

Оригинальные исследования / Original research



© АНКУДИНОВ А. С., КАЛЯГИН А. Н., МУНИР А. Р., ВИДЖЯРАГХАВАН Г.

УДК: 616.12-008.46-06.616 348-008.8-07

DOI: 10.20333/2500136-2020-2-30-35

Влияние L-тироксина на липидный профиль пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне гипотиреоза

А. С. Анкудинов¹, А. Н. Калягин¹, А. Р. Мунир², Г. Виджярагхаван²

¹Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск 664003, Российская Федерация

²Керальский институт медицинских наук, Керала 695029, Индия

Цель исследования. Оценить стандартные клинические параметры пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне первичного манифестного гипотиреоза, проживающих в южном регионе Индии. Выявить возможные взаимосвязи параметров липидограммы первого уровня с приемом заместительной гормональной терапии (L-тироксин).

Материал и методы. В исследование включено 344 пациента, имеющих ИБС II-IV функционального класса (CCS, 1976). Все пациенты, включенные в исследование, дали письменное согласие на исследование. Исследуемая группа включала 100 пациентов с ИБС на фоне первичного манифестного гипотиреоза; группа сравнения – 244 пациента с ИБС без гипотиреоза. Диагноз ИБС выставлен на основании проведенной коронароангиографии. Проведено эхокардиографическое исследование миокарда для оценки морфофункциональных параметров. Проанализированы стандартные лабораторно-инструментальные клинические параметры. Диагноз гипотиреоза подтвержден определением уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (Т3) и свободного тироксина (Т4). Выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы для определения структуры и проведения дифференциальной диагностики. Проведен сравнительный анализ клинических данных, а также регрессионный анализ влияния изучаемых параметров на прогноз сердечной недостаточности в течение двухлетнего наблюдения.

Результаты. В ходе исследования были выявлены существенные различия в показателях индекса массы тела (ИМТ), показателях липидограммы, уровнях гормонов щитовидной железы. Также в исследуемой группе обнаружено повышение уровня миоглобина и статистически значимое снижение уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ). При построении регрессионной модели между показателями липидограммы и приемом заместительной терапии выявлены статистически значимые взаимосвязи, указывающие на положительное влияние L-тироксина на липидный обмен.

Заключение. Применение L-тироксина у больных ишемической болезнью сердца, на фоне первичного манифестного гипотиреоза, оказывает не только основной эффект заместительной гормональной терапии, но и положительное влияние на течение дислипидемии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гипотиреоз, коморбидность, L-тироксин, дислипидемия, регрессионная модель.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Анкудинов АС, Калягин АН, Мунир АР, Виджярагхаван Г. Влияние L-тироксина на липидный профиль пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне гипотиреоза. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(2):30-35. DOI: 10.20333/2500136-2020-2-30-35

L-thyroxine influence on lipid profile of patients with ischemic heart disease on the background of hypothyroidism

A. S. Ankudinov¹, A. N. Kalyagin¹, A. R. Muneer², G. Vijayaraghavan²

¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk 664003, Russian Federation

²Kerala Institute of Medical Sciences, Kerala 695029, India

The aim of the research is to assess standard clinical parameters of patients, living in the southern region of India, with ischemic heart disease (IHD) against the background of primary manifested hypothyroidism; to identify possible correlations of parameters of first level lipid profile with the use of hormone replacement therapy (L-thyroxine).

Material and methods. The study included 344 patients with ischemic heart disease of II-IV functional class (CCS, 1976). All patients included in the study gave written consent for it. The study group included 100 patients with IHD on the background of primary manifested hypothyroidism; comparison group included 244 patients with IHD without hypothyroidism. IHD was diagnosed on the basis of coronary angiography. Myocardium echocardiographic study was performed to assess morpho-functional parameters. Standard laboratory and instrumental clinical parameters were analyzed. The diagnosis of hypothyroidism is confirmed by determining the level of thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (T3) and free thyroxine (T4). Ultrasound examination of thyroid gland was performed to determine the structure and to conduct differential diagnosis. Comparative analysis of clinical data was carried out, as well as regression analysis of the studied parameters influence for the prognosis of heart failure during two-year observation.

Results. The study revealed significant differences in body mass index (BMI), lipid profile, and thyroid hormone levels. An increase in myoglobin level and statistically significant decrease in glomerular filtration rate (GFR) level were also found in the study group. When constructing a regression model, statistically significant relationships between the lipid profile and the use of replacement therapy were identified; they indicate positive effect of L-thyroxine on lipid metabolism.

Conclusion. The use of L-thyroxine in patients with ischemic heart disease on the background of primary manifested hypothyroidism does not only effect hormone replacement therapy, but it also has positive effect on the course of dyslipidemia.

Key words: ischemic heart disease, hypothyroidism, comorbidity, L-thyroxine, dyslipidemia, regression model.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Ankudinov AS, Kalyagin AN, Muneer AR, Vijayaraghavan G. L-thyroxine influence on lipid profile of patients with ischemic heart disease on the background of hypothyroidism. *Siberian Medical Review*.2020;(2):30-35. DOI: 10.20333/2500136-2020-2-30-35

Введение

Одним из актуальных направлений современной кардиологии является изучение особенностей течения наиболее распространенных заболеваний, таких как ИБС, гипертоническая болезнь (ГБ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) на фоне сопутствующих коморбидных клинических состояний. Наиболее известными и изученными являются ассоциации с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа), хронической болезнью почек (ХБП), анемией. Известно, что рост числа таких пациентов растет в связи с увеличением продолжительности жизни, новыми фармакологическими разработками, улучшением качества медицинской помощи. Однако данная тенденция ведет к ухудшению качества жизни больных, повышению риска повторных госпитализаций, росту затрат в системе здравоохранения и непосредственно в домашних хозяйствах пациентов [1, 2].

Среди эндокринологических ассоциаций в кардиологии, бесспорно лидирующие позиции по частоте встречаемости занимает сахарный диабет. Его негативное влияние доказано и подробно описано в литературе. Стоит отметить, что на сегодняшний день наиболее актуальным направлением в данной области является поиск возможных методов ранней диагностики бессимптомной ИБС на фоне СД 2-го типа [3, 4].

Однако, на фоне данной широко распространенной ассоциации, часто упускается из виду другая взаимосвязь, а именно ИБС и гипотиреоз. Точную распространенность сочетания гипотиреоза с ИБС указать сложно. Это связано с наличием различных форм гипотиреоза и отсутствия должного внимания к данной проблеме. Гипотиреоз представляет собой синдром, характеризующийся снижением уровня гормонов щитовидной железы и/или ослаблением их эффекта на тканевом уровне. Наиболее часто встречающейся формой гипотиреоза у больных с сердечно-сосудистой патологией является первичный

гипотиреоз в субклиническом и манифестных вариантах. Это может быть связано как с врожденными дефектами, уменьшением объема функционирующей ткани в результате операции, воспалением, лечением радиоактивным йодом, тяжелым дефицитом или избытком йода, медикаментозным и токсичным воздействием. Под термином субклинический гипотиреоз понимается состояние щитовидной железы, при котором отмечается повышение уровня ТТГ свыше 4,5 мМЕ/л и нормальным уровнем Т4. Манифестный гипотиреоз сопровождается повышением уровня ТТГ и снижением Т4 [5].

Изменение метаболических процессов, вызванное гипотиреозом, затрагивает, в том числе и миокард. В первую очередь это обусловлено снижением синтеза белка миозина и задержки воды. Активация вазопрессина приводит к гипертрофии миокарда, нарушению сократительной способности миокарда, уменьшению уровня кальция в саркоплазматическом ретикулуме [6]. Другим важнейшим фактором развития коморбидной ассоциации при гипотиреозе и ССЗ является нарушение липидного обмена, за счет замедления процессов липолиза. Таким образом, происходит повышение уровня липопротеидов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов и общего холестерина [7].

Важнейшей частью лечения данной группы пациентов является применение заместительной гормональной терапии – L-тироксина. Необходимость его назначения доказана, однако остается дискуссионным вопрос о критериях начала терапии и режиме дозирования при коморбидных ассоциациях.

Цель исследования: изучить связь гипотиреоза с рисками развития метаболических нарушений у больных с ИБС.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 344 пациента, страдающих ишемической болезнью сердца. Выделено 2 группы: 100 пациентов – исследуемая группа страдающих ИБС на фоне первичного манифестного

гипотиреоза (45 мужчин; 55 женщин), и группа сравнения – 244 пациента с ИБС без гипотиреоза (155 мужчин; 89 женщин). Средний возраст исследуемых пациентов составил 58 ± 5 и 56 ± 7 лет соответственно ($p < 0,05$).

Диагноз ИБС выставлен на основании проведенной коронароангиографии на аппарате Siemens Artiz Zee и рекомендаций, диагноз сердечной недостаточности был подтвержден либо исключен на основании рекомендаций Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению ишемической болезни сердца [8]. Лечение ИБС осуществлялось согласно клиническим рекомендациям.

Диагноз гипотиреоз выставлен на основании исследования гормонов щитовидной железы в соответствии с американскими клиническими рекомендациями ассоциации эндокринологов [9]. Пациенты, включенные в исследование, получали заместительную гормональную терапию – L-тироксин. Медиана суточной дозировки составила 43,1 (12,5; 200) мг.

Для выполнения поставленной цели была проведена оценка спектра основных лабораторных показателей, параметры липидограммы первого уровня, характер заместительной гормональной терапии и оценка их возможной взаимосвязи.

Предварительно, при включении в исследование, с пациентами проводилось индивидуальное консультирование согласно этическим принципам, изложенным в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации пересмотра 2013 г.

Анализ полученного материала выполнялся на достаточном объеме наблюдений. Обработка проводилась с использованием программы STATISTICA

10.0; в работе представлены статистически значимые результаты. Оценка характера распределения данных производилась с помощью теста Колмогорова – Смирнова.

Количественные данные, имеющие нормальное (Гауссово) распределение, были представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Данные, имеющие признаки, отличающиеся от нормального, представлены в виде медиан (Me) с указанием минимальных и максимальных значений. Статистическая значимость различий между изучаемыми группами оценена с помощью критерия Манна – Уитни.

Для оценки зависимости значения количественного признака от значений двух и более количественных или качественных признаков (факторов) одновременно использовался логистический регрессионный анализ [10].

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На предварительном этапе оценены основные базовые клинические параметры, результаты представлены в таблице 1.

Полученные результаты указывают на наличие избыточной массы тела в исследуемой группе, что объясняется основными патогенетическими механизмами гипотиреоза. Также по отношению к механизмам нарушения метаболизма, возникающим при гипотиреозе, стоит обратить внимание на разницу в уровнях глюкозы плазмы крови и гликированного гемоглобина, учитывая, что пациенты с СД 2-го типа были предварительно исключены из исследования. Обращает на себя внимание значимая разница в уровнях миоглобина,

Таблица 1

Оценка базовых клинических параметров в исследуемых группах

Table 1

Assessment of basic clinical parameters in the study groups

Параметр	ИБС и гипотиреоз (n=100)	ИБС (n=244)	p
ИМТ (кг/м ²)	29,7±3,5	24,6±1	<0,0001
T3 (нг/мл)	0,9 (0,02;3,7)	1,3 (0,7;88)	0,5
T4 (нг/дл)	1,1 (0,8;10,3)	2,3 (0,2;3,7)	<0,0001
ТТГ (мкМЕ/мл)	9,1 (0,07;100)	1,9 (0,3;5)	<0,0001
Тропонин Т (пг/мл)	699,5 (5;6930)	692,2 (5,1;10000)	0,9
Миоглобин (нг/мл)	19,4 (1,1;170)	32,4 (0,5;500)	0,04
Глюкоза (мг/дл)	185,7 (82;292)	160,7 (83;207)	<0,0001
НьА1С (%)	6,3 (5,2;11,8)	5,4 (5,1;8,9)	<0,0001
СКФ (мл/мин)	88,7 (76;102,7)	95,8 (89,2;105,7)	<0,0001

Таблица 2

Регрессионная модель взаимосвязи миоглобина и уровня тиреоидных гормонов

Table 2

Regression model of interrelation between myoglobin and thyroid hormone levels

Параметры	Миоглобин				
	t	b	r	r ²	p
Т3	-0,2	-0,02	0,2	0,2	0,8
Т4	1,1	0,1	0,01	0,03	0,2
ТТГ	5,1	0,1	0,1	0,03	<0,0001

Общие параметры модели: $r=0,3$; $r^2(\text{множественное})=0,1$; $r^2(\text{скорректированное})=0,001$; $f=0,9$; $p=0,01$.

Примечание: *t* – критерий Стьюдента, *b* – коэффициент уравнения регрессии, *r* – коэффициент корреляции; *f* – критерий Фишера; *p* – уровень статистической значимости.

Note: *t* – student criterion, *b* – regression equation coefficient, *r* – coefficient correlation; *f* – Fisher test; *p* – statistical significance level.

что возможно указывает на более выраженную степень ишемии миокарда. Для проверки данной гипотезы проведен логистический регрессионный анализ взаимосвязи миоглобина и уровня тиреоидных гормонов (таблица 2).

В результате логистического регрессионного анализа в исследуемой группе выявлена прямая взаимосвязь между уровнем миоглобина и тиреотропного гормона.

Также были получены статистически значимо различающиеся уровни СКФ: пациенты группы сравнения имели более высокую скорость СКФ по сравнению с исследуемой группой. Сложно указать конкретную причину данного явления, но возможно она также является следствием нарушения метаболического и водного обмена при гипотиреозе.

При оценке показателей липидограммы 1-го уровня получены статистически значимые различия

в уровнях общего холестерина (ОХ), холестерина – липопротеидов низкой плотности (ХС – ЛПНП), холестерина – липопротеидов очень низкой плотности (ХС – ЛПНОП) и триглицеридов (ТГ). Необходимо отметить, что при сопоставлении получаемой липидоснижающей терапии, статистически значимых различий обнаружено не было ($p>0,05$). Подробные данные приведены в таблице 3.

Полученные результаты указывают на выраженные различия по всем показателям за исключением холестерина – липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), что также объясняется основными клинико-патогенетическими механизмами гипотиреоза при ишемической болезни сердца. Для оценки влияния гормональной заместительной терапии на показатели дислипидемии исследованы возможные взаимосвязи между L-тироксидом и показателями липидограммы в группе пациентов с ИБС на фоне гипотиреоза.

Таблица 3

Оценка показателей липидограммы 1-го уровня в исследуемых группах

Table 3

Assessment of 1-st level lipid profile in the study groups

Параметр	ИБС и гипотиреоз (n=100)	ИБС (n=244)	p
ОХ (мг/дл)	232,1 (177;405)	177,9 (101;316)	<0,0001
ТГ (мг/дл)	148,1 (50;330)	103,5 (31;713)	<0,0001
ХС-ЛПВП (мг/дл)	41,4 (16;65)	42,9 (17;76)	0,1
ХС-ЛПНП (мг/дл)	161 (110;303)	114,3 (45;246)	<0,0001
ХС-ЛПНОП (мг/дл)	29,3 (10;66)	20,3(6;142)	<0,0001
Коэффициент атерогенности	5,8 (3;14)	4,1 (2;12)	<0,0001

Регрессионная модель взаимосвязи L-тироксина и показателей липидограммы

Regression model of interrelation between L-thyroxine and lipid profile

Параметры	L-тироксин				
	t	b	r	r ²	p
ОХ	5,8	-0,5	-0,5	-0,2	<0,0001
ТГ	8,8	-0,5	-0,5	-0,3	<0,0001
ХС-ЛПВП	-1,7	-0,1	0,1	0,02	0,08
ХС-ЛПНП	5,2	0,4	-0,4	-0,2	<0,0001
ХС-ЛПНОП	6,7	0,5	-0,5	-0,3	<0,0001

Общие параметры модели: $r=0,2$; $r^2(\text{множественное})=0,4$; $r^2(\text{скорректированное})=0,004$; $f=0,9$; $p=0,03$.

Примечание: *t* – критерий Стьюдента, *b* – коэффициент уравнения регрессии, *r* – коэффициент корреляции; *f* – критерий Фишера; *p* – уровень статистической значимости.

Note: *t* – student criterion, *b* – regression equation coefficient, *r* – correlation coefficient; *f* – Fisher test; *p* – statistical significance level.

Анализ выявил обратную взаимосвязь между приемом L-тироксина и уровнями ОХ, ТГ, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПНОП.

Заключение

Результаты проведенного исследования указывают на значимые клинико-патогенетические влияния нарушений функции щитовидной железы на прогрессию ишемии миокарда, а также на ухудшение параметров дислипидемии. Полученные данные не противоречат современным исследованиям, представленным в научной литературе [11, 12]. Также стоит отметить результаты, указывающие на ухудшение почечной функции у пациентов с ИБС на фоне гипотиреоза. На данный момент похожие результаты имеются в актуальных публикациях, однако хроническая болезнь почек рассматривается в данном аспекте как основное заболевание. Оценка почечной функции у пациентов с ИБС на фоне гипотиреоза требует дальнейшего изучения [13]. Интерес представляют результаты исследования уровня глюкозы плазмы крови и гликированного гемоглобина. Повышенные показатели могут указывать на возможность развития СД 2-го типа, однако для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение проспективных исследований [14, 15]. В целом, учитывая результаты данного исследования, можно утверждать, что большой интерес представляют вопросы прогнозирования и исходов ИБС в данной ассоциации, что мотивирует на проведение дополнительных исследований.

Литература/ References

- Hanlon P, Hannigan L, Rodriguez-Perez J, Fischbacher C, Welton NJ, Dias S, Mair FS, Guthrie B, Wild S, McAllister DA. Representation of people with comorbidity and multimorbidity in clinical trials of novel drug therapies: an individual-level participant data analysis. *BMC Medicine*. 2019; 17(1): 201-202. DOI: 10.1186/s12916-019-1427-1
- Сумин АН, Корок ЕВ, Шеглова АВ, Барбараш ОЛ. Гендерные особенности коморбидности у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2018; (4): 42-49. [Sumin AN, Korok EV, Sheglova AV, Barbarash OL. Gender features of comorbidity in patients with coronary artery disease. *Therapeutic Archive*. 2018; (4): 42-49. (In Russian)] DOI: 10.26442/terakh201890442-49
- Malahfji M, Mahmariam JJ. Imaging to stratify coronary artery disease risk in asymptomatic patients with diabetes. *Methodist Deakey Cardiovascular Journal*. 2018; 14 (4): 266-272. DOI: 10.14797/mdcj-14-4-266
- Zellweger JM, Maraun M, Hans M, Osterhues H, Ulrich K, Müller-Brand J, Jeger R, Otmar Pfister, Burkard T, Eckstein F, Felten S, Osswald S, Pfisterer M. Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014; 7 (10):1001-1010. DOI: 110.1016/j.jcmg.2014.07.010

5. Фадеев ВВ. По материалам клинических рекомендаций европейской тиреоидной ассоциации по использованию комбинированной терапии L-T4 + L-T3 в лечении гипотиреоза. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2012; 8 (2): 14-18. [Fadeev VV. Based on the clinical recommendations of the European thyroid Association on the use of combination therapy L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2012; 8 (2): 14-18. (In Russian)]
6. Вербовой АФ, Шаронова ЛА. Синдром гипотиреоза: лекция. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2015; 4 (13): 71-75. [Verbovoj AF, Sharonova LA. Syndrome hypothyroidism: a lecture. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2015; 4 (13): 71-75 (In Russian)]
7. Dey A, Kanneganti V, Das D. A study of the cardiac risk factors emerging out of subclinical hypothyroidism. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2019; 8(7): 2439-2444. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_348_19
8. Montalescot G, Sechtem U, Achendbach S, Andreotti F, Arden C. Guidelines on the management of stable coronary artery disease: The task force on the management of stable coronary disease of the European society of cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2013; 34 (38): 2949-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ent296
9. Gharib H, Papini E, Jeffery R, Daniel S, Duick R, Harrell M, Hegedus L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and association medical endocrinology medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocrine Practice*. 2016; 22 (5): 622-639. DOI:10.4158/EP161208.GL
10. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медисфера; 2006. 312с. [Rebrova OU. Statistical analysis of medical data. The use of the STATISTICA software package. Moscow: Medisphere; 2006. 312 p. (In Russian)]
11. Jaskanwal DS, Ming Z, Hossein G, Lilach OL, Amir L. Hypothyroidism is associated with coronary endothelial dysfunction in women. *Journal of the American Heart Association*. 2015; 4 (8): e002225. DOI: 10.1161/JAHA.115.002225
12. Xiao QC, Feng T, TianWH, Dong KS, Yang L, Wei-Jun Y, Jing J, Qiang Xu, Yun-Dai C. Subclinical hypothyroidism is associated with lipid-rich plaques in patients with coronary artery disease as assessed by optical coherence tomography. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2018; 15 (8): 534-539. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.08.007
13. Iglesias P, Auxiliadora B, Selgas R, Jose JD. Thyroid dysfunction and kidney disease: an update. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2017; 18 (1): 131-144. DOI: 10.1007/s11154-016-9395-7
14. Han C, He X, Xia X, Li Y, Shi X, Shan Z, Teng W. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (8): e0135233. DOI: 10.1371/journal.pone.0135233
15. Song F, Bao C, Deng M, Xu H, Fan M, Paillard-Borg S, Xu W, Qi X. The prevalence and determinants of hypothyroidism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2017; 55 (1): 179-185. DOI: 10.1007/s12020-016-1095-2

Сведения об авторах

Анкудинов Андрей Сергеевич, к.м.н., доцент, Иркутский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Красногo Восстания, д. 1; тел.: +7(3952)229933; e-mail: andruhin.box@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5188-7997>

Калягин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор, Иркутский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Красногo Восстания, д. 1; тел.: +7(3952)708661; e-mail: akalagin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

Мунир Абдул Рахман, аспирант, Керальский институт медицинских наук; адрес: Республика Индия, 695029, Керала, Тривандрум, Анаяра д.1; тел.: +914712941400; e-mail: dr.reenum@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6639-8766>

Видьярагхаван Говиндан, доктор медицинских наук, профессор, Керальский институт медицинских наук; адрес: Республика Индия, 695029, Керала, Тривандрум, Анаяра д.1; тел.: +914712941400; e-mail: drvijaraghavan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6637-6703>

Author information

Andrew S. Ankudinov, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Irkutsk State Medical University; Address: 1, Krasnogo Vosstania Str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Phone: +7(3952)229933; e-mail: andruhin.box@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5188-7997>

Aleksey N. Kalyagin, Dr.Med.Sci., Professor, Irkutsk State Medical University; Address: 1, Krasnogo Vosstania Str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Phone: +7(3952)708661; e-mail: akalagin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

Muneer A. Rahman, graduate student, Kerala Institute of medical Sciences; Address: Anayara 1, Kerala, Trivandrum, Republic of India, 695029; Phone: +914712941400; e-mail: dr.reenum@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6639-8766>

Vijayaraghavan Govindan, Dr.Med.Sci., Professor, Kerala Institute of medical Sciences; Address: Anayara 1, Kerala, Trivandrum, Republic of India 695029; Phone: +914712941400; e-mail: drvijaraghavan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

Дата поступления 05.12.2019 г.

Дата рецензирования 07.02.2020 г.

Принята к печати 03.03.2020 г.

Received 15 December 2019

Revision Received 07 February 2020

Accepted 03 March 2020



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.