстракорпоральної детоксикації у хворих на системну склеродермію. Зб. наук. праць співробітників, присвячений 75-річному ювілею Київського державного інституту удосконалення лікарів, Київ, с. 75–76.
- Коваленко В.Н., Шуба Н.М., Галицька А.К., Проценко Г.О.** (1996) Лікування аутоімунних кризів у хворих на системний червоний вовчак та вузликовий періартеріт. VI Конгрес СФУЛТУ, 9–14 вересня 1996 р., Одеса, с. 192.
- Лашина Н.Ю., Соловьев С.К., Балабанова Р.М.** (2000) Сравнительное изучение эффективности сверхвысоких доз дексамена (дексаметазон) и метипреда (6-метилпреднизолон) у больных ревматоидным артритом. Терапевт. арх., 5: 28–31.
- Насонов Е.Л., Штутман В.З., Гуркина Г.Т., Гехт Б.М., Насонова В.А.** (1996) Циклоспорин А (сандимун) при идиопатических воспалительных миопатиях: анализ клинической эффективности и теоретическое обоснование применения. Клин. ревматология, 1: 50–53.
- Насонова В.А., Астапенко М.Г.** (1989) Клінічна ревматологія. Медицина, Москва, 592 с.
- Насонова В.А., Бунчук Н.В.** (1997) Ревматичні захворювання. Медицина, Москва, 520 с.

Соловьев С.К. (1999) Лечение ревматических заболеваний ударными дозами метипреда (пульс-терапия). Под ред. В.А. Насоновой. Метод. рекомендации. Изд.-во «МИК», Москва, 16 с.

Шуба Н.М. (1997) Інтенсивне лікування ревматичних захворювань з аутоімунними імунокомплексними механізмами розвитку. Матеріали наук. праць II Національного конгресу ревматологів України, Київ 16–19 вересня 1997, с. 109.

Шуба Н.М., Галицька А.К. (1995) Інтенсивне лікування тяжкими формами системної червоної волчанки. Фундаментальні і клінічні аспекти сучасної реабілітації. Тез. докл. респ. науч.-практ. конф. 18–19 мая 1995 г., Полтава, с. 129.

Шуба Н.М., Проценко Г.А. (1995) Динаміка імунологічних показувачів при лікуванні тяжких системної червоної волчанки і аутоімунним кризом. Укр. кардіол. журн. (додаток), с. 77.

Galitskaya A., Chuba N., Terzov A., Protsenko G. (1995) Clinical assessment of patients with systemic lupus erythematosus associated with the complement deficiency. Rheum. Europ., 24(Suppl. 3): 349.

Kovalenko V., Chuba N., Galitska A., Klubova A. (1993) Clinicoimmunological assesment of the effectiveness of plasmapheresis in patients with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. V Prague Rheumatological symposium september 19–22, Prague, 1993, p. 69.

Kovalenko V., Chuba N., Galitska A., Klubova A. (1994a) Clinicoimmunological assesment of the plasmapheresis in patients with systemic scleroderma and systemic lupus erythematosus. National congress of Allergology Sophia, p. 59.

Kovalenko V., Chuba N., Galitska A., Klubova A., Mikhnov L. (1994b) Evaluation of the efficacy of pulsetherapy with solumedrol and of plasmapheresis in patients wits systemic lupus erythematosus associated with vasculitis. EULAR symposium «Vasculitis» June, 8–11, 1994, Istanbul, Turkey, p. 372.

АУТОІМУННІ КРИЗИ, ЇХ КЛАСИФІКАЦІЯ, МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, КЛІНІКА ТА ЛІКУВАННЯ

Н.М. Шуба

Резюме. Узагальнені сучасні дані щодо класифікації, механізмів розвитку, клініки та принципів лікування аутоімунних кризів при системних захворюваннях сполучної тканини — системному червоному вовчаку, вузликовому поліартеріті, системній склеродермії, дерматоміозиті.

Ключові слова: аутоімунні кризи, пульс-терапія, системні захворювання сполучної тканини.

AUTOIMMUNE CRISES, THEIR CLASSIFICATION, PATHOGENESIS, CLINICAL SIGNS AND METHODS OF TREATMENT

N.M. Shuba

Summary. The current data concerning classification, pathogenesis, clinical signs and methods of treatment of autoimmune crises in systemic connective tissue disorders — systemic lupus erythematosus, polyarteritis nodosa, systemic sclerosis and dermatomyositis are represented.

Key words: autoimmune crises, pulse therapy, systemic connective tissue disorders.

Адрес для переписки:

Шуба Неонила Михайловна
04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9
Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, кафедра терапии и ревматологии