



ВИЧ – инфекция и хроническая болезнь почек (ХБП)

Спикер: Татьяна Васильевна Супруненко,

врач-инфекционист отделения ВИЧ/СПИДа

Института эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского

НАМН Украины

Вебинар проводится в рамках реализации проекта «Центр Знаний».

Реализует проект Украинский институт социальных исследований имени Александра Яременко в сотрудничестве с МБФ «СПИД Фонд Восток - Запад» (AIDS Foundation East-West – AFEW-Украина), в партнерстве с Украинским национальным тренинговым центром ВБО «Час життя плюс», при технической поддержке Представительства Детского Фонда ООН (ЮНИСЕФ)

Вопросы для рассмотрения

- Определение и критерии диагностики ХБП
- Оценка состояния функции почек
- Определение стадий ХБП
- ВИЧ-инфекция и ХБП
- Рекомендации по ведению пациентов с ВИЧ и ХБП
- Нефротоксичность АРВ-препаратов
- Рекомендации по мониторингу функции почек у пациентов, получающих АРТ

Определение хронической болезни почек (ХБП)

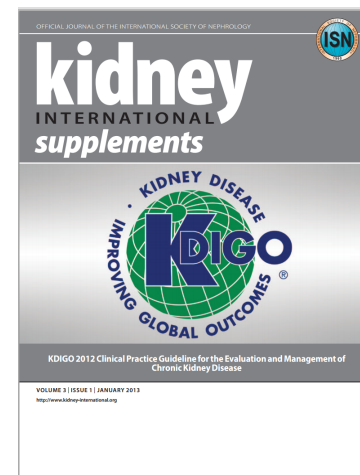
Критерии ХБП (один из указанных ниже, при наличии более 3 месяцев)

| | |
|---|---|
| Маркеры повреждения почек (один или более) | Альбуминурия (УЭА \geq 30 мг/сутки; САК \geq 30 мг/г [\geq 3мг/ммоль]) Изменения осадка мочи Электролитные и прочие нарушения, обусловленные тубулярными расстройствами Гистологически подтвержденные аномалии Структурные аномалии, выявленные методами визуализации Наличие трансплантированной почки |
| Сниженная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) | СКФ $<$ 60 мл/мин./1.73 м ² |

УЭА – уровень экскреции альбумина

САК – соотношение альбумин/креатинин в моче

1.1.1: ХБП определяется как нарушение структуры или функции почек, продолжающееся в течение более 3 месяцев и негативно влияющее на здоровье



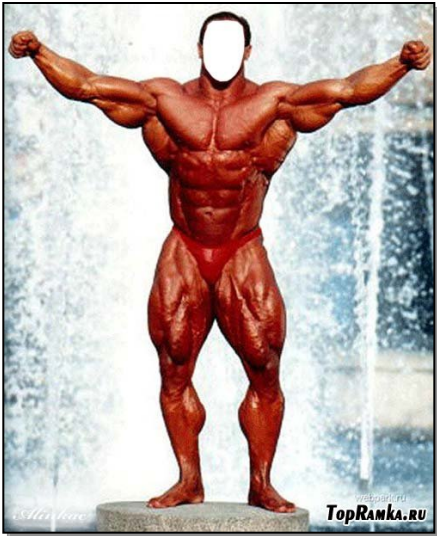
Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2013 Jun 4;158(11):825-30.

Оценка состояния функции почек

- Сывороточный креатинин для
 - *рутинной оценки рассчитанной скорости клубочковой фильтрации (оСКФ)*
- **Рассчитанная/оценочная оСКФ: методы СКD-EPI или MDRD или Кокрофта – Голта (используйте калькуляторы)**
 - рекомендованы для надежной оценки СКФ у пациентов, уровень сывороточного креатинина которых находится в середине верхней границы нормы (ВГН) и для всех пациентов с повышенным креатинином
 - рекомендованы при остром повышении креатинина в сыворотке
- **Анализ мочи**
 - экспресс тест (дипстик) на альбуминурию или протеинурию
 - соотношение альбумина в моче (белок) и креатинина для пациентов с положительным результатом экспресс теста
- Фосфор в сыворотке крови
- Сбор суточной мочи для определения креатинина
 - Особые ситуации

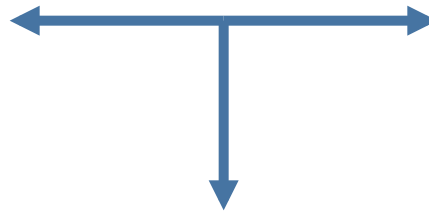
Почему важен расчет клиренса креатинина

- *методы СКД-EPI или MDRD или Кокрофта – Голта*
- *используйте калькуляторы*



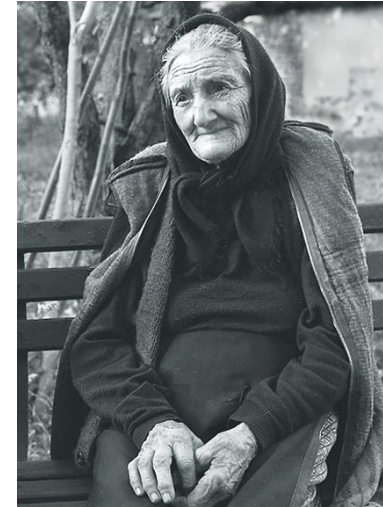
- Большой мужчина
- 100 кг
- 35 лет

$Cl_{CR} = 129$ мл/мин



100 мкмоль/л

«Как раз верхняя граница нормы»



- Хрупкая
- 50 кг
- 70 лет

$Cl_{CR} = 36,5$ мл/мин

Альбинурия (терминология)

| | |
|------------------|---|
| Норма или мягкая | • Альбумин/креатинин в моче < 30 мг/г |
| Умеренная | • Альбумин/креатинин в моче 30-300 мг/г |
| Тяжелая | • Альбумин/креатинин в моче > 300 мг/г |

Определение стадий ХБП

| Категория СКФ | Термин | СКФ (мл/мин 1.73 м ²) |
|---------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| G1 | Нормальная или высокая | ≥ 90 |
| G2 | Незначительно снижена | 60-89 |
| G3a | Незначительно/умеренно снижена | 45-59 |
| G3b | Умеренно/значительно снижена | 30-44 |
| G4 | Значительно снижена | 15-29 |
| G5 | Почечная недостаточность | < 15 |

1.2.1: Мы рекомендуем, чтобы ХБП классифицировалась на основании причины, категорий СКФ и категорий альбуминурии

1.2.2: Определяйте причину ХБП на основании наличия или отсутствия системного заболевания и присутствия его признаков в почках с существующими или прогнозируемыми патологоанатомическими характеристиками

ХБП в общей популяции у пожилых людей встречается чаще: к возрасту 65 лет гломерулярная фильтрация снижается на 30% и затем каждый год на 1-2 %



Некоторые исследования показали, что этот процесс усилен у пациентов ВИЧ, однако не преждевременный

- Гипотеза о преждевременном наступлении ТФЗП* не подтвердилась
- Процент ТФЗП* у ВИЧ инфицированных пациентов на 43% выше, чем в общей популяции

ТФЗП* – терминальная фаза заболеваний почек

ВИЧ и болезнь почек: Что нас беспокоит?

- Рост распространенности заболевания почек
- Дисфункция почек – независимый предиктор смертности
- Часто асимптоматичность – «не будешь прицельно искать – не найдешь»
- Ранний диагноз улучшает исход и прогноз
- Значение для правильного выбора дозы ЛС и мониторинга лекарственной токсичности

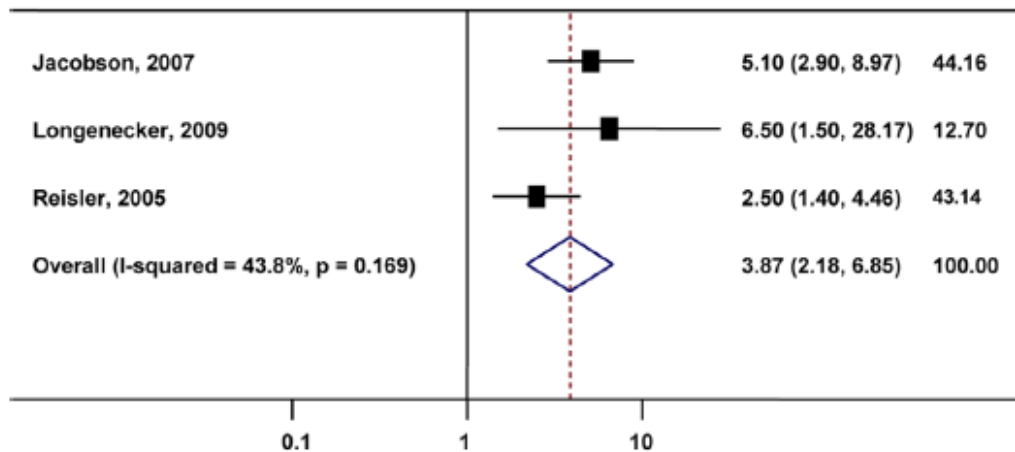
RESEARCH ARTICLE

Open Access

Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis

Fakhrul M Islam¹, Jianyun Wu¹, James Jansson¹ and David P Wilson^{1,2*}

Имеют ли пациенты с ВИЧ более высокий риск развития хронической болезни почек?



Совокупный относительный риск развития болезни почек среди ЛЖВ по данным мета-анализа в 3,87 (2,18-6,85) раза выше чем в общей популяции

Заболевания почек при ВИЧ

- Напрямую связанные с ВИЧ
 - ВИЧ-АН, ВИЧ-иммунокомпл. ГН (HIV/AIDS)
 - Применение ВААРТ
- Не связанные с ВИЧ
 - Демографические особенности: возраст, раса
 - Сопутствующие заболевания: коинфекция ВГС, сахарный диабет, гипертензия
- Лекарственная токсичность
 - Нелегальные: кокаин, вероятно, наибольший виновник
 - ЛС: большое количество воздействий – риск острого интерстициального нефрита (ОИН)

Факторы риска ХБП у пациентов с ВИЧ

| Факторы | ОЗ* | 95% ДИ | P - значение |
|---|------|-----------|--------------|
| Симптомы СПИДа в период наблюдения | 2,22 | 1,14-4,32 | 0,019 |
| Антитела к ВГС | 1,98 | 1,44-2,71 | <0,0001 |
| Злокачественные новообразования, не связанные со СПИДом | 1,72 | 1,10-2,70 | 0,018 |
| Гипертензия | 1,69 | 1,26-2,27 | 0,0005 |
| Женский пол | 1,68 | 1,22-2,30 | 0,0013 |
| Увеличивающийся возраст (на каждые 10 лет) | 1,54 | 1,31-1,80 | <0,0001 |
| Диабет | 1,5 | 1,05-2,16 | 0,028 |
| Прием тенофовира (TDF) | 1,16 | 1,06-1,25 | <0,0001 |
| Совместный прием ATV и TDF | 1,41 | 1,21-1,61 | <0,0003 |

* Отношение заболеваемости (син.: относительный риск) в группе, подвергавшейся воздействию фактора риска, к заболеваемости в группе, на которую фактор не воздействовал. Относительный риск показывает силу связи между воздействием и заболеванием

Европейские рекомендации общества СПИДа 2017

Заболевания почек: диагностика и лечение

Диагностика заболеваний почек

| | | оСКФ ⁽ⁱ⁾ | | |
|-------------------------|-------------------------------|---|--------------|---|
| | | ≥ 60 мл/мин, но есть умеренное снижение оСКФ* | 30-59 мл/мин | < 30 мл/мин |
| Протеинурия (ii) | БМ/К (iii) < 50 мг/ммоль | Регулярное наблюдение | | <ul style="list-style-type: none"> • Контролировать факторы риска ХБП и прием нефротоксичных препаратов, включая АРТ (iv). • При необходимости, отменять или изменять дозировку лекарств (v) • Проводить УЗИ почек • В срочных случаях обращаться к нефрологу |
| | БМ/К (iii) 50-100 мг/ммоль | <ul style="list-style-type: none"> • Оценить факторы риска ХБП (x) и нефротоксичности лекарств, включая АРВ (iv, x) • При необходимости, отменять или изменять дозировку лекарств (v) • Проводить УЗИ почек • При гематурии и любом уровне протеинурии направлять к нефрологу • В случае новой ХБП или нарастающего снижения оСКФ обратиться к нефрологу | | |
| | | | | |
| | БМ/К (iii) > 100 мг/ммоль | | | |

* Определяется как снижение оСКФ на 5мл/мин/год в течение 3 и более последовательных лет или снижение на 25% оСКФ от исходного уровня

Европейские рекомендации общества СПИДа 2017

Лечение ВИЧ-ассоциированных заболеваний почек ^(vi)

| Профилактика прогрессирующей почечной недостаточности | Примечания |
|---|--|
| 1. АРТ | Начинать АРТ немедленно при ВИЧАН ^(vii) или серьезных подозрениях на болезнь иммунного комплекса при ВИЧ. Иммуносупрессивная терапия может способствовать проявлению иммунокомплексной гиперчувствительности. Рекомендуется биопсия почек для гистологического подтверждения. |
| 2. Начать прием ингибиторов АПФ или антагонистов рецептора ангиотензина-II, если имеет место: а. Гипертензия, и/или б. Протеинурия | Тщательно отслеживать уровень оСКФ и К+ в начале терапии и при увеличении дозы. а. Целевое артериальное давление: < 130/80 мм рт.ст. |
| 3. Общие меры: а. Избежание применения нефротоксичных препаратов б. Изменение образа жизни (курение, вес, питание) с. Лечение дислипидемии ^(viii) и диабета ^(ix) д. При необходимости, изменение дозировки лекарств ^(v) | ХЗП и протеинурия являются независимыми факторами риска ССЗ |

Лечение ВИЧ-ассоциированных заболеваний почек

Профилактика прогрессирующей почечной недостаточности ¹

- Рассмотреть возможность замены TDF на TAF или схему АРТ без тенофовира**, если:
 - оСКФ > 60 мл/мин, но есть снижение оСКФ на 5мл/мин в год в течение как минимум 3-ех последовательных лет или подтверждено снижение на 25% оСКФ от исходного уровня
 - БМ/К 20-50 мг/ммоль
 - сопутствующие заболевания с высоким риском ХБП (например, диабет и гипертензия)
 - масса тела < 60 кг
 - использование ИП/усилен. в качестве третьего препарата

** Экспертное заключение в ожидании клинических данных

Лечение ВИЧ-ассоциированных заболеваний почек

Профилактика прогрессирующей почечной недостаточности ²

- Рассмотреть возможность замены TDF на схему ART без тенофовира** или TAF***, если:
 - оСКФ < 60 мл/мин.
 - БМ/К > 50 мг/ммоль
 - сопутствующий нефротоксический препарат
 - после предыдущей токсичности TDF (проксимальная почечная тубулопатия)

** Экспертное заключение в ожидании клинических данных

*** Имеются ограниченные данные об использовании TAF при оСКФ ≤ 30 мл/мин, долгосрочное воздействие неизвестно

Проксимальная почечная тубулопатия

- **Показания к обследованию на проксимальную почечную тубулопатию:** прогрессирующее снижение оСКФ и оСКФ <90 мл/мин. и/или гипофосфатемия и/или увеличение БМ/К; оСКФ <60 мл/мин., тубулярная протеинурия
- **Обследование на проксимальную почечную тубулопатию, в т.ч.:**
 - фосфаты крови и выведение их с мочой,
 - тест на глюкозу крови и глюкозурию,
 - анализ на сывороточный бикарбонат и рН мочи,
 - уровень мочевой кислоты в крови и выведение ее с мочой,
 - уровень калия в сыворотке крови и выведение его с мочой

Модификация доз НИОТ/НтИОТ при нарушениях функции почек

| Название препарата | Дозировка при почечной недостаточности | | |
|---|--|--|---|
| | Клиренс креатинина 30-59 мл/мин | Клиренс креатинина 10-29 мл/мин | Клиренс креатинина < 10 мл/мин |
| Абакавир, ABC | Стандартная дозировка | | |
| Диданозин, ddl | > 60 кг: 200 мг/сутки < 60 кг: 125 мг/сутки | > 60 кг: 125 мг/сутки < 60 кг: 100 мг/сутки | > 60 кг: 125 мг/сутки < 60 кг: 75 мг/сутки |
| Емтрицитабин, FTC в комбинации с TDF | 200 мг каждые 48 час. | 200 мг каждые 72 час. | 200 мг каждые 96 час. |
| Зидовудин, AZT | 300 мг 2 раза в сутки | 300 мг 2 раза в сутки | 300 мг 1 раз в сутки |
| Ламивудин, 3TC | 150 мг 1 раз в сутки | 150 мг однократно, далее – 100 мг 1 раз в сутки | 150 мг однократно, далее 25-50 мг 1 раз в сутки ¹ |
| Ставудин, d4T | > 60 кг: 20 мг каждые 12 час. < 60 кг: 15 мг каждые 12 час. | > 60 кг: 20 мг каждые 24 год. < 60 кг: 15 мг каждые 24 год. | > 60 кг: 20 мг каждые 24 час. < 60 кг: 15 мг каждые 24 час. ¹ |
| Тенофовира дизопроксил, TDF | 300 мг каждые 48 год | 300 мг 2 раза в неделю | 300 мг 1 раз в неделю |

Факторы риска нефротоксичности ЛС ¹

- **Исходная дисфункция почек**
 - скорость клубочковой фильтрации (СКФ <90 мл/мин/1.73м²)
- **Генетические факторы, семейный анамнез, пожилой возраст, низкая масса тела**
- **Сопутствующие заболевания**
 - диабет, артериальная гипертензия, гепатит В и С
- **Поздние стадии ВИЧ-инфекции (CD4 < 200 кл/мкл)**
Сопутствующие нефротоксичные лекарственные средства
 - например: ацикловир, ганцикловир, амфотерицин В, аминогликозиды и др.

Факторы риска нефротоксичности ЛС ²

- **Тенофовир в схеме АРТ**
 - осторожно применять сочетание TDF с ИП/усил.
- **Атазанавир/г, Индинавир/г в схеме АРТ**
 - **риск нефролитиаза:** кристаллурия, гематурия, лейкоцитурия, боль в пояснице, ОПН
 - **интерстициальный нефрит:** прогрессирующее снижение оСКФ, тубулярная протеинурия/гематурия, эозинофилурия (если нефрит острый), лейкоцитарные цилиндры в моче
 - возможно, прекратить ATV, IDV, если подтверждено наличие камней в почках; периодически боль в пояснице +/- гематурия
 - возможно, прекратить ATV, IDV, если имеет место прогрессирующее снижение оСКФ, для которого нет других причин

Исследование EuroSIDA: кумулятивное воздействие АРВ-препаратов и риск хронических заболеваний почек

- EuroSIDA: когорта, включающая 6 843 ВИЧ+ пациентов
- Увеличение кумулятивного воздействия TDF, IDV и ATV ассоциировано с повышением риска ХБП
- Для LPV/r выявлено пограничное статистически достоверное влияние
- При совместном приеме атазанавира и тенофовира риск заболеваемости ХБП увеличивалась на 41% за год терапии
- Связь между приемом других антиретровирусных препаратов или режимов АРТ и развитием ХБП не была выявлена в данном анализе

Отношение заболеваемости ХЗП на год приема:

| | |
|------------------------|---|
| Тенофовир | 1,16 (95% ДИ: 1,06–1,25, $p < 0,0001$) |
| Индинавир | 1,12 (95% ДИ: 1,06–1,18, $p < 0,0001$) |
| Атазанавир | 1,21 (95% ДИ: 1,09–1,34, $p = 0,0003$) |
| Лопинавир/ритонавир | 1,08 (95% ДИ: 1,01–1,16, $p = 0,030$) |
| Атазанавир + тенофовир | 1,41 (95% ДИ: 1,24–1,61, $p < 0,0003$) |
| Абакавир | 1.04 (95% ДИ: 0,98–1,09, $p = 0,16$) |

* Отношение заболеваемости в группе, подвергавшейся воздействию фактора риска, к заболеваемости в группе, на которую фактор не воздействовал, после исключения традиционных факторов риска ХЗП и других переменных, влияющих на рандомизацию сравниваемых групп

Тенофовир

MAJOR ARTICLE

Predictors of Kidney Tubular Dysfunction in HIV-Infected Patients Treated with Tenofovir: A Pharmacogenetic Study

Sonia Rodriguez-Nóvoa,¹ Pablo Labarga,¹ Vincent Soriano,¹ Deirdre Egan,¹ Marta Albalade,² Judit Morello,¹ Lorena Cuenca,¹ Gema González-Pardo,¹ Saye Khoo,³ David Back,³ and Andrew Owen³

¹Department of Infectious Diseases, Hospital Carlos III, and ²Nephrology Department, Fundación Jiménez-Díaz, Madrid, Spain; and ³Department of Pharmacology and Therapeutics, Liverpool University, Liverpool, United Kingdom

Background. Tenofovir is one of the most widely used antiretroviral drugs. Tenofovir undergoes renal clearance by a combination of glomerular filtration and active tubular secretion. Although rare, the mechanism by which tenofovir causes renal damage is not well characterized. We have explored the association between kidney tubular dysfunction (KTD) and polymorphisms in genes encoding drug transporters.

Methods. All consecutive, human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients receiving tenofovir-containing antiretroviral regimens who were seen at a single institution during the first trimester of 2008 were enrolled in the study. KTD was defined by the presence of at least 2 of the following abnormalities: nondiabetic glucosuria, urine phosphate wasting, hyperaminoaciduria, β 2-microglobulinuria, and increased fractional excretion of uric acid. Twelve single-nucleotide polymorphisms in the *ABCC2*, *ABCC4*, *SCL22A6*, *SLC22A11*, and *ABCB1* genes were analyzed using TaqMan 5'-nuclease assays.

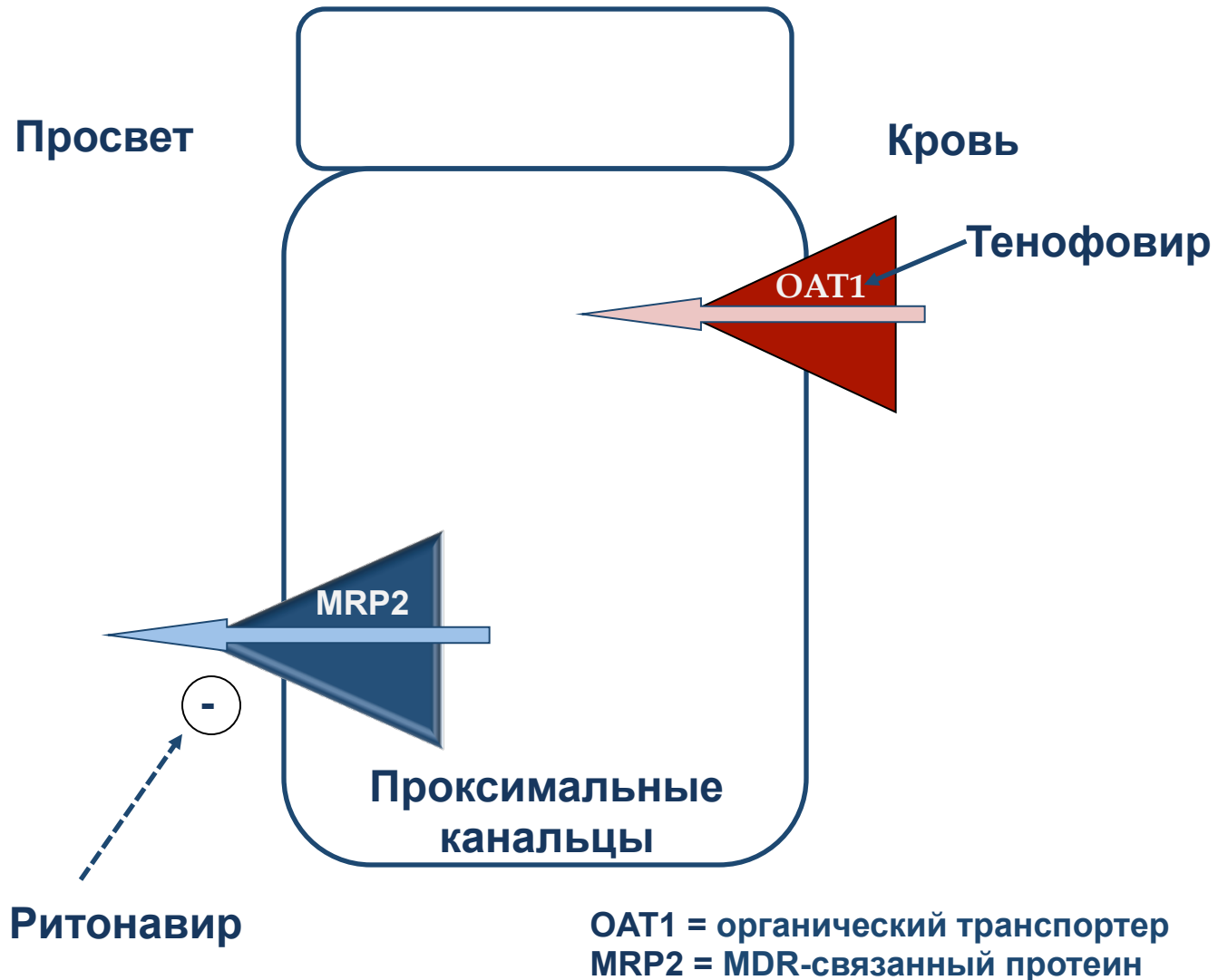
Results. A total of 115 HIV-infected patients were examined, of whom 19 (16.5%) had KTD. The percentage of patients with KTD was higher among those with genotype CC at position -24 of *ABCC2* than among those with genotypes CT and TT (24% [16 of 68 patients] vs. 6% [3 of 47 patients]; $P = .020$). In a multivariate analysis, older age (odds ratio [OR], 1.1; 95% confidence interval [CI], 1.0–1.2; $P = .024$), lower body weight (OR, 0.9; 95% CI, 0.8–0.9; $P = .048$), and genotype CC at *ABCC2* position -24 (OR, 5; 95% CI, 1.2–21; $P = .027$) were independently associated with KTD.

Conclusions. Approximately 17% of HIV-infected patients treated with tenofovir had KTD. Homozygosity for the C allele at position -24 of the *ABCC2* gene was strongly associated with KTD in this population. This polymorphism may help to identify patients at greater risk for developing tenofovir-associated tubulopathy, and close monitoring of renal function is warranted for these patients.

- Используя чувствительные критерии для оценки повреждения почечных канальцев, у приблизительно 22% пациентов с ВИЧ, которые лечатся TDF, обнаруживается ДПК*, в большинстве случаев при отсутствии гломерулярных нарушений
- Генотип CC в ABCC-24 (MRP2), старший возраст и низкий вес – независимые факторы риска развития ДПК* у пациентов с ВИЧ, которые принимают TFV

ДПК* – дисфункция почечных канальцев

TDF и транспортеры органических анионов в проксимальных почечных канальцах



Нефротоксичность: TDF¹

- Клиническое течение: от бессимптомного до нефрогенного диабета или синдрома Фанкони
- Чаще развивается у пациентов:
 - с исходными нарушениями почек
 - снижением СКФ
 - повышенным уровнем креатинина сыворотки крови
 - пожилого возраста
 - низкой массой тела
 - низким количеством CD4
 - при приеме других нефротоксичных ЛС
- Изменения лабораторных показателей: снижение клиренса креатинина, повышение уровня креатинина сыворотки крови, гипофосфатемия, гипокалиемия, метаболический ацидоз, протеинурия, глюкозурия

Нефротоксичность: TDF²

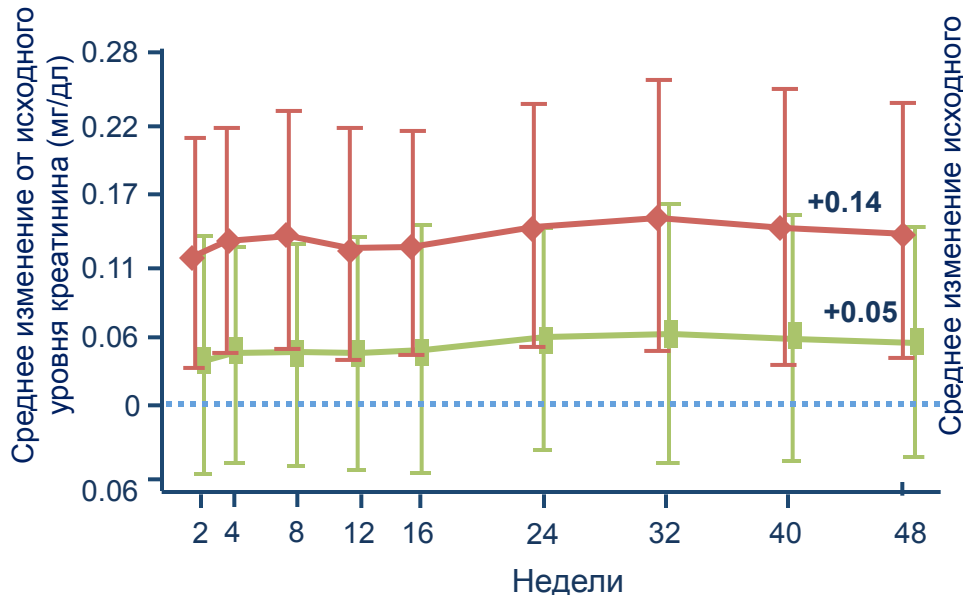
- **Мониторинг:**
 - определять уровень сывороточного креатинина, рассчитывать клиренс креатинина перед назначением TDF и систематически во время приема
 - избегать назначения у больных с ХБП в настоящее время и в анамнезе
- **Тактика:**
 - при снижении клиренса креатинина < 60 мл/мин заменить TDF на TAF (замена на ABC возможна при клиренсе креатинина не менее 50 мл/мин., замена на TAF возможна при клиренсе креатинина не менее 30 мл/мин.)
 - использовать схему АРТ «НИОТ-щадящую» или без НИОТ (LPV/r + ЗТС с коррекцией дозы ЗТС в зависимости от oСКФ или ИП/r + RAL)

Предельные значения клиренса креатинина для режимов АРТ с фиксированной комбинацией доз

| Режимы с ФКД | Одобрены FDA для пациентов с клиренсом креатинина, мл/мин |
|---------------------------------|---|
| EVG/COBI/TDF/FTC ^[1] | ≥ 70 |
| EFV/TDF/FTC ^[2] | ≥ 50 |
| RPV/TDF/FTC ^[3] | ≥ 50 |
| DTG/ABC/3TC ^[4] | ≥ 50 |
| EVG/COBI/TAF/FTC ^[5] | ≥ 30 |
| RPV/TAF/FTC ^[6] | ≥ 30 |

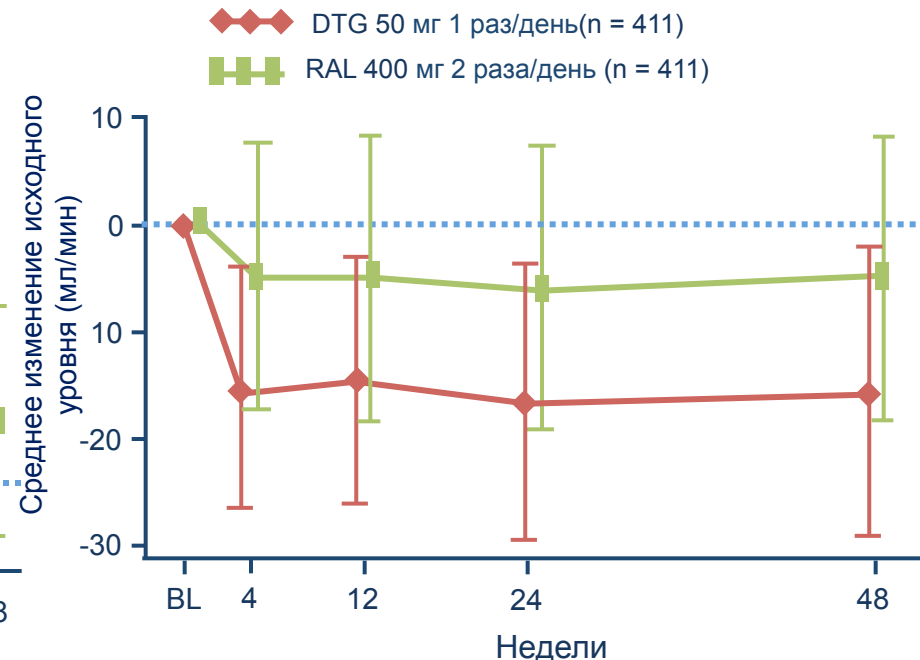
SPRING-2: Изменения количества сывороточного креатинина и клиренса креатинина

Изменения показателей сывороточного креатинина, средние значения (\pm стандартное отклонение) [1]



Исходный (мг/мл): **DTG** 0.85 против **RAL** 0.85

Изменения клиренса креат., средние (\pm CO) [2]



Исходный (мл/мин): **DTG** 125 против **RAL** 128

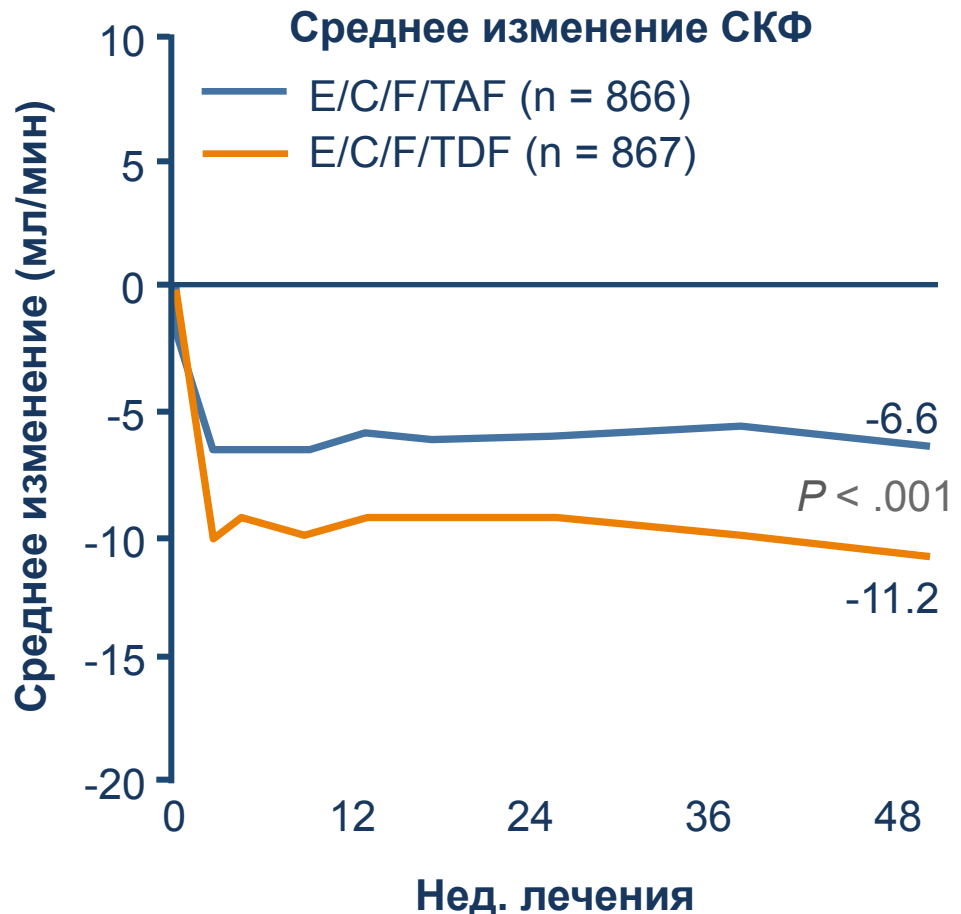
- DTG увеличивает в сыворотке уровень креатинина/снижает оСКФ ингибированием транспортера 2 органического катиона, который отвечает за секрецию креатинина в проксимальных канальцах **без ущерба для фактической фильтрации клубочков** [3]

Особые замечания по мониторингу функции почек

- Некоторые препараты оказывают влияние на креатинин в том числе циметидин, кобицистат, **триметоприм, RTV и DTG**
 - Ожидаемые небольшие увеличения уровня креатинина и уменьшения предполагаемого уровня CrCl во время лечения этими агентами **не отражают изменения фактического уровня CrCl**
- При исходном клиренсе креатинина < 70 мл/мин. не применять комбинацию EVG/COBI/TDF/FTC
 - Прекратить, если уровень клиренса креатинина < 50 (нельзя отрегулировать дозу)
- Пациенты с риском заболевания почек: контролировать уровни белка в моче, глюкозы, сывороточного фосфора и клиренса креатинина
 - Подтвержденное повышение уровня сывороточного креатинина $>$ на 0.4 мг/дл ($>$ на 35 мкмоль/л) считается значительным

TAF против TDF: Влияние на почки

- TAF против TDF
 - Значительно меньшее снижение СКФ ($P < .001$)
 - Значительно меньше протеинурия, альбуминурия и тубулярная протеинурия ($P < .001$)
- Не было случаев тубулопатии/ синдрома Фанкони в двух рукавах
- Прерывание в связи с побочными реакциями со стороны почек
 - E/C/F/TAF: 0 (0%)
 - E/C/F/TDF: 4 (0.5%)



Ключевые положения

- ХБП определяется как нарушение структуры или функции почек, продолжающееся в течение более 3 месяцев и негативно влияющее на здоровье
- Для оценки состояния функции почек используется определение сывороточного креатинина, расчетной СКФ (клиренса креатинина); альбуминурии (протеинурии); соотношение альбумина (белка) в моче и креатинина; фосфора и др. электролитов в сыворотке и моче
- ВИЧ-инфекция – независимый фактор риска повреждения почек. Совокупный относительный риск развития заболеваний почек среди ЛЖВ по данным мета-анализа в 3,87 раза выше чем в общей популяции
- TDF снижает СКФ и может вызвать повреждение канальцев почек даже в отсутствие нарушения функции клубочков
- Необходим тщательный мониторинг функции почек (рутинная оценка функции почек – клиренс креатинина) перед началом и систематически во время проведения АРТ

БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!

Видеозапись вебинара
можно посмотреть на нашем сайте:



Центр Знаний
knowledge.org.ua