

Особенности клиники и диагностики феохромоцитомы на современном этапе

Волкова Н.И.¹, Кит О.И.², Поркшеян М.И.¹, Димитриади С.Н.²

¹ ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность. Учитывая новые данные о повышенной выявляемости и более точные методы диагностики, требуется пересмотр классических представлений о клинике и критериях диагностики феохромоцитомы.

Цель. Изучить и сравнить особенности клиники и результатов инструментальных исследований с устойчивыми представлениями о феохромоцитоме, а также выявить факторы, влияющие на эффективность лечения пациентов с подтвержденным диагнозом феохромоцитомы.

Материалы и методы. Девяти пациентам с гистологически подтвержденным диагнозом «феохромоцитома» было выполнено обследование и лечение согласно современным клиническим рекомендациям (1 мужчина, возраст 56 лет; 8 женщин, средний возраст 37,6 ± 15,5 лет). Анализируемые параметры: наличие синдрома артериальной гипертензии и специфических симптомов феохромоцитомы, показания к скринингу, время от появления показаний к скринингу до постановки лабораторно подтвержденного диагноза, КТ-характеристики (нативная плотность, размер, процент вымывания контраста, специфические признаки), особенности предоперационной подготовки, наличие интраоперационных осложнений, эффективность проведенного оперативного вмешательства. Статистическая обработка: описательные статистики – проценты, среднее M, стандартное отклонение SD и 95% доверительный интервал CI (программа StatCalc, версия 8.1.2).

Результаты. Синдром артериальной гипертензии присутствовал у 6 из 9 пациентов, из которых у 4 имела место классическая триада феохромоцитомы (44%). Показания к проведению скрининга феохромоцитомы: 4 – присутствие специфических симптомов, 5 – инциденталомы надпочечника. Время от появления специфических симптомов феохромоцитомы до установления лабораторно подтвержденного диагноза – 41 ± 14 мес (95% CI 18; 63), в случае инциденталомы – 13 ± 9 дней (95% CI 2; 24). КТ-характеристики: нативная плотность 49,9 ± 12,8 HU (95% CI 40; 59,7), размер 5,4 ± 1,8 см (95% CI 4; 6,7), средний процент вымывания контраста – 30,1 ± 11,1 HU (95% CI 21,6; 38,6), специфические КТ-признаки у 2 из 9 пациентов. Все пациенты получили адекватную предоперационную подготовку альфа-адреноблокаторами. Ни у одного пациента не было интраоперационных осложнений, у всех после оперативного вмешательства метилированные производные катехоламинов были в пределах референтных значений.

Заключение. В 1/3 случаев феохромоцитома не сопровождалась специфическими клиническими проявлениями, специфические диагностические критерии (визуализирующие методы) встречались еще в меньшем проценте, а успех лечения полностью зависел от адекватной предоперационной подготовки альфа-блокаторами.

Ключевые слова: феохромоцитома, параганглиома, инциденталомы надпочечника.

Current features of clinical picture and diagnostics of pheochromocytoma

Volkova N.I.¹, Kit O.I.², Porksheyam M.I.¹, Dimitriadi S.N.²

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Rostov Scientific and Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Background. Taking into consideration new data on the increased detectability and more exact diagnostic methods, revision of classical ideas of clinical picture and criteria of diagnostics of a pheochromocytoma (Ph) is required.

Aim. To study current features of clinic manifestation, results of instrumental methods and factors, which influence on treatment efficiency of patients with confirmed diagnosis of Ph.

Materials and methods. There were studied 9 patients with histologically confirmed diagnosis of P (1 man 56 years old; 8 women who were 37.6 ± 5.5 years old). Next parameters were evaluated: presence of arterial hypertension (AH), specific features of P (sympathetic attack); indications for screening of Ph, the time from the appearance of indications for screening till the laboratory confirmed diagnosis, characteristics

of CT (native density, size, contrast washout, specific features (cystic, heterogeneous structure with areas of necrosis and hemorrhage)), features of preoperative preparation, presence of intraoperative complications, efficiency of the surgery. Used descriptive statistics were percentage, mean M, standard deviation SD and 95% confidence interval CI.

Results. AH was presented in 6 patients (67%), among whom 4 patients had specific features which indicated symptomatic AH. These 4 patients had the classic triad of Ph (44%). Indications for screening of Ph in 4 patients were specific features of Ph (time from screening indication appearance till laboratory confirmed diagnosis was 41 ± 14 mnths. (95% CI 18;63), in other 5 – adrenal incidentaloma (AI) (time from the detection of AI until the laboratory confirmed diagnosis was 13 ± 9 days (95% CI 2; 24). CT characteristics were the next: native density – $49,9 \pm 12,8$ HU (95% CI 40; 59,7), lesion size – $5,4 \pm 1,8$ cm (95% CI 4; 6,7), contrast washout – $30,1 \pm 11,1$ HU (95% CI 21,6; 38,6). Only 2 patients had so called specific CT features. All patients received adequate preoperative preparation with alpha-blockers. There were no any specific intraoperative complications in all cases. After surgery metanephrine and normetanephrine were within reference range.

Conclusions. $1/3$ of patients with Ph had not clinical manifestations. Specific CT features presented in a smaller percentage. The success of surgery entirely depends on adequate preoperative prescription of alpha-blockers.

Key words: *pheochromocytoma, paraganglioma, adrenal incidentaloma.*

Феохромоцитома – это потенциально фатальная опухоль из мозгового слоя надпочечников, ежегодная заболеваемость которой составляет 0,8 на 100 000 населения в год [1]. Ввиду редкости данного заболевания классические представления о клинических проявлениях показаниях к скринингу и тактике лечения были основаны на описании серии клинических случаев, которые не превышали 100–150 наблюдений [2, 3]. Из основных устойчивых представлений о феохромоцитоме можно выделить следующие. Во-первых, это крайне редкое заболевание. Во-вторых, клиника феохромоцитомы – это обязательно внезапные, самокупирующиеся симпатoadреналовые кризы. В-третьих, лабораторно-инструментальная диагностика крайне сложна и малоэффективна. И, наконец, феохромоцитома – это единственное состояние, требующее обязательного ургентного хирургического лечения [4].

Несмотря на то что история изучения феохромоцитомы составляет не более 150 лет, именно за последние 30 лет был достигнут колоссальный прогресс в изучении, который принципиально изменил диагностику и лечение этого потенциально смертельного заболевания. Так, благодаря детальному изучению метаболизма катехоламинов, была разработана простая, высокоэффективная и, главное, стандартизованная лабораторная диагностика [5]. Понимание патогенеза интраоперационных осложнений и наличие аль-

фа-адреноблокаторов значительно повысили успех хирургического лечения [5]. Таким образом, на какое-то время создалось впечатление, что ключевые проблемные моменты, связанные с феохромоцитомой, уже решены.

Новым витком в изучении и, главное, поводом к пересмотру устойчивых представлений о редкости заболевания и яркой клинической картине послужила повышенная выявляемость феохромоцитом с преобладанием асимптомных форм в связи с повсеместным внедрением и использованием визуализирующих методов исследования высокого разрешения [1]. На сегодняшний день, согласно данным мировой статистики, известно, что в рамках инциденталом надпочечников, которые встречаются у 5% населения, асимптомные феохромоцитомы составляют 3,1% [6]. В то же время среди всех случаев феохромоцитомы, у 50% пациентов отсутствуют какие-либо клинические проявления [6].

Таким образом, учитывая потенциально фатальный характер заболевания, значимое повышение выявляемости с преобладанием асимптомных форм и совершенно иные на сегодняшний день методы исследования, на наш взгляд, необходим пересмотр устойчивых представлений о феохромоцитоме.

Цель

Изучить и провести сравнительный анализ особенностей клинических проявлений и результатов инструментальных исследова-

ний с устойчивыми представлениями о феохромоцитоме, а также выявить факторы, влияющие на эффективность лечения пациентов с подтвержденным диагнозом феохромоцитомы.

Материал и методы

Для реализации поставленной цели была изучена серия клинических случаев (с января 2014 г. по настоящее время). Базы исследования включали следующие медицинские учреждения: ФГБУ РНИОИ МЗ РФ (отделение урологии) г. Ростова-на-Дону, клиника ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России (отделение терапии, эндокринологический профиль коек; отделение МРТ и КТ).

Поскольку основной целью исследования было не изучение дефектов оказания медицинской помощи, а, наоборот, выявление особенностей, которые могли быть объяснены только наличием феохромоцитомы, критериями включения в исследование были три обязательных условия:

- пациентам было выполнено обследование и лечение согласно современным клиническим рекомендациям по ведению феохромоцитомы Международного общества эндокринологов;
- окончательный диагноз “феохромоцитомы” был подтвержден гистологически;
- подписанное информированное согласие.

Таким образом, в исследование вошли 1 мужчина (возраст 56 лет), 8 женщин (возраст $37,6 \pm 15,5$ лет).

Параметры, которые оценивались, принципиально можно разделить на 4 группы:

- *клинические особенности*: наличие синдрома артериальной гипертензии; присутствие специфических симптомов феохромоцитомы (классическая триада: внезапный самокупирующийся приступ головокружения, потоотделения, сердцебиения);
- *повод для скрининга*: показания к скринингу феохромоцитомы; время от появления показаний к скринингу до установки лабораторно подтвержденного диагноза;
- *особенности результатов визуализирующих методов исследования*: КТ-характеристики – размер, нативная плотность, процент вымывания контраста, специфические

признаки феохромоцитомы (кистозная гетерогенная структура с участками некрозов и кровоизлияний);

- *эффективность лечения*: особенности предоперационной подготовки; наличие интраоперационных осложнений; эффективность проведенного оперативного вмешательства.

Статистическая обработка данных представлена описательными статистиками в виде процентов, среднего M с указанием стандартного отклонения SD и 95% доверительного интервала CI и выполнена с помощью программы StatCalc (версия 8.1.2).

Результаты

Результаты исследования описаны следующим образом: изначально указано классическое устойчивое представление о феохромоцитоме, далее представлены полученные данные по группам изучаемых параметров либо клиническое наблюдение.

“Феохромоцитомы – это клинически яркое заболевание с характерными симпатоадреналовыми кризами и повышением артериального давления”

Как известно, обязательной составной частью симпатоадреналового криза является подъем артериального давления (АД). Однако согласно проведенному анализу данных, было установлено следующее. Синдром артериальной гипертензии присутствовал у 6 из 9 (67%) пациентов, в то время как признаки, позволяющие заподозрить вторичный характер артериальной гипертензии, были только у 4 из этих 6 пациентов. У этих же 4 пациентов имела место классическая триада феохромоцитомы. Таким образом, в нашем исследовании синдром артериальной гипертензии отсутствовал у $1/3$ пациентов.

Отдельный интерес представляет следующее клиническое наблюдение.

Мужчина, 56 лет поступил в отделение терапии для планового обследования по сердечно-сосудистым заболеваниям в связи с недавно возникшим повышением АД, которое на момент поступления было в пределах целевых значений на фоне приема бета-адреноблокаторов.

Из анамнеза жизни пациента известно следующее. В возрасте 47 лет в связи с проблемами с мочеиспусканием было выполнено УЗИ почек и случайно обнаружено образование правого надпочечника. Была выполнена КТ брюшной полости, уточнен размер образования ($22 \times 23 \times 21$ мм) и характеристики структуры, которые соответствовали доброкачественной аденоме согласно результатам заключения. Учитывая на тот момент отсутствие синдрома артериальной гипертензии, гормональное исследование ему не было выполнено. С целью оценки динамики роста образования пациент выполнял КТ надпочечников каждые 3 года: 50 лет – заключение КТ “размер образования $26 \times 23 \times 26$ мм, четкие контуры, однородной плотности 26 HU”; 53 года – заключение КТ “без отрицательной динамики по сравнению с прошлыми результатами”. Поскольку отсутствовала динамика роста и изменения структуры, а также какие-либо клинические проявления, пациенту не было выполнено гормональное обследование. В течение следующих 3 лет пациент выпал из поля зрения врачей (известно лишь, что в этот период ему была произведена холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни, которая прошла без осложнений!). В возрасте 56 лет его начали беспокоить подъемы АД до 150/100 мм рт. ст. Учитывая отягощенный наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, хороший контроль АД на фоне приема бета-адреноблокаторов, пациенту был выставлен диагноз “гипертоническая болезнь”. На момент поступления в отделение, учитывая наличие в анамнезе образования правого надпочечника и отсутствие контроля динамики в течение 3 лет, ему выполняют КТ надпочечников. Согласно заключению (размеры $38 \times 34 \times 40$ мм, неоднородная структура за счет вторичных изменений) имела место отрицательная динамика. Пациенту было выполнено гормональное обследование: кортизол крови после супрессивного теста с 1 мг дексаметазона 37 нмоль/л (пороговое значение 50 нмоль/л); метанефрин в суточной моче – 586,1 мкг/сут (референтные значения <320), норметанефрин в суточной моче – 2587,50 мкг/сут (референтные значения <390); альдостерон 271 пг/мл, ренин – 27,7 мкМЕ/мл – APC = 0,97 (пороговое значение менее 3,7). Согласно полученным результатам была диагностирована феохромоцитома правого надпочечника. Пациенту был отменен прием бета-блокаторов и выполнена адекватная пред-

операционная подготовка альфа-адреноблокаторами с приемом достаточного объема жидкости (более 2 л/сут) и соли (более 5 г/сут) в течение 2-х недель. Правосторонняя адреналэктомия прошла без осложнений, а уровень метилированных производных катехоламинов в моче спустя 1 нед после операции был в пределах референтных значений.

Данный клинический случай представляет, на наш взгляд, интерес по нескольким поводам. Во-первых, он демонстрирует необычное (крайне доброкачественное), естественное течение феохромоцитомы – 9 лет без каких-либо специфических клинических проявлений и осложнений. Во-вторых, пациент благополучно перенес оперативное вмешательство. Как известно, сильным триггером для симпатоадреналового криза при феохромоцитоме является хирургическое вмешательство или анестезиологическое пособие [5], что, к счастью, отсутствовало у нашего пациента. Таким образом, можно сделать вывод, что диагностическая чувствительность “специфических клинических симптомов феохромоцитомы” не так высока, как считалось ранее.

Следующие параметры, которые были проанализированы в исследовании – это показания к проведению скрининга феохромоцитомы и время постановки диагноза. У 4 пациентов присутствовали специфические симптомы феохромоцитомы, однако время от появления специфических симптомов феохромоцитомы до постановки лабораторно подтвержденного диагноза составило 41 ± 14 мес (95% CI 18;63). У остальных 5 пациентов феохромоцитома была заподозрена в связи с тем, что у них была выявлена инциденталомы надпочечника. В свою очередь время от выявления инциденталомы надпочечника до постановки лабораторно подтвержденного диагноза составило всего 13 ± 9 дней (95% CI 2; 24).

Интересен тот факт, что пациентов с инциденталомами изначально вели хирурги-урологи, а пациентов с яркой клинической картиной – терапевты и кардиологи. Вероятно, имеет место хорошая информированность урологов о протоколе ведения пациентов с инциденталомой надпочечника.

“На КТ феохромоцитома имеет специфические признаки – кистозная гетерогенная структура с участками некрозов и кровоизлияний”

Согласно проведенному анализу было установлено, что специфические КТ-признаки присутствовали только у 2 (22%) пациентов. Средний размер феохромоцитомы (максимальный диаметр) составил $5,4 \pm 1,8$ см (95% CI 4; 6,7). Средняя нативная плотность составила $49,9 \pm 12,8$ HU (95% CI 40; 59,7), средний процент вымывания контраста – $30,1 \pm 11,1$ HU (95% CI 21,6; 38,6). Таким образом, ни в одном случае феохромоцитомы нативная плотность не была ниже установленного порогового значения 10 HU, а процент вымывания контраста – более 50%. Вероятно, именно эти показатели должны быть оценены на КТ для уточнения диагноза, а не так называемые специфические признаки, которые также обладают низкой диагностической чувствительностью.

“Чем больше размер феохромоцитомы, тем выше секреторная активность, и, следовательно, выраженнее клиника”

Касаясь этого раздела результатов, мы бы хотели привести, на наш взгляд, важное клиническое наблюдение.

У девушки 28 лет при проведении без клинических показаний УЗИ брюшной полости было случайно выявлено образование 12 см.

Из анамнеза жизни известно, что у врачей не наблюдалась, хронические заболевания отсутствуют. Для уточнения места происхождения образования была выполнена КТ (заключение: “справа на надпочечнике образование до $9 \times 8 \times 7,6$ см гетерогенной структуры, нативная плотность колеблется от 30 до 69 HU, оттесняет правую долю печени, неотделимо от нижней полой вены”). Учитывая молодой возраст, отсутствие какой-либо клинической картины, а также особенности нативной плотности на КТ, предварительным диагнозом был аденокортикальный рак. Следуя протоколам обследования, пациентке было выполнено гормональное обследование. Кортизол крови после супрессивного теста с 1 мг дексаметазона составил 45 нмоль/л (пороговое значение

50 нмоль/л). Метанефрин в суточной моче – 248,0 мкг/сут (референтные значения <320), норметанефрин в суточной моче – 2453,0 мкг/сут (референтные значения <390). Hook-effect отсутствовал. Согласно литературным данным, описаны случаи коллизионных опухолей надпочечников, когда имеет место и феохромоцитома, и аденокортикальный рак [7]. Принимая во внимание, с одной стороны, дискордантность больших размеров образования и низкой секреторной активности согласно лабораторным данным, возможность присутствия коллизионных опухолей в надпочечнике, а с другой – необходимость постановки точного диагноза до операции (поскольку операционное пособие и раннее послеоперационное ведение значимо разнятся при феохромоцитоме и аденокортикальном раке), было принято решение провести сцинтиграфию с метайодбензилгуанидином. Этот метод исследования является высокочувствительным и высокоспецифичным в отношении диагностики феохромоцитом [1]. Согласно результатам сцинтиграфии “сцинтиграфические признаки гормонально активного объемного образования правого надпочечника”, пациентке был выставлен окончательный диагноз “феохромоцитома правого надпочечника”. Адекватная предоперационная подготовка альфа-адреноблокаторами с приемом достаточного объема жидкости (более 2 л/сут) и соли (более 5 г/сут) в течение 2 нед позволила без каких-либо интраоперационных осложнений провести правостороннюю лапароскопическую адреналэктомию. Через 1 нед после операции были определены метилированные производные катехоламинов в моче. Результаты в пределах референтных значений подтвердили эффективность выполненного оперативного вмешательства.

Таким образом, данный клинический случай доказывает, что размер феохромоцитомы не всегда коррелирует с гормональной активностью. В свою очередь необходимо отдельно отметить, что протоколы обследования должны быть строго соблюдены в каждом случае, даже если имеют место так называемые очевидные признаки (в нашем случае молодой возраст, отсутствие клиники и КТ-характеристики практически однозначно говорили в пользу аденокортикального рака).

“Феохромоцитома – это единственное состояние, требующее urgentного хирургического лечения. Эффективность и безопасность хирургического лечения зависят от размера феохромоцитомы”

Иными словами, это означает, что как только диагностирована феохромоцитома, то примерно в этот же день или на следующий день необходимо провести хирургическое лечение. В нашем исследовании мы не прибегали к urgentному хирургическому лечению. Все 9 пациентов получили адекватную предоперационную подготовку альфа-адреноблокаторами с приемом достаточного объема жидкости (более 2 л/сут) и соли (более 5 г/сут) в течение 2 нед с достижением целевых уровней АД (сидя – менее 120/80 мм рт. ст., стоя – систолическое АД более 90 мм рт. ст.). Всем пациентам была выполнена лапароскопическая адреналэктомия и абсолютно у всех пациентов отсутствовали специфические для феохромоцитомы интраоперационные осложнения (неуправляемая гемодинамика), от которых, необходимо упомянуть, раньше и погибали пациенты. Через 1–2 нед после оперативного вмешательства были определены метилированные производные катехоламинов в моче, которые были в пределах референтных значений у всех пациентов, что говорило об эффективности проведенного хирургического вмешательства.

Таким образом, успех и безопасность хирургического лечения полностью зависят от адекватной предоперационной подготовки. И на сегодняшний день в случае феохромоцитомы не должно проводиться urgentное хирургическое лечение.

Выводы

В ходе нашего исследования было подтверждено, что в $1/3$ случаев феохромоцитома не сопровождается специфическими клиническими проявлениями, так называемые специфические диагностические критерии (для визуализирующих методов) обладают низкой чувствительностью, а успех лечения полностью зависит от адекватной предоперационной подготовки альфа-блокаторами,

а не от размера опухоли. Таким образом, полученные результаты подтверждают выдвинутую нами гипотезу о том, что классические представления о феохромоцитоме, вероятно, на сегодняшний момент не являются актуальными и должны быть пересмотрены.

Необходимо отдельно подчеркнуть, что важное научное значение, на наш взгляд, имеет описание так называемых атипичных клинических случаев, поскольку именно они и служат поводом к пересмотру устойчивых представлений и значительно расширяют наши знания о заболевании.

Неожиданным результатом нашего исследования явилась крайне низкая осведомленность врачей о феохромоцитоме при наличии ее яркой клинической картины (когда время от появления специфических симптомов феохромоцитомы до постановки лабораторно подтвержденного диагноза составило в среднем 3,5 года). На наш взгляд, данный факт требует обязательного проведения мер для повышения осведомленности врачей об этом потенциально фатальном заболевании, как это было сделано на примере других редких заболеваний, в частности синдрома Кушинга [8].

Стоит отметить, что результаты нашего исследования имеют ограничения ввиду того, что по дизайну оно сопоставимо с описанием небольшой серии клинических случаев. Однако, набор пациентов в исследование продолжается. И главное – как исходные данные, так и полученные результаты смогут быть использованы для дальнейшего стороннего анализа, поскольку обследование и лечение пациентов проводились согласно актуальным клиническим рекомендациям по ведению феохромоцитомы Международного общества эндокринологов.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Работа выполнена по личной инициативе и на личные средства авторов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация о вкладе каждого автора

Волкова Н.И. – концепция и дизайн исследования, написание текста. Кит О.И. – концепция и дизайн исследования. Поркшеян М.И. – анализ полученных данных, написание текста. Димитриади С.Н. – сбор и обработка материала.

Список литературы

1. Young WJr, Kaplan NM, Lacroix A, Martin KA. Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma [Internet]. Up to Date. [updated 2014 May 12; cited 2015 June 21.]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-pheochromocytoma?source=search_result&search=paraganglioma&selectedTitle=7%7E44
2. Pacak K, Lenders JWM. *Pheochromocytoma: diagnosis, localization, and treatment*. Blackwell Publishing: 2007.
3. Stein PP, Black HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma: a review of the literature and report of one institution's experience. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70(1):46-66.
4. Феохромоцитома. / Под ред. Дедова И.И., Бельцевича Д.Г. - М.: Практическая медицина; 2005. [*Feokhromotsitoma*. Ed. by Dedov II, Bel'tsevich DG. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2005. (In Russ).]
5. Эндокринная хирургия. / Под ред. Дедова И.И., Кузнецова Н.С., Мельниченко Г.А. - М.: Литтерра, 2011. [*Endokrinnaya khirurgiya*. Ed. by Dedov II, Kuznetsov NS, Mel'nichenko GA. Moscow: Litterra; 2011. (In Russ).]
6. Young WJr, Lacroix A, Martin KA. Adrenal incidentaloma. [Internet]. Up to Date. [updated 2014 June 30; cited 2015 June 21.]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/the-adrenal-incidentaloma?source=see_link
7. Fassina A, Cappellesso R, Schiavi F, et al. Concurrent pheochromocytoma and cortical carcinoma of the adrenal gland. *J Surg Oncol*. 2011;103(1):103-104. doi: 10.1002/jso.21759.
8. Синдром Кушинга. Брошюра для врачей первичного звена [Интернет]. [Cushing's syndrome. Brochure for general practitioners. (In Russ.)] Available on URL: http://www.lb.de/ercusyn/wMedia/pdf/brochure/_BrochureforPrimaryCarephysicians__Russian.pdf

Волкова Наталья Ивановна – д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующая кафедрой внутренних болезней с основами общей физиотерапии №3, заведующая отделением терапии (эндокринологический профиль коек), ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия. **Кит Олег Иванович** – д.м.н., профессор, заслуженный врач России, директор ФГБУ РНИОИ МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия. **Поркшеян Мария Игоревна** – к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с основами общей физиотерапии №3, ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия. **Димитриади Сергей Николаевич** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения урологии ФГБУ РНИОИ МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия.



Поркшеян Мария Игоревна – maria.i.antonenko@gmail.com