

Е.А. Медведева, Ю.В. Щукин, Е.И. Селезнев

Самарский государственный медицинский университет, Российская Федерация

Профилактика кардиальных осложнений при выполнении аортоподвздошных реконструкций посредством коррекции воспаления и эндотоксемии

В работе представлены результаты обследования и лечения 130 пациентов с атеросклерозом. Цель состояла в оптимизации предоперационной подготовки больных атеросклерозом путем коррекции эндогенной интоксикации и воспаления аторвастатином для профилактики периоперационных кардиальных осложнений при аортоподвздошных реконструкциях. Установлена исходная и послеоперационная активация воспаления и интоксикации у больных с мультифокальным атеросклерозом. Показано, что кратковременная терапия аторвастатином в дозе 60 мг в сут имеет значимое преимущество перед низкодозовой в коррекции пред- и послеоперационного эндогенного воспаления, интоксикации и в профилактике кардиальных осложнений при выполнении аортоподвздошных реконструкций.

Ключевые слова: атеросклероз, аортоподвздошные реконструкции, воспаление, эндотоксемия, аторвастатин.

24

Введение

На современном этапе развития сосудистой хирургии послеоперационные кардиоваскулярные осложнения являются главной причиной летальности и имеют место в 10,4–29,5% общего числа случаев осложнений [1]. Ключевым механизмом их развития считается дестабилизация атеросклеротического процесса [2]. Согласно данным литературы, декомпенсация атеросклероза сопряжена с активацией каскада патологических реакций, участвующих в атерогенезе. Так, процессы эндогенного воспаления и интоксикации могут претерпевать значительные изменения в послеоперационном периоде реконструктивных сосудистых операций. Данная проблематика изначально более широко изучалась в кардиохирургической практике: регистрировалась значительная активация процессов эндогенного воспаления и эндотоксемии в послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования. Высокая частота кардиальных осложнений, необходи-

мость патогенетически обоснованной профилактики их развития стали предпосылкой для анализа этих процессов в ангиохирургии. В многочисленных клинических испытаниях и метаанализах проспективных исследований установлено, что высокий уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) достоверно сопряжен с увеличением в 2–3 раза риска развития сердечно-сосудистых осложнений как у здоровых лиц, так и у больных с атеросклерозом [3, 4]. В ряде работ доказано, что активация эндогенного воспаления ухудшает прогноз после реконструктивных сосудистых операций [5, 6]. Таким образом, для снижения частоты послеоперационных осложнений особую актуальность приобретает поиск путей ингибирования процесса воспаления.

В настоящее время определено, что для стабилизации атеросклеротического поражения нет альтернативы применению статинов, посредством которых возможно снизить частоту возникновения острых коронарных событий, в т.ч. и при выполнении реконструктивных

E.A. Medvedeva, Y.V. Shchukin, E.I. Seleznev

Samara State Medical University, Russian Federation

Prevention of Cardiovascular Complications in Patients Undergoing Aortic-Iliac Reconstructions by Correction of Inflammation and Endotoxemia

There were presented the results of examination and treatment of 130 patients with atherosclerosis. Objective is to study the role of atorvastatin in correction of inflammation, endotoxemia and prevention of cardiovascular complications in patients with atherosclerosis undergoing aorto-iliac reconstruction. There were observed initial and postoperative activation of inflammation, endotoxemia in patients with multifocal atherosclerosis. We found that short-term therapy with atorvastatin 60 mg per day had a significant advantage over low-dose in correction of pre- and postoperative endogenous inflammation, endotoxemia and prevention of cardiac events after aorto-iliac reconstruction.

Key words: atherosclerosis, aorto-iliac reconstruction, inflammation, endotoxemia, atorvastatin.

сосудистых операций [7]. В то же время механизмы такого влияния ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) остаются до конца не изученными.

Цель исследования: оптимизировать предоперационную подготовку больных атеросклерозом для профилактики периоперационных кардиальных осложнений при аортоподвздошных реконструкциях путем коррекции эндогенной интоксикации и воспаления аторвастатином.

Пациенты и методы

Участники исследования

В исследование было включено 130 больных (средний возраст $57,5 \pm 2,5$ лет) с мультифокальным атеросклерозом. Диагноз устанавливали и уточняли на основании данных клинического и ультразвукового исследования (доплерография артерий брахиоцефальной зоны, восходящей и брюшной аорты, артерий нижних конечностей) на аппарате «Logic-5» (США). У 42 больных (32%) в анамнезе присутствовал инфаркт миокарда; стабильная стенокардия напряжения II–III функциональных классов была установлена у 88 (68%) человек; артериальная гипертензия — у 33 (25%); у 86 (66%) выявлены стенозы брахиоцефальных артерий. Перед включением в исследование каждому пациенту было проведено полное клиническое, электрокардиографическое (ЭКГ) и эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование.

Критериями исключения пациентов из исследования были предшествующая терапия статинами (в течение последнего месяца), наличие декомпенсированной сердечной недостаточности, сахарного диабета, хронической почечной недостаточности, перенесенный инфаркт миокарда давностью менее 6 мес, нестабильная стенокардия.

Методы исследования

Всем больным были выполнены операции бифуркационного аортобрюшного шунтирования или протезирования брюшного отдела аорты. В зависимости от дозы предоперационного назначения статинов больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу было включено 64 пациента, которым назначали аторвастатин в дозе 10 мг/сут, во 2-ю группу — 66 больных, получавших аторвастатин в дозе 60 мг/сут в течение 12 сут. Других отличий в медикаментозной предоперационной подготовке и интраоперационном ведении между группами не было. Пациенты обеих групп статистически значимо не различались по возрасту, полу, функциональному клас-

су хронической сердечной недостаточности и стабильной стенокардии, частоте выявления артериальной гипертензии и перенесенного инфаркта миокарда до операции, а также по сопутствующей патологии. Контрольную группу составили 36 пациентов (средний возраст $53 \pm 2,4$ года) без клинико-инструментальных признаков мультифокального атеросклероза. В раннем послеоперационном периоде всем пациентам выполняли контрольные исследования: определение в сыворотке крови содержания тропонина I, КФК-МВ, а также проведение ЭКГ и ЭхоКГ.

В сыворотке крови иммуноферментным методом определяли следующие биомаркеры воспаления: вч-СРБ, секреторную фосфолипазу A_2 типа IIА (сек ФЛА₂-IIА). Уровень эндотоксемии изучали по концентрации тирозинсодержащих пептидов (ТЗП) в плазме крови по методу В.Б. Гаврилова [8]. Наблюдение и оценка всех указанных показателей осуществлялись исходно, после лечения, на 1-е, 5-е и 15-е сут после оперативного вмешательства.

Статистическая обработка данных

Для статистического анализа результатов исследования был использован пакет прикладных программ «STATISTICA 6.0». Для обследуемых групп условие нормальности распределения не выполнялось, поэтому применяли непараметрические критерии оценки. Совокупность данных представляли в виде медианы и процентов (25-го и 75-го). Критерий Манна–Уитни применяли для сравнения показателей между группами, критерий Вилкоксона — для сравнения данных до и после лечения, критерий Фридмана — для динамической оценки показателей в разные временные интервалы (на 1-е, 5-е, 15-е сут после операции). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходный уровень вч-СРБ у больных атеросклерозом в группах был сопоставим (табл. 1) и достоверно превышал показатель контроля ($p < 0,01$). Высокодозовая предоперационная терапия аторвастатином у больных 2-й группы сопровождалась значительным снижением (на 34%; $p < 0,01$) содержания вч-СРБ относительно его исходного содержания, тогда как у пациентов 1-й группы с низкодозовым лечением наблюдалась лишь незначительная тенденция к снижению данного показателя. Таким образом, предоперационный уровень вч-СРБ у больных 2-й группы был на 28,6% ($p < 0,01$) ниже, чем у пациентов 1-й группы. В 1-е сут послеоперационного периода в обе-

Таблица 1. Содержание высокочувствительного С-реактивного белка (мг/л) у больных атеросклерозом до операции и в раннем послеоперационном периоде

Показатели/Сроки исследования	Больные атеросклерозом		p_{1-2}
	1-я группа (n=64) М [25;75]	2-я группа (n=66) М [25;75]	
Исходный уровень	3,9 [3,45;4,3]*	3,8 [3,25;4]*	0,42
После лечения	3,5 [3;4]*	2,5 [2;3]**	<0,01
p	0,069	0,000001	—
1-е сут после операции	10 [9,25;11]* ** ^	6,1 [5,5;6,75]* ** ^	<0,001
5–6-е сут после операции	7 [6,5;8]* ** ^	4 [3,5;5]*	<0,01
14–15-е сут после операции	4,5 [4;5,25]**	3,25 [2,65;3,5]*	<0,01

Примечание (здесь и в табл. 2, 3). М — медиана, [25;75] — 25-й и 75-й процентиля, * — наличие достоверных различий с показателями контрольной группы, ** — наличие достоверных различий с исходным уровнем, ^ — наличие достоверных различий с предоперационным уровнем, p — уровень достоверности различий между показателями до и после лечения, p_{1-2} — уровень достоверности различий между показателями 1-й и 2-й группы.

их группах наблюдалась выраженная активация реакций эндогенного воспаления, при этом его интенсивность у обследуемых 1-й группы была на 42% ($p < 0,01$) выше, чем у пациентов 2-й группы.

В последующие сроки наблюдения у больных обеих групп отмечалось снижение активности воспаления, но в 1-й группе оно реализовывалось медленнее. Так, на 14–15-е сут после операции показатель в 1-й группе достоверно превышал таковой во 2-й группе на 27,8% ($p < 0,01$).

У больных мультифокальным атеросклерозом отмечалась также значимая активация секФЛА₂-ПА по сравнению с контрольным значением. Лечение аторвастатином сопровождалось достоверным снижением данного показателя только во 2-й группе (табл. 2).

Значения активности секФЛА₂-ПА при межгрупповом сравнении достоверно различались на протяжении всего послеоперационного периода. На 14–15-е сут показатель во 2-й группе был на 8% меньше, чем в 1-й ($p < 0,01$).

Особый интерес представляет исследование эндогенной интоксикации у данной категории больных. С одной стороны, он обусловлен развитием в настоящее время эндотоксиновой концепции атерогенеза, с другой — изучением проблемы хирургического стресса при сосудистых операциях. Уровень эндогенной интоксикации у лиц контрольной группы составил 0,31 ммоль/л, а у больных атеросклерозом был достоверно увеличен в обеих группах. После высокодозового лечения аторвастатином эндогенная интоксикация снизилась на 33,3% ($p < 0,01$), а в 1-й группе достоверно не изменилась (табл. 3). В 1-е сут послеоперационного периода степень эндогенной интоксикации у больных обеих групп значительно повысилась, но показатель во 2-й группе был достоверно ниже, чем в 1-й (37,5%; $p < 0,01$). Такое усиление эндотоксиновой агрессии после операции закономерно и объясняется факторами хирургического стресса. В последующие сроки наблюдения уровень интоксикации снижался: во 2-й группе она достигла исходного значения к 5–6-м сут, а предоперационных значений —

к 14–15-м сут, в то время как у пациентов 1-й группы на 14–15-е сут данный показатель только приближался к исходному.

При сравнении общей частоты кардиальных осложнений в обследуемых группах больных с использованием точного двустороннего критерия Фишера зафиксировано достоверное различие (табл. 4). Таким образом, терапия аторвастатином в дозе 60 мг/сут имела значимое преимущество перед низкодозовой в профилактике кардиальных осложнений при реконструктивных сосудистых операциях. При сравнении не отмечено достоверных различий между двумя режимами терапии в профилактике кардиальных интраоперационных осложнений, в то же время различие между послеоперационными кардиальными событиями оказалось достоверным (см. табл. 4).

Обсуждение

На современном этапе большую актуальность приобретает мультимаркерная тенденция исследования воспаления не только с целью диагностики, но и риск-стратификации [5]. В проведенном исследовании у больных мультифокальным атеросклерозом регистрировали достоверную активацию воспалительного процесса: повышение содержания вч-СРБ на 225% ($p < 0,01$), секФЛА₂ — на 73,6% ($p < 0,01$) по сравнению с группой контроля. Отдельно необходимо отметить, что медиана, 25-й и 75-й процентиля концентрации вч-СРБ у обследуемых больных превышали 3 мг/л, что, согласно рекомендациям American Heart Association and the Centers for Disease Control and Prevention, ассоциировано с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [9]. Исходно повышенное содержание СРБ отражает системное воспаление в сосудистой стенке при мультифокальном атеросклерозе. В свою очередь, выявленное значимое увеличение его концентрации в 1-е сут после операции, а также дальнейшая динамика в послеоперационном периоде характеризуют патогенетическую активацию сосудистого воспаления в ответ на хирургический стресс.

26

Таблица 2. Динамика активности секФЛА₂-ПА (пг/мл) у больных атеросклерозом в пред- и послеоперационном периоде аортобедренного шунтирования (протезирования) брюшного отдела аорты

Показатели/Сроки исследования	Больные атеросклерозом		P ₁₋₂
	1-я группа (n =64) М [25;75]	2-я группа (n =66) М [25;75]	
Исходный уровень	850 [750;900]*	890 [750;905]*	0,074
После лечения	800 [700;900]*	750 [650;800]* **	<0,01
p	0,24	0,00001	—
1-е сут после операции	1000 [850;1035]* ** ^	920 [800;975]* ** ^	<0,05
5–6-е сут после операции	950 [850;1000]* ** ^	860 [810;900]* ^	<0,01
14–15-е сут после операции	870 [800;900]* ^	800 [750;875]* ^	<0,01

Таблица 3. Динамика эндогенной интоксикации (концентрации тирозинсодержащих пептидов, ммоль/л) у больных атеросклерозом в пред- и послеоперационном периоде аортобедренного шунтирования (протезирования) брюшного отдела аорты

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P ₁₋₂
	1-я группа (n =64) М [25;75]	2-я группа (n =66) М [25;75]	
Исходный уровень	0,58 [0,45;0,6]*	0,6 [0,45;0,7]*	0,25
После лечения	0,53 [0,45;0,6]*	0,4 [0,3;0,55]* **	<0,01
p	0,07	0,00003	—
1-е сут после операции	1,6 [1,43;1,75]* ** ^	1 [0,7;1,25]* ** ^	<0,001
5–6-е сут после операции	1,15 [0,9;1,3]* ** ^	0,6 [0,5;0,8]* ^	<0,01
14–15-е сут после операции	0,7 [0,6;1]* ** ^	0,45 [0,35;0,6]* **	<0,01

Таблица 4. Частота кардиальных интра- и ранних послеоперационных осложнений в зависимости от особенностей предоперационной подготовки

Осложнения	Аторвастатин, 10 м (n=64)		Аторвастатин, 60 мг (n=66)		p ₁₋₂
	n	%	n	%	
Интраоперационные нарушения ритма	4	7,81	2	3,03	0,680
Интраоперационная ишемия миокарда	2	3,13	1	1,52	0,619
Фатальный инфаркт миокарда	1	1,56	0		0,496
Нефатальный инфаркт миокарда	2	3,13	0		0,496
Нестабильная стенокардия	3	4,68	1	1,52	0,619
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	2	3,13	0		0,496
Общее число фатальных кардиальных осложнений	2	3,13	0		0,496
Общее число послеоперационных кардиальных осложнений	8	12,5	1	1,52	0,034
Общее число кардиальных осложнений	14	21,88	4	6,06	0,025

Примечание. p₁₋₂ — уровень достоверности различий между показателями 1-й и 2-й группы; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Высокая прогностическая значимость данного маркера обусловлена его многомерным участием в атерогенезе. Известно, что синтез СРБ гепатоцитами стимулируют цитокины, это приводит к повышению его содержания и реализации провоспалительных функций при атеросклерозе [10]. Также в последних исследованиях показали, что и пораженная сосудистая ткань локально способна продуцировать СРБ. Это подтверждает роль данного белка в прогрессировании атеросклеротической бляшки. Наряду с вч-СРБ, секФЛА₂-ПА также является одним из чувствительных маркеров эндогенного воспаления в сосудистой стенке. Данный фермент стимулирует освобождение липидных медиаторов — ненасыщенных жирных кислот, окисленных ненасыщенных жирных кислот, лизофосфолипидов; вызывает модификацию apoB100-липопротеинов в более атерогенную форму, способствует аккумуляции липопротеинов в интиме [11] и, что имеет особое значение для обследуемой нами когорты больных, принимает участие в прогрессии аневризмы [12].

Нами было установлено снижение концентрации вч-СРБ на 34% (p < 0,01), секФЛА₂-ПА — на 15,7% (p < 0,01) под влиянием высокодозовой предоперационной статино-терапии и не отмечено достоверных изменений указанных показателей в группе больных, получавших низкую дозу аторвастатина. Дозозависимость плейотропного противовоспалительного влияния статинов была ранее продемонстрирована в ряде исследований [3, 13]. Однако в нашей работе впервые оценен этот эффект как в пред-, так и в послеоперационном периоде реконструктивных сосудистых операций. Актуальность изучения данного аспекта подтверждается и аналитическим обзором авторов, согласно которому у больных с исходно высоким уровнем цитокинов и СРБ повышается риск развития осложнений после сосудистых операций [5]. Полученные результаты показали выраженную активацию воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде аортобедренного шунтирования (протезирования) брюшного отдела аорты, однако различие между группами в его интенсивности прослеживалось на протяжении всего срока наблюдения. Так, в 1-е сут после операции уровень вч-СРБ во 2-й группе был на 42% ниже, чем в 1-й, на 14–15-е сут — на 27,8% (p < 0,01). По показателю концентрации секФЛА₂-ПА в послеоперационном периоде также зарегистрированы достоверные различия.

По данным литературы, имеет место высокая частота развития послеоперационных осложнений у боль-

ных атеросклерозом с высоким уровнем эндотоксемии. Именно поэтому проблема купирования эндотоксиновой агрессии в реконструктивной хирургии представляет особый интерес [14]. Нами выявлен антиэндотоксиновый эффект высокодозовой статино-терапии: уровень ТЗП во 2-й группе снизился на 33,3% (p < 0,01). 1-е сут после операции характеризовались значительным увеличением уровня эндотоксемии у пациентов обеих групп, однако во 2-й группе показатель был ниже аналогичного в 1-й на 37,5% (p < 0,01). В дальнейшие сроки наблюдения содержание ТЗП в 1-й группе к 14–15-м сут превышало исходное значение, а во 2-й группе уже к 5–6-м сут было сопоставимо с ним и на 14–15-е сут достигло предоперационного уровня. Такое влияние высокодозовой терапии статинами на эндотоксемию во многом может быть обусловлено ее противовоспалительным и антиоксидантным эффектами, разрывающими «порочный» патогенетический круг «окислительный стресс — эндотоксемия — воспаление».

Необходимо также подчеркнуть, что в литературе отсутствуют данные, аналогичные полученным в данном исследовании, по преимуществу высокодозовой терапии статинами для профилактики периоперационных кардиальных осложнений в реконструктивной ангиохирургии.

Заключение

Установлена исходная активация эндогенного воспаления и интоксикации у больных с распространенным атеросклерозом, характеризующаяся достоверным повышением содержания в сыворотке и плазме крови всего комплекса исследованных биомаркеров: вч-СРБ, секФЛА₂-ПА, ТЗП. Показано, что плейотропный противовоспалительный и антиэндотоксиновый эффект статинов достоверно реализовывался только во 2-й группе больных с использованием высоких доз статинов. Наиболее выраженное воздействие аторвастатина, по нашим данным, наблюдалось в отношении вч-СРБ.

Показано, что кратковременная терапия аторвастатином в дозе 60 мг/сут имеет значимое преимущество перед низкодозовой в коррекции пред- и послеоперационного эндогенного воспаления, интоксикации и в профилактике ранних кардиальных осложнений при выполнении операции аортобедренного шунтирования (протезирования) брюшного отдела аорты.

REFERENCES

1. Kazakov A.Yu. *Diagnostika i taktika lecheniya bol'nykh s okklyuziruyushchimi porazheniyami bryushnoi aorty i arterii nizhnikh konechnosti pri nalichii sochetannoi IBS*. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk [Diagnosis and treatment of patients with occlusive lesions of the abdominal aorta and arteries of the lower extremities in the presence of concomitant coronary artery disease. Abstract for dissertation for the degree of Doctor of medical sciences]. Moscow; 2009. 46 p.
2. Pokrovskii A.V., Kuntsevich G.I., Zotikov A.E., Golovyuk A.L., Burtseva E.A., Ivanov L.O., Suntsov D.S. Rosuvastatin in prevention of cardiac complications following surgical treatment of patients with vascular pathology. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya — Angiology and vascular surgery*. 2009; 15 (3): 9–13.
3. Ridker P.M., Cannon C. P., Morrow D., Rifai N., Rose L.M., McCabe C.H., Pfeffer M.A., Braunwald E. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) investigators C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 20–28.
4. Arshinov A.V., Maslova I.G. Role of the infection and inflammation in atherosclerosis development (literature review). *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya — Angiology and vascular surgery*. 2011; 17 (1): 35–41.
5. Gavrilenko A.V., Voronov D.A., Kochetov C.V. Prediction of outcomes after arterial reconstructions and likelihood of atherosclerosis progression based on cytokines blood plasma level. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya — Angiology and vascular surgery*. 2010; 16 (3): 146–151.
6. Polyantsev A.A., Mozgovoii P.V., Frolov D.V., Novochadov V.V., Spel'chuk A.M. Assessing of prognostic significance of morphometric parameters of vascular wall inflammation for remote results of reconstructive operations in the aortoiliac zone. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya — Angiology and vascular surgery*. 2011; 17 (1): 42–46.
7. Chan Y.C., Cheng S.W., Irwin M.G. Perioperative use of statins in noncardiac surgery. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008; 4 (1): 75–81.
8. Gavrilov V.B., Lobko N.F., Gavrilova A.R., Konev S.V. Determination of tyrosine-containing peptides in blood plasma with the correction of background absorption. A sharp increase of the test sensitivity to body intoxication. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika - Clinical and laboratory diagnostics*. 2004; 6: 19–22.
9. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W., Anderson J.L., Cannon R.O. 3rd, Criqui M., Fadl Y.Y., Fortmann S.P., Hong Y., Myers G.L., Rifai N., Smith S.C. Jr, Taubert K., Tracy R.P., Vinicor F. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice — a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107: 499–511.
10. Kajinami K., Kawai Y. C-reactive protein; new evidence for another inflammatory biomarker predicting cardiovascular disease risk. *Atherosclerosis*. 2011; 214: 39–40.
11. Holvoet P., Keyzer D. De, Jacobs D.R. Oxidized LDL and the metabolic syndrome. *Future Lipidol.* 2008; 3 (6): 637–649.
12. Federici M., Menghini R. s-PLA2: linking atherosclerosis to aneurism progression. *Atherosclerosis*. 2011; 214: 41–42.
13. Tutunov V.S., Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L., Kukhar-chuk V.V. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika — Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008; 7: 43–48.
14. Shval'b P.G., Kalinin R.E. Certain biochemical alterations in the blood of patients with atherosclerosis obliterans of the lower limb arteries before and after surgery *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya — Angiology and vascular surgery*. 2007; 13 (3): 34–36.

FOR CORRESPONDENCE

Medvedeva Elena Aleksandrovna, PhD, Assistant, Department of Propaedeutic Therapy Samara State Medical University
Address: 443099, Samara, Chapaevskaya St., 89; **tel.:** (846) 276-78-37; **e-mail:** elena5583@mail.ru

Shchukin Yurii Vladimirovich, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutic Therapy, Samara State Medical University

Address: 443099, Samara, Chapaevskaya St., 89; **tel.:** (846) 276-78-37; **e-mail:** +++samgmu_pt@mail.ru

Seleznev Evgenii Ivanovich, PhD, Assistant, Department of Propaedeutic Therapy Samara State Medical University
Address: 443099, Samara, Chapaevskaya St., 89; **tel.:** (846) 995-90-33; **e-mail:** sonteg@mail.ru