

Новые направления в терапии острого коронарного синдрома. Опыт применения «понижающей схемы» назначения аторвастатина и симвастатина

Т. П. Плинер, Е. В. Давыдова, А. Н. Андреев, Л. П. Ходыкина, М. С. Ибрагимов
МУ ЦГКБ №24, кафедра внутренних болезней №2, Уральская Государственная Медицинская Академия.

Резюме

У пациентов, госпитализированных в экстренном порядке в палату реанимации и интенсивной терапии МУ ЦГКБ №24 г. Екатеринбурга по поводу острого коронарного синдрома, изучали влияние симвастатина и аторвастатина, назначенных дополнительно к базисной терапии в первые 24–36 часов с момента поступления. 60 пациентов, вошедших в исследование, были рандомизированы на 3 группы: контрольную группу ($n=21$), группу «симвастатина» ($n=19$), и группу «аторвастатина» ($n=20$). В первые 7 суток исследования доза статина в группах «вмешательства» составляла 40 мг, в последующие 7 суток — 20 мг. Оценивалось как липидно-понижающее действие статинов, так и влияние на маркер эндотелиальной дисфункции: фактор фон Виллебранда (фВФ). Результаты исследования показали, что в группе «аторвастатина» произошло снижение концентрации общего холестерина (ОХС) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) уже на 7 сутки исследования в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$), в группе «симвастатина» оба показателя снизились к 14 дню терапии ($p<0,05$). В группе контроля наблюдалась тенденция к небольшому повышению концентрации ОХС и ЛПВП. Наблюдалась статистически значимое снижение концентрации фактора фон Виллебранда внутри каждой из групп исследования, но наиболее выраженные изменения были зафиксированы в группе «аторвастатина», где значения показателя достоверно снизились к 14 суткам исследования в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$).

Ключевые слова: острый коронарный синдром, статины, лечение.

Введение

Несмотря на успехи первичной профилактики, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из основных причин смерти в большинстве стран мира. Известно, что атеросклероз коронарных артерий является наиболее часто встречаемым субстратом для развития ИБС с ее клинической манифестацией — острым коронарным синдромом (ОКС).

Первые европейские рекомендации по диагностике и лечению ОКС были выпущены в 2000 году, а спустя год появились российские рекомендации всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Последующие переиздания 2003 и 2006 гг. внесли некоторые коррективы в методы стратификации риска, диагностики и лечения этой патологии. В настоящее время комплексная терапия ОКС предусматривает назначение β -адреноблокаторов, нитратов, антагонистов кальция, анти тромбо-

цитарных препаратов, прямых антикоагулянтов, а также проведение различных методов реваскуляризации. В национальных рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена предлагается раннее назначение статинов у пациентов с ОКС, еще находящихся на госпитализации в стационаре.

Многочисленные исследования прошлого десятилетия доказали безусловную клиническую эффективность препаратов группы статинов в уменьшении риска смерти и развития инфаркта миокарда и инсульта у больных хронической ИБС [7, 8, 9]. Однако в последние годы стали появляться новые исследования, изучающие дополнительные эффекты статинов, такие как уменьшение коагуляции, стабилизация фиброзной оболочки бляшки, торможение действия матриксных металлопротеиназ, противовоспалительная активность, возникающие уже в первые несколько часов и суток с момента развития ОКС [1, 4]. Недавно завершилось несколько специальных контролируемых исследований, подтвердивших необходимость назначения статинов в раннем периоде ОКС вместе с аспирином, антикоагулянтами и β -адренобло-

А. Н. Андреев — д. м. н., профессор;

Л. П. Ходыкина — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней №2;

М. С. Ибрагимов — к. м. н.

Таблица 1. Характеристика групп больных

Показатель	Контроль, (n ₁ =21)	Симвастатин, (n ₂ =19)	Аторвастатин, (n ₃ =20)
Пол: мужчины женщины	10 (48%) 11 (52%)	10 (53%) 9 (47%)	11 (55%) 9 (45%)
Возраст	62 ± 10,60	60 ± 9,47	61 ± 8,93
Курение	5 (24%)	8 (42%)	7 (35%)
Артериальная гипертензия	15 (71%)	15 (79%)	14 (70%)
Сахарный диабет	5 (24%)	4 (21%)	5 (25%)
Перенесенный ИМ в анамнезе	12 (57%)	11 (58%)	10 (50%)
ОКС СП ST	4 (19%)	4 (21%)	5 (25%)
ОКС БП ST	17(81%)	15 (79%)	15 (75%)

Таблица 3. Межгрупповая динамика показателей ОХС в группах больных, получавших статины, и в контрольной группе

Группа	1 сутки	7 сутки	14 сутки
Контрольная	5,02 ± 0,95	5,21 ± 1,07	5,23 ± 0,93
Симвастатин	5,41 ± 0,98	4,80 ± 0,67	4,57 ± 0,53*
Δ, %	7,86	-7,88	-12,6
Контрольная	5,02 ± 0,95	5,21 ± 1,07	5,23 ± 0,93
Аторвастатин	5,36 ± 1,03	4,38 ± 0,92*	4,14 ± 0,80**
Δ, %	6,89	-16	-20,86

Примечание. Достоверность различий * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

каторами. Результаты исследований показали, что прогрессирование дисфункции эндотелия является одним из первых этапов формирования уязвимой атеросклеротической бляшки — основного субстрата ОКС [6, 5]. Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнений необходимость раннего назначения статинов у больных, госпитализированных по поводу обострения ИБС, однако остается открытым вопрос, с каких доз следует начинать лечение, и когда можно снижать дозу препарата до поддерживающей.

Цель исследования. Оценить гиполипидемическое действие симвастатина и аторвастатина в комплексной терапии пациентов с ОКС, а также исследовать их влияние на маркер эндотелиальной дисфункции — фВФ.

Материал и методы

В исследование вошло 60 пациентов с ОКС, поступивших в ПРИТ ЦГКБ №24 г. Екатеринбург. Больные включались в исследование при наличии ангинозного приступа в покое не менее 15 минут, характерных изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) или повышения уровня маркеров повреждения миокарда.

Критериями исключения из исследования были: возраст старше 75 лет, прием статинов в течение последних трех месяцев, любая сома-

тическая патология в стадии декомпенсации, сопутствующие инфекционные заболевания.

Критерии прекращения предусматривали плохую переносимость препаратов (диспептические явления, миалгии, парестезии, аллергические реакции) или повышение уровня трансаминаз в 3 и более раз или повышение КФК в 5 и более раз.

Взятие крови производилось в первое утро после поступления. Всем пациентам, поступившим с диагнозом ОКС, проводились стандартные лабораторные исследования, липидный спектр (ОХС, ЛПНП, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ)), а также определялся уровень печеночных и сердечных ферментов сыворотки.

Пациенты, прошедшие скрининговый отбор, были рандомизированы методом конвертов на 3 группы: первую (n₁=21) — контрольную, получающую стандартную базисную терапию ОКС, вторую группу

(n₂=19), получающую в дополнение к стандартной терапии симвастатин в дозе 40 мг и третью группу (n₃=20), получающую дополнительно 40 мг аторвастатина. Пациентам все трех групп дополнительно назначалось исследование фВФ.

Активность фВФ в центрифугированной плазме определялась методом прямого количественного фермент-связанного иммуносorbентного химического анализа (*Axis-Shield Diagnostics Limited, United Kingdom*). Нормальная область значений фВФ в 95% случаев определялась в пределах 50-150 %.

Больным всех трех групп проводилась терапия ОКС без подъема сегмента ST в соответствии с рекомендациями ВНОК по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ от 2006 г. Пациенты второй и третьей групп получали первую дозу аторвастатина или симвастатина в течение 36 часов с момента поступления (первый вечер после забора крови). Затем в течение семи дней исследования доза статинов составляла 40 мг, и следующих семи дней — 20 мг. Повторные заборы крови для определения липидного спектра, фВФ, печеночных маркеров проводились на 7 и 14 сутки с момента первого взятия крови. Таким образом, была использована новая схема терапии: назначение субмак-

симальной дозы статинов с последующим снижением до терапевтической. Применение «понижающей схемы» у больных ОКС было направлено на быстрое достижение максимального комплексного влияния в остром периоде заболевания, а также поддержания терапевтического эффекта и минимизацию побочного действия препаратов в последующем.

После прекращения исследования всем больным с ОХС более 4,5 ммоль/л или ЛПНП более 2,5 ммоль/л был рекомендован прием статинов с последующим контролем уровней липидных фракций и печеночных маркеров.

Характеристика групп представлена в табл. 1. Между группами не было достоверных различий по основным параметрам — полу, возрасту, факторам риска, анамнестическим показателям.

Статистический анализ полученных данных был проведен с помощью пакета STATIS-TICA 6.0. Непрерывные переменные представлены $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое значение, SD — выборочное стандартное отклонение. При оценке различий между группами использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Сравнение наблюдений до и после лечения внутри группы выполнялось с помощью непараметрического критерия Уилкоксона. Для сравнения качественных признаков использовался критерий χ^2 (хи-квадрат). Результаты считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

За время наблюдения в целом была отмечена хорошая переносимость препарата. У 1 больного из группы «аторвастатина» было отмечено бессимптомное повышение уровней аланинаминотрансферазы (АСТ) в 2,5 раза (с 46 до 117 МЕ) и аспарагинаминотрансферазы (АЛТ) в 3 раза (с 73 до 226 МЕ) на 7 сутки терапии, в связи с чем, согласно протоколу исследования,

препарат был отменен. При дальнейшем обследовании у этого пациента был обнаружен описторхоз, после выписки для лечения описторхоза больной был направлен в инфекционное отделение ЦГКБ №40 г. Екатеринбурга. Всего из исследования вышло 3 пациента: один летальный исход в группе контроля, один летальный исход и одна отмена препарата у пациента в группе «аторвастатина». Летальный исход в обоих случаях явился следствием трансмурального ИМ, осложненного фибрилляцией желудочков у пациента в группе контроля, и осложненного разрывом миокарда у больного в группе «аторвастатина».

В контрольной группе наблюдалась тенденция к повышению концентрации ОХС во временном интервале, что, вероятно, было обусловлено изначальным снижением уровня липидов крови под действием острофазовых компонентов. В группах «аторвастатина» и «симвастатина» с первой недели исследования отмечалось снижение концентрации ОХС, причем гиполипидемический эффект сохранялся и после уменьшения дозы препарата (табл. 2).

Липидкорректирующая терапия привела к снижению уровня ОХС с 5,41 ммоль/л до 4,80 ммоль/л на 7 сутки и до 4,57 ммоль/л на 14 сутки в группе «симвастатина», и с 5,36 ммоль/л до 4,38 ммоль/л на 7 сутки и до 4,14 ммоль/л на 14 сутки в группе «аторвастатина». Липидснижающий эффект от применения аторвастатина наступил уже на 7 сутки исследования ($p < 0,05$) и стал еще более выраженным к 14 суткам ($p < 0,01$). В группе «симвастатина» различия проявились только на 14 сутки лечения ($p < 0,05$), (табл. 3).

Аналогично динамике ОХС, внутригрупповое изменение показателей ЛПНП в группах «симвастатина» и «аторвастатина» было выявлено уже к 7 суткам исследования ($p < 0,01$) и сохранилось на 14 сутки ($p < 0,01$).

Таблица 2. Внутригрупповая динамика показателей ОХС

Группа	1 сутки	7 сутки	$\Delta, \%$	14 сутки	$\Delta, \%$
Контрольная	5,02 ± 0,95	5,21 ± 1,07	3,88	5,23 ± 0,93	4,2
Симвастатин	5,41 ± 0,98	4,80 ± 0,67**	-11,28	4,57 ± 0,53**	-15,56
Аторвастатин	5,36 ± 1,03	4,38 ± 0,92**	-18,36	4,14 ± 0,80**	-22,85

Примечание. Достоверность различий ** — $p < 0,01$.

Таблица 4. Внутригрупповая динамика показателей ЛПНП

Группа	1 сутки	7 сутки	$\Delta, \%$	14 сутки	$\Delta, \%$
Контрольная	3,34 ± 1,18	3,38 ± 1,19	1,15	3,49 ± 1,07	4,31
Симвастатин	3,33 ± 1,39	2,83 ± 0,83**	-15,06	2,61 ± 0,61**	-21,66
Аторвастатин	3,47 ± 0,95	2,58 ± 0,77**	-25,60	2,24 ± 0,60**	-35,50

Примечание. Достоверность различий ** — $p < 0,01$.

Рисунок 1. Динамика ЛПНП в группах статинов и контрольной группе



Примечание. Достоверность различий * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Рисунок 2. Динамика показателей фактора фон Виллебранда в группах статинов и контрольной группе



Примечание. Достоверность различий * — $p < 0,05$.

Так, в группе «симвастатина» показатель снизился с 3,33 ммоль/л до 2,83 ммоль/л на 7 сутки и до 2,61 ммоль/л на 14 сутки, в группе «аторвастатина» — с 3,47 ммоль/л до 2,58 ммоль/л и 2,24 ммоль/л соответственно. В контрольной группе, так же как в случае динамики показателя ОХС, проявилась тенденция к повышению значений ЛПНП в ходе исследования (табл. 4).

Снижение ОХС в основных группах в первую очередь было обусловлено уменьшением концентрации ЛПНП. При этом динамика показателей ЛПНП достигла достоверных различий в группе аторвастатина уже на 7 сутки ($p < 0,05$), и еще более ярко проявилась к 14 дню исследования ($p < 0,01$). В группе «симвастатина» статистически значимые изменения появились к 14 суткам исследования ($p < 0,05$), (рис. 1).

По данным исследования PROVE-IT использование правастатина или аторвастатина в субмаксимальных и максимальных дозировках в период обострения ИБС привело к быстрому снижению концентрации ОХС и ЛПНП, а также к снижению частоты развития конечных точек в группе «аторвастатина» относительно группы «правастатина» [4]. Хотя высказывалось мнение о возможных негативных последствиях выраженного раннего снижения липидов крови у больных ОКС, безопасность снижения уровней липидов до значений менее целевых была продемонстрирована в исследовании MIRACL [9].

По данным нашего исследования достоверное снижение ОХС и ЛПНП в группе «аторвастатина» наблюдалось уже на 7 сутки терапии, при этом значения ОХС уже достигли целевых (4,38 ммоль/л), а значения ЛПНП максимально приблизились к целевым (2,58 ммоль/л). После снижения дозировки препарата скорость внутригрупповой динамики показателей слегка замедлилась, но уже оба значения показателей ОХС и ЛПНП находились в пределах нормы (4,14 ммоль/л и 2,24 ммоль/л соответственно). В группе «симвастатина» достоверность различий проявилась лишь к 14 суткам исследования ($p < 0,05$), но абсолютные значения показателей ОХС и ЛПНП к концу исследования не успели достичь целевых значений (ОХС — 4,57 ммоль/л, ЛПНП — 2,61 ммоль/л).

Между группами не было обнаружено достоверных различий в концентрации ЛПВП и ТГ, хотя наблюдалась тенденция к улучшению значений этих параметров у пациентов, принимающих липидкорректирующую терапию.

В процессе исследования межгрупповое статистически значимое снижение концентрации фВФ было получено только в группе больных, получающих аторвастатин ($p < 0,05$) к 14 суткам исследования. В группе «симвастатина» также отмечена положительная, но менее выраженная динамика показателей.

К 14 суткам исследования пациенты всех трех групп сравнения достигли нормальных значений фВФ (рис. 2). Полноценная базисная терапия, проводимая пациентам группы контроля, привела к достоверному внутригрупповому снижению концентрации фВФ уже на 7 сутки исследования на 8% ($p < 0,01$), на 14 сутки — на 22% ($p < 0,01$). Еще более существенная положительная динамика концентрации фВФ наблюдалась в группах «активного вме-

шатательства». На фоне терапии первой недели показатели фВФ в группе «симвастатина» снизились со 175% до 156% (на 10%), в группе «аторвастатина» — со 172% до 153% (на 11%). Темпы снижения показателей не замедлились и на второй неделе терапии: было отмечено снижение фВФ до 126% (на 16%) в группе «симвастатина» и до 112% (на 27%) в группе «аторвастатина» от значений на 7 сутки. Таким образом, можно сделать предположение о том, что эффект воздействия аторвастатина и симвастатина на маркер эндотелиальной дисфункции фВФ оказался дозозависимым.

В исследовании Покровской Е. В. и соавторов [2] оценивалась 14-дневная динамика фВФ у пациентов с ОКС на фоне терапии правастатином 40 мг, аторвастатином 40 мг или аторвастатином 10 мг в течение 2 недель исследования. Степень снижения фВФ в этом исследовании была менее выраженной. Максимальное снижение показателя со 173% до 146%, (т. е. на 16%) было зафиксировано в группе больных ОКС, получающих аторвастатин в дозе 40 мг.

Вероятно, такое расхождение в скорости снижения показателя обусловлено тем, что в нашем исследовании пациенты обеих групп получали низкомолекулярный гепарин — эноксапарин, тогда как в исследовании Е. В. Покровской использовался нефракционированный гепарин (НФГ). Это предположение подтверждают данные исследования ESSENCE [3], проведенного на пациентах с ОКС, получавших антикоагулянтную терапию эноксапарином или НФГ. У пациентов исследовался фВФ в течение первых 48 часов от момента поступления в стационар и оценивались конечные точки, такие как смерть, возобновление ишемии, необходимость реваскуляризации. У пациентов, получавших эноксапарин, повышение концентрации фВФ на 2 сутки исследования было значительно менее выраженным (от 6 до 60% от исходного), а частота развития конечных точек была реже в сравнении с больными, получающими НФГ (от 89 до 132%). Это объяснялось способностью эноксапарина предотвращать высвобождение фВФ из клеток, вовлеченных в процесс повреждения бляшки, в первую очередь эндотелиоцитов и тромбоцитов.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что на фоне полноценной комплексной базисной терапии, дополненной назначением статинов, происходит снижение показателей не только липидных параметров, но и других маркеров, отражающих динамику развития ИБС. Согласно литературным данным, назначение статинов в течение 14 суток с момента развития ОКС не приводит к достоверному снижению показателей смертности, но улучшает приверженность пациентов к лечению и сни-

жает частоту повторных ишемических событий [4]. Однако, длительный прием статинов, начатый в первые 24-96 часов с момента развития коронарной катастрофы, достоверно снижает частоту развития кардиальной смерти, нефатального ИМ, рецидивирующей ишемии миокарда по сравнению с назначением этой группы препаратов на амбулаторном этапе [6]. Известно также, что терапия статинами в субмаксимальной дозировке одинаково безопасна как при изначально высоком, так и при нормальном и низком уровнях ОХС и ЛПНП [10]. На сегодняшний день нет рандомизированных клинических исследований, располагающих данными об эффективности снижения дозы статинов в подостром периоде дестабилизации коронарного кровотока у пациентов с неярко выраженными липидными нарушениями. Наше исследование позволяет предположить целесообразность назначения «понижающей схемы» статинотерапии у таких больных как с позиций более мягкой коррекции показателей липидного обмена и сохранения эффективности влияния на маркеры эндотелиальной дисфункции, так и с точки зрения минимизации побочных эффектов и снижения экономических затрат.

Литература

1. Арутюнов Г. П., Статины и острый коронарный синдром: Мы на пороге нового стандарта лечения. Сердце 2002; 1(1): 44-6.
2. Покровская Е. В., Грацианский Н. А., Аверков О. В., Славина Н. Н., Ваулин Н. А., Деев А. Д. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ: разнонаправленные изменения показателей гемостаза при раннем применении аторвастатина и правастатина. Кардиология 2003; 6: 4-13.
3. Antman EM, Cohen M, Radley D, et al., For the TIMI 11B and ESSENCE Investigators (1999) Assessment of the treatment effect of enoxaprin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Circulation 1999; 100: 1602-18.
4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al., Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy — Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators (PROVE IT — TIMI 22). Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. N Eng J Med 2004; 350: 1495-1504.
5. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, et al., Behalf of the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2002; 105(12): 1446-52.
6. Nissen S, Tusc M., Schoenhagen P. et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis A Randomized Controlled Trial. (REVERSAL investigators). JAMA 2004; 291(9): 1071-80.
7. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-9.
8. Ridker PM, Rifai N, Miles JS, et al., Lovastatin 20-40 mg/day lowers high sensitivity C-reactive protein levels in AFCAPS/TexCAPS (Abstr.). Circulation 1998; 98: 839-44.

Полный список литературы см. на сайте www.urfj.ru

РЕЦЕНЗИЯ

на статью

Т. П. Плинер, Е. В. Давыдовой, А. Н. Андреева, Л. П. Ходыкиной, М. С. Ибрагимова
Новые направления в терапии острого коронарного синдрома. Опыт применения «понижающей схемы» назначения аторвастатина и симвастатина

ОСОБОЕ МНЕНИЕ РЕДАКЦИИ ЖУРНАЛА

Статья посвящена актуальной проблеме кардиологии, а именно, оптимизации лечения пациентов с острым коронарным синдромом с помощью назначения статинов в ранние сроки заболевания. Сравнивалась эффективность двух статинов (симвастатина и аторвастатина) по сравнению как друг с другом, так и с группой контроля. Оценивалось как липидснижающее действие статинов, так и их влияние на маркер эндотелиальной дисфункции — фактор Виллебранда. Результаты исследования продемонстрировали большую эффективность аторвастатина как в отношении гиполипидемического эффекта, так и эндотелиальной дисфункции. В работе опробована «понижающая схема» статинотерапии у больных ОКС и сделано предположение о ее целесообразности.

В исследовании подтверждены известные данные, что аторвастатин по сравнению с симвастатином в одинаковых дозах обладает более выраженным гиполипидемическим эффектом. Так в обзоре Law и соавт. приводятся данные, что снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) на дозе аторва 40 мг составляет 49%, а симва в аналогичной дозе только 37%.

В настоящее время принята стратегия ступенчатого наращивания дозы статина, причем дозу повышают до такого уровня, пока не будет достигнут целевой уровень ХСЛПНП. У пациентов высокого риска, к которым относятся больные острым коронарным синдромом (ОКС), принят более низкий целевой уровень ХСЛПНП — < 1,8 ммоль/л. В последние годы в целом ряде исследований (HPS, PROVE-IT, TNT, REVERSAL, ASTEROID) продемонстрировано, что агрессивное снижение ХСЛПНП ассоциируется с лучшим прогнозом, в том числе у больных ОКС и даже способствует регрессу атеромы. Причем у пациентов с ОКС используются высокие дозы (до 80 мг). Таким образом, предлагаемая авторами «понижающая схема» статинотерапии не соответствует принятой в настоящее время концепции применения статинов. Сохранение прежнего гиполипидемического эффекта статинов на 14 сутки (после уменьшения дозы статинов), продемонстрированное в рецензируемой работе, возможно объясняется небольшими сроками — обычно гиперхолестеринемия «возвращается» к исходному уровню через месяц после отмены статина, либо существенного уменьшения его дозы.

Авторами продемонстрирован хорошо известный плейотропный эффект статинов, заключающийся, в том числе, и в улучшении функции эндотелия.

Таким образом, статья носит дискуссионный характер.

Редакция Уральского медицинского журнала