

Особенности нарушения углеводного обмена при акромегалии в зависимости от проводимого лечения

А.В. Древал, И.В. Триголосова*, А.В. Виноградова, И.А. Иловайская, Р.С. Тишенина

ГБУ здравоохранения Московской области,
Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва
(директор – проф., д.м.н. Ф.Н. Палеев)

Резюме. Цель исследования: изучение особенностей метаболизма глюкозы при акромегалии в зависимости от методов проводимого лечения. Материал и методы: обследованы 63 больных акромегалией: с впервые выявленной акромегалией – 29, получающие терапию аналогами соматостатина пролонгированного действия (АСС) – 25 и больные после хирургического лечения – 9 человек. Оценка метаболизма глюкозы проводилась при помощи исследования уровней инсулина плазмы натощак (ИПН), индексов инсулинорезистентности HOMA-R и инсулиночувствительности MATSUDA. Результаты и обсуждение: У больных, получающих терапию АСС, нарушения углеводного обмена (НУО) обнаружены в 92%, при впервые выявленной акромегалии в 62 %, после хирургического лечения в 33% случаев. У впервые выявленных больных акромегалией индекс MATSUDA оказался в 3,5 раза ниже, чем в группе больных, получающих АСС и в 4 раза ниже, чем в группе больных после хирургического лечения ($p=0,001$). HOMA-R у впервые выявленных больных акромегалией был в 3,7 раза выше, чем в других группах, $p=0,003$, а уровень ИПН – в 4,3 раза выше, чем в группе больных, получающих АСС, и в 2,9 раза выше, чем в группе больных после хирургического лечения ($p=0,001$). Индекс MATSUDA у впервые выявленных больных акромегалией с ранними НУО оказался в 2,9 раз ниже, $p=0,006$, индекс HOMA-R в 2,5 раз выше, ($p=0,025$), а уровень ИПН в 2,4 раза выше, $p=0,039$, чем у лиц с ранними НУО без акромегалии. Выводы: У впервые выявленных больных акромегалией при отсутствии НУО увеличение ИР компенсируется гиперинсулинемией. На фоне терапии АСС снижается ИР, однако подавление секреции инсулина ведет к увеличению процента больных СД в этой группе. После хирургического лечения снижается ИР на фоне более высокого уровня инсулина крови, что приводит к нормализации углеводного обмена. *Ключевые слова:* акромегалия, вторичный сахарный диабет, MATSUDA, HOMA-R.

Features of glucose metabolism in acromegaly depending on the type of treatment

Dreval A.V., Trigoloso I.V.*, Vinogradova A.V., Iovaiskaya I.A., Tisheninova R.S.

Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. Vladimirsky; Ul.Shepkina, dom 61/2, Moscow, Russia, 129110.

Abstract. Aim of the study was to investigate the features of glucose metabolism in patients with acromegaly depending on treatment. Materials and methods: 63 patients with acromegaly: 29 patients with newly diagnosed acromegaly, 25 patients receiving somatostatin analogs (SSA) therapy and 9 patients underwent surgical treatment. Patients with earlier revealed diabetes mellitus (DM) were not included. The characterization of glucose metabolism was carried out by means of an assessment of fasting insulin plasma levels (FIP) and indexes of an insulinresistance (IR) HOMA-R and an insulinsensitivity (IS) MATSUDA. Results: In patients receiving SSA therapy the carbohydrate metabolism disorders (CMD) were revealed in 92%, among newly diagnosed acromegalic patients – in 62% and in patients after surgical treatment in 33% of cases. In newly diagnosed acromegalic patients index MATSUDA was 3,5 times lower than in patients receiving SSA therapy, and 4 times lower than in patients after surgical treatment ($p=0,001$). HOMA-R in newly diagnosed acromegalic patients was 3,7 times higher than in other groups, $p=0,003$ and the level of FIP was 4,3 times higher than in patients receiving SSA therapy and 2,9 times higher than in patients after surgical treatment ($p=0,001$). The index MATSUDA in newly diagnosed acromegalic patients with early CMD was 2,9 times lower, $p=0,006$, HOMA-R – 2,5 times higher, $p=0,025$ and FIP 2,4 times higher, $p=0,039$ than in patients with early CMDs without acromegaly. Conclusions: In patients with newly diagnosed acromegaly in the absence of CMDs increase in IR is compensated by hyperinsulinemia. In patients, receiving SSA therapy the IR decreases, however suppression of secretion of insulin leads to increase in percentage of DM in this group. After surgical treatment IR decreases against higher level of fasting plasma insulin that leads to normalization of carbohydrate metabolism. *Keywords:* Acromegaly, secondary diabetes mellitus, insulinresistance, MATSUDA, HOMA-R.

*Автор для переписки/Correspondence author – trigoloso_ira@mail.ru

DOI: 10.14341/OMET2013421-25

Таблица 1

	Исходная характеристика обследуемых групп			p
	Впервые выявленные больные акромегалией	Больные акромегалией, получающие терапию АСС	Больные после хирургического лечения	
Кол-во, человек	29	25	9	
Возраст, лет	53 [45–62]	57 [51–61,5]	48 [34–56,5]	>0,05
Пол (м/ж)	9/20	4/21	4/5	
ИМТ, кг/м ²	30,2 [26,9–34,5]	29,5 [25,7–33,6]	29,4 [24,0–30,8]	>0,05
Длительность течения акромегалии, лет	5,0 [7,0–12,0]	12,0 [7,5–21,0]	12,0 [7,5–15,0]	>0,05
СТГ, мкМЕ/мл	32,4 [10,4–58,5]	3,72 [1,4–6,42] ^{*2-3}	4,8 [0,78–8,08] ^{*2-3}	<0,05
% превышения ИРФ-1 нормы, %	236,6 [176,1–328,8]	22,0 [0,22–80,1] ^{*2-3}	33,3 [–50,2 – 177,5] ^{*2-3}	<0,05

* p>0,05

Ранние нарушения углеводного обмена (РНУО) и сахарный диабет (СД) часто сопутствуют акромегалии [1, 2, 9, 11, 18], и их частота при активном скрининге достигает 78,4% (25,8% и 52,6% соответственно) [1], что значительно превышает распространенность нарушений углеводного обмена в популяции – частота РНУО и СД 2 типа (СД2) в общей популяции составляет 14,8% [12]. Можно выделить два класса факторов риска развития СД при акромегалии: общепопуляционные (возраст, женский пол, наличие артериальной гипертензии, отягощенный анамнез по СД2 и др.) [5, 10, 13] и специфические для акромегалии (длительность и активность заболевания, проводимое лечение и т.п.) [17]. Число исследований, посвященных влиянию различных видов терапии акромегалии на углеводный обмен, ограничено; с другой стороны, в них мало обращается внимания на отличительные патогенетические механизмы развития симптоматического диабета [4, 6, 19].

Вышеизложенные обстоятельства послужили поводом для проведения настоящего исследования, целью которого явилось изучение особенностей метаболизма глюкозы при акромегалии в зависимости от методов проводимого лечения.

Материал и методы

Было проведено поперечное исследование. В исследовании приняли участие 63 больных акромегалией (17 мужчин и 46 женщин), наблюдающихся в отделении терапевтической эндокринологии МОНКИ. Медиана возраста составила 53,0 [47,0–59,0] года. В исследование не включались больные с ранее выявленным СД. В зависимости от вида лечения акромегалии больные распределились следующим образом: с впервые выявленной акромегалией – 29 больных, пациенты, получающие терапию аналогами соматостатина пролонгированного действия (АСС), Октреотид лонг-ФС (октреотид пролонгированного действия в биодegradирующих микросферах), производство компании Ф-Синтез, Россия – 25 человек и больные после хирургического лечения – 9 человек. Длительность акромегалии определялась с момента появления первых жалоб на изменение внешности. Группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ) и длительности акромегалии.

Все участники до начала проведения процедур исследования подписывали форму информированного согласия, утвержденную Независимым комитетом по этике МОНКИ.

Исходная характеристика обследуемой группы представлена в таблице 1.

Всем больным на первом визите проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), в ходе которого определялись уровень СТГ, инсулина и глюкозы в пробах крови, которые забирались каждые 30 мин в течение двух часов. Уровень ИРФ-1 определялся натощак.

Активность акромегалии оценивалась на основании критериев международного консенсуса 2009 г. [16]. Диагноз акромегалии подтверждался при превышении уровня ИРФ-1 поло-возрастной нормы, а также отсутствии снижения уровня СТГ в ПГТТ ниже 2,7 мЕд/л.

Если больной акромегалией получал лечение АСС, тогда критерием активности заболевания являлось превышение уровня ИРФ-1 поло-возрастной нормы, а также, если случайный уровень СТГ превышал 6,8 мЕд/л.

Акромегалия считалась контролируемой (фаза ремиссии), если уровень СТГ был <6,8 мЕд/л и уровень ИРФ-1 соответствовал нормальным значениям с учетом пола и возраста; и неконтролируемой (активной) – при превышении уровня хотя бы одного из этих показателей.

Диагнозы РНУО и СД определялись в соответствии с рекомендациями ВОЗ [8].

В качестве группы сравнения особенностей метаболизма глюкозы у больных с впервые выявленной акромегалией с популяцией были использованы результаты обследования группы лиц без акромегалии с РНУО (23 больных – 6 мужчин, 17 женщин). Возраст и ИМТ сравниваемых групп были сопоставимы.

Оценка метаболизма глюкозы проводилась при помощи исследования уровней глюкозы плазмы натощак (ГПН), инсулина плазмы натощак (ИПН), гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и индексов инсулинорезистентности (НОМА-R) и инсулиночувствительности MATSUDA.

Индекс НОМА-R (homeostasis model assessment – insulin resistance), отражающий печеночную инсулинорезистентность (ИР), рассчитывался по формуле Matthews D.R. и соавт. [15]:

$$\text{НОМА} = (\text{ИПН} * \text{ГПН}) / 22,5,$$

где ИПН – инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл), ГПН – глюкоза плазмы натощак (ммоль/л).

Индекс MATSUDA, отражающий периферическую инсулиночувствительность (ИЧ), рассчитывали по формуле [14]:

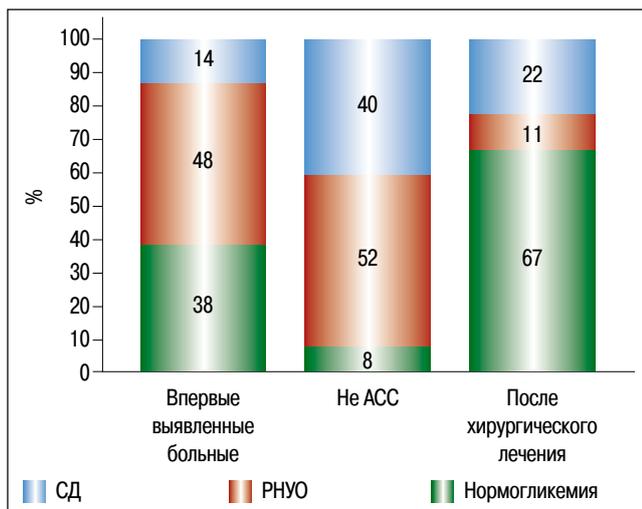


Рис. 1. Распределение НУО в зависимости от вида лечения акромегалии

$$M=10000/\sqrt{ИПН*ГПН*mИПН*mГПН},$$

где ИПН – инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл); ГПН – глюкоза плазмы натощак (мг/дл), mИПН и mГПН – средние показатели инсулина и глюкозы в ПГТТ.

При расчете индексов НОМА-R используются показатели ГПН и ИПН. Так как ГПН натощак в основном зависит от продукции глюкозы печенью [7], а ИРИ натощак является основным регулятором выброса глюкозы печенью [3], индекс НОМА-R в большей степени отражает ИР печеночной ткани. MATSUDA отражает общую чувствительность к инсулину во время ПГТТ, то есть и печеночной, и мышечной ткани, так как при его расчете используются показатели гликемии и инсулина как натощак, так и после нагрузки глюкозой [15]. Следовательно, по изменению этого показателя можно судить о чувствительности к инсулину не только печеночной, но и мышечной ткани в постпрандиальном периоде.

Уровни ИРФ-1 определялись иммунорадиометрическим методом (ИРМА) по типу «сэндвич» с помощью тест-системы производства фирмы Immunotech A Beckman Coulter Company и методом твердофазного хемилюминесцентного иммунометрического метода на анализаторе Immulite 2000. Результаты анализов

выдавались согласно возрасту и полу обследуемых пациентов. Диапазон референсных величин для каждого возраста при определении обоими методами практически не различался.

Определение уровня инсулина и СТГ осуществлялся при помощи ИРМА на тест-системах Immunotech A Beckman Coulter Company. Глюкоза плазмы исследовалась на биохимическом анализаторе Olympus 980. Уровень HbA_{1c} определялся на анализаторе D-10 фирмы BIO-RAD.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программ SPSS версия 20.0 для Windows с использованием стандартных методов вариационной статистики. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала, а также целых значений (n) и процента (%). ИРФ-1 представлен в виде процента превышения ИРФ-1 верхней границы нормы. Для оценки изменений непарных показателей применялся критерий Крускала-Уоллеса. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (95%-й уровень значимости).

Результаты и обсуждение

У 92% больных, получающих терапию АСС, были обнаружены нарушения углеводного обмена (РНУО и СД). Это заметно превышает распространенность нарушений углеводного обмена в группе больных с впервые выявленной акромегалией – 62% и в группе больных, перенесших хирургическое лечение, – 33% (рис. 1). То есть, на фоне лечения АСС процент диабета у больных акромегалией возрастает, что явно указывает на диабетогенное действие АСС. Обращает на себя внимание практически совпадающий процент больных с РНУО при впервые выявленной акромегалии и у тех, кто получал лечение АСС. Это можно объяснить тем, что среди больных с РНУО назначение АСС вызывает развитие сахарного диабета в том же проценте случаев, что и развитие РНУО у больных без нарушения углеводного обмена. Таким образом, АСС в равной степени обладают диабетогенным действием у больных акромегалией с нормальным углеводным обменом и РНУО. После хирургического

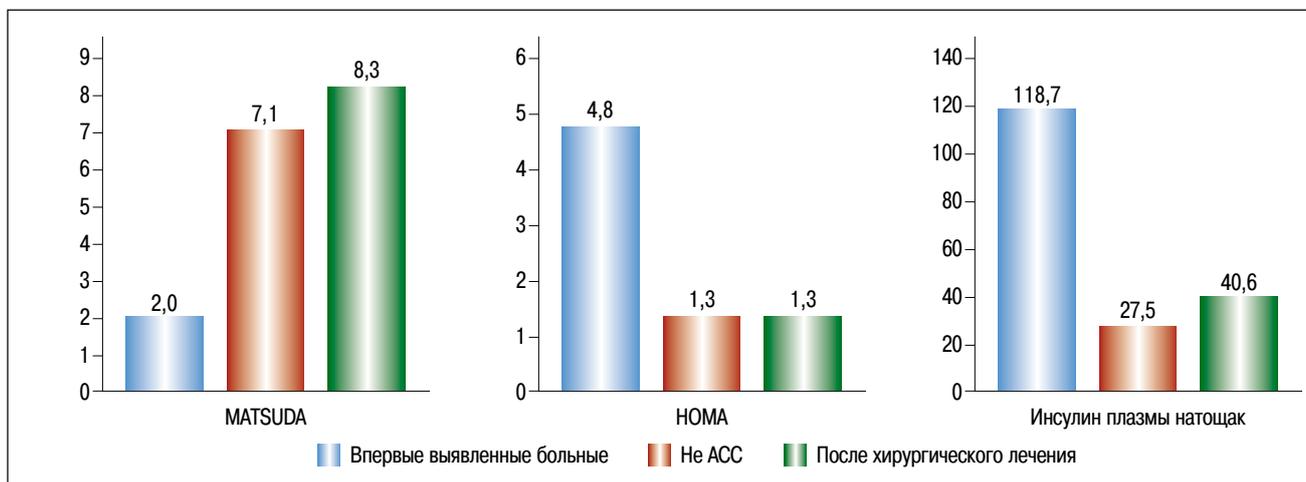


Рис. 2. Показатели индексов чувствительности к инсулину (НОМА-R, MATSUDA) и инсулина плазмы натощак у больных акромегалией в зависимости от вида лечения акромегалии.

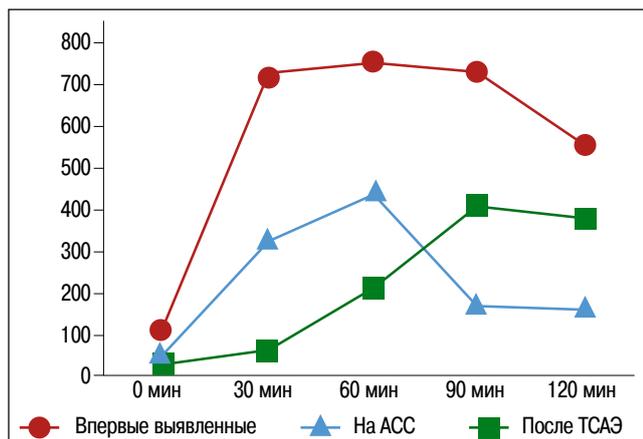


Рис. 3. Инсулинемия в ходе ПГТТ у больных акромегалией в зависимости от вида лечения акромегалии.

лечения углеводный обмен у большинства больных нормализуется, так как устраняется диабетогенный фактор – гиперсекреция СТГ.

Для выяснения патогенеза выявленных особенностей нарушения углеводного обмена у больных акромегалией в зависимости от полученного лечения были оценены основные показатели метаболизма глюкозы, которые представлены на рисунке 2.

Индекс периферической ИЧ (MATSUDA) у впервые выявленных больных акромегалией оказался самым низким (в 3,5 раза ниже, чем в группе больных, получающих АСС, и в 4 раза ниже, чем в группе больных после хирургического лечения) ($p=0,001$). Индекс печеночной ИР (НОМА-R) у впервые выявленных больных акромегалией был самый высокий (в 3,7 раза выше, чем в других группах, $p=0,003$), а уровень ИПН – самый высокий (в 4,3 раза выше, чем в группе больных, получающих АСС, и в 2,9 раза выше, чем в группе больных после хирургического лечения, $p=0,001$) (рис. 2). Таким образом, высокая печеночная ИР и низкая периферическая ИЧ у впервые выявленных больных акромегалией компенсируются выраженной гиперинсулинемией, чем объясняется самый низкий процент распространенности СД в данной группе (рис. 1). На фоне терапии АСС отмечается значительное снижение печеночной ИР, увеличение периферической ИЧ, однако, в еще большей степени

подавляется секреция инсулина, отражаемая низкой инсулинемией (рис. 2), что увеличивает процент больных диабетом в этой группе по сравнению с больными с впервые выявленной акромегалией (рис. 1). После хирургического лечения снижается печеночная ИР, увеличивается периферическая ИЧ на фоне более высокого уровня инсулина крови, чем у больных, получающих АСС (рис. 2). В результате у большинства этих больных углеводный обмен нормализуется, но не у всех (рис. 1). В последнем случае, вероятно, развилось истощение инсулярного аппарата настолько, что секреции инсулина уже недостаточно, чтобы поддерживать нормальный обмен веществ.

Также оценивался уровень инсулинемии в ходе ПГТТ в зависимости от вида лечения акромегалии; полученные данные представлены на рис. 3.

У впервые выявленных больных акромегалией уровень инсулинемии как натощак, так и в ходе ПГТТ был наибольшим; у больных, перенесших хирургическое лечение, пик секреции инсулина наблюдался на 60-й минуте ПГТТ, а у больных, получающих терапию АСС, уровень ИПН был самый низкий, и практически отсутствовала первая фаза секреции инсулина.

Таким образом, при впервые выявленной акромегалии наблюдается типичная для СД2 инсулинемическая кривая, которая, вероятно, отражает типичный для инсулиннезависимых форм диабета механизм истощения инсулярного аппарата: исчезновение первой фазы секреции инсулина, гиперсекреция во второй фазе, которая существенно пролонгируется в тесте. После операции на гипофизе, когда СТГ-зависимая ИР устраняется, характер инсулинемической кривой имеет явную тенденцию к нормализации – появляется отчетливый пик секреции в тесте и уменьшается отсроченная гиперинсулинемия. И совсем по-другому ведет себя секреция инсулина на фоне лечения АСС. Подавляющее действие АСС на секрецию инсулина проявляется явно заторможенной начальной его секрецией – она начинает стимулироваться фактически с 30-й минуты теста. В дальнейшем секреция инсулина медленно повышается, достигая пика только к 90–120-й минуте теста.

Также была проведена сравнительная оценка параметров метаболизма глюкозы у больных с впервые

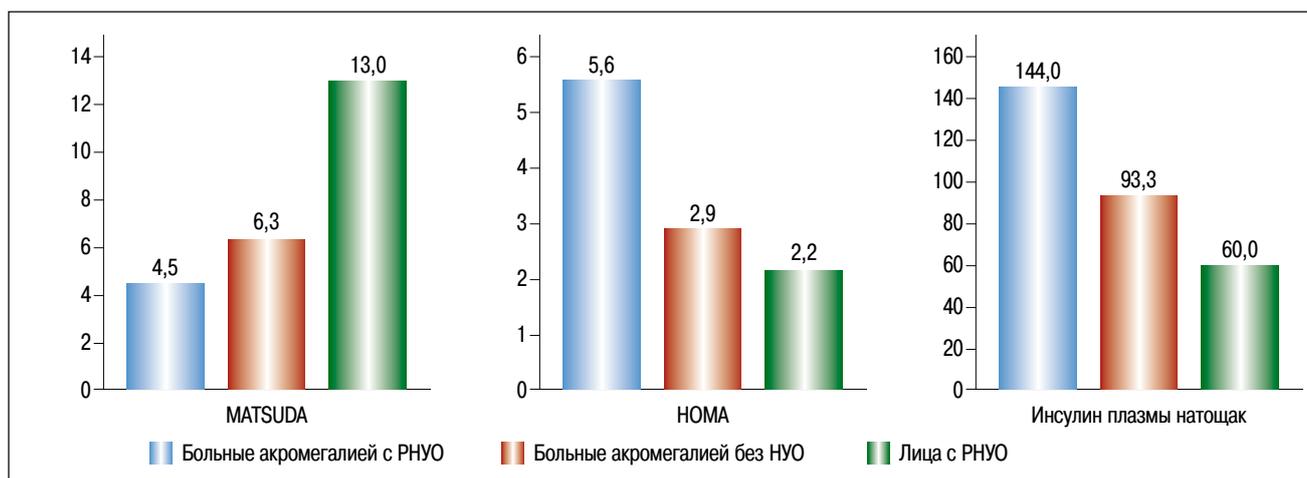


Рис. 4. Показатели индексов чувствительности к инсулину (MATSUADA, HOMA-R) и инсулина плазмы натощак у лиц с РНО без акромегалии и у больных акромегалией без РНО и с РНО.

выявленной акромегалией и не страдающих диабетом, с одной стороны, и популяцией лиц с РНУО, с другой (рис. 4).

Индекс периферической ИЧ (MATSUDA) у впервые выявленных больных акромегалией с РНУО оказался самым низким (в 2,1 раз ниже, чем в группе больных акромегалией без нарушений углеводного обмена, и в 2,9 раз ниже, чем у лиц с РНУО без акромегалии) ($p=0,006$). Индекс печеночной ИР (НОМА-R) у впервые выявленных больных акромегалией с РНУО оказался самым высоким (в 1,9 раз выше, чем в группе больных акромегалией без нарушений углеводного обмена, и в 2,5 раз выше, чем у лиц с РНУО без акромегалии) ($p=0,025$). Уровень ИПН у впервые выявленных больных акромегалией с РНУО был самый высокий (в 1,5 раза выше, чем в группе больных акромегалией с нарушениями углеводного обмена, и в 2,4 раза выше, чем в группе лиц с РНУО без акромегалии) ($p=0,039$) (рис. 4). Таким образом, у впервые выявленных больных акромегалией, несмотря на отсутствие нарушений углеводного обмена, показатели периферической ИЧ и печеночной ИР хуже, чем у лиц с РНУО без акромегалии. Однако эти изменения компенсируются гиперинсулинемией, что не приводит на данном этапе к развитию нарушений углеводного обмена.

Выводы

1. У впервые выявленных больных акромегалией даже при отсутствии нарушений углеводного обмена наблюдаются выраженное увеличение печеночной инсулинорезистентности и снижение периферической инсулиночувствительности, которые компенсируются гиперинсулинемией, чем объясняется самый низкий процент распространенности сахарного диабета в данной группе.
2. На фоне терапии аналогами соматостатина снижается печеночная инсулинорезистентность, увеличивается периферическая инсулиночувствительность, однако в еще большей степени подавляется секреция инсулина (в особенности начальная его секреция), что увеличивает процент больных сахарным диабетом в этой группе по сравнению с группой впервые выявленных больных акромегалией.
3. После хирургического лечения акромегалии снижается печеночная инсулинорезистентность, увеличивается периферическая инсулиночувствительность на фоне более высокого уровня инсулина крови (инсулинемическая кривая имеет явную тенденцию к нормализации), чем у больных, получающих аналога соматостатина, что у большинства этих больных приводит к нормализации углеводного обмена.

Литература

1. Древал А.В., Триголосова И.В., Виноградова А.В., Иловайская И.А. Распространенность сахарного диабета среди больных акромегалией. *Проблемы эндокринологии*. 2012; 3: 9–11.
2. Древал А.В., Триголосова И.В., Виноградова А.В., Тишенина Р.С., Мисникова И.В., Губкина В.А., Ковалева Ю.А., Барсуков И.А. Распространенность ранних нарушений углеводного обмена среди больных акромегалией. *Проблемы эндокринологии*. 2012; 6: 3–7.
3. Cherrington A.D., Stevenson R.W., Steiner K.E., et al. Insulin, glucagon and glucose as regulators of hepatic glucose uptake and production in vivo. *Diabetes Metab. Rev.* 1987; 3: 307–332.
4. Colao A., Auriemma R.S., Galdiero M., Lombardi G., Pivonello R. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 3746–3756.
5. Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004; 25: 102–152.
6. Colao A., Pivonello R., Galderisi M., Cappabianca P., Auriemma R.S., Galdiero M., Cavallo L.M., Esposito F., Lombardi G. // Impact of treating acromegaly first with surgery or somatostatin analogs on cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2639–2646.
7. DeFronzo R.A., Ferrannini E., Simonson D.C. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism.* 1989; 38: 387–395.
8. Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. Geneva, W.H.O. 1999.
9. Dreval A., Trigoloso I., Vinogradova A., Ilovayskaya I. Prevalence of diabetes mellitus among acromegaly patients. Abstracts of the 15th Congress of the European Neuroendocrine Association, Wien, 22–25 September 2012; P 40.
10. Fieffe S., Morange I., Petrossians P., Chanson P., Rohmer V., Cortet C., Borson-Chazot F., Brue T., Delemer B. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* 2011 Jun; 164 (6): 877–84; Epub 2011 Apr 4.
11. Holdaway I.M., Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* 1999 Jun; 2 (1): 29–41.
12. IDF Diabetes Atlas, Fifth Edition, International Diabetes Federation. 2011; 7.
13. Kreze A., Kreze-Spirova E., Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res.* 2001; 34: 1429–1433.
14. Matsuda M., DeFronzo R.A. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic glucose clamp. *Diabetes Care.* 1999; 22: P. 1462–1470.
15. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia.* 1985; Vol. 28; 412–419.
16. Melmed S., Colao A., Barkan A., Molitch M., Giustina A. et al. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (5): 1509–1517.
17. Nabarro J.D.N. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987; 26: 481–512.
18. Resmini E., Minuto F., Colao A., Ferone D. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities. *Acta Diabetol.* 2009; 46; № 2: 85–95.
19. Ronchi C.L., Varca V., Beck-Peccoz P., Orsi E., Donadio F., Baccarelli A., Giavoli C., Ferrante E., Lania A., Spada A., Arosio M. Comparison between six-year therapy with long-acting somatostatin analogs and successful surgery in acromegaly: effects on cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 121–128.

Древал А.В.	д.м.н., профессор, ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
Триголосова И.В.	ст.н.с. отделения терапевтической эндокринологии, ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского E-mail: Trigoloso I_a@mail.ru
Виноградова А.В.	врач-эндокринолог отделения терапевтической эндокринологии, ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского E-mail: 6152220@mail.ru
Иловайская И.А.	ст.н.с. отделения терапевтической эндокринологии, ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского E-mail: irena.ilov@yandex.ru
Тишенина Р.С.	д.м.н., профессор, ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского