



В.Г. Каджарян, Н.И. Капшитарь, П.П. Бидзиля, А.О. Соловьюк

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ СУЛОДЕКСИДОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ III СТАДИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, сулодексид.

Диабетическая нефропатия – тяжелое хроническое осложнение сахарного диабета, приводящее к формированию узелкового или диффузного гломерулосклероза. Неиммунная теория, согласно которой протеинурия возникает вследствие снижения синтеза гликозаминогликанов базальной мембраны клубочков, послужила поводом исследования эффективности препарата сулодексид, представляющего собой естественную смесь гликозаминогликанов. В результате включения сулодексида в базисную терапию уровень микроальбуминурии достоверно снизился на 47%, что на 20% ниже, чем в группе сравнения.

Оцінка ефективності терапії сулодексидом діабетичної нефропатії III стадії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

В.Г. Каджарян, Н.І. Капшитарь, П.П. Бідзіля, О.О. Солов'юк

Діабетична нефропатія – тяжке хронічне ускладнення цукрового діабету, що призводить до формування вузликового або дифузного гломерулосклерозу. Неімунна теорія, згідно з якою протеїнурія виникає внаслідок зниження синтезу глікозаміногліканів базальної мембрани клубочків, стала приводом для дослідження ефективності препарату сулодексид, що є природною сумішшю глікозаміногліканів. При включенні сулодексида до базисної терапії рівень мікроальбумінурії достовірно знизився на 47%, що на 20% нижче, ніж у групі порівняння.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нефропатія, сулодексид.

Evaluation of the effectiveness of diabetic nephropathy stage III in patients with type 2 diabetes mellitus therapy by sulodexide

V.G. Kadzharyan, N.I. Kapshitar, P.P. Bidzilya, A.O. Solovyuk

Diabetic nephropathy is a serious chronic complication of diabetes that leading to the formation of nodular or diffuse glomerulosclerosis. Non-immune theory that proteinuria occurs due to the reduction of the synthesis of glycosaminoglycans, which are a major component of the glomerular basement membrane, served as the reason for research of the effectiveness of the drug sulodexid, which is a natural mixture of glycosaminoglycans. As a result of the inclusion sulodexide in basic therapy level of the microalbuminuria was significantly decreased for 47% and was 20% lower than in the comparison group.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, sulodexide

Сахарный диабет (СД) занимает основное место в структуре эндокринных болезней и третье место после сердечно-сосудистой и онкопатологии среди заболеваний неинфекционной природы [1]. Самая ранняя среди всех заболеваний инвалидизация, высокая смертность среди пациентов определили СД в качестве приоритетов в национальных системах здравоохранения всех стран мира, закрепленных Сент-Винсентской декларацией [1,2]. По данным ВОЗ, в 2012 году 347 млн человек во всем мире больны диабетом, при этом СД 2 типа отмечают у 85–90%, СД 1 типа – у 15–10% [2,3]. В 2004 году 3,4 млн человек умерли по причине осложнений высокого содержания сахара в крови. Более 80% случаев смерти от диабета фиксируется в странах с низким и средним уровнем дохода. По прогнозам ВОЗ, за период 2005–2030 г. число случаев смерти от диабета удвоится. Каждые 20 минут в США регистрируют новый случай заболевания диабетом, а в Европе – каждые 40 минут [3]. Согласно данным, опубликованным на сайте МЗ Украины, на начало ноября 2011 г. в стране зарегистрированы 1,2 млн больных СД. В течение 2012 года в Запорожье стационарное лечение в эндокринологическом отделении с диагнозом СД проходили 1490 человек, из них – 910 с инсулинзависимым и 580 инсулиннезависимым СД. К инвалидизации и потере трудоспособности приводят следующие хронические осложнения СД: микро- и макроангиопатия, нейропатия и

синдром диабетической стопы.

Диабетическая нефропатия (ДН) – тяжелое хроническое осложнение СД, которое отмечают у одной трети больных [4]. Характеризуется специфическим поражением почечной паренхимы, что приводит к формированию узелкового или диффузного гломерулосклероза [5].

Частота развития диабетической нефропатии колеблется от 25 до 40% при СД 1 типа и от 12 до 26% при СД 2 типа. Срок развития ДН – 4–5 лет после установления диагноза СД [6]. Двумя основными факторами риска развития ДН являются гипергликемия и артериальная гипертензия [7], однако в последнее время значительное внимание уделяют концепции индивидуальной генетической склонности, что нашло подтверждение в семейных исследованиях Canani L.H. (1999) [8]. ДН – наиболее частая причина терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) во всем мире, на ее долю приходится более 25% всех случаев ХПН [6]. С появлением протеинурии срок развития конечной стадии ХПН составляет 7–10 лет, летальность от которой достигает 20% у пациентов с СД 2 типа и 50% СД 1 типа [9].

В настоящее время общепринята классификация Моггенсена (1983, ВОЗ), согласно которой выделяют пять стадий диабетической нефропатии, первые две стадии – доклинические (табл. 1) [10].

Клиническая классификация ДН (Моггенсен, 1983, ВОЗ)

| Стадия ДН | Клинико-лабораторная характеристика | Сроки развития |
|--|---|---|
| Гиперфункция почек | - увеличение СКФ (> 140 мл/мин); - увеличение ПК; - гипертрофия почек; - нормоальбуминурия (< 30 мг/сут). | развивается в дебюте сахарного диабета |
| Стадия начальных структурных изменений ткани почек | - утолщение базальных мембран капилляров клубочков; - расширение мезангиума; - сохраняется высокая СКФ; - нормоальбуминурия. | 2–5 лет от начала диабета |
| Начинающаяся нефропатия | - микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут); - СКФ высокая или нормальная; - нестойкое повышение АД; | 5–15 лет от начала диабета |
| Выраженная нефропатия | - протеинурия (более 500 мг/сут); - СКФ нормальная или умеренно сниженная; - артериальная гипертензия. | 10–25 лет от начала диабета |
| Уремия | - снижение СКФ < 10 мл/мин; - артериальная гипертензия; - симптомы интоксикации. | более 20 лет от начала диабета или 5–7 лет от появления протеинурии |

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ПК – почечный кровоток; АД – артериальное давление.

ДН возникает как результат взаимодействия между метаболическими и гемодинамическими факторами, которые активизируют разнообразные пути, приводящие к поражению паренхимы почек [2]. При этом ведущую роль большинство исследователей отводят гипергликемии и запускаемым ею метаболическим расстройствам.

Глюкоза химически не является инертной молекулой и в жидкой среде организма способна существовать в двух формах: циклической и развернутой. Последняя представляет собой 2 переходящих друг в друга реакционно способных кето-енольных таутомера, которые при превышении физиологической концентрации без участия ферментов вступают во многие химические реакции быстрее, чем при нормогликемии. Такое длительное и неконтролируемое воздействие глюкозы на различные структуры клеток получило название глюкозотоксичности [11]. К путям реализации феномена глюкозотоксичности относят:

- интенсификацию процессов неферментативного гликирования, приводящих к необратимой структурно-функциональной модификации белка;
- активацию полиолового шунта, в результате чего метаболизм глюкозы сдвигается в сторону образования сорбитола, не способного быстро покинуть клетку, что приводит к изменению осмотического давления, нарушению глико- и фосфолипидного состава клеточных мембран и структурно-функциональным изменениям в эндотелиальных клетках;
- окислительный и карбонильный стресс: глюкоза, являясь одним из естественных источников образования свободных радикалов при гипергликемии, приводит к дисбалансу окислительного фосфорилирования и повышению концентрации супероксидного радикала;
- гиперлипидемию;
- нарушение обмена коллагена.

Поскольку клетки сосудистого эндотелия являются независимыми от инсулина потребителями глюкозы, то становятся преобладающими мишенями глюкозотоксичности [12].

Все больше фактов свидетельствует о значимости воспалительных механизмов в развитии и прогрессировании ДН. Индуцированная высоким уровнем глюкозы продукция цитокинов и факторов роста способствует лейкоцитарной инфильтрации и пролиферации клеток базальной мембраны. Цитокины действуют как плейотропные полипептиды, регулирующие воспалительные реакции и активирующие иммунную систему, участвующие таким образом в патогенезе сахарного диабета и его микрососудистых осложнений. Потенциальная роль воспалительных цитокинов (IL-1, IL-6 и IL-18, а также TNF α) в развитии ДН сводится к следующим функциям:

- увеличение экспрессии и синтеза молекул адгезии;
- увеличение экспрессии E-селектина;
- увеличение синтеза PGE2 и высвобождения активной фосфолипазы A2;
- усиление выработки секреторного PGE2 в ответ на ангиотензин II;
- изменения внутриклубочковой гемодинамики;
- увеличение проницаемости эндотелия сосудов;
- изменения в генерации гиалурона в эпителиальных клетках проксимальных канальцев;
- индукция пролиферации мезангиальных клеток;
- увеличение экспрессии фибронектина;
- индукция клеточного апоптоза и некроза;
- прямое цитотоксическое действие на клетки;
- индукция активных форм кислорода;
- изменение тубулярной реабсорбции натрия и объема клубочков;
- ингибирование эндотелийзависимого расширения сосудов;



- стимуляция ингибитора активатора плазминогена типа I и тканевого фактора роста;
- снижение экспрессии тромбомодулина;
- стимуляция полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов;
- стимуляция синтеза и высвобождения хемокинов и факторов роста;
- индукция главного комплекса гистосовместимости антигенов [13].

Существует иммунная теория развития ДН, основным механизмом которой считают выработку антител к микросомам почечных клеток и инсулину крови. Образующиеся вследствие этого иммунные комплексы повреждают базальную мембрану почечных клубочков [7].

Позднее выдвинута неиммунная теория развития ДН, согласно которой гипергликемия приводит к хронической гиперfiltrации и повышению скорости клубочковой filtration с последующим развитием внутриклубочковой гипертензии, повреждением и неферментативным гликозилированием гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) с потерей ею отрицательного заряда [12]. В основе лежит нарушение синтеза гликозаминогликанов (ГАГ), которые являются основным компонентом базальной мембраны клубочков, создающим ее отрицательный заряд, препятствующий прохождению через почечный фильтр мелких негативно заряженных молекул, в том числе альбумина. Снижение их концентрации в базальной мембране повышает ее проницаемость для молекул белка и, как следствие, возникает протеинурия [14]. Кроме того, ГАГ выполняют регуляторную функцию: участвуют в межклеточных взаимодействиях, регуляции роста и пролиферации разных типов клеток. Существует несколько типов ГАГ: гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат, дерматансульфат, кератансульфат, гепарансульфат и гепарин [12].

Данные о споре в отношении терапевтического использования гепарина при лечении нефропатий появилась в 1984 году в американском журнале о заболеваниях почек [15]. После более чем 10 лет проводили спорадические эксперименты его клинического применения. В то время считали, что антикоагулянты неэффективны при лечении нефропатий. Действительно, после первых экспериментов с гепарином в начале 1970-х, внутривенное введение гепарина заменено применением пероральных антикоагулянтов [9]. Позднее гипотеза постулированная Steno доказала решающую роль гепаринподобных структур в патогенезе диабетической нефропатии. В 1988 г. он установил, что генетический дефект в регулировании гепарансульфата (ГС), производимого эндотелием миеомедиальных и мезангиальных клеток, определяет чувствительность больных сахарным диабетом к развитию протеинурии и ангиопатии [15]. Исследования с использованием биохимических методов для измерения содержания ГАГ почек, полученных при аутопсии, показали, что в ГБМ больных с диабетической нефропатией содержится меньше ГАГ, чем в почке пациентов контрольной группы [5]. В настоящее время доказано существование некоторых специфических структур ГАГ в цепи молекулы

гепарина, которые используются для ренопротекции и не имеют отношения к антикоагулянтной активности гепарина [15]. К основным видам сульфатированных ГАГ в почках относят гепарансульфат (входит в состав ГБМ), хондроитинсульфат и дерматансульфат (локализованы в мезангии и интерстиции) [7].

Существует несколько гипотез, объясняющих снижение содержания ГС в почках и микроциркуляторном русле при СД. Первая связана со снижением активности N-ацетилазы (фермента, участвующего в образовании ГС), что, возможно, имеет генетическую природу. Показано, что синтез этого вида ГАГ тормозится в условиях гипергликемии и под действием поздних продуктов гликирования. Вторая гипотеза состоит в том, что при СД синтезируется аномальный («дефектный») ГС, измененные свойства которого затрудняют его взаимодействие с другими молекулами и встраивание его в состав ГБМ, что связано с нарушением сульфатирования ГАГ при повышенном уровне глюкозы. Согласно третьей гипотезе, потеря ГС является следствием ускоренного распада протеогликановых комплексов ГБМ, в пользу чего свидетельствует высокое содержание ГС в моче больных СД с начальной и выраженной нефропатией [12].

В регуляции гемодинамики и многих зависящих от нее процессов ведущую роль играет ренин-ангиотензиновая-альдостероновая система (РААС). Ангиотензин II кроме сосудосуживающей активности стимулирует агрегацию тромбоцитов, адгезию моноцитов и макрофагов, пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов и миокарда, секрецию альдостерона надпочечниками. Ангиотензинпревращающий фермент, не обладая высокой специфичностью, способен расщеплять другие физиологически активные пептиды, в частности, и такой вазодилатор, как брадикинин. Поэтому ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), используемые в клинике сахарного диабета, снижают как образование ангиотензина II, так и распад брадикинина, и, кроме гипотензивного, имеют также антипролиферативный и антиатерогенный эффекты [16]. Для предотвращения почечных осложнений сахарного диабета, кроме адекватного контроля гликемии, необходим контроль артериального давления. Блокада РААС системы является основой стратегии лечения ДН, хотя нефропротекторный эффект ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) является независимым от снижения АД. Эти препараты снижают экскрецию альбумина с мочой и число случаев прогрессирования микроальбуминурии (МАУ). Исследования среди нормотензивных пациентов с СД, имеющих МАУ, продемонстрировали, что использование ИАПФ снижает риск прогрессирования до макроальбуминурии на 60% и увеличивает частоту регресса к нормоальбуминурии. Именно поэтому использование этих препаратов рекомендовано всем пациентам с МАУ, даже нормотензивным. У больных с СД 2 типа с повышенным АД и МАУ как ИАПФ, так и БРА могут замедлить ее прогрессирование. Тем не менее, строгий контроль метаболических процессов может быть затруднен, и ингибиторы АПФ и БРА могут плохо переноситься или быть эффективными лишь частично, особенно при СД



2 типа, что требует поиска вспомогательной терапии [17].

Все указанные данные стали поводом для исследования возможности нового направления в лечении ДН с помощью препарата сулодексид, представляющего собой естественную смесь ГАГ: быстродвижущейся гепариноподобной фракции (80%) и дерматан-сульфата (20%). Препарат рекомендуют назначать в дозе 600–1200 ЛЕ внутримышечно, принимать в течение 15–20 дней, а затем – перорально в дозе 1200 ЛЕ/сут. на протяжении 1–6 месяцев.

Сулодексид проявляет слабое антикоагулянтное действие за счет ингибирования гепарин кофактора II, которое минимизируется при внутримышечном и пероральном применении. Обязателен контроль параметров коагулограммы (МНО и АЧТВ).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка эффективности терапии сулодексидом ДН III стадии у пациентов с СД 2 типа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование приняли участие 35 человек, из них 9 женщин и 26 мужчин, средний возраст – 57 лет. Диагноз СД 2 типа установлен на основании характерных жалоб, уровня гликемии натощак выше 6,1 ммоль/л, повышенного уровня гликолизированного гемоглобина и нормального или повышенного уровня С-пептида.

Критерии включения: СД 2 типа, ДН III стадии.

Критерии исключения: СД 1 типа, снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 90 мл/мин/1,73 м² и повышение уровня креатинина, ДН IV–V стадий, тяжелая ХПН, онкопатология.

Пациенты, принимавшие участие в исследовании, разделены на 2 группы:

I группу составили 24 пациента в возрасте от 40 до 68 лет. Из них 5 (21%) женщин и 19 мужчин (79%). У 20 больных группы отмечено алиментарно-конституциональное ожирение, из них у 9 – III стадии, у 6 – II и у 7 – I стадии (по классификации с учетом ИМТ, ВОЗ 1997 г.). Показатели МНО в исследуемой группе находились в пределах 0,8–1,0, АЧТВ – 25–35 секунд, что является нормой.

II группу составили 11 человек: 4 женщины (36%) и 7 (64%) мужчин в возрасте от 48 до 68 лет, 5 из которых страдают алиментарно-конституциональным ожирением I стадии и 1 – III стадии (по классификации с учетом ИМТ, ВОЗ 1997 г.).

Согласно приказу от 22.05.2009 №356 Об утверждении протоколов оказания медицинской помощи по специальности «Эндокринология» все пациенты получали базисную терапию СД 2 типа и артериальной гипертензии, которая включала препараты из групп сульфонилмочевины, бигуанидов, меглитинидов, тиазолидиндионов, ингибиторов дипептидазы-4, β-адреноблокаторов, ИАПФ, БРА, а также в течение 10 дней стандартную патогенетическую терапию препаратами актовегин и альфа-липоевая кислота [18]. В соответствии с целью исследования в I группе дополнительно к базовой терапии пациенты получали сулодексид (600 липопротеинлипазных единиц (ЛЕ) внутримышечно

1 раз в сутки в течение 10 дней).

Одним из первых клинических маркеров ДН является МАУ – обнаружение экскреции альбумина в суточной порции мочи (>30 мкг/сутки). Уровень МАУ служит показателем эффективности лечения ДН. Исследование уровня МАУ проводили при поступлении и на 10 день лечения методом **твердофазного хемилюминисцентного иммуноанализа**. В норме значение МАУ не превышает 13 мкг/мин.

Статистическую обработку данных проводили программой Statistica 6. Оценку достоверности результатов статистического исследования осуществляли параметрическим методом (по критерию Стьюдента t). Данные представлены в виде средних значений ± ошибка средней (M±m).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные значения МАУ в I группе составляли 92,7±25,2 мкг/мин. В динамике наблюдения этот показатель снизился до 44,4±9,6 мкг/мин, что указывает на достоверную степень снижения на 47% (p<0,05).

Во II группе исходные значения МАУ составляли 46,7±23,4 мкг/мин. В динамике показатель по группе составил 29,5±12,6 мкг/мин. Достоверная степень снижения составила 27% (p<0,05).

Таким образом, у больных I группы степень снижения МАУ была достоверно выше, чем во II группе на 20% (p<0,05).

Стоит отметить, что исходные показатели МАУ в I группе были выше, что может дополнительно свидетельствовать о степени эффективности препарата.

В ходе корреляционного анализа установлены следующие взаимосвязи: степень снижения МАУ имеет достоверную прямую корреляционную связь с уровнем исходных ее значений (r=+0,46, p<0,05), что подтверждает повышение эффективности препарата сулодексид при более высоких значениях уровня исходной МАУ; кроме того, обнаружена достоверная прямая корреляционная связь степени снижения МАУ со степенью ожирения (r=+0,59, p<0,05), что может служить основанием включения препарата сулодексид в стандартную терапию ДН III стадии при СД 2 у пациентов с избыточным весом и ожирением.

ВЫВОДЫ

У пациентов с ДН III стадии на фоне СД 2 типа при включении в базисную терапию сулодексида уровень МАУ достоверно снизился на 47%, что на 20% ниже, чем в группе сравнения (p<0,05).

Обнаружена достоверная прямая зависимость показателей снижения МАУ с данными ее исходных значений и степенью ожирения, что свидетельствует о повышении эффективности препарата при более высоком исходном уровне МАУ и у людей с избыточным весом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия / Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленькая Т.М. – М.: Медицина, 2001. – 175 с.
2. Тронько Н.Д. Государственная программа «Сахарный диабет» / Тронько Н.Д., Маньковский Б.Н. // Лікування та діагностика. – 2009. – №1. – С. 58–59.
3. WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/print>.



- html. 2006
4. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. US (2010) Renal data system annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States.
 5. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: стратегия нефропротекции / Шестакова М.В. // Международный эндокринологический журнал. – 2009. – №2 (8). – С. 18–23.
 6. Porush J.M. Hypertension, diabetes mellitus and nephropathy / Porush J.M., Faubert P.F. – London: Sience Preess, 2010. – P. 9–12.
 7. Krolewski A.S. Genetics of diabetic nephropathy: how far are we from finding susceptibility genes? / Krolewski A.S. // Adv. Nephrol. Necker. Hosp. – 2010. – Vol. 31. – P. 295–315.
 8. Canani L.H. Familial clustering of diabetic nephropathy in Brazilian type 2 diabetic patients / Canani L.H. et al. // Diabetes. – 1999. – Vol. 48. – P. 909–913.
 9. Мельчинская Е.Н. Основные подходы к лечению микрососудистых осложнений сахарного диабета / Мельчинская Е.Н. // МЕДИ.РУ Диабетология. – 2011. – №1. – Режим доступа <http://medi.ru/doc/170512.htm>
 10. Mogensen C.E. Definition of diabetic renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus based on renal function tests / Mogensen C.E. (ed) // The Kidney and Hypertension in Diabetes Melitus. – Boston: Kluwer, 2000. – P. 13–28.
 11. Lorenzi M. Glucose toxicity in the vascular complications of diabetes: The cellular perspective / Lorenzi M. // Diabet. Metab. Rev. – 2009. – Vol. 8. – P. 85–103.
 12. Бондарь И.А. Гликозаминогликаны и диабетическая нефропатия / Бондарь И.А., Климонтов В.В. // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 50, №2. – С. 29–33.
 13. Juan F. Navarro-Gonzalez The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetic Nephropathy/ Juan F. Navarro-Gonzalez (ed) // Journal of the American Society of Nephrology. – 2008. – Vol. 19. – P. 433–442.
 14. Лапчинская И.И. В центре внимания нефрологов диабетическая нефропатия / Лапчинская И.И. // Медицинская газета «Здоровье Украины». – 2008. – №91. – Режим доступа <http://health-ua.com/articles/626.html>
 15. Heerspink H. Effects of sulodexide in patients with type 2 diabetes and persistent Albuminuria / Heerspink H. // Nephrol. Dial. Transpl. – 2008. – Vol. 23. – P. 1946–1954.
 16. Кондратьев Я.Ю. Полиморфные генетические маркеры и сосудистые осложнения сахарного диабета / Кондратьев Я.Ю., Носиков В.В. // Проблемы эндокринологии. – 2008. – Т. 12, №4. – С. 13–18.
 17. Каджарян В.Г. Диабетическая нефропатия: Современные принципы профилактики и лечения / В.Г. Каджарян, П.П. Бидзиля, А.О. Соловьяк // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, №5. – С. 112–117.
 18. МОЗ України. http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090522_356.html. 2009

Сведения об авторах:

Каджарян В.Г., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней №1 ЗГМУ.
Капшитарь Н.И., студентка V курса 1 медицинского факультета ЗГМУ.
Бидзиля П.П., к. мед. н., ассистент каф. внутренних болезней №1 ЗГМУ.
Соловьяк А.О., к. мед. н., ассистент каф. внутренних болезней №1 ЗГМУ.

Поступила в редакцию 23.04.2013 г.