

Распространенность, клиническое и прогностическое значение полиморфизма генов II, V факторов свертывания крови и метилентетрагидрофолатредуктазы у пациентов с хронической болезнью почек

Павленко О.А., Колосовская Т.А., Сибирева О.Ф., Хитринская Е.Ю., Гранкина В.Ю., Калюжин В.В.

Prevalence, clinical and prognostic value of polymorphism of genes II, V factors of blood coagulation and methylenetetrahydrofolate reductase in patients with chronic kidney disease

Pavlenko O.A., Kolosovskaya T.A., Sibireva O.F., Khitrinskaya Ye.Yu., Grankina V.Yu., Kalyuzhin V.V.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Павленко О.А., Колосовская Т.А., Сибирева О.Ф. и др.

Изучены распространенность, клиническое и прогностическое значение полиморфизма генов II, V факторов свертывания крови и метилентетрагидрофолатредуктазы у пациентов с хронической болезнью почек. Обследовано 90 пациентов с диабетической нефропатией (ДН) и 180 больных хроническим гломерулонефритом (ХГН). Наряду с полным клиническим и инструментальным обследованием, принятым в специализированной клинике, с помощью метода полимеразной цепной реакции выполнена диагностика полиморфизма указанных генов (образцы геномной ДНК получали из лейкоцитов периферической крови). Установлено, что изучаемые протромбогенные мутации встречаются у больных ДН и ХГН с большей частотой, чем среди здоровых лиц, ассоциированы с развитием гиперкоагуляционного синдрома и повышением риска почечной недостаточности.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, хронический гломерулонефрит, протромботические генотипы, распространенность, прогноз.

The aim of the investigation was to study the prevalence, clinical and prognostic values of polymorphism of genes II, V factors of blood coagulation and methylenetetrahydrofolate reductase in patients with chronic kidney disease. Examination was performed on 90 patients with diabetic nephropathy (DN) and 180 patients with chronic glomerulonephritis (CG). In addition to complete clinical and instrumental examination accepted in specialised clinic, with the help of polymerase chain reaction diagnostics of polymorphism of the referred above genes (samples of genomic DNA were obtained from peripheral blood leukocytes) was conducted. It was found that the protrombogenic mutations under investigation which are detected in patients with DN and CG more often than in healthy subjects are associated with development of hypercoagulation syndrome and higher risk of renal failure.

Key words: diabetic nephropathy, chronic glomerulonephritis, protrombogenic genotypes, prevalence, prognosis.

УДК 616.61-002.2:[575.174.015.3:616.151.5]-037-07

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП), которую эксперты Консультативного совета К/DOQI Национального почечного фонда США определяют как наличие

почечного повреждения или сниженного уровня функции почек на протяжении не менее 3 мес независимо от диагноза, является актуальной проблемой общественного здоровья во всем мире [5, 19]. Наибольшее медико-социальное значение в этиологической

структуре ХБП имеют диабетическая нефропатия (ДН) и хронический гломерулонефрит (ХГН), находящиеся в фокусе внимания исследователей различных специальностей, активно разрабатывающих вопросы патогенеза и терапии указанных заболеваний.

В патогенезе ДН тесно переплетены метаболические, гемодинамические, гемостатические, иммунные и другие факторы, многие из которых генетически детерминированы. Однако если о генетической предрасположенности к развитию определенного типа сахарного диабета (СД), его формы (например, моногенные формы или MODY-типы СД, митохондриальный диабет, а также его специфические формы, связанные с генетическими дефектами в действии инсулина) хорошо известно, то роль генетической конституции в подверженности (или, наоборот, защищенности) к реализации варианта заболевания с поражением почек изучена в значительно меньшей степени [2, 11, 13, 14, 18]. В частности, остается открытым вопрос о распространенности у больных ДН генетически обусловленных гематогенных тромбофилий, а также их клиническом и прогностическом значении.

По современным представлениям, нарушения в системе гемостаза по значимости мало уступают иммунному патологическому процессу и в развитии ХГН. От характера и выраженности локальной и системной внутрисосудистой гиперкоагуляции, тесно связанной со сдвигами состояния гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета, во многом зависят активность нефрита и скорость прогрессирования нефросклероза [1, 9, 10]. Однако, несмотря на то, что ХГН традиционно рассматривают как генетически детерминированное заболевание (в первую очередь имеют в виду иммунопатогенез), вопрос о наследственной предрасположенности к тромбообразованию у пациентов с иммунокомплексным нефритом также остается открытым [7].

Цель настоящего исследования — изучение распространенности, клинического и прогностического значения у больных ДН и ХГН протромботических генотипов, господствующих в структуре врожденных тромбофилий.

Материал и методы

В настоящей работе использованы данные, полученные при обследовании в стационарных условиях (показаниями к госпитализации являлись выраженная

декомпенсация углеводного обмена или прогрессирование сосудистых осложнений) 90 пациентов с ДН, осложняющей в 54 случаях СД типа 1 (СД-1) и в 36 — СД типа 2 (СД-2). Клиническая характеристика больных СД представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных СД (Me (LQ; UQ))

Показатель	Пациенты с СД-1	Пациенты с СД-2
Возраст, лет	31,5 (25,0; 47,0)	60,0 (54,0; 68,0)
Мужчины / женщины, абс. (%)	28 (52) / 26 (48)	10 (28) / 26 (72)
Длительность СД, лет	12,0 (7,0; 19,0)	13,0 (7,0; 20,0)
Средняя степень СД, абс. (%)	18 (33)	10 (28)
Тяжелое течение СД, абс. (%)	36 (67)	26 (72)
III стадия ДН, абс. (%)	16 (30)	8 (22)
IV стадия ДН, абс. (%)	38 (70)	28 (78)
Индекс массы тела, кг/м ²	23,1 (20,0; 27,0)	29,0 (25,0; 33,0)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	82,0 (76,0; 89,0)	83,0 (76,0; 90,0)

Обследовали также 180 больных ХГН (средний возраст — 28,3 года (24—41 год)), среди которых преобладали мужчины (62,7%). В 1-ю подгруппу вошли 90 больных без снижения (у всех более 80 мл/мин) скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в том числе 30 — с изолированным мочевым синдромом, 45 — с гипертонической формой гломерулонефрита и 15 — с нефротическим синдромом. У 90 пациентов (2-я подгруппа) диагностировали консервативную стадию хронической почечной недостаточности (депрессия СКФ до 40 мл/мин). Продолжительность заболевания у пациентов 1-й, 2-й подгрупп была идентичной (медиана 5 лет).

Программа исследования включала рутинные клинические и лабораторные тесты, принятые в эндокринологической и нефрологической клиниках, а также методы оценки функционального состояния почек, коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, нефровизуализации и закрытую пункционную биопсию почек (выполнена всем пациентам с ХГН).

Для суждения о нормальных параметрах изучаемых показателей обследовано 100 здоровых лиц (контрольная группа) с демографическими характеристиками, сходными с таковыми у больных СД-1 [6].

Материалом для изучения частоты встречаемости однонуклеотидной замены С677Т в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), точечной мутации гена фактора V свертывания крови (*FV*), получившей

название FV Leiden (лейденская мутация), а также мутации G20210A в 3'-нетранслируемой области гена фактора II свертывания крови (FII) послужили образцы геномной ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции. Для выявления полиморфизма гена FII и FV Leiden, а также для генотипирования варианта С677Т в гене *MTHFR* использовали метод полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом. Продукты амплификации и рестрикции разделяли с помощью электрофореза соответственно в 2%-м агарозном и 7%-м полиакриламидном гелях, окрашивая бромистым этидием.

При статистической обработке данных применяли пакет программ «Биостатистика» 4.03. Количественные данные представлены в виде медианы *Me*, 25-го и 75-го перцентилей (*LQ*; *UQ*), качественные — в виде абсолютного числа больных с данным признаком и процента от их количества в группе или десятичной доли единицы. Нулевую гипотезу о равенстве долей (в том числе соответствие эмпирического распределения частот генотипов по всем изученным локусам теоретически ожидаемому, рассчитанному по формуле Харди—Вайнберга) проверяли с помощью критериев χ^2 и *Z*. Статистическую значимость различий между количественными переменными определяли, используя критерий Манна—Уитни с поправкой Бонферрони на количество анализируемых групп. Анализ повторных измерений проводили с помощью критерия Вилкоксона. Силу связи между изучаемыми количественными показателями и ее направленность выражали через коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для бинарных признаков по четырехпольной таблице вычисляли отношение шансов (odds ratio — OR) с 95%-м доверительным интервалом (ДИ).

Результаты и обсуждение

Анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов позволил выявить в проанализированных образцах геномной ДНК три генотипа полиморфного локуса *MTHFR* (табл. 2). При этом установленное распределение генотипов и частоты мутантного аллеля гена *MTHFR* во всех группах соответствовало ожидаемому с учетом равновесия Харди—Вайнберга. Гетерозиготный вариант однонуклеотидной замены (цитозина на тимин, приводящей к аминокислотной замене аланина на валин) в положении 677 (С677Т) у

пациентов с ДН обнаруживался чаще, чем у здоровых. При этом у больных СД-2 различие с контрольной группой по встречаемости данного протромботического генотипа достигало уровня статистической значимости.

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей изученного локуса *MTHFR* у здоровых лиц и у больных ДН и ХГН

Группа обследованных	Генотип			Частота аллелей	
	С/С	С/Т	Т/Т	С	Т
Контрольная ДН	63 (63%)	31 (31%)	6 (6%)	0,79	0,21
в том числе у больных:	42 (47%)*	45 (50%)**	3 (3%)	0,72	0,28
СД-1	27 (50%)	24 (40%)	3 (10%)	0,72	0,23
СД-2	15 (42%)*	21 (58%)**	—	0,71	0,29
ХГН	84 (47%)*	87 (48%)*	9 (5%)	0,71	0,29
в том числе у больных:	45 (50%)	39 (43%)	6 (7%)	0,71	0,29
1-й подгруппы	39 (43%)*	48 (53%)*	3 (4%)	0,70	0,30
2-й подгруппы					

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: статистическая значимость различий с контрольной группой (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$).

Результаты анализа показателей, характеризующих состояние у больных ХГН коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, продемонстрировали, как и следовало ожидать, активацию механизмов гемокоагуляции и адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, особенно у пациентов с нефротической формой заболевания. При этом большая частота встречаемости протромботических генотипов у больных ХГН, чем у лиц контрольной группы, по видимому, может быть одним из объяснений межгрупповых различий в оценке показателей гемостаза (табл. 2—4). Как видно из представленных в табл. 2 данных, у пациентов 2-й подгруппы ХГН установлена более высокая, чем у здоровых, частота нуклеотидных замен в гене *MTHFR*, которые, как известно [4, 8, 20], ассоциированы с нарушением распределения фолатов в эритроцитах с накоплением формильных полиглутаматов, тетраглутамата, метилированных дериватов тетрагидрофолата и развитием гипергомоцистеинемии. Важно отметить, что гетерозиготный вариант полиморфизма С677Т гена *MTHFR* встречался наиболее часто у больных ХГН с нефротическим синдромом (у 9 из 15 пациентов).

Синдром гиперкоагуляции у больных ХГН с полиморфизмом С677Т гена *MTHFR* характеризовался изменением значений каолинового времени и протромбинового отношения. В.А. Добронравов и Р.В. Голубев обозначили связанную с гипергомоцистеинемией тромбофилию у диализных больных как независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений [3].

Вероятно, гетеро- и гомозиготный варианты полиморфизма С677Т гена *MTHFR* у пациентов с ХГН можно рассматривать в качестве предикторов неблагоприятного исхода заболевания. Так, по данным М. Fodinger и соавт., носительство мутантного аллеля 677Т у больных ХГН сопряжено с высоким темпом утраты функционирующих нефронов, быстрым развитием терминальной стадии почечной недостаточности, требующей заместительной терапии [12]. С учетом того, что основным органом выделения гомоцистеина являются почки, на конечном этапе развития ХБП концентрация этой содержащей серу аминокислоты в сыворотке крови становится еще выше (порочный круг) [4].

Результаты настоящего исследования позволяют обсуждать связь гетерозиготного варианта полиморфизма С677Т гена *MTHFR* у больных СД-2 с формированием патологического фенотипа заболевания с поражением почек, так как у пациентов с однонуклеотидной заменой в гене *MTHFR* чаще ($\chi^2 = 5,8$; $p = 0,016$) диагностировали IV стадию ДН по классификации С.Е. Mogensen и соавт. (1983), а 95%-й ДИ (1,29; 6,06) OR (2,84), располагающийся справа от единицы, однозначно указывает на то, что шанс развития ДН статистически значимо выше у пациентов с генетическим дефектом. Уровень гомоцистеина в крови больных СД с точечной мутацией в гене *MTHFR* превышал 15,0 ммоль/л и был взаимосвязан с повышением агрегации тромбоцитов, а также снижением потенциала системы естественных антикоагулянтов (активность антитромбина III), что согласуется с данными литературы [4, 16, 17]. В указанных работах убедительно показано, что концентрация гомоцистеина в крови пациентов с ДН обратно пропорционально связана с величиной клубочковой фильтрации и прямо пропорционально с уровнем микроальбуминурии.

При анализе полиморфизма гена *FV* распределение частот генотипов у больных ДН, ХГН и лиц контрольной группы соответствовало распределению, прогнозируемому с учетом закона равновесия Хар-

ди—Вайнберга (табл. 3). Встречаемость аллеля 1691А, носительство которого предрасполагает к развитию тромбозов, связанных с врожденной резистентностью к активированному протеину С, у больных ДН, осложняющей СД-1, была выше, чем в группе здоровых лиц. При этом гомозигот по мутантному аллелю гена *FV* ни в одном случае обнаружить не удалось. *FV* Leiden, при которой наблюдались прокоагулянтные сдвиги в состоянии системы гемостаза (количество и агрегационная функция тромбоцитов, концентрация фибриногена, протромбиновое отношение, каолиновое время), была ассоциирована с повышением вероятности развития у больных СД-1 поражения почек (OR = 7,83, 95%-й ДИ — 2,87; 21,46). Так же как S.F. Wakim-Ghorayeb и соавт. [21], не удалось выявить различий между больными СД 2 и здоровыми лицами по полиморфизму гена *FV*.

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей локуса *FV* у здоровых лиц и у больных ДН и ХГН

Группа обследованных	Генотип			Частота аллелей	
	G/G	G/A	A/A	G	A
Контрольная ДН	94 (94%)	6 (6%)	—	0,97	0,03
в том числе у больных:	69 (77%)*	21 (23%)*	—	0,88	0,12
СД-1	36 (67%)*	18 (33%)*	—	0,83	0,17
СД-2	33 (92%)	3 (8%)	—	0,96	0,04
ХГН	138 (77%)*	42 (23%)*	—	0,88	0,12
в том числе у больных:					
1-й подгруппы	63 (70%)*	27 (30%)*	—	0,84	0,16
2-й подгруппы	75 (83%)*	15 (17%)*	—	0,91	0,09

При анализе полиморфизма гена *FV* у пациентов с ХГН также установлена большая, чем в контрольной группе, частота встречаемости аллеля 1691А (гомозигот по мутантному аллелю гена *FV* обнаружить не удалось). Лейденская мутация у больных ХГН, у которых наблюдались прокоагулянтные сдвиги состояния системы гемостаза (количество и агрегационная функция тромбоцитов, концентрация фибриногена, протромбиновое отношение, каолиновое время), была ассоциирована с высоким риском развития почечной недостаточности (OR = 5,71; ДИ — 4,59; 7,28).

Результаты исследования полиморфизма G20210А гена протромбина представлены в табл. 4. Распределение этих генотипов во всех группах хорошо описы-

валось законом равновесия Харди—Вайнберга. Распространенность мутантного аллеля A20210 гена *FII* в контрольной группе составляла 3%, что соответствует верхнему уровню распространенности мутантного аллеля в Европе (1,8—3,5%) [15], в то время как у больных ДН (особенно при СД-2) была существенно ($p < 0,05$) выше. Протромботический генотип G/A, при котором наблюдается повышенное образование протромбина, ассоциировался с пятикратным повышением вероятности развития у больных СД-2 поражения почек (95%-й ДИ OR — 3,12; 18,23).

Таблица 4

Распределение частот генотипов и аллелей локуса *FII* у здоровых лиц и у больных ДН и ХГН

Группа обследованных	Генотип			Частота аллелей	
	G/G	G/A	A/A	G	A
Контрольная ДН	94 (94%)	6 (6%)	—	0,97	0,03
в том числе у больных:	75 (83%)*	15 (17%)*	—	0,92	0,08
СД-1	48 (89%)	6 (11%)	—	0,94	0,06
СД-2	27 (75%)*	9 (25%)*	—	0,87	0,13
ХГН	144 (80%)*	36 (20%)*	—	0,90	0,10
в том числе у больных:					
1-й подгруппы	69 (77%)*	21 (23%)*	—	0,88	0,12
2-й подгруппы	75 (83%)*	15 (17%)*	—	0,91	0,09

Распространение аллеля 20210A у больных ХГН было также выше, чем у лиц контрольной группы (встречался лишь гетерозиготный вариант мутации). У пациентов с нефротической формой ХГН встречаемость мутации G20210A в 3'-нетранслируемой области гена *FII* достигала максимального уровня (у 9 из 15 пациентов). Характерной сопряженности морфологической формы нефрита с каким-либо изучаемым вариантом генетической предрасположенности к гиперкоагуляции выявить не удалось.

Предварительные результаты 3-летнего наблюдения за 45 пациентами с ДН позволяют отметить связь протромботических генотипов со скоростью депрессии функции почек. Так, изменение концентрации креатинина крови у больных СД с наличием изучаемых мутаций (30 человек) составило 27,5 (20; 39) мкмоль/л, а динамика скорости клубочковой фильтрации была равной -10 (-33; 13) мл/мин ($p < 0,05$ для всех сравнений), в то время как результаты анализа повторных измерений у пациентов без генетической аномалии (15 человек) не были статистически и клинически значимыми.

Выводы

1. Мутации в генах (С677Т в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, G1691А в гене фактора V свертывания крови и G20210А в гене фактора II свертывания крови), связанных с состоянием коагуляционного потенциала крови, встречаются у больных ДН и ХГН с большей частотой, чем у здоровых лиц.

2. Вероятность ДН у больных СД-1 выше при наличии лейденской мутации, а у пациентов СД-2 повышается в связи с однонуклеотидной заменой С677Т в гене *MTHFR* и G20210А в 3'-нетранслируемой области гена *FII*. Прогностическое значение полиморфизма генов *FII*, *FV* и *MTHFR* у больных ДН определяется ассоциированным с генетическим дефектом ускорением темпа прогрессирования почечной недостаточности.

3. Носительство мутаций генов факторов II и V свертывания крови, а также метилентетрагидрофолатредуктазы сопряжено с развитием у больных ХГН гиперкоагуляционного синдрома и повышением риска почечной недостаточности.

Литература

1. Глессок Р.Д., Бреннер Б.М. Иммунопатогенетические механизмы повреждения почек // Внутренние болезни. Кн. 6 / под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа. М.: Медицина, 1995. С. 282—289.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: руководство для врачей. М., 2000. 240 с.
3. Добронравов В.А., Голубев Р.В. Гипергомоцистеинемия — фактор риска сердечно-сосудистых поражений у диализных больных и в общей популяции // Нефрология. 2004. № 2. С. 44—49.
4. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: ФормаТ, 2006. 208 с.
5. Нефрология: учебное пособие для послеузовского образования. 2-е изд., испр. и доп. / под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 696 с.
6. Сибирева О.Ф., Хитринская Е.Ю., Иванчук И.И. и др. Распределение частот генотипов и аллелей в генах 2, 5 факторов свертывания крови и метилентетрагидрофолатредуктазы среди населения г. Томска // Мед. генетика. 2008. № 5. С. 35—37.
7. Сибирева О.Ф., Хитринская Е.Ю., Иванчук И.И. и др. Генетическая детерминированность повышения тромбогенного потенциала крови у больных хроническим гломерулонефритом // Нефрология. 2008. № 2. С. 52—55.
8. Стридонова М.Г., Степанов В.А., Пузырёв В.П. О роли полиморфных вариантов гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // Клинич. мед. 2001. № 2. С. 10—16.
9. Тареева И.Е., Мухин Н.А. Механизмы прогрессирования

- нефрита // Нефрология: руководство для врачей. Т. 2 / под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. С. 20—28.
10. Шулушко Б.И. Нефрология 2002. Современное состояние проблемы. СПб.: Ренкор, 2002. 780 с.
 11. Cambien F., Marre M., Forsblom C. et al. European rational approach for the genetics of diabetic complications — EURAGEDIC: patient populations and strategy // Nephrol. Dial. Transplant. 2008. V. 23. P. 161—168.
 12. Fodinger M., Mannhalter C., Wolf G. et al. Mutation (677 C to T) in the methyltetrahydrofolate reductase gene aggravates hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients // Kidney International. 1997. V. 52. P. 517—523.
 13. Gong Y., Ma Z., Patel V. et al. HNF-1 β regulates transcription of the PKD modifier gene Kif12 // J. Am. Soc. Nephrol. 2009. V. 20. P. 41—47.
 14. Huang Y., Border W.A., Yu L. et al. A PAI-1 mutant, PAI-1R, slows progression of diabetic nephropathy // J. Am. Soc. Nephrol. 2008. V. 19. P. 329—338.
 15. Kabukcu S. The frequency of factor V Leiden and concomitance of factor V Leiden with prothrombin G20210A mutation and methylene tetrahydrofolate reductase C677T gene mutation in healthy population of denizli // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2007. V. 13. P. 166—171.
 16. Ksiazek P., Bednarek-Skublewska A., Buraczynska M. The C677T ethylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and nephropathy in type 2 diabetes mellitus. Med. Sci. Monit. 2004. V. 10. P. 47—51.
 17. Moczulski D., Fojcik H., Zukowska-Szczechowska E. et al. Effects of the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene on the genetic predisposition for diabetic nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. 2003. V. 18. P. 1535—1540.
 18. Ng D.P.K., Nurbaya S., Choo S. et al. Genetic variation at the SLC12A3 locus is unlikely to explain risk for advanced diabetic nephropathy in Caucasians with type 2 diabetes // Nephrol. Dial. Transplant. 2008 V. 23. P. 2260—2264.
 19. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy: Update 2000 // Am. J. Kidney Dis. 2001. V. 37. P.65—136.
 20. Rosenberg N., Murata M., Ikeda Y. et al. The Frequent 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with a common haplotype in whites, japanese, and africans // Am. J. Hum. Genet. 2002. V. 71. P. 758—762.
 21. Wakim-Ghorayeb S.F., Keleshian S.H., Timson G. et al. Factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A single-nucleotide polymorphisms in type 2 diabetes mellitus // Am. J. Hematol. 2005. V. 80. P. 84—86.

Поступила в редакцию 07.05.2009 г.

Утверждена к печати 17.06.2009 г.

Сведения об авторах

О.А. Павленко — д-р мед. наук, профессор кафедры терапии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

Т.А. Колосовская — канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

О.Ф. Сибирева — канд. мед. наук, зав. клинической лабораторией ОГУЗ «Томская областная клиническая больница» (г. Томск).

Е.Ю. Хитринская — аспирант СибГМУ (г. Томск).

В.Ю. Гранкина — врач-гематолог ОГУЗ «Томская областная клиническая больница» (г. Томск).

В.В. Калюжин — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Калюжин Вадим Витальевич, e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru