Г.Г. Прозорова, А.В. Будневский, Е.С. Овсянников,
Е.С. Дробышева, Я.С. Шкатова

РОЛЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, каф факультетской терапии

Резюме. В исследовании участвовало 64 пациента, страдающих ХОБЛ и имеющих в качестве сопутствующей патологии сердечно-сосудистое заболевание. В ходе исследования оценивалось влияние ряда факторов на уровень маркеров системного воспаления – СРБ и TNF-α. Было выявлено наличие достоверного влияния следующих показателей: клинического течения (стадия ХОБЛ, толерантность к физической нагрузке), спирометрических данных (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, индекс Тиффно, МОС25-75), показателей липидного обмена (уровень ТГ, ЛПНП, ЛПВП, ИА), курения, возраста, индекса массы тела. Также была выявлена взаимосвязь между уровнем TNF-α и перенесенным инфарктом миокарда. По итогам анализа уровней СРБ и TNF-α в зависимости от стадии ХОБЛ была обнаружена следующая закономерность: уровень маркеров системного воспаления был выше на каждой последующей стадии заболевания в 2 раза, что может иметь значение для прогноза клинического течения ХОБЛ и повышения эффективности терапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, маркеры системного воспаления, сердечно-сосудистые заболевания

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время занимает четвертое место в структуре общей смертности в мире и по прогнозам экспертов к 2020 году выйдет на третье место в связи с усилением действия факторов риска и постарением населения [1]. ХОБЛ характеризуется высокой распространенностью случаев тяжелого течения и склонностью к постоянному прогрессированию заболевания, чем и обусловлено ее особое социально-экономическое значение [2-6, 12, 13]. Часто при постановке диагноза ХОБЛ у больных обнаруживается и другая хроническая патология, которая вне зависимости от тяжести ХОБЛ достоверно влияет на частоту госпитализаций и смертность [1]. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями являются сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, остеопороз, депрессия, тревожность и рак легких [1, 14]. В свою очередь ХОБЛ также обладает собственными системными проявлениями, которые стали вызывать особый интерес на протяжении последних лет [1, 2, 7-9]. Наряду с другими экстрапульмональными эффектами (такими как потеря веса, дисфункция скелетных мышц, нарушения питания) как возможные системные проявления ХОБЛ рассматриваются патологии сердечно-сосудистой системы, а именно: артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз с развитием ИБС, хроническое легочное сердце (ХЛС), повреждение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции [15-21]. Распространенность случаев ХОБЛ с наличием сопутствующей внелегочной патологии довольно высока и достоверно известно, что это приводит к взаимному ухудшению течения заболеваний, в связи с чем необходим индивидуализированный подход к диагностике и лечению таких пациентов, в чем может сыграть важную роль определение интенсивности системного воспаления у больных с разной степенью тяжести течения ХОБЛ [10, 11].

Цель работы – проанализировать данные о факторах риска, течении заболевания, маркерах системного воспаления у больных, страдающих помимо ХОБЛ заболеванием сердечно-сосудистой системы; исходя из полученных результатов сформировать рекомендации для индивидуализированного подхода к терапии таких пациентов для достижения наилучших терапевтических результатов.

Материал и методы исследования. В исследовании приняли участие 64 больных ХОБЛ (60 мужчин и 4 женщины, средний возраст 59,50±1,25лет). Исходя из данных показателя ОФВ1, скорость ограничения воздушного потока у отобранных пациентов варьировала от 2 до 4 степени. Особое внимание уделялось сопутствующей патологии. 20 человек из всех исследуемых (31,25%) страдали ИБС, стабильной стенокардией напряжения, АГ была выявлена у 37 человек (57,81%), 4 (6,25%) пациента имели в анамнезе крупноочаговый инфаркт миокарда, ХСН I стадии была ранее диагностирована у 25 человек (39,06%), сахарный диабет 2 типа – у 2 (3,13%), язвенная болезнь – у 2 (3,13%). Как мы видим, отобранные пациенты страдали сердечно-сосудистой патологией, а также гастроэнтерологическими и эндокринными заболеваниями; нами был использован критерий $\chi 2$ для установления возможных закономерностей между тяжестью ХОБЛ и частотой встречаемости этих заболеваний, однако достоверных отличий выявлено не было.

При проведении исследования мы подвергли всех больных подробному обследованию, используя клинико-инструментальные, лабораторные, объективные методы исследования, а также проводили сбор жалоб и анамнеза. Из лабораторных методов исследования нас интересовали следующие: общие анализы крови и мочи, глюкоза, общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), билирубин, мочевина, креатинин, тумор-некротический фактор альфа (TNF-α), С-реактивный белок (СРБ). Используя данные биохимических анализов крови, антропометрии, определяли значения индекса атерогенности (ИА), индекса массы тела (ИМТ). Тест с 6-минутной ходьбой позволил оценить степень толерантности к физической нагрузке. Изучались результаты параметров спирометрии, исходя из данных опроса пациентов, высчитывался индекс курящего человека (ИК). Математическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATGRAPHICS 5.1 Plus for Windows.

Полученные результаты и их обсуждение. Суммировав и проанализировав всю полученную информацию о клиническом течении ХОБЛ, данных инструментальных и лабораторных исследований, мы получили следующие результаты. У больных ХОБЛ со стадиями С и D (по GOLD 2017) средние значения TNF-α и СРБ были достоверно выше, чем у пациентов со стадией В и составили соответственно 3,84±0,82, 6,07±0,40 и 25,0±1,82 пг/мл и 1,93±1,21, 4,47±0,62 и 8,95±2,11 мг/дл (в норме до 0,8 мг/дл). При анализе показателей липидного профиля была выявлена обратная зависимость уровня триглицеридов от стадии заболевания. Как известно, легочный сурфактант состоит из фосфолипидов, холестерола и протеинов. Можно предположить, что во время обострения ХОБЛ увеличивается потребление триглицеридов для восполнения дефицита сурфактантных фосфолипидов.

Достоверные корреляционные связи были выявлены между: уровнем СРБ и ЛПНП ($r=0,3845$, $p=0,0058$), СРБ и уровнем триглицеридов ($r=0,2461$, $p=0,0311$), уровнем TNF-α и стадией ХОБЛ ($r=0,5838$, $p=0,0000$), TNF-α и ИМ в анамнезе ($r=0,5619$, $p=0,0000$), уровнем TNF-α и ЖЕЛ ($r=-0,3068$, $p=0,0412$), стадией ХОБЛ и индексом атерогенности ($r=0,03982$, $p=0,0321$), ОФВ1 и индексом массы тела ($r=0,3505$, $p=0,0266$), ОФВ1 и уровнем СРБ ($r=-0,3712$, $p=0,0192$), ИА и РО2 ($r=0,3243$, $p=0,0412$), индексом Тиффно и уровнем ЛПНП ($r=-0,3690$, $p=0,0191$), индексом Тиффно и ИМТ ($r=0,3761$, $p=0,0168$).

Дисперсионный анализ влияния возраста, курения (и его интенсивности, выраженной в ИК), а также таких факторов как: клинические, инструментальные и лабораторные на уровень маркеров воспаления - позволил обнаружить следующие соответствия. Показатели клинического течения (стадия ХОБЛ, толерантность к физической нагрузке), спирометрических данных (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, индекс Тиффно, МОС25-75), показатели липидного профиля (уровень ТГ, ЛПНП, ЛПВП, ИА), курение и его интенсивность (ИК), возраст, наличие в анамнезе перенесенного ИМ, уровень СРБ, ИМТ достоверно влияли на уровень TNF-α. Причем, чем старше были пациенты, чем выше была стадия ХОБЛ (с соответственно более низкими показателями ФВД и низкой толерантностью к нагрузкам), чем выше была интенсивность курения, тем выше было значение TNF-α. Также, прослеживалась связь между уровнем TNF-α и фактом перенесенного ИМ (который, как известно, приводит к ремоделированию миокарда и формированию и прогрессированию ХСН). Уровень СРБ оказался под достоверным влиянием следующих параметров: показателей клинического течения (стадия ХОБЛ, толерантность к физической нагрузке), спирометрических данных (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, индекс Тиффно, МОС25-75), показателей липидного профиля (уровень ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП), курения (ИК), уровня TNF-α, ИМТ. Высокие стадии ХОБЛ и низкие значения показателей ФВД, низкая толерантность к физическим нагрузкам, высокая интенсивность курения соответствовали наиболее высоким значениям СРБ.

Особого внимания заслуживает тот факт, что в нашем исследовании при помощи корреляционного и дисперсионного анализа не были выявлены достоверные взаимосвязи между уровнями TNF-α, СРБ и выраженностью эндобронхита (согласно эндоскопическим данным). Вероятно, это обусловлено наличием определенной доли субъективности в оценке данных, получаемых при данном методе, а также развитием воспалительного процесса преимущественно в дистальных отделах дыхательных путей, которые бронхоскопическое исследование не позволяет визуализировать.

Соответственно, определение уровня СРБ и TNF-α может стать наиболее чувствительным и точным методом, позволяющим оценить, насколько выраженно протекает воспалительный процесс в бронхиальном дереве.

Также необходимо отметить, что уровень провоспалительных цитокинов и других медиаторов у больных ХОБЛ значительно превышал таковой в группах сравнения: СРБ — на 1,86 мг/л (95% доверительный интервал — ДИ: 0,75—2,97 мг/л); фибриноген — на 0,37 г/л (95% ДИ: 0,18—0,56 г/л). По мере прогрессирования заболевания возрастала и выраженность воспалительного ответа у больных ХОБЛ (т.е. снижался объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — ОФВ1).

По данным нашего исследования мы можем сделать вывод, что, по мере прогрессирования ХОБЛ, значительно увеличивается выраженность системного воспаления (на каждой последующей стадии – в 2 раза). Таким образом, для формирования индивидуализированного подхода к лечению пациента, способствующего повышению эффективности терапии заболевания и улучшению качества жизни больного, определение маркеров системного воспаления является актуальным.

Выводы. Показатели клинического течения (стадия ХОБЛ, толерантность к физической нагрузке), спирометрических данных (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, индекс Тиффно, МОС25-75), показатели липидного профиля (уровень ТГ, ЛПНП, ЛПВП, ИА), курение и его интенсивность (ИК), возраст, наличие в анамнезе перенесенного ИМ, уровень СРБ, ИМТ - оказывают достоверное влияние на уровень TNF-α.

Уровень СРБ находится под достоверным влиянием следующих параметров: показателей клинического течения (стадия ХОБЛ, толерантность к физической нагрузке), спирометрических данных (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, индекс Тиффно, МОС25-75), показателей липидного профиля (уровень ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП), курения (ИК), уровня TNF-α, ИМТ.

На каждой последующей стадии заболевания у больных ХОБЛ уровень таких воспалительных маркеров, как СРБ и TNF-α, возрастает в 2 раза. Соответственно, эти показатели могут оказаться полезными с точки зрения необходимости индивидуализированного подхода к каждому пациенту с ХОБЛ в зависимости от стадии и течения заболевания, а также наличия сопутствующей патологии, и разработки моделей, позволяющих прогнозировать течение заболевания, что сыграет важную роль в повышении эффективности терапии, снижении частоты госпитализаций и улучшении качества жизни пациентов.

Литература.

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from http//: http://goldcopd.org.

2. Andreassen H., Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 22 (suppl. 46). P. 2-4.

3. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Чернов А.В., Овсянников Е.С. Хроническая обструктивная болезнь легких // Монография: Воронеж, 2014.

4. Пашкова О.В., Разворотнев А.В., Будневский А.В., Лукашев В.О. Модель клинического течения хронической обструктивной болезни легких // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2010. Т. 9. № 1. С. 209-213.

5. Будневский А.В., Трибунцева Л.В., Яковлев В.Н., Земсков А.М., Бисюк Ю.В. Оптимизация амбулаторно-поликлинической помощи больным хронической обструктивной болезнью легких // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012. Т. 11. № 2. С. 464-468.

6. Лукашев В.О., Будневский А.В., Лисова А.Н., Разворотнев А.В. Комплексная оценка эффективности лечебно-профилактических мероприятий у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2011. Т. 10. № 1. С. 148-151.

7. August A. G. N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 21. P. 347-360.

8. Gan W. Q., Man S. F., Senthilselvan A., Sin D. D. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // Thorax. 2004. Vol. 59. P. 574-580.

9. Solanes I., Bolibar I., Llauger M.A., Medrano C., Peiro M., Fraga M. et al. Characteristics of stable chronic obstructive pulmonary disease related to systemic inflammation // Med. Clin. (Barc). 2012. Vol.139(10). P. 430-436.

10. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В., Дробышева Е.С. Диагностическое значение биомаркеров при обострении хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2014. № 4. С. 100-104.

11. Dahl M., J. Vestbo., P. Lange., SE. Bojesen, A. Tybjerg – Hansen., BG. Nordestgaard: C – reactive protein as a predictor of prognosis in COPD // Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2007. Vol. 175. P. 250–255.

12. Семенкова Г.Г., Провоторов В.М., Овсянников Е.С. Исследование кашля, вызванного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, с применением методов туссографии и спектральной туссофонобарографии // Пульмонология. 2006. № 6. С. 56-61.

13. Семенкова Г.Г., Провоторов В.М., Сычев В.В., Болотских В.И., Кокорева Л.В., Лозинская Ю.А., Овсянников Е.С. К вопросу о временно-частотном анализе звука кашля у больных бронхиальной астмой // Прикладные информационные аспекты медицины. 2002. Т. 5. № 1-2. С. 52-58.

14. Урясьев О.М., Шаханов А.В. Остеопороз при бронхообструктивных заболеваниях // Наука молодых (Erudicio Juvenium). 2013. № 3. С. 60-67.

15. Урясьев О.М., Варварин В.М. К вопросу о патогенезе нарушений сердечного ритма при обструктивных заболеваниях легких // Русский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2008. № 2. С. 140-146.

16. Селихова М.А., Куваев В.С., Давыдкин И.Л., Богданова Ю.В., Купаев В.И. Особенности течения атеросклероза у больных на ранних стадиях ХОБЛ // Справочник врача общей практики. 2013. № 3. С. 73-77.

17. Куваев В.С., Богданова Ю.В., Селихова М.А., Купаев В.И., Давыдкин И.Л. Микроциркуляторные нарушения у пациентов на ранних стадиях хронической обструктивной болезни ХОБЛ // Практическая медицина. 2013. № 5(74). С.121-124.

18. Мишина Н.А., Давыдкин И.Л., Купаев В.И. Оксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов при хронической обструктивной болезни легких // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2010. № 4. С.354-356.

19. Costanzo L., Pedone C., Battistoni F., Chiurco D., Santangelo S., Antonelli-Incalzi R. Relationship between FEV1 and arterial stiffness in elderly people with chronic obstructive pulmonary disease // Aging Clin. Exp. Res. 2017. Vol. 29(2). P.157-164.

20. Khare P., Talwar A., Chandran D., Guleria R., Jaryal A.K., Kumar G. et al. Impaired systemic vascular reactivity & raised high-sensitivity C reactive protein levels in chronic obstructive pulmonary disease // Indian J. Med. Res. 2016. Vol.143(2). P. 205-12.

21. Rabahi M.F., Pereira S.A., Silva Junior J.L., de Rezende A.P., Castro da Costa A. et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among patients with systemic arterial hypertension without respiratory symptoms // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2015. Vol.10. P.1525-9.

Abstract

G.G. Prozorova, A.V. Budnevsky, E.S. Ovsyannikov, E.S. Drobysheva, Y.S. Shkatova

THE ROLE OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Voronezh State Medical University, dep. faculty therapy

We included 64 patients with COPD and cardiovascular disease as a concomitant disease in this study. During the study the influence of a number of factors on the level of systemic inflammation markers - CRP and TNF-α - was evaluated. There was a significant influence of the following parameters: clinical course (stage COPD, exercise tolerance), spirometric data (TLC, FVC, FEV1, FEV1/FVC ratio, MOS25-75), lipid profile (triglycerides, LDL, HDL, atherogenic coefficient), smoking, age, body mass index. There was also a correlation between the level of TNF-α and myocardial infarction. We analyzed CRP and TNF-α levels depending on the stage of COPD and we found the following: the level of systemic inflammation markers was twice higher at each subsequent stage of the disease, which may be important for predicting the clinical course of COPD and improving the effectiveness of the COPD therapy.

Key words: chronic obstructive lung disease, systemic inflammation markers, cardiovascular disease

References:

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from http://goldcopd.org.

2. Andreassen H., Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 22 (suppl. 46). P. 2-4.

3. Budnevsky A.V., Burlachuk V.T., Chernov A.V., Ovsyannikov E.S. Chronic obstructive pulmonary disease // Monograph: Voronezh, 2014.

4. Pashkova O., Ravorotnev A., Budnevsky A., V.O. Lukashev. Model of clinical course of chronic obstructive pulmonary disease // Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. 2010. Vol. 9. № 1. P. 209-213.

5. Budnevsky A.V., Tribuntseva L.V., Yakovlev V.N., Zemskov A.M., Bisyuk Y.V. Optimization of out-patient-polyclinic care for patients with chronic obstructive pulmonary disease // Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. 2012. Vol. 11. № 2. P. 464-468.

6. Lukashev V.O., Budnevsky A.V., Lisova A.N., Razvorotnev A.V. A comprehensive assessment of the effectiveness of therapeutic and prophylactic measures in patients with COPD of moderate and severe course Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. 2011. Vol. 10. № 1. P. 148-151.

7. August A. G. N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 21. P. 347-360.

8. Gan W. Q., Man S. F., Senthilselvan A., Sin D. D. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // Thorax. 2004. Vol. 59. P. 574-580.

9. Solanes I., Bolibar I., Llauger M.A., Medrano C., Peiro M., Fraga M. et al. Characteristics of stable chronic obstructive pulmonary disease related to systemic inflammation // Med. Clin. (Barc). 2012. Vol. 139(10). P. 430-436.

10. Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Chernov A.V., Drobysheva E.S. Diagnostic value of biomarkers in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // Pulmonologiya. 2014. № 4. P. 100-104.

11. Dahl M., J. Vestbo., P. Lange., SE. Bojesen., A. Tybjerg – Hansen., BG. Nordestgaard: C – reactive protein as a predictor of prognosis in COPD // Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2007. Vol. 175. P. 250–255.

12. Semenkova G.G., Provotorov V.M., Ovsyannikov E.S. Investigation of a cough caused by gastroesophageal reflux disease, using the methods of tussography and spectral tussophonobarography // Pulmonologiya. 2006. № 6. P. 56-61.

13. Semenkova G.G., Provotorov V.M., Sychev V.V., Bolotskikh V.I., Kokoreva L.V., Lozinskaya Y.A., Ovsyannikov E.S. To the question of temporal-frequency analysis of cough sound in patients with bronchial asthma // Prikladnye informacionnye aspekty mediciny. 2002. Vol. 5. № 1-2. P. 52-58.

14. Uryasev O.M., Shakhanov A.V. Osteoporosis with obstructive lung diseases // Nauka molodyh (Erudicio Juvenium). 2013. № 3. P. 60-67.

15. Uryasyev O.M., Varvarin V.M. Some acute questions concerning cardio rhythm disorders pathogenesis in the patient with COPD // Russkij mediko-biologicheskij vestnik im. akademika I.P. Pavlova. 2008. № 2. P. 140-146.

16. Selikhova M.A., Kuvayev V.S., Davydkin I.L., Bogdanova Y.U., Kupaev V.I. Peculiarities of atherosclerosis in patients in the early stages of COPD // Spravochnik vracha obshchej praktiki. 2013. № 3. P. 73-77.

17. Kuvaev V.S., Bogdanova Y.U.V., Selikhuva M.A., Kupaev V.I., Davydkin I.L. Microcirculatory disorders in patients with early stages of chronic obstructive pulmonary disease // Prakticheskaya medicina. 2013. № 5(74). P.121-124.

18. Mishina N.A., Davydkin I.L., Kupaev V.I. Oxidant-antioxidant status of erythrocytes in chronic obstructive pulmonary disease // Vestnik RUDN. Seriya: Medicina. 2010. № 4. P.354-356.

19. Costanzo L., Pedone C., Battistoni F., Chiurco D., Santangelo S., Antonelli-Incalzi R. Relationship between FEV1 and arterial stiffness in elderly people with chronic obstructive pulmonary disease // Aging Clin. Exp. Res. 2017. Vol. 29(2). P.157-164.

20. Khare P., Talwar A., Chandran D., Guleria R., Jaryal A.K., Kumar G.et al. Impaired systemic vascular reactivity & raised high-sensitivity C reactive protein levels in chronic obstructive pulmonary disease // Indian J. Med. Res. 2016. Vol. 143(2). P. 205-12.

21. Rabahi M.F., Pereira S.A., Silva Junior J.L., de Rezende A.P., Castro da Costa A. et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among patients with systemic arterial hypertension without respiratory symptoms // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2015. Vol. 10. P.1525-9.

Сведения об авторах: Прозорова Галина Гаральдовна – д.м.н., профессор, профессор кафедры общей врачебной практики (семейная медицина) ИДПО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко, E-mail: k.f.ter@yandex.ru; Будневский Андрей Валериевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н.Бурденко, avbudnevski@vsmaburdenko.ru; Овсянников Евгений Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н.Бурденко, E-mail: ovses@yandex.ru; Дробышева Елена Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, E-mail: e.drobysheva@vsmaburdenko.ru; Шкатова Янина Сергеевна – ординатор кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, E-mail: yankashkat@gmail.com