

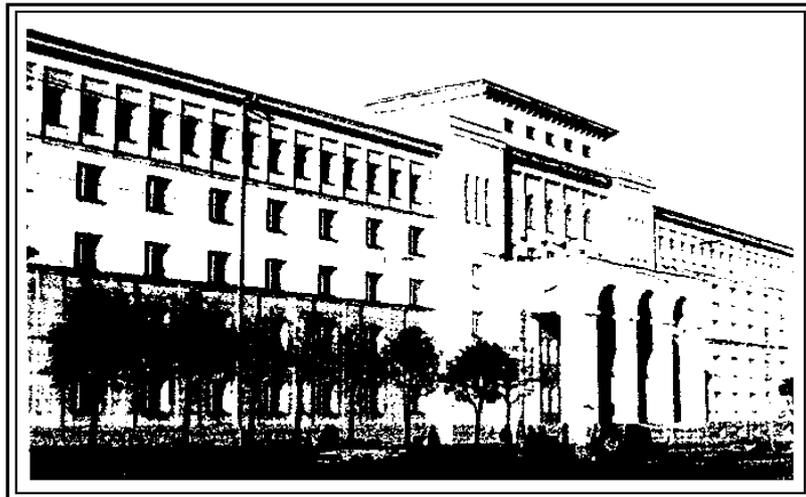
ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 16, №1

2017



УДК 616.155.392:616.72-002.77

РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРОГО МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

© Молоткова С.А., Молотков А.О., Литвинова И.А., Базина И.Б., Хохлова Ю.А.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) характеризуется множеством различных признаков и у разных больных может проявляться по-разному. Установлено, что у данной категории пациентов на всех стадиях заболевания выявляются нарушения иммунного статуса, наиболее выраженные на стадиях ремиссии и рецидива заболевания. Появление этих нарушений на стадии ремиссии определяется последствиями цитостатической терапии, что приводит к значительному ухудшению параметров клеточного иммунитета и может стать причиной развития аутоиммунных заболеваний, в том числе ревматологических. Их клиническая картина может быть скрыта под маской острого лейкоза и затруднять своевременную диагностику. Одним из таких заболеваний является хронический рецидивирующий полихондрит (ХРП), который представляет собой генерализованное прогрессирующее воспаление хрящевой ткани. Заболевание очень редко встречается в клинической практике, поэтому любой случай ХРП является важным с точки зрения диагностики и дальнейшей тактики ведения пациента. Целью публикации явилось описание одного из клинических случаев острого миелобластного лейкоза в сочетании с ХРП. Это расширит представления об этом заболевании и поможет оптимизировать тактику ведения таких пациентов.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз, хронический рецидивирующий полихондрит, хрящевая ткань

RHEUMATOLOGICAL MANIFESTATIONS OF ACUTE NONLYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: CASE IN CLINICAL PRACTICE

Molotkova S.A., Molotkov A.O., Litvinova I.A., Bazina I.B., Khokhlova U.A.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: acute myeloid leukemia (AML) is characterized by many different symptoms and different patients may manifest differently. It was established that in this category of patients at all stages of the disease immune status lesions were detected, most pronounced at the stages of remission and relapse. The emergence of these disorders in remission is determined by the effects of cytostatic therapy, which leads to a significant deterioration of the parameters of cellular immunity and may cause the development of autoimmune diseases, including rheumatological. Their clinical picture may be uncertain under the guise of acute leukemia and impede timely diagnosis. One of such diseases is chronic relapsing polychondritis (CRP), which is a generalized progressive inflammation of cartilages. The disease is very rare in clinical practice; therefore, any case of CRP is important from the point of view of diagnosis and further tactics of patient management. The aim of the publication was to describe clinical cases of acute myeloid leukemia in combination with CRP. It will enhance the understanding of the disease and help to optimize the tactics of management of such patients.

Key words: acute myeloblastic leukemia, chronic relapsing polychondritis, cartilaginous tissue

Введение

Острый миелобластный лейкоз представляет собой опухолевое заболевание кроветворной ткани, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией, нарушением дифференцировки, накоплением в костном мозге и периферической крови незрелых клеток (бластов). Клиническая симптоматика острого лейкоза обычно неспецифична, вариабельна и связана с уменьшением продукции нормальных гемопоэтических клеток и поражением лейкозными клетками других органов. В связи с этим основными синдромами при острых лейкозах являются: синдром интоксикации, анемический, геморрагический синдромы, инфекции, синдромы, связанные с поражением и нарушением функции каких-либо внутренних органов. Установлено [2], что у данной категории пациентов помимо вышеуказанных синдромов на всех стадиях заболевания выявляются нарушения иммунного статуса в виде изменения содержания популяций и субпопуляций лимфоцитов крови и концентрации иммуноглобулинов сыворотки. Независимо от стадии снижается содержания в крови НК-клеток. Наиболее выражены эти расстройства на стадиях ремиссии и рецидива заболевания. Появление этих нарушений на стадии ремиссии

определяется последствиями цитостатической терапии, что приводит к значительному нарушению параметров клеточного иммунитета и может стать причиной развития аутоиммунных заболеваний, к числу которых относятся ревматологические заболевания.

Хронический рецидивирующий полихондрит (ХРП) – это редкое ревматологическое заболевание предположительно аутоиммунной природы, характеризующееся распространенным воспалительным поражением хрящевых структур (полихондропатия) и соединительной ткани ушей, суставов, носа, гортани, трахеи, глаз, клапанов сердца, почек и кровеносных сосудов [1]. Пик заболеваемости приходится на пятую декаду жизни. Более 30% больных имеют ассоциированное, обычно аутоиммунное или гематологическое, заболевание: системный васкулит, СКВ, ревматоидный артрит, спондилоартропатии, синдромы нарушения миелопоэза, болезнь Ходжкина и др. [14, 15]. Заболевание очень редко встречается в клинической практике – 3,5 случая на 1 млн. населения. Пятилетняя выживаемость составляет около 74% [4, 7, 10]. Описания ХРП единичны в отечественной и зарубежной литературе. В связи с этим, любой случай данного заболевания может помочь в определении тактики ведения пациента и дальнейшего прогноза для жизни и здоровья.

Цель публикации – продемонстрировать один из клинических случаев хронического рецидивирующего полихондрита у пациентки с острым миелобластным лейкозом.

Методика

Диагностика ХРП представляет немалые трудности в связи с редкостью заболевания и разнообразием клинической симптоматики. Кроме того, происхождение, провоцирующие факторы и патогенетические механизмы этого загадочного заболевания неизвестны [13, 14]. Аутоиммунный механизм заболевания подтверждается обнаружением у больных в период высокой активности заболевания в крови большого количества антител к коллагену II типа, в поврежденной хрящевой ткани при иммунофлюоресценции определяются депозиты IgG, IgA, IgM и C3 [4, 7, 10]. В патогенезе ХРП большое значение придают антинейтрофильным антителам [16]. Не исключается роль инфекционных агентов как пускового механизма для развития аутоиммунных нарушений [1, 4, 7, 10].

Вопрос о диагностических критериях рецидивирующего полихондрита остается на сегодняшний день весьма спорным [4, 5, 7]. Предложено несколько вариантов критериев, наиболее удачными из которых некоторые авторы считают критерии McAdam [6, 7], в которых приоритет отдается клиническим признакам. Диагноз достоверен при наличии не менее 3-х из 6-ти следующих критериев: двустороннее воспаление ушных раковин (85-90%), неэрозивный серонегативный артрит (52-85%), хондрит носовой перегородки (48-72%), воспаление глаз (до 50% случаев), поражение хрящевых структур органов дыхания (гортань, трахея, бронхи), вестибулярные нарушения (до 25% случаев). В случае недостаточного числа критериев требуется гистологическое подтверждение, либо эффект от терапии кортикостероидами.

При гистологическом исследовании пораженного хряща выявляются участки метахромазии, дегенерации хондроцитов, внедрение в толщу хряща активных фибробластов, разволокнение, лизис и секвестрация хрящевого матрикса. В перихондральных тканях обнаруживается очаговая или диффузная инфильтрация лимфоидными и плазматическими клетками. В некоторых отделах (склеры, дуга аорты) находят изменения эластиновых волокон (дегенерация, некроз), распад коллагеновых фибрилл, последующие фиброзирующие изменения, воспалительный процесс в стенках сосудов [7, 8].

При исследовании под электронным микроскопом некоторые авторы обнаруживали в хрящевой ткани больных рецидивирующим полихондритом большое количество так называемых матриксных гранул, намного превышающих их содержание в здоровом хряще и похожих на лизосомы [11, 12]. Наличие значительного количества лизосом и их ферментов в хряще, вероятно, может обусловить деграцию протеинополисахаридного комплекса хряща с последующим разрушением и фиброзом хрящевой ткани [15].

Описание клинического случая

Представим описание случая рецидивирующего полихондрита у пациентки с острым миелобластным лейкозом. В ноябре 2013 года в гематологический центр г. Смоленска планово госпитализирована больная Ш., 64 лет с жалобами на выраженную общую слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, боли умеренной интенсивности в хрящах носа.

Эта пациентка наблюдалась в гематологическом центре с мая 2011 года. В январе 2011 года пациентка впервые заметила у себя немотивированную общую слабость, повышенную утомляемость. Эти симптомы нарастали и в мае она обратилась за медицинской помощью. При обследовании в общем анализе крови у больной был выявлен лейкоцитоз с бластозом 69% и анемия. Пациентка была госпитализирована в гематологический центр с диагнозом «Острый лейкоз». Дальнейшее обследование выявило 71% бластов в костном мозге. При иммунофенотипировании верифицирован острый миелобластный лейкоз FAB-вариант M0. Было проведено лечение по схеме «7+3» (Ida) – цитарабин с идарубицином. Традиционный даунорубицин был заменён на идарубицин в связи с наличием у пациентки факторов риска неблагоприятного прогноза (возраст старше 60 лет, лейкоцитоз в дебюте заболевания выше $30 \times 10^9/\text{л}$). Идарубицин менее кардиотоксичен, обладает более высокой эффективностью в отношении бластов и поэтому более предпочтителен у данной больной. После проведенного курса получена полная клинико-гематологическая ремиссия (ПКГР). В последующем проводились консолидационные курсы по программе «7+3» (цитарабин с митоксантроном), полная клинико-гематологическая ремиссия сохранялась. Больная была переведена на противорецидивные курсы по программе «5+2» (цитарабин с 6-меркаптопурином). Проведено 5 курсов, ПКГР сохранялась. С июля 2012 года химиотерапию не получала.

В июне 2013 года при плановом исследовании костного мозга диагностирован костномозговой рецидив заболевания, при повторном иммунофенотипировании установлен ФАВ-вариант M0. Начата полихимиотерапия (ПХТ) по схеме «7+3» (цитарабин с митоксантроном). Из-за отсутствия эффекта от проводимой терапии, длительных периодов агранулоцитоза, состояние расценено как «Острый миелобластный лейкоз, вариант M0, рецидив I, терминальная стадия» и больная переведена на курсы малыми дозами цитозара. В октябре 2013 года у пациентки появились боли в хрящах носа, его заложенность. В связи с этими жалобами, а также необходимостью обследования, заместительной терапии и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациентка вновь была госпитализирована в гематологический центр.

При осмотре общее состояние средней тяжести, сознание ясное, конституция нормостеническая, кожные покровы бледные, чистые, сухие, тургор снижен, периферических отеков нет, лимфоузлы, доступные пальпации, не увеличены. Переносица уширена, отечна, деформирована, при пальпации болезненна. Суставы обычной конфигурации с сохраненными в полном объеме безболезненными активными и пассивными движениями. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, приглушены, тахикардия 100 ударов в минуту, мягкий систолический шум на верхушке и в точке Боткина. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Таблица. Динамика общего анализа крови у пациентки Ш. с рецидивирующим полихондритом на фоне острого миелобластного лейкоза

Дата	Э, $10^{12}/\text{л}$	Нб, г/л	Л, $10^9/\text{л}$	бласты %	Э %	П %	С %	Л %	М %	Тр., $10^9/\text{л}$	СОЭ, мм/ч
9.11	2,81	87	11,4	36	1	1	10	46	5	18	40
13.11	3,33	106	11,2	43	-	3	5	46	3	84	55
22.11	3,31	106	59,6	70	-	3	5	14	6	72	43
29.11	3,37	110	99,9	67	-	3	2	27	1	95	40

Как видно из таблицы, у пациентки Ш. имела место отрицательная динамика со стороны картины крови: на фоне тяжелой тромбоцитопении и анемии стало расти количество бластов. Улучшение показателей красной крови и тромбоцитов объясняется ежедневными трансфузиями эритромаксы и тромбоконцентрата.

При СКТ головного мозга обнаружена хроническая риносинусопатия, воспалительный процесс в хрящевом отделе носовой перегородки и хрящах носа с признаками их объемного увлечения и структурными изменениями в виде мелких очагов деструкции.

При проведении ЭхоКГ выявлены уплотнение и утолщение створок аортального клапана, аортальная регургитация I-II степени, расширение корня аорты, концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ с нарушением его диастолической функции по I типу.

За время нахождения в стационаре боли в хрящах носа усилились, сохранялись заложенность носа и периодические необильные выделения светлого цвета из носовых ходов, появилась седловидная деформация наружного носа за счет деструкции носовых хрящей. Кроме того, появились боли в височно-нижнечелюстных суставах. При R-логическом исследовании выявлены признаки

неэрозивного артрита. Пациентка была проконсультирована оториноларингологом, при осмотре выявлена умеренная деформация наружного носа, западение спинки носа в хрящевой области. При передней риноскопии носовая перегородка уширена, утолщена, отечна, обилие корок на слизистой. Органы зрения, слуха – без особенностей. Заключение: перихондрит хрящей носа, передний сухой ринит. Был взят мазок со слизистой оболочки носа для бактериологического исследования. В посевах обнаружена *Stenotrophomonas maltophilia* (10^8 КОЕ/тамп).

Больная была проконсультирована ревматологом. Заключение: рецидивирующий полихондрит, впервые выявленный. Диагноз рецидивирующего полихондрита был установлен с использованием критериев McAdam [6, 7] на основании хондрита носовой перегородки с расплавлением хрящей носа и формированием седловидной деформации, признаков поражения аорты и аортального клапана с развитием аортальной недостаточности, неэрозивного серонегативного воспалительного артрита височно-нижнечелюстных суставов.

Пациентке проводилось лечение: ежедневные трансфузии отмытых эритроцитов и тромбоконцентрата, дицинон 0,25 – 2 таблетки 3 раза в день, инвалз 1,0 – внутривенно, микосист 100 мг – 1 капсула 2 раза в день, конкор – 5 мг утром, ксефокам – 7 мг в 200 мл физиологического раствора через день, полихимиотерапия – гидреа 0,5 - 3 капсулы 3 раза в день в комбинации с 6-меркаптопурином 150 мг в сут. в течение 3 дней. На фоне проводимого лечения улучшилось общее состояние пациентки, уменьшились боли в хрящах носа и общая слабость. Больная была выписана под наблюдение участкового терапевта и гематолога с рекомендациями продолжить приём НПВС. Основные препараты для лечения перихондрита (глюкокортикоиды и иммунодепрессанты) не могли быть использованы у данной пациентки в виду тяжести основного заболевания.

Обсуждение клинического случая

Впервые заболевание описано Я. Варстенхорстом у пациента с системным заболеванием, проявлявшимся отеком наружного уха, разрушением носовой перегородки, лихорадкой и артритом. К.М. Пирсон с соавт. впервые ввели термин «рецидивирующий полихондрит» и подробно описали клинические признаки у нескольких своих больных, наряду с уже существующими в литературе [10].

Клинические проявления рецидивирующего полихондрита разнообразны по локализации, выраженности и продолжительности. В патологический процесс могут вовлекаться все типы хряща: эластический хрящ уха и носа, гиалиновый хрящ суставов, хрящевая ткань трахеобронхиального дерева, а также другие структуры, богатые протеогликанами: глаза, внутреннее ухо, сосуды.

Хондрит носа наблюдается у 82% больных [1, 3]. Поражается хрящевая перегородка носа, что проявляется его седловидной деформацией. Это результат длительно текущего воспаления хрящевой ткани носа, при котором происходит коллапс хряща и спадение спинки носа. Однако этот признак может появиться и при первом приступе заболевания [1]. Кроме того, может быть заложенность носа, ринорея, носовые кровотечения, болезненное чувство распирания в области переносицы. Иногда воспаление носа протекает клинически скрыто, болевой синдром не всегда сопутствует развитию деформации носа.

Воспалительные изменения ушных раковин наблюдаются у большинства больных [1, 3]. Появляется болезненность, отечность, уплотнение, фиолетово-эритематозная окраска наружного уха, не затрагивающая мочку. Воспалительный процесс обычно двухсторонний: если в начале болезни поражена одна ушная раковина, то в последующие атаки воспаляется контралатеральное или оба уха. Атаки могут продолжаться от нескольких дней до нескольких недель и иногда завершаются спонтанно. Затяжные и повторные эпизоды воспаления приводят к постепенному уменьшению хрящевой ткани и деформации ушной раковины. Ухо становится дряблым, отвисшим, бесформенным – «ухо в виде цветной капусты». Воспаление может захватывать ретроаурикулярные мягкие ткани, слуховой проход, структуры среднего и внутреннего уха, являясь причиной слуховых и вестибулярных расстройств.

Разнообразные глазные симптомы встречаются у ½ больных. Они обусловлены воспалением соединительнотканной оболочки глаза. Развивается проптоз с хемозом, периорбитальный отек, офтальмоплегия. Описаны случаи склерита или эписклерита, негранулематозного увеита, конъюнктивита, сухого кератоконъюнктивита, ретинопатии (микроаневризмы, геморрагии, экссудаты), венозных и артериальных тромбозов сетчатки, ишемической нейропатии глазного нерва у больных рецидивирующим полихондритом [1-4].

Суставной синдром при рецидивирующем полихондрите варьирует от артралгий до моноартрита или полиартрита с вовлечением крупных и мелких суставов и парастеральных сочленений. Классическим проявлением артропатии при рецидивирующем полихондрите является

асимметричный, неэрозивный, недеформирующий артрит, прекращающийся спонтанно или на фоне нестероидных противовоспалительных препаратов. Вовлечение грудинно-реберных сочленений может приводить к боли в грудной клетке и ограничению дыхательной экскурсии.

Поражение сердечно-сосудистой системы встречается в 25% случаев рецидивирующего полихондрита и является второй по частоте причиной смерти пациентов после поражения дыхательных путей. Наиболее часто развивается аортальная недостаточность, что представляется самым серьезным осложнением рецидивирующего полихондрита после поражения респираторного тракта. Она, как правило, сопровождается расширением корня аорты, что отличает ее от аортальной недостаточности при других ревматических заболеваниях. Реже наблюдаются перикардиты, аритмии и нарушения проводящей системы сердца.

Поражение дыхательных путей является наиболее тяжелым и прогностически значимым проявлением рецидивирующего полихондрита. Поражение дыхательных путей может быть первым изолированным проявлением заболевания, что является причиной неверной трактовки этих клинических симптомов, постановки ошибочного диагноза бронхолегочной инфекции и назначения антибиотиков. Циклическое течение рецидивирующего полихондрита со спонтанными ремиссиями создает впечатление об эффективности антибиотикотерапии, что еще больше отдаляет правильный диагноз.

Симптоматика поражения дыхательных путей при рецидивирующем полихондрите зависит от локализации и протяженности поражения. Ограниченное поражение дыхательных путей может быть асимптомным. При локализации воспаления в области гортани и трахеи появляется непродуктивный кашель, дисфония, стридорозное дыхание, инспираторная одышка, осиплость голоса, болезненность в области щитовидного хряща или передней стенки трахеи. При поражении бронхов 1-го и 2-го порядка клиническая картина напоминает бронхиальную астму.

Рецидивирующий полихондрит может протекать под маской (помимо бронхолегочной инфекции) аллергии, травматического повреждения, опухоли, системного васкулита или другого ревматического заболевания. В среднем от первого обращения к врачу до постановки диагноза рецидивирующего полихондрита проходит 2,9 года. По статистике диагноз устанавливается более чем через год у 68% пациентов, каждый третий из них проходит обследование у 5 и более специалистов, прежде чем устанавливается диагноз [1, 11, 12].

Сочетание с другими заболеваниями встречается менее 1 % [4, 7, 8]. Рядом авторов предполагается ассоциация с некоторыми неопластическими процессами (опухолями мочевого пузыря, молочной железы, бронхов, толстой кишки, прямой кишки, легких, поджелудочной железы, голосовых связок) [3].

Заболевание обычно начинается остро, может принимать хроническое течение с периодическими обострениями, длящимися от нескольких дней до месяцев. С каждым обострением в процесс вовлекается все больше хрящевых структур и выявляются изменения органов чувств. Прогноз в отношении выздоровления неблагоприятный. Длительность болезни варьирует от нескольких месяцев до 20 лет. Смерть наступает от респираторной или сердечно-сосудистой недостаточности [10].

Заключение

Таким образом, представленный случай представлял собой вариант паранеопластического рецидивирующего полихондрита при остром миелобластном лейкозе. Вероятно, иммунологические нарушения и иммунодефицит вследствие основного заболевания и проводимой цитостатической терапии, присоединение инфекции (*Stenotrophomonas maltophilia*) явились провоцирующими факторами для развития рецидивирующего полихондрита у данной пациентки. Активный локальный инфекционный процесс стал основной причиной столь быстрого расплавления хрящей носа. Развитие рецидивирующего полихондрита при остром миелобластном лейкозе является крайне неблагоприятной в прогностическом плане сочетанной патологией, ограничивающей применение основных патогенетических препаратов, используемых в лечении ХРП.

Литература

1. Дегтярев О.В., Ткаченко Т.А., Рагузова А.М. и др. // Случай хронического атрофирующего полихондрита. – <http://www.mediasphera.ru>
2. Смирнова О.В., Савченко А.А., Барчук В.Т. // Клинико-иммунологическое состояние больных в зависимости от стадии острого нелимфобластного и острого лимфобластного лейкозов // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – №3. – С. 34-39.

3. Buckner J.H., Wu J.J., Reife RA, Terato K., Eyre D.R. Autoreactivity against matrilin-1 in a patient with relapsing polychondritis // *Arthritis and Rheumatology*. – 2000. – V.43, N4. – P. 939-943.
4. Cohen P.R. Paraneoplastic relapsing polychondritis // *Archives of Dermatological Research*. – 2007. – V.143, N7. – P. 949-950
5. Dyrsen Molly. Angiocentric Lesions of the Head and Neck // *Head Neck Pathology*. – 2008. – V.2, N2. – P. 116-130.
6. Edrees A. Relapsing polychondritis: a description of a case and review article // *Rheumatology International*. – 2011. – V.31, N6. – P. 707-713.
7. Relapsing polychondritis (RP) is a severe, episodic, and progressive inflammatory condition Diseases // *Conditions*. – <http://emedicine.medscape.com>
8. Relapsing Polychondritis // <http://www.diseasesatoz.com/relapsing-polychondritis.htm>
9. Рецидивирующий полихондрит. – <http://www.pitermed.com/simptomny-bolezni>
10. Lahmer T., Treiber M., von Werder A. et al. Relapsing polychondritis: An autoimmune disease with many faces // *Autoimmunity Reviews*. – 2010. – V.9, N8. – P. 540-546.
11. Rafeq S., Trentham D., Ernst A. Pulmonary manifestations of relapsing polychondritis // *Clinics in Chest Medicine*. – 2010. – V.31, N3. – P. 513-518.
12. Rapini R.P., Warner N.B. Relapsing polychondritis // *Clinics in Dermatology*. – 2006. – V.24, N6. – P. 482-485.
13. Tanaka Y., Nakamura M., Matsui T. et al. Proteomic surveillance of autoantigens in relapsing polychondritis // *Microbiology and Immunology*. – 2006. – V.50, N2. – P. 117-126.
14. Yamaoka K., Saito K., Hanami K., Nakayamada S. et al. A case of life-threatening refractory polychondritis successfully treated with combined intensive immunosuppressive therapy with methotrexate // *Modern Rheumatology*. – 2007. – V.17, N2. – P. 144-147.

Информация об авторах

Молокова Светлана Андреевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: artem-new@mail.ru

Молотков Артем Олегович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: artem-new@mail.ru

Литвинова Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: A-781@yandex.ru

Базина Ирина Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: billy_boss@mail.ru

Хохлова Юлия Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kho.julia@list.ru