

УДК 616-005.6;616.153.915;616.151.511

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА СМЕРТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

CORRECTION OF LIPID AND HEMOSTATIC DISORDERS IN PATIENTS AT HIGH RISK OF CARDIOVASCULAR DEATH

Рубаненко О.А.
Кириченко Н.А.
Фатенков О.В.

Rubanenko OA
Kirichenko NA
Fatenkov OV

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Samara State Medical University

Цель — изучить особенности липидемических, гемостазиологических нарушений у пациентов категории высокого риска, а также возможности коррекции выявленных изменений в ходе терапии статинами.

Материал исследования. Обследовано 102 человека, I группу составили пациенты с уровнем ХС ЛНП 3,0–3,9 ммоль/л (54 человека), получающие аторвастатин в дозе 40 мг с титрацией до 80 мг/сут., II группу — пациенты с уровнем ХС ЛНП $\geq 4,0$ ммоль/л (48 человек), принимающие розувастатин в дозе 10 мг с титрацией до 20 мг/сут.

Результаты. В I группе через 24 недели ХС ЛНП снизился на 43,3% ($p < 0,001$), 51 пациент (94,4%) достиг целевого уровня. Во II группе ХС ЛНП уменьшился на 50,6% ($p < 0,001$), 43 пациента (90%) достигли целевого уровня. Отмечалось увеличение уровня фактора Виллебранда (ФВ) ($127,1 \pm 21,9\%$ в I группе и $124 \pm 34,8\%$ во II группе) и D-димера ($1,0 \pm 0,6$ $\mu\text{g/ml}$ в I группе и $0,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ во II группе) до лечения. В I группе через 24 недели уровень фибриногена снизился на 19,1% ($p < 0,001$), ФВ — на 20,5% ($p < 0,001$), уровень D-димера — на 12% ($p = 0,046$). Время начала АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (АДФ-ИАТ) изменилось недостоверно. Уровень фибриногена во II группе снизился на 23,5% ($p < 0,001$), ФВ — на 31,6% ($p < 0,001$), D-димера — на 33,3% ($p = 0,01$), время начала АДФ-ИАТ увеличилось на 11,8% ($p = 0,008$).

Выводы. У пациентов категории высокого риска смерти от ССЗ наряду с дислипидемией отмечается повышение уровня ФВ и D-димера. Включение статинов в комплексную терапию в течение 24 недель приводит к достижению целевых показателей липидного обмена, уменьшению выраженности эндотелиальной дисфункции и тромботического потенциала крови.

Ключевые слова: атеросклероз, дислипидемии, гемостаз, статины.

Aim — to study the peculiarities of lipid and coagulation abnormalities in high risk patients, and also the possibilities of their correction with statin therapy.

Methods. 102 patients were studied, 1 group included patients with LDL 3.0–3.9 mmol/l ($n=59$), who received atorvastatin 40 mg daily with titration to 80 mg daily, 2 group — patients with LDL ≥ 4.0 mmol/l ($n=48$), who received rosuvastatin 10 mg daily with titration to 20 mg daily.

Results. In the 1 group of patients, after 24 weeks mean LDL level decreased by 43.3% ($p < 0.001$), 51 patients (94.4%) achieved target level of LDL. In the 2 group, mean LDL level decreased by 50.6% ($p < 0.001$), 43 patients achieved target level of LDL. The mean level of Willebrand factor (vWf) ($127.1 \pm 21.9\%$ in the 1 group and $124 \pm 34.8\%$ in the 2 group) and D-dimer (1.0 ± 0.6 $\mu\text{g/ml}$ in the 1 group and 0.9 ± 0.5 $\mu\text{g/ml}$ in the 2 group) was higher than before treatment.

In the patients of the 1 group, after 24 weeks of treatment fibrinogen levels decreased by 19.1% ($p < 0,001$), vWf — by 20.5% ($p < 0,001$). D-dimer levels — by 12% ($p = 0,046$). Fibrinogen levels in the patients of the 2 group decreased by 23.5% ($p < 0,001$), vWf — by 31.6% ($p < 0,001$), D-dimer — by 33.3% ($p = 0,01$) and starting time of ADF induced platelet aggregation increased by 11.8% ($p = 0,008$).

Conclusions. Patients at high risk of cardiovascular death show the rise of vWf and D-dimer levels along with dyslipidemia. Statin treatment during 24 weeks leads to achievement of target levels of LDL, decreasing of endothelial dysfunction and also thrombotic potential of the blood.

Key words: atherosclerosis, dyslipidemia, blood coagulation, statins.

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиологические исследования установили взаимосвязь нарушений липидного обмена, в частности высокого уровня общего холестерина (ОХ), с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) [1].

В ряде работ продемонстрировано, что увеличение уровня фибриногена сопровождается высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. Показана роль D-димера, продукта деградации фибрина [3], фактора Виллебранда [4] в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Наиболее распространенным классом лекарственных препаратов, воздействующих на липидный обмен, являются ингибиторы ГМГ – КоА – редуктазы. Об эффективности статинов в коррекции дислипидемий свидетельствуют результаты различных исследований [5, 6]. В настоящее время плеiotропные эффекты статинов хорошо изучены, однако в литературе имеются противоречивые сведения о влиянии данных препаратов на некоторые показатели системы гемостаза, такие как фактор Виллебранда (фВ), D-димер, агрегация тромбоцитов [7-9]. Учитывая роль вышеперечисленных показателей в развитии атеротромбоза, актуальным представляется изучение изменений гемостаза на фоне терапии статинами.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности липидемических, гемостазиологических нарушений у пациентов категории высокого риска, а также возможности коррекции выявленных изменений с помощью терапии статинами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе Самарского государственного медицинского университета. В исследование включено 102 пациента.

Критерии включения: пациенты категории высокого риска смерти от ССЗ (по таблице SCORE риск смерти 5-9%).

Критерии исключения: клинические проявления ИБС, тромбоэмболия легочной артерии, пороки сердца, нарушения функции печени и почек, онкологические заболевания, инсульт, коагулопатии, сахарный диабет.

Пациенты разделены на группы в зависимости от исходного и целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). I группа — пациенты с уровнем ХС ЛНП 3,0-3,9 ммоль/л (54 человека), получающие аторвастатин (Липримар, Pfizer) в начальной дозе 40 мг/сутки. II группа — пациенты с уровнем ХС ЛНП \geq 4,0 ммоль/л (48 человек), получающие розувастатин (Крестор, AstraZeneca) в дозе 10 мг/сут.

Всем пациентам выполнялись общеклинические исследования. Липидный спектр включал ОХ, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), ХС ЛНП, триглицериды (ТГ). Определение липидов в сыворотке крови осуществлялось ферментативным колориметрическим методом на спектрофотометрическом анализаторе «Livia» (Cormay).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов ($p > 0,05$)

Показатели	I (n=54)	II (n=48)
Мужчины	30 (56%)	26 (54%)
Средний возраст, лет	45,1 \pm 4,3	46,8 \pm 4,4
Курение	29 (53,7%)	34 (70,8%)
Ожирение	21 (39%)	25 (52%)
Гипертоническая болезнь	49 (91%)	45 (94%)

Для оценки состояния системы гемостаза проводилось определение фибриногена по Clauss (1957); времени начала АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (АДФ-ИАТ) по А.С.Шитиковой (1984); D-димера — с использованием набора D-DimerTest (RocheDiagnostics, Швейцария), фВ — с использованием набора STALIATESTvWF (Roche Diagnostics, Швейцария). Значения фибриногена и фВ определялись с использованием коагулометра STA — COMPACT (Roche, Швейцария).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. Оценка полученных данных произведена с применением U-критерия Манни-Уитни ввиду неподчинения данных закону нормального распределения. Различия достоверны при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Проводилась терапия гипертонической болезни (ГБ) ингибиторами АПФ/БРА, антагонистами кальция, бета-адреноблокаторами, тиазидовым диуретиком.

Осуществлялся анализ показателей липидного обмена в каждой группе до лечения, а также через 4 и 24 недели на фоне приема статина.

До лечения у больных I группы средний уровень ХС ЛНП составил 3,56 \pm 0,11 ммоль/л. Для достижения целевого уровня ХС ЛНП 2,5 ммоль/л необходимо снизить исходный уровень на 1,06 ммоль/л (29,8%), поэтому данной группе назначен аторвастатин в дозе 40 мг/сутки.

Через 4 недели уровень ХС ЛНП снизился на 24% ($p < 0,001$), 18 человек (32%) достигли целевого уровня. Уровень ОХ снизился на 24% ($p < 0,001$), ТГ — на 9,3% ($p = 0,003$), ХС ЛВП увеличился на 3,5% ($p = 0,002$). У 36 пациентов доза аторвастатина увеличена до 80 мг/сутки.

Через 24 недели ХС ЛНП снизился на 43,3% ($p < 0,001$), 51 пациент (94,4%) достиг целевого уровня. Уровень ОХ снизился на 43,5% ($p < 0,001$), ТГ — на 22% ($p < 0,001$), ХС ЛВП увеличился на 9,2% ($p = 0,02$). В процессе лечения аторвастатином у 6 пациентов наблюдалось повышение уровня АлАТ и АсАТ, не превышающее трех верхних пределов нормы. Данные представлены в таблице 2.

До лечения у больных II группы средний уровень ХС ЛНП составил 4,51 \pm 0,8 ммоль/л. Для достижения целевого уровня ХС ЛНП 2,5 ммоль/л необходимо снизить

Таблица 2. Динамика показателей липидного обмена у пациентов I группы

Показатели	До лечения	Через 4 недели	Через 24 недели
ХС ЛНП, ммоль/л	3,56 \pm 0,24	2,71 \pm 0,33*	2,01 \pm 0,42*
ОХ, ммоль/л	5,4 \pm 0,3	4,78 \pm 0,66*	3,73 \pm 0,52*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,09 \pm 0,4	1,13 \pm 0,4*	1,2 \pm 0,41*
ТГ, ммоль/л	1,72 \pm 0,67	1,56 \pm 0,55*	1,34 \pm 0,44*

* $p < 0,05$ - различие по сравнению с состоянием до лечения.

Таблица 3. Динамика показателей липидного обмена у пациентов II группы

Показатели	До лечения	Через 4 недели	Через 24 недели
ЛНП, ммоль/л	4,51 ± 0,8	3,14 ± 0,67*	2,23 ± 0,33*
ОХ, ммоль/л	7,3 ± 1,11	5,76 ± 0,51*	4,87 ± 0,36*
ЛВП, ммоль/л	1,42 ± 0,59	1,47 ± 0,59*	1,64 ± 0,74*
ТГ, ммоль/л	1,71±0,73	1,61±0,6*	1,4±0,44*

* $p < 0,05$ - различие по сравнению с состоянием до лечения

исходный уровень на 2,01 ммоль/л (44,6%), поэтому пациентам данной группы назначен розувастатин в дозе 10 мг/сутки.

Через 4 недели уровень ЛНП снизился на 30,4% ($p < 0,001$), 24 пациента (70,8%) достигли целевых значений ЛНП. ОХ снизился на 21,1% ($p < 0,001$), ТГ — на 5,8% ($p = 0,01$), ЛВП увеличился на 3,4% ($p = 0,39$). Учитывая отсутствие целевой концентрации ЛНП у 24 человек, доза розувастатина увеличена до 20 мг/сутки.

Через 24 недели уровень ХС ЛНП снизился на 50,6% ($p < 0,001$), 43 пациента (90%) достигли целевого уровня. Учитывая, что 5 человек (10%) не достигли целевого уровня ХС ЛНП, доза розувастатина увеличена до 40 мг/сут.

Так как в процессе терапии статином в дозе 10 мг/сут у 1 пациента наблюдалась аллергическая реакция, в дозе 20 мг/сут у 1 пациента повышение уровня АлАТ выше трех верхних пределов нормы, у 1 пациента боль в животе, препарат был отменен. Данные представлены в **таблице 3**.

В данной работе проводился анализ показателей системы гемостаза у пациентов каждой группы до лечения и через 4 и 24 недели на фоне приема статина.

До лечения у пациентов I группы отмечалось увеличение уровня фВ и D-димера. Через 4 недели уровень фибриногена снизился на 8% ($p = 0,002$), фВ — на 9% ($p = 0,02$). Через 24 недели уровень фибриногена снизился на 19,1% ($p < 0,001$), фВ — на 20,5% ($p < 0,001$), уровень D-димера — на 12% ($p = 0,046$). Время начала АДФ-ИАТ изменилось недостоверно. Данные представлены в **таблице 4**.

До лечения у пациентов II группы наблюдалось повышение уровня фВ и D-димера. В процессе терапии розувастатином у пациентов II группы через 4 недели уровень фибриногена снизился на 11,7% ($p = 0,001$), фВ — на 16,1% ($p = 0,01$). Концентрация D-димера, АДФ-ИАТ изменилась недостоверно.

Через 24 недели в процессе лечения уровень фибриногена снизился на 23,5% ($p < 0,001$), фВ — на 31,6% ($p < 0,001$), D-димера — на 33,3% ($p = 0,01$), время начала АДФ-ИАТ увеличилось на 11,8% ($p = 0,008$). Данные представлены в **таблице 5**.

■ ОБСУЖДЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ

Терапевтический эффект статинов в снижении сердечно-сосудистых событий зависит не только от их влияния на метаболизм холестерина. Препараты увеличивают биодоступность оксида азота, стабилизируют атеросклеротические бляшки, регулируют ангиогенез,

Таблица 4. Динамика показателей системы гемостаза у пациентов I группы

Показатели	До лечения	Через 4 недели	Через 24 недели
Фибриноген, г/л	3,71 ± 0,6	3,4 ± 0,7*	3,0 ± 0,6*
фВ, %	127,1±21,9	115,5 ± 12,9*	100,8 ± 13,2*
D-димер, µг/мл	1,0 ± 0,6	0,96 ± 0,6	0,88 ± 0,78*
АДФ-ИАТ, сек	14,7 ± 2,6	14,9 ± 1,8	15,8 ± 3,02

* $p < 0,05$ - различие по сравнению с состоянием до лечения

уменьшают воспалительные реакции и уменьшают протромботические процессы [6, 10].

Нами показано, что применение статинов с эскалацией дозы сопровождается достоверным снижением атерогенных и повышением антиатерогенных фракций липидов среди пациентов категории высокого риска. В нашем исследовании наибольшим гиполипидемическим эффектом обладал розувастатин, позволяющий снизить уровень ХС ЛНП более чем на 50% и уровень ОХ более чем на 30% через 24 недели терапии. Однако по влиянию на уровень ТГ, а также по влиянию на уровень ХС ЛВП данный препарат несколько уступал аторвастатину. Полученные нами сведения в целом согласуются с данными литературы [10].

В нашей работе на фоне терапии статинами через 4 недели отмечалось достоверное уменьшение уровня фибриногена и фВ с дальнейшим снижением через 24 недели, при этом розувастатин приводил к более выраженному снижению уровня фВ, чем аторвастатин. Наши данные согласуются с результатами литературы [8, 11]. Однако Tousoulis D (2005) не выявил изменения концентрации данного маркера на фоне терапии аторвастатином [12].

фВ впервые был использован в качестве маркера эндотелиальной дисфункции В. Boneu (1975) [13]. Установлена зависимость между уровнем фВ в крови и клиническим проявлением ИБС, что позволяет предположить значимость эндотелиальной дисфункции в патогенезе заболевания [4]. Фибриноген как фактор ССЗ напрямую связан с вязкостью крови [2]. В литературе имеются данные о достоверном снижении фибриногена на фоне терапии аторвастатином [7].

Нами показано, что уровень D-димера в ходе лечения достоверно снизился через 24 недели. Результаты нашей работы для аторвастатина совпадают с данными Sahebkar A (2015), но отличаются для розувастатина [11].

Sahebkar A (2015) провел мета-анализ исследований, включающих 1165 участников, и показал значитель-

Таблица 5. Динамика показателей системы гемостаза у пациентов II группы

Показатели	До лечения	Через 4 недели	Через 24 недели
Фибриноген, г/л	3,83 ± 0,95	3,38 ± 0,7*	2,9 ± 0,4*
фВ, %	124 ± 34,8	103,9 ± 25,6*	84,8 ± 13,6*
D-димер, µг/мл	0,9 ± 0,5	0,8 ± 0,5	0,6 ± 0,27*
АДФ-ИАТ, сек	14,2 ± 2,02	14,6 ± 2,2	16,1 ± 2,2*

* $p < 0,05$ - различие по сравнению с состоянием до лечения

ное влияние терапии статинами на снижение уровня D-димера в плазме [11]. При анализе подгрупп воздействие статинов на содержание данного маркера было значительным только в работе с длительностью лечения ≥ 12 недель, а также при назначении липофильных статинов (аторвастатин и симвастатин). Гидрофильные статины (правастатин и розувастатин) существенно не влияли на уровень D-димера.

Увеличение времени начала АДФ-ИАТ наблюдалось в нашем исследовании через 24 недели при применении розувастатина.

Таким образом, снижение концентрации фибриногена в ходе лечения способствует уменьшению вязкости плазмы крови и риска тромбообразования, в то время как уменьшение уровня фВ сопровождается снижением выраженности эндотелиальной дисфункции. При улучшении функции эндотелия уменьшается выработка им

прокоагулянтных веществ, а также адгезия и агрегация тромбоцитов, что сопровождается удлинением времени начала АДФ-ИАТ, нормализацией тромбогенного потенциала крови. Изменение уровня D-димера в процессе лечения свидетельствует о снижении активации внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза.

■ ВЫВОДЫ

У пациентов категории высокого риска смерти от ССЗ наряду с дислипидемией отмечается повышение уровня фактора Виллебранда и D-димера. Назначение статинов в комплексной терапии в течение 24 недель приводит к достижению целевых показателей липидного обмена, уменьшению выраженности эндотелиальной дисфункции и тромбогенного потенциала крови. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ip S, Lichtenstein AH, Chung M, Lau J, Balk EM. Systematic Review: Association of Low-Density Lipoprotein Subfractions With Cardiovascular Outcomes. *ANNINTERNMED*. 2009;150:474-484.
2. Соколов Е.И., Зыкова А.А., Сушчик В.В., Гончаров И.Н. Вязкость крови у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2014;54(3):9-14. doi: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.3.9-14>
3. Sokolov EI, Zykova AA, Sushchik VV, Goncharov IN. Blood viscosity in patients with ischemic heart disease. *Kardiologija*. 2014;54(3):9-14. doi: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.3.9-14>
4. Engelberger RP, Limacher A, Kucher N, Baumann F, Silbernagel G, Benghozi R, Do DD, Willenberg T, Baumgartner I. Biological variation of established and novel biomarkers for atherosclerosis: Results from a prospective, parallel-group cohort study. *Clin Chim Acta*. 2015;447:16-22. doi: 10.1016/j.cca.2015.05.003
5. Sonneveld MA, Cheng JM, Oemrawsingh RM, de Maat MP, Kardys I, Garcia-Garcia HM, van Geuns RJ, Regar E, Serruys PW, Boersma E, Akkerhuis KM, Leebeek FW. Von Willebrand factor in relation to coronary plaque characteristics and cardiovascular outcome. Results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Thromb Haemost*. 2015;113(3):577-84. doi: 10.1160/TH14-07-0589
6. METEOR: Does Rosuvastatin Benefit Low-Risk Patients? *Journal Watch Cardiology*. 2007; №27:1-1.
7. Рубаненко О.А. Коррекция дислипидемий у больных ишемической болезнью сердца категорий высокого и очень высокого риска. *Аспирантский вестник Поволжья. Медицина. Научные статьи молодых ученых*. Самара, 2009;3-4: 65-68.
8. Rubanenko OA. Correction of dyslipidemia in patients with coronary artery disease at high and very high risk. *Aspirantskiy vestnik Povolzhya. Meditsina. Nauchnyie stati molodyih uchenyih*. 2009; 3-4:65-68. (in Russ.).
9. Bolaman Z, Kadikoylu G, Ozgel N, Yenisey C. Effects of atorvastatin on coagulation parameters and homocysteine in patients with primary hypercholesterolemia. *J Natl Med Assoc*. 2006;98(8):1273-7.
10. Katsiki, D.P. Mikhailidis, M. Banach. Effects of statin treatment on endothelial function, oxidative stress and inflammation in patients with arterial hypertension and normal cholesterol levels. *J. Hypertens*. 2011;29:2493-2494.
11. Sahebkar A, Serban C, Mikhailidis DP, Undas A, Lip GY, Muntner P, Bittner V, Ray KK, Watts GF, Hovingh GK, Rysz J, Kastelein JJ, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Association between statin use and plasma D-dimer levels. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thromb Haemost*. 2015;114(3):546-57. doi: 10.1160/TH14-11-0937
12. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(2):139-51. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01085.x
13. Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, Mikhailidis DP, Undas A, Lip GY, Bittner V, Ray K, Watts GF, Hovingh GK, Rysz J, Kastelein JJ, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. The impact of statin therapy on plasma levels of von Willebrand factor antigen. Systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Thromb Haemost*. 2016;115(3):520-32. doi: 10.1160/TH15-08-0620
14. Tousoulis D, Antoniadis C, Bosinakou E, Kotsopoulou M, Tsioufis C, Tentolouris C, Trikas A, Pitsavos C, Stefanadis C. Effects of atorvastatin on reactive hyperaemia and the thrombosis-fibrinolysis system in patients with heart failure. *Heart*. 2005;91(1):27-31.
15. Boneu B, Abbal M, Plante J, Bierme R. Factor VIII complex and endothelial damage. *Lancet*. 1975;30:325-333.

Участие авторов:

Концепция исследования: Кириченко Н.А.

Написание статьи: Рубаненко О.А.

Редактирование: Фатенков О.В.

Конфликт интересов отсутствует.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рубаненко О.А. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, врач-кардиолог.

E-mail: olesya.rubanenko@gmail.com

Кириченко Н.А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России.

E-mail: neron@samtel.ru

Фатенков О.В. — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России.

E-mail: kdmc@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Rubanenko OA — PhD, assistant of the Faculty Therapy Department, Samara State Medical University, cardiologist.

E-mail: olesya.rubanenko@gmail.com

Kirichenko NA — PhD, associate professor of the Hospital therapy department, Samara State Medical University.

E-mail: neron@samtel.ru

Fatenkov OV — PhD, associate professor, head of the Faculty Therapy Department, Samara State Medical University.

E-mail: kdmc@mail.ru

Контактная информация

Рубаненко Олеся Анатольевна

Адрес: 25-213, ул. Ново-Садовая, г. Самара, Россия, 443110.

E-mail: olesya.rubanenko@gmail.com

Тел. + 7 (937) 188 77 80

Contact information

Rubanenko Olesya Anatolevna

Address: 25-213 Novo-Sadovaya st., Samara, Russia, 443110.

E-mail: olesya.rubanenko@gmail.com

Tel + 7 (937) 188 77 80