

УДК 616.831-002-099:615.214

КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Шульгинова А.А., Конопля А.И., Ласков В.Б., Воронина Е.Ю., Гаврилюк Е.В.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет»,

Курск, e-mail: snaky292@yandex.ru

В настоящее время актуальными являются исследования по изучению состояния оксидантных нарушений и состояния антиоксидантных систем при дисциркуляторной энцефалопатии и эффективности коррекции нарушений с использованием различных схем фармакотерапии. Целью исследования явилось установление оксидантных нарушений, показателей антиоксидантной защиты и выявление эффективности использования различных схем фармакотерапии, включающей несколько комбинаций препаратов ноотропного и антиоксидантного действия у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. У больных с данной патологией, проходивших стационарное лечение в ОБУЗ «Курская областная клиническая больница», установлены выраженные изменения метаболического статуса на системном уровне. Использование комбинаций препаратов ноотропного и антиоксидантного действия у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией оказывает нормализующее и корригирующее действие на оксидантный статус в плазме крови, при этом максимальной эффективностью обладает сочетание актовегина и церетона.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, гипертоническая болезнь, перекисное окисление липидов, фармакотерапия

CORRECTION OF METABOLIC DISTURBANCES AT PATIENTS WITH DISCIRCULATION ENCEPHALOPATHY

Shulginova A.A., Konoplya A.I., Laskov V.B., Voronina E.Y., Gavrilyuk E.V.

Kursk state medical university, Kursk, e-mail: ganneta@list.ru

Now researches on condition studying of oxygen disturbances and a condition of antioxidative systems are actual at discirculation encephalopathy and efficiency of correction of disturbances about use of various schemes of pharmacotherapy. A research objective was the establishment of oxygen disturbances, indicators of antioxidative protection and revealing of efficiency of use of various schemes of the pharmacotherapy including of some combinations of nootropic preparations and antioxidative action at patients with discirculation encephalopathy. At patients with the given pathology, passing hospitalisation in Kursk regional hospital, the expressed changes of the metabolic status at system level are established. Use of combinations of preparations nootropic and antioxidative action at patients with discirculation encephalopathy has normalizing and corrective an effect on oxygen status in a blood plasma, thus maximum efficiency possesses a combination of actovegin and cereton.

Keywords: discirculation encephalopathy, idiopathic hypertension, lipids peroxidation, pharmacotherapy

Одним из наиболее частых и тяжелых церебральных осложнений гипертонической болезни является дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) [2, 7], главными этиопатогенетическими механизмами развития которой являются повышенное артериальное давление, церебральный атеросклероз, церебральный ангиоспазм и нарушения микроциркуляции, приводящие в итоге к нарушению обменных биоэнергетических процессов в головном мозге [1, 10].

В настоящее время показано, что усиление генерации активных форм кислорода предшествует и способствует прогрессированию таких заболеваний, как артериальная гипертония, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и др. [6, 11]. Определение уровня продуктов окисления оказалось более информативным при установлении взаимосвязи интенсивности оксидативных процессов с клиническими проявлениями различных заболеваний [4, 8, 9, 12]. При этом вопрос о целесообразности назна-

чения больным гипертонивной энцефалопатией без церебральной симптоматики дополнительных фармакологических препаратов, влияющих на реологические качества крови, улучшающих эндотелий-зависимые реакции сосудистой стенки и метаболическое обеспечение ткани головного мозга, а также уменьшающих содержание свободных радикалов, до конца не изучен [3, 12].

В этой связи актуальными являются исследования по изучению состояния оксидантных нарушений и состояния антиоксидантных систем при ДЭП и эффективности коррекции нарушений с использованием различных схем фармакотерапии.

Цель исследования – изучение оксидантных нарушений, показателей антиоксидантной защиты и выявление эффективности использования различных схем фармакотерапии, включающей несколько комбинаций препаратов ноотропного и антиоксидантного действия у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

Материал и методы исследования

Под постоянным наблюдением в неврологическом отделении ОБУЗ «Курская областная клиническая больница» находилось 48 пациентов в возрасте от 40 до 60 лет (средний возраст 50 ± 5 лет), с анамнезом заболевания 5 лет и более, с верифицированным, согласно рекомендациям ВОЗ/МОГ (1999), диагнозом ДЭП II стадии, развившейся на фоне гипертонической болезни (ГБ) II стадии, основанном на данных комплекса клинико-инструментальных методов обследования. Ведущим критерием включения в исследование больных ДЭП было наличие у них органической симптоматики в неврологическом статусе, стойкой ночной гипертензии и «non-dipрег» типа суточной кривой по результатам двойного суточного мониторирования артериального давления для исключения влияния случайных факторов на профиль артериального давления. Все больные находились на безнитратной диете.

Диагноз устанавливался на основании анамнеза, данных клинических и инструментальных методов обследования. Включение больных в исследование осуществлялось на основании информированного согласия.

Группу контроля составили 12 здоровых доноров, средний возраст которых составил $52,2 \pm 4,9$ лет. Результаты клинических, нейропсихологических и лабораторных иммунных тестов сопоставлялись в динамике лечения и с аналогичными данными контрольной группы.

Базовая терапия включала ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) эналаприл и вазоактивный препарат винпоцетин (кавинтон по 2,0 на 200,0 мл физиологического раствора натрия хлорида внутривенно капельно).

Дополнительная терапия включала в себя препараты, входящие в стандарты лечения больных ДЭП. При этом пациенты 1-й группы получали один раз в сутки церебролизин по 10,0 мл (внутривенно капельно) и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (мексидол) по 5,0 мл (внутривенно струйно) в течение 5 дней. Пациенты 2-й группы один раз в сутки получали эмоксипин по 4,0 мл внутримышечно в течение 10 дней и пирацетам 5,0 мл внутривенно струйно в течение 5 дней. В 3-й группе также однократно в сутки назначались актовегин по 5,0 мл внутривенно струйно и холина альфосцерат (церетон) по 1000 мг внутривенно капельно в течение 5 дней.

Комплекс обследования включал помимо общеклинических методов исследований исследование нейропсихической деятельности, когнитивных и вегетативных функций. Для оценки нейропсихической деятельности использовали клиническую шкалу «SCAG». Для исследования уровня внимания использовали тест Шульце. Состояние центральной гемодинамики оценивали с помощью ультразвуковой доплерографии, проводили анализ линейной систолической скорости кровотока в экстра- и интракраниальных отделах каротидного бассейна. Для выявления структурных изменений головного мозга, подтверждения сосудистого поражения и определения степени его выраженности применялась магнитно-резонансная томография. Контроль биоэлектрической активности головного мозга осуществляли при помощи электроэнцефалографии. Все больные были консультированы офтальмологом и кардиологом.

На основе данных ретроспективного анализа историй болезни пациентов с аналогичным диагно-

зом, находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении ОБУЗ «Курская областная клиническая больница» в течение 2008–2013 гг., была использована методика последовательной диагностической процедуры, в основе которой лежит метод секвенциального анализа, предложенного А. Вальдом.

Метод основан на вычислении диагностических коэффициентов для каждого симптома для отдельного больного, причем независимо от того, какой это симптом и патология. Расчеты базируются на теории вероятности и были выполнены по следующей формуле (1):

$$ДК(x_i) = 10 \lg \frac{P(x_i/A)}{P(x_i/B)}, \quad (1)$$

где $ДК(x_i)$ – диагностический коэффициент; $P(x_i/A)$ – вероятность признака в подгруппе А; $P(x_i/B)$ – вероятность признака в подгруппе В. В данном случае подгруппа А – это пациенты с легким течением верхнечелюстного синусита, а В – с тяжелым.

Для определения ширины диапазона значений диагностических коэффициентов производили расчет пороговых значений диагностических коэффициентов по следующим формулам (2), (3):

$$\text{Порог } A = 10 \lg \frac{1-\alpha}{\beta}; \quad (2)$$

$$\text{Порог } B = 10 \lg \frac{\alpha}{1-\beta}, \quad (3)$$

где порог А представляет собой положительную величину, при ее достижении принимают гипотезу А (легкое течение ВЗВП). Порог В является отрицательной величиной, при достижении которой принимают гипотезу В (тяжелое течение). α – допустимый процент ошибок первого рода, когда гипотеза А принимается за гипотезу В. β – допустимый процент ошибок первого рода, когда гипотеза В принимается за гипотезу А.

Информативность каждого симптома рассчитывалась по нижеприведенной формуле (4):

$$I(x_i) = K \cdot (P(x_i/A) + P(x_i/B)), \quad (4)$$

$$\text{где } K = \frac{1}{2} ДК(x_i) \cdot \left(1 - \left(\frac{2}{1 + 10^{0,1 ДК}} \right) \right).$$

В связи с этим мы предлагаем для использования оценочную систему, которая была бы проста в исполнении, легко воспроизводима в кратчайшие промежутки времени, а самое главное, не требовала бы использования сложной аппаратуры.

При помощи метода последовательной диагностической процедуры, основанной на методике секвенциального анализа, предложенного А. Вальдом, нами были отобраны клинические признаки для построения прогностической таблицы. Затем для каждого критерия были вычислены вероятности встречаемости, после чего рассчитали сглаженные частности каждого из признаков, в исследуемой выборочной совокупности [11]. Полученные значения позволили вычислить для каждого признака диагностические коэффициенты и рассчитать информативность каждого из признаков. Закономерно произошел еще один отсев неинформативных признаков. Кроме этого, для каждого информативного признака подбирались градации того или иного показателя на три группы с таким расчетом, чтобы уравнивать диагностическую ценность каждого из показателей. Конечный вид прогностической таблицы, предназначенной для оценки тяжести состояния больных ДЭП, представлен в табл. 1.

Таблица 1

Карта оценки клинической картины у больных с ДЭП

Жалобы больных	Оценка в баллах		
	3 балла	2 балла	1 балл
Головная боль	интенсивная, постоянная	интенсивная, периодическая	не интенсивная, периодическая
Головокружение	постоянное	периодическое	редко возникающее
Шаткость при ходьбе	постоянная	периодическая	редко возникающая
Вестибулоатактический синдром	выраженный	умеренно выраженный	не выраженный
Рефлексы	повышение рефлексов, анизорефлексия, патологические знаки, рефлексы орального автоматизма	анизорефлексия, рефлексы орального автоматизма	анизорефлексия
Мышечный тонус	выраженное повышение мышечного тонуса	умеренное повышение мышечного тонуса	не изменен
Мышечная сила	снижена до 3–4 баллов	снижена до 1–2 баллов	сохранена
Проба Ромберга	выраженная атаксия	умеренно выраженная атаксия	легкая атаксия
Динамические пробы	нечетко, с выраженной интенцией	нечетко, с легкой интенцией	нечетко
Нистагм	выраженный	определяется	отсутствует

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении больных в стационар. При оценке гемограмм за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях.

Анализ динамики клинико-инструментальных и лабораторных данных проводили до начала и через 2 недели после комплексного лечения перед выпиской.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$ [5].

Результаты исследования и их обсуждение

До начала лечения в плазме крови больных ДЭП установлено значитель-

ное повышение концентрации промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (МДА в 2 раза, а АГП в 3,1 раза), значительное изменение показателей антиоксидантной защиты (снижение активности каталазы в 7,9 раза, ОАА сыворотки крови в 1,2 раза, уровня ЦП в 1,45 раза при неизменном значении активности СОД и увеличении содержания неоптерина в 1,8 раза). Кроме этого, у пациентов с ДЭП выявлено повышение концентрации SM_{NO} в 1,8 раза и СРБ в 1,53 раза (табл. 2).

Таблица 2

Оксидантные и антиоксидантные показатели в плазме крови у пациентов с ДЭП II стадии ($M \pm m$)

Показатели	1	2	3	4	5
	Здоровые	Пациенты с ЭАГ			
		До лечения	Церебролизин + Мексидол	Эмоксипин + Пирацетам	Актовегин + Церетон
МДА, мкмоль/л	2,76 ± 0,3	5,49 ± 0,1* ¹	2,92 ± 0,19* ²	2,82 ± 0,14* ²	2,77 ± 0,12* ²
АГП, усл. ед.	0,21 ± 0,04	0,65 ± 0,03* ¹	0,44 ± 0,02* ^{1,2}	0,35 ± 0,02* ¹⁻³	0,22 ± 0,04* ²⁻⁴
ОАА, %	37,95 ± 0,8	32,85 ± 0,33* ¹	38,12 ± 0,62* ²	38,2 ± 0,66* ²	37,89 ± 0,37* ²
СОД, усл. ед.	16,97 ± 0,3	17,24 ± 0,17	17,82 ± 0,27	18,77 ± 0,7	20,75 ± 0,3* ¹⁻⁴
Каталаза, мккат/л	21,7 ± 0,27	2,75 ± 0,95* ¹	19,5 ± 1,2* ²	35,8 ± 0,63* ¹⁻³	39,39 ± 0,69* ¹⁻⁴
Церулоплазмин, мг/дл	0,43 ± 0,02	0,29 ± 0,02* ¹	0,33 ± 0,02* ¹	0,36 ± 0,03* ^{1,2}	0,44 ± 0,02* ²⁻⁴
Неоптерин, пг/мл	5,61 ± 0,37	10,07 ± 1,12* ¹	8,14 ± 0,74* ^{1,2}	7,7 ± 0,68* ^{1,2}	6,1 ± 0,42* ²⁻⁴
СРБ, мг/дл	3,7 ± 0,27	5,65 ± 0,16* ¹	4,98 ± 0,15* ^{1,2}	3,36 ± 0,37* ^{2,3}	3,65 ± 0,32* ^{2,3}
SM_{NO} , мкмоль/л	1,68 ± 0,14	2,96 ± 0,13* ¹	2,58 ± 0,11* ¹	2,03 ± 0,09* ¹⁻³	2,15 ± 0,05* ¹⁻³

Примечание. Звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Применение в лечении исследованных пациентов церебролизина и мексидола нормализовало ОАА сыворотки крови, содержание МДА и активность каталазы, снизило, но не до уровня нормы, концентрацию АГП, неоптерина и СРБ (табл. 2).

Использование эмоксипина и пиррацетама нормализовало уровень МДА, СРБ и ОАА, снизило, но не до уровня нормы, концентрацию АГП, неоптерина и стабильных метаболитов оксида азота, повысило, по сравнению с началом лечения, активность каталазы, увеличило, но не до уровня доноров, содержание ЦП (табл. 2).

Назначение в составе комплексной фармакотерапии актовегина и церетона нормализовало уровень МДА, АГП, ЦП, СРБ, неоптерина и ОАА, снизило, но не до уровня нормы, концентрацию SM_{NO} , повысило, по сравнению с началом лечения, активность каталазы (табл. 2).

При сравнительной эффективности коррекции метаболических показателей в плазме пациентов с ДЭП тремя парными сочетаниями ноотропных и антиоксидантных препаратов следует отметить, что каждая пара использованных препаратов в различной степени положительно изменяла их спектр в сторону результатов, полученных при исследовании плазмы здоровых доноров. При этом наименее показательными в этом отношении стали церебролизин и мексидол, т.к. три исследованных показателя из девяти стали равны уровню здоровых доноров (МДА, ОАА, каталаза), а три были скорректированы в сторону нормы (АГП, СРБ, неоптерин) (табл. 2).

Наибольшей эффективностью обладают актовегин и церетон, т.к. показатели перекисного окисления липидов нормализовались (МДА и АГП), все параметры антиоксидантной защиты или стали равны (ОАА, ЦП, неоптерин) или стали даже выше уровня контроля (активность каталазы и СОД), нормализовалась концентрация СРБ, статистически значимо корректировалось содержание SM_{NO} . Применение эмоксипина и пиррацетама дало промежуточные результаты (табл. 2).

Сравнивая результаты изменений показателей метаболического статуса под влиянием различных схем фармакотерапии с клиническими данными, установлено их совпадение. Так, использование церебролизина и мексидола позволило снизить количество баллов с $26,2 \pm 2,1$ до $23,3 \pm 1,5$ ($p < 0,05$), а применение эмоксипина и пиррацетама позволило снизить количество баллов до $19,09 \pm 1,66$ ($p < 0,05$). Максимальной клинической эффективностью обладает схема лечения, включающая акто-

вегин и церетон, т.к. снижает количество баллов до $14,8 \pm 1,89$ баллов ($p < 0,01$).

Заключение

Учитывая полученные результаты, для практического здравоохранения можно рекомендовать использование актовегина и церетона, использование которых оказывает не только выраженный положительный клинический эффект, но и корректирующее и нормализующее влияние на состояние и равновесие оксидантно-антиоксидантной системы.

Список литературы

1. Алимova А.А. Состояние органов-мишеней у больных, перенесших острую гипертоническую энцефалопатию // Врач-аспирант. – 2009. – № 1. – С. 29–33.
2. Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / А.Н. Бойко, Е.И. Гусева, И.А. Завалишина. – М.: Миклош, 2004. – 540 с.
3. Влияние стандартной патогенетической терапии на сывороточный уровень молекул sCD38, sCD25, sCD95 у больных бронхиальной астмой смешанного генеза / Н.А. Любавина, Г.Н. Варавирова, Е.В. Макарова и др. // Иммунология. – 2011. – № 5. – С. 267–269.
4. Гаврилюк, Е.В. Иммунные и оксидантные нарушения у больных острым инфарктом миокарда и их коррекция мексикором / Е.В. Гаврилюк, А.И. Конопля, В.П. Михин // Человек и его здоровье. – 2008. – № 4. – С. 54–60.
5. Гублер, Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. – Л.: Медицина, 1973. – 141 с.
6. Дамулин, И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: метод. рекоменд. / И.В. Дамулин, В.В. Захаров. – М., 2000. – 31 с.
7. Дифференциально-диагностические критерии когнитивных нарушений при токсической энцефалопатии профессионального генеза, дисциркуляторной и алкогольной энцефалопатии / О.Л. Лахман, Е.В. Катаманова, О.И. Шевченко и др. – Иркутск; Ангарск, 2013. – С. 12–24.
8. Иммунометаболические нарушения при гипертонической болезни различной степени тяжести / К.А. Пёхова, В.П. Михин, Е.В. Гаврилюк, А.И. Конопля // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX. – № 1. – С. 172–173.
9. Использование иммуномодуляторов в комплексном лечении воспалительных заболеваний верхнечелюстных пазух / С.В. Будаков, В.П. Гаврилюк, А.И. Конопля и др. // Иммунология. – 2009. – № 4. – С. 213–216.
10. Кадыков А.С. Астенические состояния в клинике сосудистых заболеваний головного и мозга и возможности их коррекции / А.С. Кадыков, Н.В. Шахпаронова, Е.М. Кашина // Нервные болезни. – 2012. – № 1. – С. 24–28.
11. Овчаренко Д.В. Ангиографическое исследование анатомической варибельности артерий голени и стопы // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – № 1. – С. 57–60.
12. Эффективность стандартной фармакотерапии в условиях гипертонической болезни различной степени тяжести / К.А. Пёхова, Н.А. Быстрова, Ю.И. Суслова, Е.В. Гаврилюк // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 241–241.
13. Шкала оценки тяжести состояния у больных воспалительными заболеваниями верхнечелюстных пазух / С.В. Будаков, А.И. Конопля, В.П. Гаврилюк, Н.А. Конопля // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 589–594.

References

1. Alimova, A.A. Sostojanie organov-mishenej u bolnyh, perenessih ostruju gipertonicheskuju jencefalopatiju // Vrach-aspirant. 2009. no. 1. pp. 29–33.
2. Bojko, A.N. Rassejannyj skleroz i drugie demielinizirujushhie zabolevanija / A.N. Bojko, E.I. Guseva, I.A. Zavalishina. M.: Miklosh, 2004. 540 s.
3. Vlijanie standartnoj patogeneticheskoj terapii na syvorotochnyj uroven molekul sCD38, sCD25, sCD95 u bolnyh bronhialnoj astmoj smeshannogo geneza / N.A. Ljubavina, G.N. Varavirina, E.V. Makarova i dr. // Immunologija. 2011. no. 5. pp. 267–269.
4. Gavriljuk, E.V. Immunnye i oksidantnye narushenija u bolnyh ostrym infarktom miokarda i ih korrekcija meksikorom / E.V. Gavriljuk, A.I. Konoplja, V.P. Mihin // Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorove». 2008. no. 4. pp. 54–60.
5. Gubler, E.V. Primenenie neparametricheskikh kriteriev statistiki v mediko-biologicheskikh issledovanijah / E.V. Gubler, A.A. Genkin. L.: Medicina, 1973. 141 p.
6. Damulin, I.V. Discirkuljatornaja jencefalopatija: metod rekomend / I.V. Damulin, V.V. Zaharov. M., 2000. 31 p.
7. Differencialno-dagnosticheskie kriterii kognitivnyh narushenij pri toksicheskoj jencefalopatii professionalnogo geneza, discirkuljatornoj i alkoholnoj jencefalopatii / O.L. Lahman, E.V. Katamanova, O.I. Shevchenko i dr. Irkutsk; Angarsk, 2013. pp. 12–24.
8. Immunometabolicheskie narushenija pri gipertonicheskoj bolezni razlichnoj stepeni tjazhesti / K.A. Pjohova, V.P. Mihin, E.V. Gavriljuk, A.I. Konoplja // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2012. T. XIX. no. 1. pp. 172–173.
9. Ispolzovanie immunomoduljatorov v kompleksnom lechenii vospalitelnyh zabolevanij verhnicheljustnyh pazuh / S.V. Budjakov, V.P. Gavriljuk, A.I. Konoplja i dr. // Immunologija. 2009. no. 4. pp. 213–216.
10. Kadykov, A.S. Astenicheskie sostojanija v klinike sosudistyh zabolevanij golovnogogo i mozga i vozmozhnosti ih korrekcii / A.S. Kadykov, N.V. Shahparonova, E.M. Kashina // Nervnye bolezni. 2012. no. 1. pp. 24–28.
11. Ovcharenko, D.V. Angiograficheskoe issledovanie anatomicheskoj variabelnosti arterij goleni i stopy / D.V. Ovcharenko // Angiologija i sosudistaja hirurgija. 2012. no. 1. pp. 57–60.
12. Jefferktivnost standartnoj farmakoterapii v uslovijah gipertonicheskoj bolezni razlichnoj stepeni tjazhesti / K.A. Pjohova, N.A. Bystrova, Ju.I. Suslova, E.V. Gavriljuk // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2012. no. 6. pp. 241–241.
13. Shkala ocenki tjazhesti sostojanija u bolnyh vospalitelnyh zabolevanijami verhnicheljustnyh pazuh / S.V. Budjakov, A.I. Konoplja, V.P. Gavriljuk, N.A. Konoplja // Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. 2010. T. 9, no. 3. pp. 589–594.

Рецензенты:

Снимщикова И.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин, ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орел;

Афанасьев Ю.И., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.