

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 19, №2*

2020



**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА****ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616.12-07

14.01.04 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.8

**ОСОБЕННОСТИ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ СО ВТОРИЧНЫМ ОСТЕОАРТРОЗОМ НА ФОНЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

© Фейсханова Л.И., Ибрагимова Л.Г., Тютюгина Ю.В.

*Казанский государственный медицинский университет, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49**Резюме*

**Цель.** Выявить особенности кардиальной патологии у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в сочетании с остеоартрозом (ОА).

**Методика.** В исследовании участвовало 282 пациента с РА и развившимся на его фоне вторичным ОА. Первую группу составили пациенты, перенесшие эндопротезирование как минимум одного крупного сустава в связи с выраженным ОА, вторую – 234 пациента с РА и вторичным ОА 1-3 функционального класса, не потребовавшим эндопротезирования. Критерии исключения из исследования – достоверное наличие органической патологии сердца, злокачественные нарушения ритма. Всем пациентам проводились следующие исследования: определение в крови уровня ревматоидного фактора, циркулирующих иммунных комплексов, С-реактивного белка, СОЭ, электрокардиография с вычислением дисперсии интервала QT, векторкардиография и эхокардиография.

**Результаты.** При проведении корреляционного анализа в 1-й группе были обнаружены следующие корреляции: обратная, средняя и достоверная связь между возрастом и показателем E/a трансмитрального потока; прямая, средняя связь между уровнем DAS и относительной толщиной стенки левого желудочка (ЛЖ); обратная, средняя связь между уровнем ревматоидного фактора и векторкардиографическим параметром МВ-подъем; прямая, сильная связь между относительной толщиной стенки ЛЖ и площадью петли Р на векторкардиографии; обратная, средняя связь между конечным диастолическим размером ЛЖ и площадью петли Т. Во 2-й группе выявлена прямая, средняя корреляция между индексом DAS и значением максимального вектора по векторкардиографии; обратная, сильная связь между E/a трансмитрального потока и дисперсией интервала QT.

**Заключение.** У пациентов с РА и тяжелым вторичным ОА высокая активность заболевания способствует структурно-геометрическому ремоделированию сердца, а при более легкой форме вторичного ОА сопровождается электрофизиологическим ремоделированием в виде повышения электрической активности желудочков и риска злокачественных аритмий.

*Ключевые слова:* ревматоидный артрит, вторичный остеоартроз, эндопротезирование, векторкардиография

**FEATURES OF CARDIAC PATHOLOGY IN PATIENTS WITH SECONDARY OSTEOARTHRITIS ON THE BACKGROUND OF RHEUMATOID ARTHRITIS**

Feiskhanova L.I., Ibragimova L.G., Tyutyugina Yu.V.

*Kazan State Medical University, 49, Butlerova St., 420012, Kazan, Russia**Abstract*

**Objective:** to identify the features of cardiac pathology in patients with rheumatoid arthritis (RA) in combination with osteoarthritis (OA).

**Methods.** The study involved 282 patients with RA and secondary OA developed against its background. The first group includes patients, undergoing endoprosthetics of at least one of major joints in relation to marked OA, the 2nd – 234 patients with RA and secondary OA of 1-3 functional class, who did not

require the endoprosthetics. Exclusion criteria were a reliable presence of organic pathology of the heart, malignant rhythm disturbances. All patients underwent the following studies: detection of the level of rheumatoid factor, circulating immune complexes, C-reactive protein in blood, ESR level, electrocardiography with the calculation of QT interval variability, vectorcardiography and echocardiography.

**Results.** The following correlations were revealed during correlation analysis in the 1st group: inverse, average, and reliable connection between the age and transmittal flow E/A; direct, average connection between the level of DAS and the left ventricular (LV) relative wall thickness; inverse, average connection between the level of the rheumatoid factor and the vectorcardiographic parameter MV-ascent; direct, strong connection between the relative LV wall thickness and the area of loop P on vector cardiography; the inverse, average connection between the LV end-diastolic dimension and the area of loop T. In the second group we revealed a direct, average correlation between the DAS index and the value of the maximum vector according to vectorcardiography; the inverse, strong connection between the transmittal flow E/A and the QT dispersion.

**Conclusion.** In patients with RA and severe secondary OA high disease activity contributes to cardiac structural-geometric remodeling, and with a milder form of secondary OA, it is accompanied by electrophysiological remodeling in the form of an increase in the electrical activity of the ventricles and the risk of malignant arrhythmias.

*Keywords:* rheumatoid arthritis, secondary osteoarthritis, endoprosthetics, vectorcardiography

## Введение

Ревматоидный артрит, являясь одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний, часто сопровождается системными (внесуставными) проявлениями и различными осложнениями. В частности, воспалительный процесс нередко приводит к повреждениям тканей сустава и последующему развитию вторичного артроза [7]. Частота выявления остеоартроза (ОА) у лиц, страдающих ревматоидным артритом (РА) (в основном старше 40 лет) составляет, по некоторым данным, 50,7%. В основном, это люди старше 40 лет. В 71,5% случаев ОА развился через 1-5 лет после дебюта РА, и в 70,1% случаев он носил вторичный характер. Стоит отметить, что РА является независимым фактором риска развития и прогрессирования ОА, что подтверждается фактом повышения частоты ОА в группе больных РА, не достигших через год эффекта от терапии [6]. Согласно наблюдениям, по сравнению с первичным ОА вторичный ОА чаще развивается в более молодом возрасте [9]. Из особенностей вторичного ОА стоит отметить его преимущественное развитие на фоне РА с высокой степенью активности и склонность к полиартикулярному характеру дегенеративных изменений суставов [13].

Известно, что РА является проатерогенным заболеванием с высоким уровнем смертности от сердечно-сосудистых осложнений [10]. Не считая наследственность и традиционные факторы, высокий сердечно-сосудистый риск при РА в значительной степени связан с системным воспалением, приводящим к повышению уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ ) в крови [11].

Согласно данным зарубежных исследований, пациенты с ОА также имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. В ходе исследования у пациентов с ОА были выявлены изменения липидного и гликемического профилей (высокий уровень гликемии натощак, холестерина, ЛПНП и т.д.). Кроме того, данная группа больных была больше склонна к развитию метаболического синдрома [12]. Исходя из вышеизложенного, можно предположить более высокий риск развития сердечно-сосудистых патологий при одновременном наличии РА и ОА у пациента. В совокупности, ревматоидный артрит и развившийся на его фоне остеоартроз, по крайней мере, способствуют ускорению ранней инвалидизации и снижению качества жизни пациентов [2].

Цель исследования – выявить особенности кардиальной патологии у пациентов с ревматоидным артритом в сочетании с остеоартрозом.

## Методика

В исследовании участвовало 282 пациента с ревматоидным артритом и вторичным остеоартрозом, развившимся на фоне РА через несколько лет с начала заболевания. Эти пациенты проходили стационарное лечение в ревматологическом отделении Республиканской клинической больницы

МЗ РТ в 2017-2018гг. Из 282 пациентов было 240 женщин и 42 мужчины. Часть пациентов перенесла эндопротезирование как минимум одного крупного сустава в связи с выраженным остеоартрозом: 48 пациентов, которые составили 1-ю группу. Во 2-ю группу вошли 234 пациента с ревматоидным артритом и вторичным остеоартрозом 1-3 функционального класса, не потребовавшим эндопротезирования. Все пациенты предварительно подписали информированное согласие. Критериями исключения из исследования были достоверное наличие органической патологии сердца (ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатии, пороки сердца), злокачественные нарушения ритма.

Диагноз ревматоидного артрита был установлен согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ревматоидному артриту, утвержденным Ассоциацией ревматологов России в 2013 г. с дополнениями от 2016 г. Вторичный остеоартроз был подтвержден путем проведения рентгенографии пораженных суставов. Перенесенное эндопротезирование свидетельствовало о выраженном болевом синдроме и тяжелых функциональных нарушениях, требующих радикального вмешательства.

Всем пациентам, помимо рутинных методов исследования, проводились следующие диагностические исследования: исследование крови с определением уровня ревматоидного фактора, циркулирующих иммунных комплексов, С-реактивного белка, СОЭ. Использовались следующие инструментальные методы: электрокардиография с вычислением дисперсии интервала QT, векторкардиография и эхокардиография. Векторкардиография представляет собой метод пространственного динамического исследования электрического поля сердца в процессе кардицикла. Нами при этом изучались такие параметры, как площадь петли Р, площадь петли QRS, площадь петли Т, максимальный вектор, его азимут и подъем. В ходе эхокардиографии определялись индекс массы миокарда левого желудочка, относительная толщина стенки левого желудочка, отношение скорости раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка – E/a трансмитрального потока, конечный диастолический размер левого желудочка и фракция выброса по Симпсону.

Для оценки активности РА использовался индекс DAS-28 (Disease Activity Score). Ревматоидный фактор (РФ) – это аутоантитела классов IgM, IgA и IgG, реагирующие с Fc-фрагментом IgG, причём IgM РФ имеет наибольшую диагностическую и прогностическую значимость. Ревматоидный фактор используется в качестве индикатора воспаления и аутоиммунной активности [1]. Это чувствительный, но недостаточно специфичный показатель, обнаруживающийся в сыворотке при других ревматических заболеваниях, хронических инфекциях, болезнях легких, злокачественных новообразованиях, первичном билиарном циррозе, а также в пожилом возрасте.

Образование иммунных комплексов антиген + антитело + комплемент (ЦИК) – естественная иммунологическая реакция здорового организма, направленная на выведение чужеродного антигена и сохранение гомеостаза [1]. В норме они разрушаются фагоцитами крови и печенью. Однако при увеличении их размеров комплексы могут откладываться в периваскулярном пространстве и различных тканях, вызывая активацию комплемента и воспалительные процессы. Уровень ЦИК в сыворотке крови является показателем развития воспалительного процесса и отражает степень активности аутоиммунных заболеваний, в частности ревматоидного артрита.

С-реактивный белок (С-РБ) является одним из важнейших белков острой фазы воспаления, стремительно реагирующий на повреждение тканей. Его синтез происходит в гепатоцитах под действием провоспалительных цитокинов. С-РБ является более стабильным, валидированным, воспроизводимым и специфичным маркером воспаления, чем СОЭ [1]. Его биологическая функция связана с удалением клеток, находящихся в состоянии апоптоза и некроза. Являясь одним из наиболее чувствительных маркеров острого воспаления, он также обладает достаточно низкой специфичностью, что необходимо учитывать при интерпретации данных.

В последние годы большое внимание уделяется изучению вариабельности (дисперсии) величины QT интервала электрокардиограммы – маркера негетерогенности процессов реполяризации, поскольку увеличенная дисперсия интервала QT также является предиктором развития ряда серьезных нарушений ритма, включая внезапную смерть. Дисперсия QT интервала – это разница между максимальными и минимальными значениями QT интервала, измеренного в 12 стандартных отведениях ЭКГ:  $dQT = QT_{max} - QT_{min}$  [5].

Статистический анализ полученных в ходе исследования данных проводился в программе STATISTICA 10.0 для Windows. Анализ количественных данных на нормальность распределения проводился с помощью критерия Шапиро-Уилка. С учетом отличного от нормального распределения полученных данных, для сравнения параметров исследуемых групп использовался критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с помощью ранговой корреляции

Спирмена. Для оценки различий критическим уровнем значимости принималось значение  $p < 0,05$ . Описательные характеристики приведены в виде медианы, первого и третьего квартиля (Ме [Q1;Q3] или  $M \pm \sigma$  для непрерывных значений, где  $M$  – среднее арифметическое, а  $\sigma$  – стандартное отклонение.

## Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика пациентов обеих групп представлена в табл. 1. В 1-й группе возраст пациентов составил 58 [52;63] лет и был выше, чем во второй, соответственно 53 [46;59,5] года ( $p = 0,014$ ).

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика исследуемых групп пациентов, страдающих ревматоидным артритом

Характеристика пациентов	1-я группа	2-я группа	уровень p
стадия РА	2,936 $\pm$ 0,25	2,257 $\pm$ 0,68	$p < 0,0001$
активность РА	2,667 $\pm$ 0,56	2,645 $\pm$ 0,51	$p > 0,05$
рентгенологическая стадия РА	3,708 $\pm$ 0,58	2,9 $\pm$ 0,79	$p < 0,0001$
функциональный класс РА	2,727 $\pm$ 0,54	2,351 $\pm$ 0,62	$p < 0,0005$

Пациенты с РА, перенесшие эндопротезирование в связи со вторичным остеоартрозом, характеризовались более поздней клинической и рентгенологической стадиями ( $p < 0,0001$ ), а также более высоким функциональным классом по сравнению с пациентами 2-й группы ( $p < 0,0005$ ).

Обе группы различались между собой по уровню СОЭ (табл. 2). В 1-й группе активность воспалительного процесса была выше, чем во второй. При этом обращает на себя внимание, что уровень ЦИК ненамного, но был выше во 2-й группе. Иными словами, тяжесть остеоартроза, в большей степени, связана с воспалительным компонентом основного заболевания, чем с аутоиммунным. Согласно данным В.Н. Дроздова (2004), большое значение в развитии ОА имеет повреждение субхондральной пластинки с нарушением местного кровообращения, опосредуемое провоспалительными цитокинами, и возникающий вследствие этого синовит провоцирует и поддерживает иммунные механизмы повреждения хряща [2].

Таблица 2. Клинико-лабораторные параметры исследуемых групп пациентов, страдающих ревматоидным артритом

Параметры	1-я группа	2-я группа	уровень p
индекс DAS	5,62[5,08;6,32]	5,4[4,85;5,88]	$p > 0,05$
циркулирующие иммунные комплексы, усл. ед.	138[106;214]	153[108,5;202,5]	$p > 0,05$
ревматоидный фактор, МЕ/мл	48[8;256]	16[8;256]	$p > 0,05$
C-реактивный белок, мг/л	7[6;24]	6[6;24]	$p > 0,05$
СОЭ, мм/ч	29 [16;40]	20[12,5;31]	$p < 0,05$

В обеих группах у части пациентов имелись различные системные проявления РА: анемия, криоглобулинемия, ревматические узелки или синдром Шегрена. Предположив, что их наличие могло повлиять на конечные результаты, нами также было проведено сравнение двух подгрупп, в которые входили пациенты без системных проявлений РА: 1-я подгруппа – 17 пациентов без системных проявлений из первой группы; 2-я подгруппа – 99 пациентов без системных проявлений из второй группы.

При сравнении обеих подгрупп было обнаружено, что индекс DAS в 1-й подгруппе составил 5,62 [5,22; 6,28] и был достоверно выше, чем во 2-й, где он составил 5,32 [4,75; 5,64] ( $p = 0,046$ ). Кроме того, в 1-й подгруппе был повышен такой параметр, как относительная толщина стенки левого желудочка, определяемый при эхокардиографии. Он составил 0,44 [0,37; 0,47], а во 2-й подгруппе – 0,37 [0,34; 0,41] ( $p = 0,007$ ). Однако ни по СОЭ, ни по возрасту значимых различий между обеими подгруппами обнаружено не было. Судя по всему, эти параметры (возраст и СОЭ), в большей степени, определяли наличие системных проявлений ревматоидного артрита, чем тяжесть остеоартроза. Примечательно, что в работе Е.Н. Александровой и соавт. (2016) у большинства пациентов с активным РА отмечался нормальный уровень СОЭ, при этом он не всегда коррелировал с компонентами клинического индекса активности CDAI. В изученных медицинских источниках нам не встретились убедительные данные о корреляции возраста пациента с выраженностью вторичного ОА, при этом достоверная взаимосвязь активности и

длительности РА с тяжестью сопутствующего ОА подтверждается аналогичными результатами в работе И.А. Стародубцевой и соавт. (2014) [1, 7].

При проведении корреляционного анализа в 1-й группе (пациенты с РА и вторичным остеоартрозом, потребовавшим эндопротезирования) были обнаружены следующие корреляции: обратная, средняя и достоверная связь между возрастом и показателем E/a трансмитрального потока ( $r=-0,63$ ,  $p<0,0001$ ); прямая, средняя связь между уровнем DAS и относительной толщиной стенки левого желудочка ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ); обратная, средняя связь между уровнем ревматоидного фактора и векторкардиографическим параметром МВ-подъем ( $r=-0,32$ ,  $p<0,05$ ); прямая, сильная связь между относительной толщиной стенки левого желудочка и площадью петли Р на векторкардиографии ( $r=0,76$ ,  $p=0,01$ ); обратная, средняя связь между конечным диастолическим размером левого желудочка и площадью петли Т ( $r=-0,65$ ,  $p=0,03$ ).

Таким образом, в этой группе пациентов чем старше человек, тем больше нарушается диастолическая функция левого желудочка. На основании других источников, при РА значимо представлены все три типа патологического ремоделирования левого желудочка [4]. В данном исследовании мы выяснили, что с увеличением активности заболевания структурная геометрия сердца больше приобретает концентрическую форму, что сказывается и на результатах векторкардиографии.

Во 2-й группе (пациенты без эндопротезирования) была выявлена прямая, средняя корреляция между индексом DAS и значением максимального вектора по векторкардиографии ( $r=0,6$ ,  $p<0,05$ ), а также обратная, сильная связь между E/a трансмитрального потока и дисперсией интервала QT ( $r=-0,73$ ,  $p=0,02$ ). Из этого следует, что во 2-й группе увеличение активности заболевания сопровождается повышением электрической активности желудочков сердца, определяемому по максимальному вектору. А при нарастании диастолической дисфункции левого желудочка происходит рост готовности к инициации жизнеугрожающих аритмий и электрической нестабильности миокарда. Известно, что для больных ОА и РА характерно снижение вариабельности ритма сердца. Установлено, что у данных пациентов имеется связь электрической нестабильности миокарда с эндотелиальной дисфункцией. Выявлена корреляция между эндотелий-зависимой вазодилатацией и показателями вариабельности ритма сердца, отражающими парасимпатические влияния. Таким образом, у больных ОА и РА электрическая нестабильность миокарда чаще определяется дисрегуляцией вегетативной нервной системы [3].

## Заключение

Воспалительный компонент ревматоидного артрита влияет на тяжесть вторичного остеоартроза. С увеличением продолжительности, активности и с усилением рентгенологической стадии происходит и усугубление течения остеоартроза. Возраст также имеет значение, однако он в большей степени влиял на развитие системных проявлений, чем остеоартроза. Еще одним важным выводом является то, что у пациентов с ревматоидным артритом и тяжелым вторичным остеоартрозом высокая активность заболевания способствует структурно-геометрическому ремоделированию сердца, а при более легкой форме вторичного остеоартроза сопровождается электрофизиологическим ремоделированием в виде повышения электрической активности желудочков и риска злокачественных аритмий.

## Литература (references)

1. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т.54, №3. – С. 324-338. [Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. Rheumatology Science and Practice. – 2016. – V.54, N3. – P. 324-338. (in Russian)]
2. Дроздов В.Н. Остеоартроз (остеоартрит) // Consilium medicum. – 2004. – Т.6, №12. – С. 913-917. [Drozдов V.N. *Consilium medicum*. – 2004. – V.6, N12. – P. 913-917. (in Russian)]
3. Заводчиков А.А. Дисфункция эндотелия и электрическая нестабильность миокарда у пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2008. – 22 с. [Zavodchikov A.A. *Disfunktsiya endoteliya i elektricheskaya nestabil'nost' miokarda u patsientov s osteoartrozom i revmatoidnym artritom (kand. dis.)*. Endothelial dysfunction and electrical myocardial instability

- in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Volgograd, 2008. – 22 p. (in Russian)]
4. Касимова Т.Ю., Аршин Е.В., Туев А.В. и др. Ремоделирование левого желудочка сердца у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. – 2008. – №1. – С. 17-21. [Kasimova T.Yu., Arshin E.V., Tuev A.V. i dr. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. Russian Journal of Cardiology. – 2008. – N1. – P. 17-21. (in Russian)]
  5. Мовчан Л.Н., Волкова Э.Г. Ранняя диагностика электрической нестабильности миокарда с помощью измерения дисперсии скорректированного интервала QT у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т.7, №4S2. – С. 19-20. [Movchan L.N., Volkova E.G. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2008. – V.7, N4S2. – P. 19-20. (in Russian)]
  6. Никитина Н.М., Афанасьев И.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т.53, №2. – С. 149-154. [Nikitina N.M., Afanas'ev I.A., Rebrov A.P. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. Rheumatology Science and Practice. – 2015. – V.53, N2. – P. 149-154. (in Russian)]
  7. Стародубцева И.А., Васильева Л.В. Вторичный остеоартроз при ревматоидном артрите // Клиницист. – 2015. – Т.9, №1. – С. 24-29. [Starodubtseva I.A., Vasil'eva L.V. *Klinitsist*. The Clinician. – 2015. – V.9, N1. – P. 24-29. (in Russian)]
  8. Стародубцева И.А., Рыжкова Г.П. Вторичный остеоартроз у больных ревматоидным артритом, возможности ультразвуковой диагностики // Клиническая геронтология. – 2014. – Т.20, №5-6. – С. 31-34. [Starodubtseva I.A., Ryzhkova G.P. *Klinicheskaya gerontologiya*. Clinical Gerontology. – 2014. – V.20, N5-6. – P. 31-34. (in Russian)]
  9. Altman R., Asch E., Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association // *Arthritis & Rheumatology*. – 1986. – V.29, N8. – P. 1039-1049.
  10. Avina-Zubieta J.A. Choi H.K., Sadatsafavi M. et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies // *Arthritis & Rheumatology*. – 2008. – V.59, N12. – P. 1690-1697.
  11. Dessein P.H., Joffe B.I., Veller M.G. et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis // *The Journal of rheumatology*. – 2005. – V.32, N3. – P. 435-442.
  12. Mathieu S., Couderc M., Tournadre A. et al. Cardiovascular profile in osteoarthritis: a meta-analysis of cardiovascular events and risk factors // *Joint Bone Spine*. – 2019. – V.86, N6. – P. 665-813.
  13. Michaud K., Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis // *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. – 2007. – V.21, N5. – P. 885-906.

### Информация об авторах

Фейсханова Люция Исхаковна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист по общей врачебной практике МЗ РТ. E-mail: ljuts@rambler.ru

Ибрагимова Ляйсан Гамировна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lyaysangamirovna@gmail.com

Тютюгина Юлия Валерьевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: seriesman06@gmail.com