

УРОВЕНЬ АДИПОНЕКТИНА И ВЫРАЖЕННОСТЬ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

А.Ф. Новикова, Д.Ю. Константинов, А.А. Суздальцев, А.Ф. Вербовой, О.В. Косарева
Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Adiponectin level and severity of liver fibrosis in patients chronic hepatitis C with metabolic syndrome
A.F. Novikova, D.Yu. Konstantinov, A.A. Suzdaltsev, A.F. Verbovoj, O.V. Kosareva
Samara State Medical University, Samara, Russia

Резюме

Цель исследования – определить значение уровня адипонектина у больных хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом в зависимости от выраженности фиброза и гистологической активности в печени.

Материалы и методы. В исследование были включены 72 больных хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом. Всем пациентам проводили вычисление индекса массы тела, определение уровня адипонектина в сыворотке крови. Стадию фиброза печени и степень гистологической активности определяли по шкале METAVIR на основании гистологического исследования биоптатов, полученных при пункционной биопсии печени. Средний возраст в исследуемой группе составил $40,73 \pm 6,3$ лет. Преобладали пациенты с индексом массы тела $26-30$ кг/м – $61,1\%$. У всех пациентов имелось абдоминальное ожирение, гендерных различий в частоте выявления абдоминального ожирения не найдено. В $73,6\%$ случаях это были пациенты с умеренно выраженным или выраженным фиброзом печени; в $44,4\%$ – с умеренно выраженной и выраженной степенью гистологической активности. Среднее значение адипонектина составило $9,36 \pm 3,28$ мкг/мл. У больных ХГС с метаболическим синдромом выявлено достоверное снижение уровня адипонектина по сравнению со здоровыми лицами. У женщин регистрировался более низкий уровень адипонектина по сравнению с мужчинами ($p < 0,05$). Была установлена обратная связь между массой тела и уровнем адипонектина. Уровень адипонектина в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом снижался по мере прогрессирования стадии фиброза и выраженности степени активности патологического процесса в печени.

Ключевые слова: адипонектин, хронический гепатит С, метаболический синдром, фиброз печени, степень гистологической активности печени.

Введение

Вирусный гепатит С приобрел значение одной из глобальных проблем здравоохранения [1]. К клиническим особенностям гепатита С следует отнести высокую частоту хронизации процесса

Abstract

The purpose of the research is to determine the value of adiponectin levels in patients chronic hepatitis C with metabolic syndrome depending on the severity of fibrosis and histological activity in the liver.

Materials and methods. The research included 72 patients chronic hepatitis C with metabolic syndrome. All patients underwent calculation of body mass index, determination of adiponectin level in serum. The stage of liver fibrosis and degree of histological activity was determined according to METAVIR scale based on histological research of biopsy specimens obtained at liver biopsy. The average age in the research group amounted to $40,73 \pm 6,3$ years. Prevailed patients with a body mass index of $26-30$ kg/m – $61,1\%$. All patients had abdominal obesity, the gender differences in the prevalence of abdominal obesity was not found. In 73.6% of cases, it was patients with moderate or severe liver fibrosis; $44,4\%$ – moderate-severe and severe degree of histological activity. The mean value of adiponectin is made up $9,36 \pm 3,28$ microgram /ml. Was an inverse relationship between body weight and adiponectin level. The patients chronic hepatitis C with metabolic syndrome found a significant reduction in levels of adiponectin, compared with healthy people. In women were observed significantly lower adiponectin levels compared to men ($p < 0,05$). Feedback was installed between the body weight and level of adiponectin. Level of serum adiponectin in patients with chronic hepatitis c with metabolic syndrome decreased with the progression of fibrosis and severity of pathological process activity in the liver.

Key words: adiponectin, chronic hepatitis C, metabolic syndrome, liver fibrosis, degree of histological activity liver.

(85%). Прогрессирование хронического гепатита С (ХГС) в цирроз печени (20–30%) и гепатоцеллюлярную карциному (30–40%) приводит к инвалидизации, снижению продолжительности и качества жизни пациентов [2].

В настоящее время внимание клиницистов привлекает проблема метаболического синдрома (МС). Ассоциированные с МС состояния лежат в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, болезней печени и почек. В последнее время стало актуальным изучение влияния метаболического синдрома на течение хронической HCV-инфекции. Известно, что темпы формирования цирроза печени у больных ХГС обусловлены скоростью прогрессии фиброза печени [3]. К факторам, способствующим прогрессированию стадии фиброза печени, относят воспалительные изменения в ткани печени [4].

Среди факторов риска развития метаболического синдрома важная роль отводится абдоминальному ожирению [5]. Жировая ткань не только служит местом накопления и хранения энергетических субстратов, но и отвечает за синтез адипоцитами гормоноподобных веществ — провоспалительных адипокинов. Один из них — адипонектин (белок-регулятор важнейших метаболических и катаболических процессов, оксидативного стресса). Он оказывает влияние на углеводный и липидный обмен, участвует в регуляции кровяного давления, предотвращает возникновение воспалительных процессов в эндотелии кровеносных сосудов, смягчает повреждения, возникающие при ишемии и реперфузии сердечной мышцы [6]. Существует ряд работ, в которых изучался уровень адипонектина при различных патологических состояниях печени [4–8]. Однако имеются противоречивые данные по поводу взаимосвязи адипонектина с патоморфологическими изменениями ткани печени у больных ХГС с метаболическим синдромом.

Цель исследования — определить значение уровня адипонектина у больных ХГС с метаболическим синдромом в зависимости от выраженности фиброза и гистологической активности в печени.

Задачи исследования

1. Выявить особенности содержания уровня адипонектина в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом с различными стадиями фиброза печени.
2. Оценить показатель адипонектина в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом С в зависимости от степени гистологической активности печени.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 72 больных хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом, проходивших обследование и лечение в Самарском областном гепатологическом центре. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз ХГС был верифицирован по клинико-эпидемиологическим, биохимическим (параметры цитолиза, мезенхимального воспаления, холестаза) и серологическим (антиHCV+) данным. Также всем больным ХГС была определена вирусная нагрузка и генотип вируса гепатита С методом полимеразной цепной реакции. В 100% случаев был выявлен 1 генотип HCV в фазе репликации вируса, вирусная нагрузка составила от $2,5 \log_{10}$ МЕ/мл до $8,2 \log_{10}$ МЕ/мл. Больные в основном предъявляли жалобы на дискомфорт в правом подреберье, астенический синдром. Длительность заболевания ХГС составляла $7 \pm 2,6$ лет. Артериальная гипертензия была зарегистрирована у 35,7%, а сахарный диабет 2 типа — у 16,8% больных. Критерии включения были: возраст от 18 до 55 лет, хронический вирусный гепатит С с метаболическим синдромом, подписанное информированное согласие на исследование. Критериями исключения стали: ко-инфекция (HBV, HDV, HIV), наркотическая и алкогольная зависимость, токсическое и аутоиммунное поражение печени, возраст старше 55 лет, ишемическая болезнь сердца, заболевания щитовидной железы, тяжелая сопутствующая соматическая патология в стадии обострения. Контрольную группу составили здоровые лица — 24 человека.

Всем пациентам проводили вычисление индекса массы тела (ИМТ). Пациенты с метаболическим синдромом были отобраны согласно рекомендациям International Diabetes Federation (2005), включающим в себя наличие абдоминального ожирения (объем талии у мужчин более 94 см, у женщин — более 80 см) и не менее двух дополнительных критериев: повышение концентрации глюкозы в плазме венозной крови натощак более 5,6 ммоль/л; нарушение толерантности к глюкозе или выявленный ранее сахарный диабет 2 типа; повышение артериального давления (АД) (систолического более 130 мм рт. ст. и диастолического более 85 мм рт. ст.), повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л; снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин.

Содержание адипонектина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном микропланшетном анализаторе Expertplus (производства Asys Hitech GmbH, Австрия) с использованием набора реактивов «Human Adiponectin ELISA» (BioVendor, Чехия). Для оценки уровня адипонектина использовался следующий диапазон нормальных значений: у мужчин при ИМТ менее 25 кг/м для мужчин 7,1–19,3 мкг/мл, для женщин 12–19,3 мкг/мл; при ИМТ 25–30 кг/м² для мужчин 5,6–16,7 мкг/мл, для женщин 9,3–16,7 мкг/мл; при ИМТ более 30 кг/м² для мужчин 5,3–13,4 мкг/мл, для женщин 7,1–13,4 мкг/мл.

Стадию фиброза печени и степень гистологической активности определяли по шкале METAVIR на основании гистологического исследования биоптатов, полученных при пункционной биопсии печени, после фиксации в 10% забуференном формалине и окрашивании гематоксилином и эозином. Информативным считался биоптат не менее 15 мм и содержащий не менее 3–4 портальных трактов. Всем пациентам также проводилось трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов брюшной полости и непрямая ультразвуковая эластография печени (Fibroscan). Результаты неинвазивных методов обследования соответствовали данным пункционной биопсии печени.

Полученные данные обрабатывали с помощью пакета статистических программ с использованием параметрических и непараметрических методов сравнения. Изучали корреляционную зависимость между признаками. Для описания данных использовали среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (s). Значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст в исследуемой группе (72 пациента) составил $40,73 \pm 6,3$ лет, при этом женщин было 32 (44,4%), мужчин – 40 (55,6%). В возрасте 25–35 лет было 11 больных (15,3%), 36–45 лет – 45 (62,5%), 46–55 лет – 16 (22,2%). 77,8% пациентов относились к средней возрастной группе, что подчеркивает высокую социально-экономическую значимость проблемы заболеваемости хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом.

По индексу массы тела (ИМТ) пациенты были разделены на три группы: пациенты с ИМТ менее 25 кг/м^2 – 11 (15,3%) (из них 45,5% мужчин и 54,5% женщин); вторая группа – больные с ИМТ $26–30 \text{ кг/м}^2$ – 44 (61,1%) (из них 43,1% женщин, 56,9% мужчин); третья группа – пациенты с ИМТ более 30 кг/м^2 – 17 (23,6%) (из них 41,2% женщин, 58,8% мужчин). У всех пациентов имелось абдоминальное ожирение, гендерных различий в частоте выявления абдоминального ожирения не найдено ($p > 0,05$).

У 19 (26,4%) больных ХГС с метаболическим синдромом была выявлена минимально выраженная стадия фиброза печени – F1 по METAVIR (из них у 31,57% женщин и у 68,43% мужчин). Умеренно выраженный фиброз печени (F2) диагностирован у 22 (30,6%) пациентов ХГС с метаболическим синдромом (из них у 55% женщин и у 45% мужчин). Выраженный фиброз печени (F3) был выявлен у 31 (43%) пациента ХГС с метаболическим синдромом (из них у 54,8% мужчин и у 45,2% женщин).

По степени гистологической активности ИГА минимальной степени (A0 по METAVIR) выявлен у 22 (30,6%) пациентов ХГС с метаболическим синдромом (из них у 54,56% мужчин и у 45,44% жен-

щин). Слабо выраженная гистологическая активность печени (A1) была выявлена у 18 (25%) пациентов (из них у 61,1% женщин и у 38,9% мужчин). Количество пациентов с умеренно выраженной (A2) и выраженной (A3) степенью гистологической активности составило 21 человек (29,1%) и 11 человек (15,3%) соответственно. При этом в обеих группах пациентов преобладали мужчины – 61,9% и 72,7% соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов ХГС с метаболическим синдромом в зависимости от гендерных различий, ИМТ и стадий морфологических изменений печени

Показатель	Всего n* (%)	Пол	
		Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
ИМТ, чел. (%):			
– менее 25 кг/м^2	11 (15,3)	5 (45,5)	6 (54,5)
– $26–30 \text{ кг/м}^2$	44 (61,1)	25 (56,9)	19 (43,1)
– более 30 кг/м^2	17 (23,6)	10 (58,8)	7 (41,2)
Фиброз по METAVIR, чел. (%):			
F1	19 (26,4)	13 (68,43)	6 (31,57)
F2	22 (30,6)	10 (45)	12 (45)
F3	31 (43)	17 (54,8)	14 (45,2)
ИГА, чел. (%):			
A0 (1–4)	22 (30,6)	12 (54,56)	10 (45,44)
A1 (5–8)	18 (25)	7 (38,9)	11 (61,1)
A2 (9–12)	21 (29,1)	13 (61,9)	8 (38,1)
A3 (13–18)	11 (15,3)	8 (72,7)	3 (27,3)

* n – число больных.

Средний уровень адипонектина в группе пациентов ХГС с метаболическим синдромом составил $9,36 \pm 3,28$ мкг/мл. В контрольной группе (24 человека) средний уровень адипонектина – $11,14 \pm 1,05$ мкг/мл ($p < 0,05$).

Изменения уровня адипонектина в зависимости от пола, массы тела пациентов, выраженности фиброза и степени гистологической активности в печени представлены в таблице 2.

У пациентов с ХГС с метаболическим синдромом при ИМТ менее 25 кг/м^2 средний уровень адипонектина составил $12,52 \pm 2,85$ мкг/мл, у женщин этой группы – $10,14 \pm 2,32$ мкг/мл, у мужчин – $15,38 \pm 2,85$ мкг/мл. У лиц с ИМТ $26–30 \text{ кг/м}^2$ средний уровень адипонектина был равен $9,46 \pm 3,26$ мкг/мл, при этом у женщин он составил $9,95 \pm 3,42$ мкг/мл, а у мужчин – $9,08 \pm 3,16$ мкг/мл. Минимальное значение адипонектина в этой группе составило 5,88 мкг/мл. Больные ХГС с МС при ИМТ более 30 кг/м^2 имели уровень адипонектина $8,4 \pm 3,36$ мкг/мл. По гендерным различиям уровень адипонектина в данной группе существенно не изменялся: у женщин он был равен $8,16 \pm 3,36$ мкг/мл, у мужчин – $8,2 \pm 3,23$ мкг/мл, при этом минимальное значение адипонектина достигало 5,3 мкг/мл.

Таблица 2

Уровень адипонектина в сыворотке крови у больных ХГС с метаболическим синдромом в зависимости от пола, массы тела, выраженности фиброза и степени гистологической активности печени

Показатель	Уровень адипонектина мкг/мл (M±s)		
	Мужчины	Женщины	Всего (n = 72)
ИМТ:			
– менее 25 кг/м ²	15,38±2,85	10,14±2,32	12,52±2,85*
– 26 – 30 кг/м ²	9,08±3,16	9,95±3,42	9,46±3,26*
– более 30 кг/м ² :	8,2±3,23	8,16±3,36	8,4±3,36*
Степень фиброза по METAVIR:			
F1	13,11±2,3	10,14±1,09	12,17±2,4**
F2	8,96±1,06	9,88±3,78	9,56±3,19**
F3	7,8±3,56	7,12±3,21	8,49±3,37**
Индекс гистологической активности:			
A0 (1 – 4)	11,17±4,5	9,5±3,63	10,41±4,16***
A1 (5 – 8)	10,55±2,5	8,88±2,02	9,53±2,32***
A2 (9 – 12)	9,19±3,51	8,55±2,03	8,95±2,99***
A3 (13 – 18)	7,34±0,49	5,66±0,057	5,8±0,88***

* – достоверность различий между показателями индекса массы тела ($p < 0,05$);

** – достоверность различий между степенями фиброза ($p < 0,05$);

*** – достоверность различий между степенями активности патологического процесса ($p < 0,05$).

При сопоставлении уровня адипонектина со стадией фиброза печени было выявлено, что у пациентов с минимальным фиброзом печени (F1) средний уровень адипонектина составил 12,17±2,48 мкг/мл, у женщин – 10,14±1,09 мкг/мл, у мужчин – 13,11±2,39 мкг/мл. У пациентов с умеренной стадией фиброза печени (F2) средний уровень адипонектина достигал 9,56±3,19 мкг/мл, из них у мужчин – 8,96±1,06 мкг/мл, у женщин – 9,88±3,78 мкг/мл, при этом минимальное значение адипонектина было равно 6,3 мкг/мл. Средний уровень адипонектина у пациентов с выраженным фиброзом печени (F3) составил 8,49±3,37 мкг/мл, из них у мужчин и женщин – 7,8±3,56 мкг/мл и 7,12±3,21 мкг/мл соответственно. Минимальное значение адипонектина в этой группе составило 5,88 мкг/мл.

При определении уровня адипонектина у пациентов ХГС с метаболическим синдромом с минимальной степенью гистологической активности процесса (A0) средний уровень адипонектина был равен 10,41±4,16 мкг/мл, у мужчин – 11,17±4,57 мкг/мл, у женщин – 9,5±3,63 мкг/мл. Средний уровень адипонектина у лиц со слабо выраженной степенью гистологической активности процесса (A1) составил 9,53±2,32 мкг/мл, при этом у женщин и мужчин адипонектин составил 8,88±2,02 мкг/мл и 10,55±2,55 мкг/мл соответственно. У пациентов с умеренно выраженной степенью гистологической активности процесса (A2) средний уровень адипонектина составил 8,95±2,99 мкг/мл, у женщин – 8,55±2,03 мкг/мл, у мужчин – 9,19±3,51 мкг/мл; минимальное значение

адипонектина было 5,88 мкг/мл. У пациентов с выраженной степенью гистологической активности процесса (A3) средний показатель уровня адипонектина был 5,8±0,88 мкг/мл, у женщин – 5,66±0,057 мкг/мл, у мужчин – 7,34±0,49 мкг/мл.

При анализе полученных результатов была выявлена обратная связь между массой тела и уровнем адипонектина: чем выше масса тела пациента ХГС с метаболическим синдромом, тем меньше уровень адипонектина ($p < 0,05$). У женщин наблюдался более низкий уровень адипонектина по сравнению с мужчинами. С нарастанием интенсивности воспалительного компонента (ИГА более 8 баллов) у больных хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом отмечалось уменьшение показателей адипонектина. При проведении корреляционного анализа определена обратная связь между адипонектином и выраженностью воспалительных изменений в печени ($r_s = -0,58$; $r_s = -0,35$; $p < 0,05$), а также адипонектином и степенью фиброза печени ($r_s = -0,61$; $r_s = -0,70$; $p < 0,05$). У пациентов с хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом с более продвинутой стадией фиброза печени выявлено достоверное уменьшение уровня адипонектина.

Таким образом, определение адипонектина у больных хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом позволяет констатировать выраженность морфологических изменений в печени и стратифицировать данную категорию пациентов по группам с различной гистологической активностью и фиброзом печени. Выявленная взаимосвязь адипонектина со стадией фиброза и степенью гистологической ак-

тивности печени позволяет судить о значимости адипонектина как триггера воспаления, способствующего усилению морфологических изменений в печени и прогрессированию метаболического синдрома у пациентов хроническим гепатитом С.

Выводы

1. У больных ХГС с метаболическим синдромом выявлено достоверное снижение уровня адипонектина по сравнению со здоровыми лицами.
2. Уровень адипонектина в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом снижается по мере прогрессирования стадии фиброза и выраженности степени гистологической активности печени.

Литература

1. Новикова, А.Ф. Сравнительный анализ распределения генотипов интерлейкина-28В у больных хроническим гепатитом С, пациентов с метаболическим синдромом и при их сочетании / А.Ф. Новикова // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения-2016». — Самара, 2016. — С. 123.
2. Novikova, A. The Role of Ultrasound Imaging in the Definition of the Stage of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C / A. Novikova, D. Konstantinov, L. Popova, E. Konstantinova // IJBM Internation Journal Biomedicine. — 2014. — Volume 4, Issue 3. — P. 175–178.
3. Голик, О.О. Клинико-патогенетические особенности хронического вирусного гепатита С в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом: автореф. дис. канд. мед. наук / О.О. Голик. — Самара, 2012. — 92 с.
4. Антонова, Т.В. Хронический гепатит С у больных с метаболическим синдромом / Т.В. Антонова, М.А. Романова, Е.Г. Сергеева // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 91–96.
5. Трошина, И.А. Метаболический синдром как проявление взаимосвязи нервной, эндокринной и иммунной систем / И. А. Трошина, И. М. Петров, И. В. Медведева // Вестник НГУ. Сер. биология, клиническая медицина. — 2006. — Т. 4, выпуск 3. — С. 92–101.
6. Фалеева, О.В. Адипокины крови у больных неалкогольной жировой болезнью печени / О.В. Фалеева // Вестник молодого ученого. — 2012. — № 2 — С. 5–9.
7. Ткаченко, Л.И. Роль сывороточных адипокинов и грелина в формировании инсулинорезистентности у больных хроническим гепатитом С / Л.И. Ткаченко, Д.М. Сариева // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 6 — С. 35–38.
8. Wong, G.L. Metabolic syndrome increases the risk of liver cirrhosis in chronic hepatitis B / G.L. Wong [et al.] // Gut. — 2009 — № 58(1). — P. 111–117.

References

1. Novikova A.F. Sravnitel'nyj analiz raspredeleniya genotipov interlejkina-28V u bol'nyh hronicheskim gepatitom S, pacientov s metabolicheskim sindromom i pri ih sochetanii. / Materialy nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Aspirantskie chteniya-2016». — 2016. Samara. — S.123
2. A. Novikova. The Role of Ultrasound Imaging in the Definition of the Stage of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C. / A. Novikova, D. Konstantinov, L. Popova, E. Konstantinova // IJBM Internation Journal Biomedicine. Volume 4 Issue 3 September 2014. P. 175-178
3. Golik O.O. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti hronicheskogo virusnogo gepatita S v sochetanii s nealkogol'nym steatogepatitom: avtoref. dis. kand. med. nauk / O.O. Golik — Samara, 2012. — 92 s.
4. Antonova T.V. Hronicheskij gepatit S u bol'nyh s metabolicheskim sindromom / T.V. Antonova, M.A. Romanova, E.G. Sergeeva // ZHurnal infektologii. — 2011. — Т. 3, № 3. — S. 91–96.
5. Troshina I.A. Metabolicheskij sindrom kak proyavlenie vzaimosvyazi nervnoj, ehndokrinnoj i immunnoj sistem/ I.A. Troshina, I.M. Petrov, I.V. Medvedeva. // Vestnik NGU. Ser. biologiya, klinicheskaya medicina. — 2006. — Т.4, vypusk 3. — S.92-101.
6. Faleeva O.V. Adipokiny krovi u bol'nyh nealkogol'noj zhivorovoj bolezni yu pecheni. // Vestnik mladogo uchenogo. — 2012. — №2 — s. 5-9.
7. Tkachenko L.I. Rol' syvorotochnyh adipokinov i grelina v formirovanii insulinorezistentnosti u bol'nyh hronicheskim gepatitom S. / Tkachenko L.I., Sarieva D.M. // ZHurnal Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. — 2015. — №6 — s. 35-38
8. Wong G.L. Metabolic syndrome increases the risk of liver cirrhosis in chronic hepatitis B/ Wong G.L., Wong V.W., Choi P.C. and other. // Gut. — 2009 — 58(1):111-7

Авторский коллектив:

Новикова Анастасия Федоровна — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета; тел.: 8(846)260-69-73, e-mail: ANovikova89@mail.ru

Константинов Дмитрий Юрьевич — доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(846)260-69-73, e-mail: Dk.samgmu@mail.ru

Суздальцев Алексей Александрович — заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(846) 260-69-73, e-mail: Infect.samgmu@mail.ru

Вербовой Андрей Феликсович — профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(846)262-18-68, e-mail: Andreyu.verbovoyu@rambler.ru

Косарева Ольга Владиславовна — доцент кафедры эндокринологии Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(846)262-18-68, e-mail: Kosareva1974@gmail.com