



Л. В. Седая, О. В. Синяченко, М. В. Єрмолаєва, Т. Б. Бевзенко

Ендотеліальна дисфункція судин при ANCA-асоційованих системних васкулітах

Донецький національний медичний університет імені М. Горького, м. Красний Лиман

Ключові слова: васкуліти, ендотелій судинний, антитіла.

Клініко-патогенетичні зв'язки між системними васкулітами, що асоціюються з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами, і ендотеліальною дисфункцією судин вивчено недостатньо. З метою оцінювання взаємовідносин характеру перебігу системних васкулітів зі станом ендотеліальної функції судин у 129 хворих (76 із мікроскопічним поліангіїтом, 26 із гранулематозним поліангіїтом Вегенера і 27 з еозинофільним поліангіїтом Черджа-Строс) біохімічним та імуноферментним методами вивчили показники у крові ендотеліальної функції судин (рівні ендотеліну-1, тромбоксану-A2, гомоцистеїну, простагліцину, нітритів, циклічного гуанозинмонофосфату). Встановили дисбаланс рівнів вазоконстрикторів й вазодилаторів у крові, що виявляється підвищенням концентрацій ендотеліну-1 і нітритів на тлі зменшення вмісту простагліцину та гомоцистеїну. Це свідчить про порушення ендотеліальної функції судин при системних васкулітах, котрі беруть участь у патогенетичних побудовах захворювань.

Эндотелиальная дисфункция сосудов при ANCA-ассоциированных системных васкулитах

Л. В. Седая, О. В. Синяченко, М. В. Ермолаева, Т. Б. Бевзенко

Клинико-патогенетические связи между системными васкулитами, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, и эндотелиальной дисфункцией сосудов изучены недостаточно. С целью оценки взаимоотношений характера течения системных васкулитов с состоянием эндотелиальной функции сосудов у 129 больных (76 с микроскопическим полиангиитом, 26 с гранулематозным полиангиитом Вегенера и 27 с эозинофильным полиангиитом Черджа-Стросс) биохимическим и иммуноферментным методами изучены показатели в крови эндотелиальной функции сосудов (уровни эндотелина-1, тромбоксана-A2, гомоцистеина, простаглицлина, нитритов, циклического гуанозинмонофосфата). Установлен дисбаланс уровней вазоконстрикторов и вазодилаторов в крови, что проявляется повышением концентраций эндотелина-1 и нитритов на фоне уменьшения содержания простаглицлина и гомоцистеина. Это свидетельствует о нарушениях эндотелиальной функции сосудов при системных васкулитах, которые участвуют в патогенетических построениях заболеваний.

Ключевые слова: васкулиты, эндотелий сосудистый, антитела.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №4 (91). – С. 58–61

Endothelial dysfunction of vessels at ANCA-associated systemic vasculitis

L. V. Sedaia, O. V. Syniachenko, M. V. Yermolaieva, T. B. Bevzenko

Aim. To evaluate clinical-pathogenetic relationship between systemic vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and vascular endothelial dysfunction.

Materials and methods. In order to clarify relationships between clinical course of systemic vasculitis with the state of the endothelial vascular function the indicators of endothelial function of vessels in blood (the levels of endothelin-1, thromboxane A2, homocysteine, prostacyclins, nitrites, cyclic guanosine monophosphate) were studied with biochemical and immunoenzyme methods in 129 patients (76 – with microscopic polyangiitis, 26 – with Wegener's granulomatous polyangiitis and 27 – with eosinophilic polyangiitis Churg-Strauss). Results. The imbalance of levels of vasoconstrictors and vasodilators was determined. It was manifested by increased concentrations of endothelin-1 and nitrites in the background of the the amount of prostacyclin and homocysteine reduce.

Conclusions. The abnormality of endothelial dysfunction of vessels in systemic vasculitis were involved in the vasculitis pathogenesis.

Key words: Vasculitis, Vascular Endothelium, Antibodies.

Zaporozhye medical journal 2015; №4 (91): 58–61

До системних васкулітів, що асоціюються з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (ANCA-СВ), належать мікроскопічний поліангіїт (МПА), гранулематоз із поліангіїтом Вегенера (ГПА) та еозинофільний поліангіїт Черджа-Строс (ЕПА), котрі завдають відчутну медико-соціальну шкоду суспільству [1]. За результатами епідеміологічних досліджень, поширеність ГПА становить 24 людини на 10 тис. населення, а МПА – 13 на 10 тис. [2,3]. ЕПА іноді розглядається як варіант ГПА [4,5], тоді як ГПА і МПА включають у загальну групу «системного некротизуючого васкуліту» [6].

Механізми розвитку ANCA-СВ залишаються дослідженими вкрай недостатньо [7–10]. Обговорюється значення ендотеліальної дисфункції судин (ЕДС) у патогенетичних побудовах ANCA-СВ [11]. Вважається, що у таких пацієнтів високий синтез прозапальних цитокінів посилює процеси апоптозу ендотеліоцитів дрібних судин зі зміною надалі їхніх функцій [12]. При цьому порушення ендотеліальної функції судин (ЕФС) нібито здебільшого характерні для

хворих на ГПА [13]. Порівняльну клініко-патогенетичну значущість ЕДС при МПА, ГПА й ЕПА не вивчено.

Мета роботи

Оцінити порушення ЕФС у хворих на МПА, ГПА та ЕПА, визначити клініко-патогенетичну значущість ЕДС при різних ANCA-СВ.

Матеріали і методи дослідження

Під наглядом перебували 129 хворих (47% чоловіків і 53% жінок) з ANCA-СВ: 76 чоловік (59%) із МПА у віці $44,0 \pm 1,53$ року, 26 (20%) із ГПА у віці $46,6 \pm 2,55$ року і 27 (21%) із ЕПА у віці $42,1 \pm 2,74$ року. Тривалість захворювання від моменту його маніфестації у пацієнтів, які страждають на МПА, становила $5,7 \pm 0,75$ року, при ГПА – $4,4 \pm 0,88$ року, при ЕПА – $10,5 \pm 1,98$ року. І ступінь активності захворювань відзначений у 10% від числа хворих на ANCA-СВ, 2 – у 35%, 3 – у 55%, причому обстежені з МПА, ГПА і ЕПА не відрізнялися між собою. Враження нирок діагностовано у 73% випадків, легенів – у 63%, шкіри – у 61%, суглобів – у 54%, міокарда – в 49%, печінки – в 47%, нервової системи – в 46%, ендокарда та клапанного апарату – в 36%.



На час обстеження ANCA в сироватці крові виявлено у 74% від числа хворих на МПА, у 79% – на ГПА та в 44% – на ЕПА. Антитіла до мієлопероксидази (АМП) присутні у 88% випадків від ANCA і в 65% від кількості обстежених із МПА, при ГПА – у 27% і 21% відповідно, при ЕПА – у 100% і 44%, тоді як антитіла до протеїнази-3 (АПЗ) – відповідно у 35% і 26% спостережень МПА, у 100% і 79% ГПА, у 13% і 6% ЕПА. Співвідношення АМП за частотою виявлення при окремих ANCA-СВ становило як «МПА:ЕПА:ГПА=3:2:1», а АПЗ – як «ГПА:МПА:ЕПА=14:5:1». Рівень еозинофілів у крові хворих на ЕПА становив $15,2 \pm 2,17\%$ від числа лейкоцитів або $2,1 \pm 0,88$ 10^6 /л.

ЕФС оцінювали за рівнями в сироватці крові ендотеліну-1 (ЕТ1), тромбоксану-А2 (ТхА2), гомоцистеїну (НСус), простагліну (Pgl2), нітритів (NO_2) і циклічного гуанозинмонофосфату (сGMP). Для визначення показників використовували рідер PR2100-Sanofi diagnostic pasteur (Франція), концентрацію NO_2 (кінцевого стійкого продукту метаболізму оксиду азоту) вивчали спектрофотометрично («СФ-46», РФ), а АМП й АПЗ – імуноблотним методом («Euroline-Euroimmun», ФРН). Для контролю обстежено 30 практично здорових людей (12 чоловіків і 18 жінок у віці від 18 до 58 років).

Статистичне опрацювання результатів здійснили за допомогою комп'ютерного варіаційного, кореляційного, регресійного й дисперсійного аналізу (програми «Microsoft Excel» і «Statistica-StatSoft», США). Оцінювали середні значення (М), їхні стандартні відхилення (SD) і похибки (m), коефіцієнти кореляції, критерії множинної регресії, дисперсії (D), Стьюдента (t) і вірогідність статистичних показників (p).

Результати та їх обговорення

У хворих на ANCA-СВ показники ЕТ1 становлять $8,6 \pm 0,13$ пг/мл, ТхА2 – $9,5 \pm 0,24$ нг/мл, НСус – $5,6 \pm 0,21$ мкмоль/л, Pgl2 – $23,3 \pm 0,92$ нг/мл, NO_2 – $5,7 \pm 0,11$ мкмоль/л і сGMP – $11,7 \pm 0,23$ пмоль/мл. У порівнянні з показниками у здорових людей контрольної групи спостерігається високовірогідне ($p < 0,001$) підвищення ЕТ1 в 2,2 раза ($t=22,39$), NO_2 на 12% ($t=3,80$) при зменшенні параметрів Pgl2 на 68% ($t=7,45$), НСус на 40% ($t=8,67$).

МПА супроводжується (табл.1) підвищенням вмісту у крові ЕТ1 у 2,1 раза, NO_2 на 8%, сGMP на 12% при зменшенні концентрації НСус на 42% і Pgl2 на 67%, що ($<M \pm SD>$ здорових) відповідно спостерігається у 96%, 45%, 55%, 68%, 32%. Для ГПА характерне підвищення вмісту в крові ЕТ1 у 2,2 раза і NO_2 на 94%, при зменшенні

концентрації НСус на 31%, Pgl2 – на 74% та сGMP – на 40%, що відповідно відзначається в 92%, 85%, 58%, 62% й 54% випадків. Приблизно як і МПА, ЕПА властиве підвищення вмісту у крові ЕТ1 у 2,2 раза на тлі зменшення рівня НСус на 43% і Pgl2 на 67%, що виявляється в 100%, 78% і 33% спостережень. Отже, МПА, ГПА і ЕПА відрізняються між собою відповідно підвищеними, зниженими і незмінними показниками сGMP, а ЕПА – параметрами нітритемії.

Таблиця 1

Показники ЕФС у хворих на ANCA-СВ і здорових людей, (М \pm m)

Показники	Групи обстежених			Здорові, (n=30)
	хворі			
	МПА, (n=76)	ГПА, (n=26)	ЕПА, (n=27)	
ЕТ1, пг/мл	$8,4 \pm 0,20^*$	$8,9 \pm 0,39^*$	$8,7 \pm 0,12^*$	$4,0 \pm 0,11$
ТхА2, нг/мл	$9,6 \pm 0,42$	$9,1 \pm 0,45$	$9,5 \pm 0,34$	$7,9 \pm 1,56$
НСус, мкмоль/л	$5,4 \pm 0,33^*$	$6,4 \pm 0,35^*$	$5,3 \pm 0,36^*$	$9,3 \pm 0,44$
Pgl2, нг/мл	$24,1 \pm 1,26^*$	$19,4 \pm 2,12^*$	$24,7 \pm 1,55^*$	$74,0 \pm 9,89$
NO_2 , мкмоль/л	$5,5 \pm 0,13^*$	$9,9 \pm 0,95^*$	$5,3 \pm 0,14$	$5,1 \pm 0,06$
сGMP, пмоль/мл	$12,4 \pm 0,50^*$	$6,6 \pm 0,22^*$	$11,8 \pm 0,45$	$11,1 \pm 0,23$

Примітка: * – відмінності між аналогічними показниками у хворих і здорових статистично вірогідні ($p < 0,05$).

Ураження міокарда при МПА (табл. 2) чинить дисперсійний вплив на рівень у крові НСус, який залежить від змін ендокарда й клапанного апарату серця. Належить підкреслити, що середні значення показників ЕФС у хворих на МПА з кардіопатією і без такої мало відрізняються між собою. Зміни з боку ендокарда й клапанного апарату серця визначають концентрації у крові хворих на ЕПА сGMP, хоча наявність у таких пацієнтів кардіопатії відбивається на середніх значеннях у крові НСус, котрі у випадках патології серця зменшуються на 30% ($t=2,99$, $p=0,007$).

У хворих на МПА спостерігається дисперсійний вплив на систолічну дисфункцію лівого шлуночка рівня у крові NO_2 , а на діастолічну – сGMP. У пацієнтів з ЕПА на стан клапанного апарату впливають концентрації ТхА2 і НСус, на розміри камер серця – параметри ендотелінемії. При ЕПА зміни електричної провідності серця залежать від параметрів Pgl2 ($D=19,71$, $p=0,001$), стан клапанного апарату тісно пов'язаний із концентраціями ТхА2 ($D=4,35$, $p=0,049$) та НСус ($D=9,16$, $p=0,007$), а на розміри камер серця впливає рівень ендотелінемії ($D=7,37$, $p=0,013$).

Таблиця 2

Вплив уражень тканин серця на показники ЕФС при ANCA-СВ

Показники	ANCA-СВ											
	МПА				ГПА				ЕПА			
	міокард		ендокард		міокард		ендокард		міокард		ендокард	
	D	p	D	p	D	p	D	p	D	p	D	p
ЕТ1	0,27	0,893	1,28	0,306	0,91	0,520	0,63	0,683	1,62	0,225	1,73	0,205
ТхА2	0,16	0,995	0,87	0,560	0,46	0,798	0,69	0,648	0,51	0,791	0,58	0,741
НСус	4,81	0,003	3,81	0,009	0,77	0,595	1,14	0,412	0,61	0,692	1,01	0,448
Pgl2	1,87	0,156	1,12	0,440	0,99	0,605	0,86	0,653	0,53	0,851	0,73	0,711
NO_2	0,42	0,662	0,33	0,721	0,78	0,654	0,64	0,733	0,13	0,874	0,82	0,457
сGMP	1,42	0,251	0,16	0,990	0,63	0,609	0,19	0,898	0,33	0,913	2,82	0,048



За даними однофакторного дисперсійного аналізу, при МПА від показників НСус залежать параметри кінцеводіастолічного розміру правого шлуночка серця ($D=7,15$, $p=0,013$) й легеневого судинного опору ($D=13,99$, $p=0,001$), від значень Pgl2 – розміри лівого передсердя ($D=3,56$, $p=0,048$), від NO_2 – фракція викиду крові лівим шлуночком серця ($D=2,87$, $p=0,047$). Існує дисперсійний вплив на кінцеводіастолічний об'єм лівого шлуночка у хворих на ГПА рівнів у крові ТхА2 ($D=4,81$, $p=0,037$) і Pgl2 ($D=4,15$, $p=0,048$, на кінцевосистолічний об'єм – ЕТ1 ($D=9,19$, $p=0,013$), на кінцеводіастолічний розмір правого шлуночка – НСус й NO_2 (відповідно $D=8,11$, $p=0,015$ і $D=20,84$, $p=0,001$). При ЕПА маса міокарда лівого шлуночка залежить від показника простацклінемії ($D=2,86$, $p=0,048$), розмірів правого шлуночка – від рівня в крові сGMP ($D=4,39$, $p=0,048$), легеневої судинний опір – від параметрів ендотелінемії ($D=6,06$, $p=0,004$) і нітритемії ($D=5,41$, $p=0,006$), значення діаметра плечової артерії в період вазодилатації – від концентрації ЕТ1 і ТхА2 (відповідно $D=5,83$, $p=0,027$ і $D=8,35$, $p=0,010$).

Інтегральний ступінь виразності кардіопатії при ГПА

прямо корелює з параметрами НСус ($r=+0,731$, $p=0,003$), а при ЕПА – з рівнем ендотелінемії ($r=+0,670$, $p=0,012$).

Висновки

1. У хворих на ANCA-СВ спостерігаються виразні порушення ЕФС, що супроводжуються дисбалансом рівнів вазоконстрикторів і вазодилаторів у крові.

2. Окремі нозології ANCA-СВ відрізняються між собою підвищеними (МПА), зниженими (ГПА) та незміненими (ЕПА) показниками сGMP, нормальними значеннями NO_2 при ЕПА.

3. ЕДС залежить від уражень серця (у хворих із МПА відзначається вплив на вміст НСус, при ЕПА – на НСус і сGMP), а порушення ЕФС беруть участь в патогенезі кардіоаритмії, дисфункції міокарда, змін розмірів камер і клапанів серця.

Перспективи подальших досліджень. Оцінювання показників ЕФС при ANCA-СВ сприятиме прогнозуванню темпів прогресування перебігу МПА, ГПА й ЕПА, розробці додаткових критеріїв діагностики окремих проявів захворювань і вдосконаленню медичної технології медикаментозного лікування таких хворих.

Список літератури

1. Markers for work disability in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis / N. Basu, A. McClean, L. Harper et al. // *Rheumatology*. – 2014. – Vol. 53. – №5. – P. 953–956.
2. Tsuchiya N. Genetics of ANCA-associated vasculitis in Japan: a role for HLA-DRB1*09:01 haplotype / N. Tsuchiya // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2013. – Vol. 17. – №5. – P. 628–630.
3. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis / R.A. Watts, J. Mooney, J. Skinner, D.G. Scott // *Rheumatology*. – 2012. – Vol. 51. – №5. – P. 926–931.
4. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: update / A.N. Santana, V. Woronik, A.S. Halpern, C.S. Barbas // *J. Bras. Pneumol.* – 2011. – Vol. 37. – №6. – P. 809–816.
5. Mouthon L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome) / L. Mouthon, B. Dunogue, L. Guillevin // *J. Autoimmun.* – 2014. – Vol. 48–49. – P. 99–103.
6. Aydin Z. Role of plasmapheresis performed in hemodialysis units for the treatment of anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitides / Z. Aydin, M. Gursu, S. Karadag // *Ther. Apher. Dial.* – 2011. – Vol. 15. – №5. – P. 493–498.
7. Vasculitis integrated clinical assessment database: a data management system to support studies into systemic vasculitis / A.S. Wilson, P.A. Bacon, S.P. Young, D.M. Carruthers // *J. Clin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 16. – №1. – P. 10–14.
8. Gibelin A. Epidemiology and etiology of Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and Goodpasture syndrome: vasculitides with frequent lung involvement / A. Gibelin, C. Maldini, A. Mahr // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 32. – №3. – P. 264–273.
9. Khalidi N.A. ANCA-associated vasculitides and classification: a conundrum solved? / N.A. Khalidi // *J. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 38. – №6. – P. 971–972.
10. Nachman P.H. Pathogenesis of lung vasculitis / P.H. Nachman, A.G. Henderson // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 32. – №3. – P. 245–253.
11. Enhanced endothelium-dependent microvascular responses in patients with Wegener's granulomatosis / H.L. Nijenhuis, K. de

Leeuw, A.J. Smit et al. // *J. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 34. – №9. – P. 1875–1881.

12. Raza K. Infliximab leads to a rapid but transient improvement in endothelial function in patients with primary systemic vasculitis / K. Raza, D.M. Carruthers, R. Stevens // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 65. – №7. – P. 946–948.

13. Patients with Wegener's granulomatosis: a long-term follow-up study / K. De Leeuw, J. Bijzet, A.M. van der Graaf et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 28. – №1. – P. 18–23.

References

1. Basu, N., McClean, A., Harper, L., Amft, E. N., Dhaun, N., Luqmani, R. A. et al. (2014). Markers for work disability in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatology*, 53(5), 953–956. doi: 10.1093/rheumatology/ket483.
2. Tsuchiya, N. (2013). Genetics of ANCA-associated vasculitis in Japan: a role for HLA-DRB1*09:01 haplotype. *Clin Exp Nephrol*, 17(5), 628–630. doi: 10.1007/s10157-012-0691-6.
3. Watts, R. A., Mooney, J., Skinner, J., Scott D. G., & Macgregor, A. J. (2012). The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology*, 51(5), 926–931. doi: 10.1093/rheumatology/ker454.
4. Santana, A. N., Woronik, V., Halpern, A. S., & Barbas C. S. (2011). Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: update. *J Bras Pneumol*, 37(6), 809–816. http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000600016.
5. Mouthon, L., Dunogue, B., & Guillevin L. (2014). Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome). *J Autoimmun*, 48–49, 99–103. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.018.
6. Aydin, Z., Gursu, M., Karadag, S., Uzun, S., Tatli, E., Sumnu A., et al. (2011) Role of plasmapheresis performed in hemodialysis units for the treatment of anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitides. *Ther Apher Dial*, 15(5), 493–498. doi: 10.1111/j.1744-9987.2011.00960.x.
7. Wilson, A. S., Bacon, P. A., & Young, S. P., & Carruthers, D. M. (2010). Vasculitis integrated clinical assessment database: a data management system to support studies into systemic vasculitis. *J Clin Rheumatol*, 16(1), 10–14. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181c6813f.



8. Gibelin, A., Maldini, C., & Mahr A. (2011). Epidemiology and etiology of Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and Goodpasture syndrome: vasculitides with frequent lung involvement. *Semin Respir Crit Care Med*, 32(3), 264–273. doi: 10.1055/s-0031-1279824.
9. Khalidi, N. A. (2011). ANCA-associated vasculitides and classification: a conundrum solved? *J Rheumatol*, 38(6), 971–972. doi: 10.3899/jrheum.110146.
10. Nachman, P. H., & Henderson, A. G. (2011). Pathogenesis of lung vasculitis. *Semin Respir Crit Care Med*, 32(3), 245–253. doi: 10.1055/s-0031-1279822.
11. Nijenhuis, H. L., de Leeuw, K., Smit, A. J., et al. (2011). Enhanced endothelium-dependent microvascular responses in patients with Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*, 34(9), 1875–1881.
12. Raza, K., Carruthers, D. M., & Stevens, R. (2012). Infliximab leads to a rapid but transient improvement in endothelial function in patients with primary systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 65(7), 946–948.
13. De Leeuw, K., Bijzet, J., van der Graaf, A. M., Stegeman, C. A., Smit, A. J., Kallenberg, C. G., & Bijl, M. (2010). Patients with Wegener's granulomatosis: a long-term follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*, 28(1), 18–20.

Відомості про авторів:

Седає Л. В., аспірант каф. внутрішньої медицини 1, Донецький національний медичний університет імені М. Горького.
Синяченко О. В., д. мед. н., професор, зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини 1, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, чл.-корр. НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, E-mail: sunyachenko@ukr.net.
Єрмолаєва М. В., д. мед. н., професор, Донецький національний медичний університет імені М. Горького.
Бевзенко Т. Б., к. мед. н., доцент, Донецький національний медичний університет імені М. Горького.

Сведения об авторах:

Седає Л. В., аспирант каф. внутренней медицины 1, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького.
Синяченко О. В., д. мед. н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренней медицины 1, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, член-корр. НАМН Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины, E-mail: sunyachenko@ukr.net.
Ермолаева М. В., д. мед. н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького.
Бевзенко Т. Б., к. мед. н., доцент, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького.

Information about authors:

Sedaia L.V., MD., postgraduate student at the Department of Internal Medicine №1, M. Gorky Donetsk National Medical University.
Synyachenko O.V., MD., PhD, DSci., Professor, Head of the Department of Internal Medicine №1, M. Gorky Donetsk National Medical University, E-mail: sunyachenko@ukr.net.
Iermolaieva M.V., MD., PhD, DSci., Professor of the Department of Internal Medicine №1, M. Gorky Donetsk National Medical University.
Bevzenko T. B., MD., PhD, Associate Professor, M. Gorky Donetsk National Medical University.

Поступила в редакцию 19.08.2015 г.