

Сравнительная оценка эффективности различных схем инсулинотерапии у больных сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца

Кудинов В.И., Ничитенко М.С., Чесникова А.И., Золотарева Н.В.

ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону
(и.о. ректора — д.м.н. И.В. Дударев)

Цель. Изучение влияния комбинации аналогов инсулина человека (инсулин детемир и инсулин аспарт) в сравнении с человеческими генноинженерными инсулинами (растворимого инсулина и изофан-инсулина) на состояние углеводного обмена, инсулинорезистентность, течение ишемической болезни сердца (ИБС) у больных с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и частыми гипогликемическими состояниями.

Материалы и методы. В исследование вошли 54 больных СД2 в сочетании с ИБС, средний возраст $61,2 \pm 0,7$ лет. У всех больных, включенных в исследование, отмечались частые гипогликемические состояния (3 и более эпизодов в неделю) легкой и средней степени тяжести. Анализировались частота и выраженность гипогликемии, показатели углеводного обмена, липидного спектра крови, количество ишемических эпизодов, продолжительность и степень депрессии сегмента ST в сутки, значение циркадного индекса (ЦИ) и частота встречаемости различных нарушений ритма сердца (НРС) и проводимости по данным холтеровского ЭКГ-мониторирования. Методом случайной выборки все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа больных (21 человек) после соответствующей коррекции продолжили получать базис-болюсную инсулинотерапию с использованием растворимого инсулина и изофан-инсулина человеческого, больные 2-й группы (33 пациента) были переведены на инсулин аспарт (НовоРapid®, Novo Nordisk, Дания) и детемир (Левемир®, Novo Nordisk, Дания). Длительность наблюдения составляла 6 месяцев.

Результаты. У больных СД2 с частыми гипогликемическими состояниями в 75,9% случаев выявляли различные НРС и проводимости. Наибольшее количество пациентов имели сложные НРС (70,4%), среди всех вариантов преобладала желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) — 68,5%. У 48,1% пациентов регистрировались ишемические изменения миокарда.

Через 6 месяцев наблюдения в группе пациентов, находящихся на аналогах инсулина (2-я группа), произошло статистически значимое снижение уровня глюкозы плазмы натощак и постпрандиальной гликемии ($p=0,000001$). Выявлено достоверное снижение частоты гипогликемических состояний в обеих группах. Однако у больных 2-й группы эпизоды гипогликемии носили только легкий характер и наблюдались у 36,4% пациентов. Кроме того, во 2-й группе на фоне применения аналогов инсулина уменьшилось количество больных с ЖЭ до 24,2%, снизилась частота возникновения и продолжительность эпизодов ишемии до $4,25 \pm 1,51$ ($p=0,012$), по сравнению с показателями у больных 1-й группы.

Заключение. Использование комбинации аналогов инсулина человека Левемир® и НовоРapid® привело к снижению уровня HbA_{1c} в среднем на 1,6%. На фоне лечения аналогами инсулина детемир и аспарт на 72,2% реже регистрировались эпизоды легких гипогликемий, не регистрировались гипогликемические состояния средней и тяжелой степени в сравнении с частотой гипогликемий у больных, получавших растворимые инсулины и изофан-инсулины человеческого. Уменьшение частоты возникновения и степени выраженности гипогликемических состояний сопровождалось существенным улучшением течения ИБС, что проявлялось уменьшением количества и продолжительности эпизодов ишемии, в том числе безболевой, а также снижением частоты развития НРС.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гипогликемия, ишемическая болезнь сердца, аналоги инсулина

Comparative efficacy assessment for various insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus, ischaemic heart disease and frequent hypoglycemic events

Kudinov V.I., Nichitenko M.S., Chesnikova A.I., Zolotareva N.V.
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Aims. To study influence of combined treatment with human insulin analogues (insulin aspart and insulin detemir) on glycemic control, insulin resistance and development of ischaemic heart disease (IHD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and frequent hypoglycemic events in comparison with that of human insulins (soluble and isophane).

Materials and methods. 54 patients (mean age 61.2 ± 0.7) with T2DM and IHD participated in this study. All included patients experienced frequent mild and moderate hypoglycemic events (3+ episodes per week). We analyzed frequency and severity of hypoglycemia, parameters of glycemic and lipid metabolism, number of ischaemic episodes per day, duration and depth of ST depression, circadian index, incidence of different types of arrhythmia and conduction abnormalities as measured by Holter ECG monitoring.

All patients were subdivided into two groups by random sampling: 21 patient (first group) carried on with human soluble insulin and isophane in an optimized basal-bolus regimen. In 33 patients, comprising second group, treatment was changed for combination of insulin aspart (NovoRapid®, Novo Nordisk, Denmark) and insulin detemir (Levemir®, Novo Nordisk, Denmark). Follow-up period was set to 6 months.

Results. In patients with frequent hypoglycemic experience different types of arrhythmia and heart conduction abnormalities were observed in 75.9% of cases. Most patients had complex types of arrhythmic disorders (70.4%) with ventricular extrasystole being the most common one. Signs of myocardial ischaemia were registered in 48.1% of patients.

After 6 months of follow-up patients from the second group demonstrated a statistically significant decrease in fasting and postprandial levels of glycemia ($p=0.000001$). Both groups also had a significantly lower rate of hypoglycemic events. Moreover, in the second group all episodes of hypoglycemia were mild and occurred only in 36.4% of cases. Additionally, after 6 months of treatment with human insulin analogues ventricular extrasystoles were registered only in 24.2% of patients, while rate and duration of ischaemic episodes dropped to 4.25 ± 1.51 ($p=0.012$, comparing with first group).

Conclusion. Treatment with human insulin analogues NovoRapid® and Levemir® is associated with 1.6% decrease in HbA_{1c} levels. Mild hypoglycemia was 72.2% less frequent, as compared with rates in the group on human soluble and isophane insulin, while moderate and severe hypoglycemic events were not observed at all. In turn, decrease in frequency and severity of hypoglycemia was associated with substantial improvement in cardiovascular status due to lower number and duration of ischaemic episodes (including painless variant) and lower frequency of heart rhythm disorders.

Key words: diabetes mellitus type 2, hypoglycemia, ischaemic heart disease, insulin analogues

Заболываемость сахарным диабетом (СД) носит характер нарастающей пандемии [1]. Как и во всем мире, в России число больных в основном увеличивается за счет СД 2 типа (СД2). Именно этот тип диабета и определяет наибольшую медико-социальную значимость, которая характеризуется ранней инвалидизацией и высокой смертностью, прежде всего из-за сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что причиной такого выраженного поражения сосудистого русла является хроническая декомпенсация углеводного обмена [2]. Поэтому достижение нормогликемии — необходимое условие профилактики и предупреждения прогрессирования сосудистых осложнений СД2. При этом следует учитывать, что не менее серьезную проблему для развития и прогрессирования сосудистых осложнений могут создавать и гипогликемические состояния [3]. Риск развития сердечно-сосудистых событий во многом зависит от выбора сахароснижающей терапии [4] и может быть напрямую связан с дозой препарата. Как правило, с целью улучшения показателей углеводного обмена, достижения целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), практикующие врачи вынуждены наращивать дозу сахароснижающих средств, используя при этом препараты с высоким риском гипогликемических состояний, что приводит к появлению или увеличению частоты гипогликемических эпизодов. По данным исследования VADT (the Veteran Affairs Diabetes Trial), именно гипогликемические состояния являются самым значимым фактором риска смерти у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния комбинации аналогов инсулина человека (инсулин детемир и инсулин аспарт) в сравнении с человеческими генноинженерными инсулинами (растворимого инсулина и изофан-инсулина) на состояние углеводного обмена, инсулинорезистентность, течение ИБС у больных с СД2 и частыми гипогликемическими состояниями.

Материалы и методы

В исследование вошли 54 больных СД2 и ИБС, средний возраст $61,2 \pm 0,7$ лет, длительность СД2 — $12,7 \pm 4,1$ лет. Течение заболевания характеризовалось частыми гипогликемическими состояниями (3 и более эпизодов в неделю) легкой (ГЛ) и средней степени тяжести (ГС). До начала исследования пациенты получали инсулинотерапию с использованием растворимых и человеческих генноинженерных изофан-инсулинов. Учитывая это, у всех пациентов общая суточная доза была уменьшена на 25% и проведена коррекция в сторону уменьшения доли изофан-инсулинов. После этого все пациенты были разделены на 2 группы и рандомизированы методом случайной выборки: 1-я группа больных (21 человек), которые после соответствующей коррекции продолжили получать базис-болюсную инсулинотерапию с использованием растворимого человеческого генноинженерного инсулина Актрапид НМ (Novo Nordisk, Дания) в режиме прандиальных инъекций и человеческого изофан-инсулина Протафан НМ (Novo Nordisk, Дания) в режиме однократной инъекции в 22 часа. Больные 2-й группы (33 пациента) были переведены на аналоги инсулина человека в соотношении 1:1 с учетом проведенной коррекции: инсулин аспарт (НовоРапид®, Novo Nordisk, Дания) в режиме трехкратных инъекций перед едой и инсулин детемир (Левемир®, Novo Nordisk, Дания) в режиме однократной инъекции в 22 часа.

Для больных обеих групп разработан индивидуальный режим питания с подсчетом хлебных единиц, рекомендованы ежедневные дозированные пешие прогулки в течение 30 минут—1 часа. В ходе дальнейшего наблюдения в обеих группах 1 раз в месяц проводилась индивидуальная коррекция дозы инсулина на основании результатов самоконтроля.

Для оценки клинической симптоматики гипогликемий применяли специально разработанную анкету, которая позволяла определять количество эпизодов и степень выражен-

ности гипогликемии. Критерием развития гипогликемии являлось появление типичной симптоматики или содержание глюкозы плазмы натощак менее 3,1 ммоль/л.

Длительность течения ИБС у больных, включенных в исследование, составляла $8,2 \pm 0,24$ лет. Все пациенты получали лечение, рекомендованное кардиологом. Коррекция лечения ИБС в процессе наблюдения нами не проводилась. Анализ клинического течения ИБС показал, что 37,4% больных имели стенокардию напряжения: ИБС II функционального класса (ФК) выявлена у 67,6% пациентов, III ФК – в 32,4% случаев. Безболезненный вариант ишемии установлен у 62,6% пациентов. Следует отметить, что у 88,9% больных в анамнезе были указания на перенесенный инфаркт миокарда. Важно указать, что у пациентов, включенных в исследование, в 75,9% случаев выявлены различные нарушения ритма сердца (НРС) и проводимости. Наибольшее количество больных имели сложные НРС (70,4%), среди всех вариантов преобладала желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) – 68,5%, кроме того, регистрировались пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия – 14,3 %, пароксизмы фибрилляции предсердий – 7,1 %. атриовентрикулярная блокада I (3,6%) и II степени (7,1%). У 48,1% пациентов регистрировались ишемические изменения миокарда кратностью до 4–8 раз в сутки, что характеризовалось депрессией сегмента ST продолжительностью $13,94 \pm 1,91$ мин. Обращал на себя внимание показатель циркадного индекса (ЦИ) менее 1,2 (у 53,7% пациентов), указывающий на вегетативную “денервацию” сердца.

В исследование не включались лица с иными гипогликемиями (органический гиперинсулинизм), с инфарктом миокарда или инсультом менее 3 месяцев назад, клапанными пороками сердца, выраженной патологией печени и почек (уровень креатинина, АСТ, АЛТ, превышающий верхнюю границу нормы в 2 раза), а также с онкологическими заболеваниями. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Исходно и через 6 месяцев лечения у больных были исследованы показатели глюкозы плазмы натощак (ГПН) и через 2 часа после еды (ППГ). С помощью прибора OLYMPUS AU 400 определяли HbA_{1c} , исследование С-пептида проводили с помощью радиоиммунологических наборов на гамма-счетчике РИГ-12 «ПРОГРЕСС-РИА», иммунореактивный инсулин (ИРИ) определяли иммуноферментным методом. Индекс инсулинорезистентности НОМА (Homeostasis Model Assessment) вычисляли по формуле: $ИР\ НОМА = \frac{глюкоза\ натощак \times ИРИ\ (мкМЕ/мл)}{22,5}$. Значения $ИР\ НОМА > 2,27$ расценивали как наличие ИР. Расчет индекса массы тела (ИМТ) проводили по формуле: $ИМТ = \frac{вес\ (кг)}{рост\ (м)^2}$.

Кроме того, определяли показатели липидного спектра крови общий холестерин (ОХ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ) (прибор OLYMPUS AU 400). Фенотип гиперлипидемии устанавливали согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2009) [6]. Холтеровское ЭКГ-мониторирование с использованием носи-

мого трехканального кардиомонитора «Валента» (НПП «Нео», Санкт-Петербург) проводили с целью выявления различных нарушений ритма, ишемических изменений в условиях, максимально приближенных к повседневным. Анализировались следующие показатели: среднее количество ишемических эпизодов, средняя продолжительность и степень депрессии и/или элевации сегмента ST в сутки, а также значение ЦИ, частоту встречаемости различных НРС и проводимости [7]. Анализ желудочковой экстрасистолии проводили по классификации В. Lown (по градации тяжести).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ «Statistica for Windows 6.0» (StatSoft Inc, США). В ходе исследования определяли основные статистические критерии: среднее (М), ошибка среднего (m), при этом количественные значения представляли в виде $M \pm m$. Достоверность различий средних величин в независимых выборках оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента. Достоверность различий показателей до и после лечения оценивали с помощью парного критерия Вилкоксона. При сравнении долей, выраженных в процентах, использовался критерий согласия χ^2 Пирсона. Различия средних величин признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Несмотря на большую исходную дозу человеческих инсулинов как в 1-й ($71,48 \pm 1,99$ единиц) (Ед), так и во 2-й группе ($73,69 \pm 2,11$ Ед), все больные были декомпенсированы, испытывали гипогликемии и отмечали увеличение массы тела в течение последнего года. При этом у всех пациентов, включенных в исследование, наблюдались ГЛ в количестве $17,05 \pm 0,06$ эпизодов в месяц, ГС были выявлены у 70,4% пациентов ($12,89 \pm 0,78$ эпизодов в месяц). ИМТ больных составлял $34,95 \pm 0,52$ кг/м², большинство пациентов (55,6%) имели I степень ожирения. Отражением выраженности инсулинорезистентности являлся значимо превышающий нормативные показатели индекса ИР НОМА $9,59 \pm 0,49$. Кроме того, у всех больных выявлены нарушения в липидном спектре крови – ИА составлял $5,39 \pm 0,25$, преобладал II б фенотип гиперлипидемии (62,9%).

Анализ результатов через 6 месяцев лечения больных показал, что статистически значимое снижение уровня ГПН и ППГ ($p = 0,000001$) во 2-й группе пациентов, получавших инсулиновые аналоги инсулина человека. В 1-й группе больных, в схему лечения которых были включены растворимый инсулин и изофан-инсулин человеческий, удалось добиться достоверного снижения ППГ ($p = 0,00006$), однако существенного снижения ГПН не произошло. Следует отметить динамику уровня HbA_{1c} , который снизился во 2-й группе с $9,65 \pm 0,18\%$ до $8,06 \pm 0,16\%$ ($p = 0,000001$), в то время как в 1-й группе он снизился только до $9,71 \pm 0,14\%$ ($p = 0,067$). Во 2-й группе достижение компенсации углеводного обмена удалось добиться достоверно более низкой суточной дозой аналогов инсулина ($59,39 \pm 1,61$ Ед) по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 1

Результаты исследования углеводного обмена, частоты гипогликемии и показателей ЭКГ-мониторирования

Исследуемые показатели	1-я группа, n=21		p	Δ, %	2-я группа, n=33		p	Δ, %
	Исходно	Через 6 месяцев			Исходно,	Через 6 месяцев,		
ГПН, ммоль/л	10,06±0,34	9,36±0,15	0,099	-7,0	10,47±0,57	7,37±0,17*	0,000001	-26,7
ППГ, ммоль/л	13,89±0,78	10,95±0,40*	0,00006	-21,2	13,25±0,58	9,34±0,22*	0,000001	-29,5
НbA _{1c} , %	10,00±0,19	9,71±0,14	0,067	-2,9	9,65±0,18	8,06±0,16*	0,000001	-16,5
С-пептид, пмоль/л	1109,5±76,7	1111,6±71,5	0,687	+0,2	1194,8±65,37	1192,9±71,79	0,781	-0,2
ИРИ, мкМЕ/мл	21,64±1,29	22,08±1,11	0,244	+2,0	22,62±1,20	22,38±1,09	0,977	-1,1
ИР НОМА	9,50±0,65	9,20±0,51	0,931	-3,2	10,32±0,69	7,28±0,37*	0,0002	-29,5
ИМТ, кг/м ²	35,29±0,83	34,46±0,79	0,486	-2,4	34,73±0,68	33,80±0,66	0,076	-2,7
ГЛ, п	16,38±0,81	9,75±0,99*	0,0007	-40,5	17,48±0,63	2,71±0,35*	0,0003	-84,5
ГС, п	12,90±1,12	4,0±0,66*	0,001	-31,0	12,43±0,69	0	0,000000	-100
Доза инс. Ед/сут	71,48±1,99	70,19±1,39	0,196	-1,8	73,69±2,11	59,39±1,61*	0,00001	-19,4
ЦИ	1,20±0,02	1,19±0,01	0,103	-0,8	1,21±0,03	1,20±0,02	0,966	-0,8
Депрессия ST, %	10 (47,6%)	11 (52,4%)	0,631	+4,8	16 (48,5%)	8 (24,2%)*	0,004	-24,3
Длительность ST, мин	14,70±2,79	10,70±1,73	0,107	-27,2	13,47±2,62	4,25±1,51*	0,012	-68,4
НЖЭ, абс (%)	13 (61,9%)	12 (57,1%)	0,659	-4,8	15 (45,5%)	6 (18,2%)*	0,0006	-27,3
ЖЭ, абс (%)	17 (80,9%)	18 (85,7%)	0,709	+4,8	20 (60,6%)	8 (24,2%)*	0,00008	-36,4

* – < 0,05; p – достоверность различия величины с соответствующим показателем до начала лечения,

Δ – динамика показателей до и через 6 месяцев лечения, выраженная в процентах

нем (73,69±2,11 Ед, p=0,00001). В 1-й группе потребовалось более значимое увеличение суточной дозы инсулина, которая к концу исследования практически не отличалась от исходного уровня (p=0,196). (табл. 1)

В обеих группах больных отмечено достоверное снижение частоты гипогликемических состояний. В 1-й группе пациентов, частота эпизодов ГЛ уменьшилась с 16,38±0,81 до 9,75±0,99 в месяц (p=0,0007), тем не менее, они наблюдались у значительного числа больных этой группы (76,2%). Заметно большего положительного результата удалось добиться во 2-й группе пациентов, где эпизоды гипогликемии выявлялись только у 36,4% пациентов, со значительно меньшей частотой (2,71±0,35) и носили только легкий характер. Кроме того, в 1-й группе пациентов в отличие от больных, получавших аналоги инсулина человека, в 66,7% случаев сохранялись ГС.

Через 6 месяцев наблюдения отмечено уменьшение ИР НОМА только во 2-й группе пациентов, находившихся на лечении аналогами инсулина человека, с 10,32±0,69 до 7,28±0,37 (p=0,0002). Следует отметить, что какой-либо существенной динамики массы тела, ИРИ, С-пептида и показателей липидного спектра крови в обеих группах получено не было.

Особый интерес представляли результаты холтеровского ЭКГ-мониторирования через 6 месяцев. В обеих группах больных СД2 значительно уменьшилась частота НРС. Однако наиболее выраженная положительная динамика анализируемых показателей отмечалась у больных, получавших аналоги инсулина человека

Так, к концу 6-го месяца лечения в 1-й группе увеличилось количество больных с ЖЭ на 4,8%, а во 2-й группе пациентов их количество, напротив, достоверно уменьшилось на 36,4%. Кроме того, у 57% больных 1-й группы, по-прежнему регистрировались варианты ЖЭ высоких

градаций по В. Lown, что не наблюдалось в группе больных, получавших аналоги инсулина человека.

Важно отметить, что к концу периода наблюдения на фоне проводимой терапии частота возникновения эпизодов ишемии достоверно уменьшилась только у больных во 2-й группе, с 48,5% до 24,2% случаев (p=0,004). Следует подчеркнуть, что у больных 1-й группы, напротив, наблюдалось увеличение частоты развития эпизодов ишемии на 4,8%. Анализ средней продолжительности депрессии сегмента ST показал, что в 1-й группе этот показатель снизился недостоверно (p=0,107), более значимо уменьшилась продолжительность ишемии во 2-й группе с 13,47±2,62 до 4,25±1,51 минут (p=0,012).

Заключение

1. Использование аналогов инсулина человека детемир и аспарт у больных с СД2 позволило добиться улучшения состояния углеводного обмена: снижения глюкозы крови натощак и через 2 часа после еды, уменьшения уровня НbA_{1c} в среднем на 1,6%.
 2. На фоне лечения аналогами инсулина детемир и аспарт, по сравнению с растворимым и изофан-инсулином человеческим, значительно реже регистрировались эпизоды ГЛ (снижение на 72,2%), не регистрировались гипогликемические состояния средней и тяжелой степени тяжести, а также требовалась существенно меньшая суточная доза инсулина.
 3. Уменьшение частоты возникновения и степени выраженности гипогликемических состояний сопровождалось существенным уменьшением количества и продолжительности эпизодов ишемии, в том числе безболевой, а также снижением частоты развития НРС.
- Авторы декларируют отсутствие двойственности интересов, связанных с рукописью.

Литература

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Аметов АС, Анциферов МБ, Галстян ГР, Майоров АЮ, Мкртумян АМ, Петунина НА, Сухарева ОЮ. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет (Репринт). 2011;(1):95–105.
2. Недосугова ЛВ, Балаболкин МИ. Алгоритм лечения сахарного диабета 2 типа: учебное пособие для врачей. М: Мед-ЭкспертПресс; 2008. С. 62.
3. Мохорт ТВ. Гипогликемии и сахарный диабет 2-го типа: влияние на прогноз. Медицинские новости. 2011;(3):30а–35.
4. Cryer PE, Davis SN, Shamooh N. Hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care. 2003 Jun;26(6):1902–1912.
5. Radermecker RP, Philips JC, Jandrain B, Paquot N, Scheen AJ. Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Results of ACCORD ADVANCE and VA-Diabetes trials. Rev Med Liege. 2008 Jul–Aug;63(7–8):511–518.
6. Российские рекомендации (второй пересмотр). Диагностика и лечение метаболического синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение 2). 2009;(6):1–28.
7. Бокерия ЛА, Голухова ЕЗ, Адамян МГ, Бокерия ОЛ, Кляммин АИ. Клинико-функциональные особенности желудочковых аритмий у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 1998;(10):17–24.

Кудинов Владимир Иванович

к.м.н., доц. кафедры внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ничитенко Мария Сергеевна

аспирант кафедры внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

E-mail: maryhome@mail.ru

Чесникова Анна Ивановна

д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Золотарева Наталья Владимировна

ассистент кафедры внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону