

Н.А.Кузубова, А.Ю.Гичкин, Е.А.Суркова, О.Н.Титова

Роль системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в развитии левожелудочковой недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких

НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова" Минздрава России: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

N.A.Kuzubova, A.Yu.Gichkin, E.A.Surkova, O.N.Titova

The role of systemic inflammation and endothelial dysfunction in the development of left ventricular dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

The aim of the study — to identify the role of systemic inflammation and endothelial dysfunction in the development of left ventricular dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Endothelium-dependent vasodilatation of brachial artery (EDVD), echocardiography parameters of left and right heart chambers, the concentration of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and circulating immune complexes (CIC) in plasma were studied in patients with moderate COPD. COPD patients showed a reduction of left ventricular contractile activity compared to the control group. Reducing EDVD was found in 72 % of patients with COPD. In the development of left ventricular failure involved a violation of interventricular interaction. Correlation analysis of the relationship of molecular indicators of inflammatory activity and echocardiography parameters were identified: correlation between the concentration of the CIC and the pulmonary artery systolic pressure (PASP), between the level of IL-1 β and PASP, between the concentration of IL-8 and the PASP. COPD patients at an early stage of the disease to detect violations of vasoactive endothelial function, an imbalance of pro-and anti-inflammatory cytokines, increasing the concentration of CIC. Developing systemic inflammation and endothelial dysfunction contribute not only to the formation of pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale, but also the development of left ventricular failure.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, left ventricle failure, endothelial dysfunction, mediators of inflammation.

Резюме

Целью исследования было выявление роли системного воспаления и эндотелиальной дисфункции (ЭД) в развитии левожелудочковой (ЛЖ) недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии, эхокардиографические показатели левых и правых камер сердца, концентрация про- и противовоспалительных цитокинов и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в плазме крови были исследованы у пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ. У больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой было выявлено снижение контрактильной активности ЛЖ. В развитие ЛЖ недостаточности определенный вклад вносит нарушение межжелудочкового взаимодействия. Редуцирование ЭЗВД было обнаружено у 72 % пациентов с ХОБЛ. При анализе взаимосвязи молекулярных показателей активности воспалительного процесса и эхокардиографических параметров были выявлены следующие корреляционные связи: между концентрацией ЦИК и систолическим давлением в легочной артерии (СДЛА), уровнем интерлейкина (IL) 1 β и СДЛА, концентрацией IL-8 и СДЛА. У пациентов с ХОБЛ уже на ранней стадии заболевания выявляется нарушение вазоактивной функции эндотелия, баланса про- и противовоспалительных цитокинов, повышение концентрации ЦИК. Развивающееся системное воспаление и ЭД прямо и опосредованно способствуют не только формированию легочной гипертензии и хронического легочного сердца, но и развитию ЛЖ недостаточности.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, левожелудочковая недостаточность, дисфункция эндотелия, медиаторы воспаления.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее часто встречающихся причин стойкой потери трудоспособности и смертности (4-е место после сердечно-сосудистых заболеваний, рака легких и cerebrovasкулярных заболеваний) во всем мире [1, 2]. Известно, что по мере прогрессирования заболевания происходит не только перестройка легочной ткани, но и ремоделирование сердца. Помимо изменения правых камер и легочной гипертензии, развивается дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и присоединяется недостаточность ЛЖ. По данным крупных популяционных исследова-

ний, риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний при ХОБЛ повышен в 2–3 раза и составляет ≥ 40 % общего числа смертельных случаев [2–5]. Известно, что изменения левых камер происходят вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета 2-го типа. При ХОБЛ изменения функции ЛЖ могут быть связаны с нарушением межжелудочкового взаимодействия, метаболическими изменениями на фоне гипоксии, повреждающим действием провоспалительных цитокинов на миокард, системной эндотелиальной дисфункции (ЭД). Кроме того, существует

мнение, что недостаточность ЛЖ может ускорять ремоделирование легочных сосудов и усиливать нарушения легочно-сердечной гемодинамики [6–9]. Что же такое дисфункция ЛЖ при ХОБЛ – следствие прогрессирования ХОБЛ или одна из сопутствующих причин, отягчающих основное заболевание? Этот вопрос на сегодняшний день остается нерешенным, что делает весьма актуальными исследования в этом направлении.

Целью настоящего исследования явилось выявление роли системного воспаления и ЭД в развитии недостаточности ЛЖ у больных ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты ($n = 60$) без клинически выраженной сердечно-сосудистой (АГ \leq I степени, отсутствие гипертрофии миокарда и нарушений контрактильной активности ЛЖ по данным эхокардиографии – ЭхоКГ) и почечной патологии, с нормальным уровнем глюкозы натощак в сыворотке крови. Диагноз ХОБЛ был поставлен в соответствии с критериями GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ, 2008). В исследовании приняли участие больные ХОБЛ II стадии (средний возраст – $61,2 \pm 3,9$ года) в фазе стабильного течения. Контрольную группу ($n = 20$) составили добровольцы (средний возраст – $55,8 \pm 6,0$ года) без сопутствующих легочных и сердечно-сосудистых заболеваний. Все обследованные – лица мужского пола. Все пациенты с ХОБЛ имели стаж курения ≥ 20 лет, однако следует отметить, что 23 из них прекратили курение в течение 1–3 лет до начала исследования. В контрольной группе активных курильщиков не было.

Пациенты получали терапию согласно рекомендациям GOLD (2008).

Всем больным проводилось комплексное ультразвуковое (УЗ) исследование гемодинамических параметров, структуры и функции левых и правых камер сердца, оценку функциональной активности эндотелия с помощью УЗ-сканера экспертного класса *GE Vivid7 Dimension* (General Electrics, США). Также определялись: диастолический размер левого предсердия (ЛПд), индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ, конечный диастолический размер (КДР) правого желудочка (ПЖ), толщина миокарда передней стенки ПЖ в диастолу (ПС ПЖд), расчетное систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), показатели диастолической функции ЛЖ и ПЖ (Е / А ЛЖ и Е / А ПЖ).

Вазоактивная функция эндотелия (ВФЭ) оценивалась с помощью пробы на постокклюзионную эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии.

Уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме определялся методом иммуноферментного анализа (ИФА), используя тест-системы фирмы *Biomedica* (Австрия).

Для оценки активности про- и противовоспалительных цитокинов определялись концентрации ин-

терлейкина (IL)-8, IL-1 β , IL-1 α в сыворотке крови методом твердофазного ИФА с использованием тест-систем ТОО "Цитокин" (Санкт-Петербург). Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определялся по методу *V.Haskova*.

Результаты и обсуждение

При исследовании сердечно-легочной гемодинамики в группе больных ХОБЛ со среднетяжелым течением был установлен ряд отклонений от общепринятых нормальных показателей со статистически достоверным отличием по этим параметрам от контрольной группы (табл. 1).

Больные ХОБЛ II стадии статистически достоверно отличались от группы контроля средними значениями показателей, характеризующих структуру и функцию правых камер сердца: КДР ПЖ, ПС ПЖд, СДЛА, Е / А ПЖ. Кроме того, показатель сократительной активности ЛЖ – ФВ ЛЖ, хотя и находился в пределах нормальных значений, был статистически достоверно ниже, чем у обследованных лиц без легочной патологии. ИММ ЛЖ не превышал верхнюю границу нормы, но был достоверно выше у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что локальных нарушений сократимости (признак ИБС) ни у одного из обследованных пациентов не выявлено.

У большинства пациентов с ХОБЛ II стадии наблюдались умеренное расширение и гипертрофия ПЖ, легочная гипертензия I степени. При помощи высокочувствительного тканевого доплеровского исследования было выявлено снижение продольной деформации свободной стенки ПЖ и ЛЖ, указывающее на начальные проявления нарушений диастолы, связанные с замедленной релаксацией миокарда желудочков. Кроме того, было зарегистрировано незначительное расширение левого предсердия, являющееся следствием диастолической дисфункции миокарда ЛЖ и ПЖ, а также нерезко выраженной дисфункции папиллярных мышц митрального

Таблица 1
Показатели легочно-сердечной гемодинамики у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения и группы контроля

Показатель	Контрольная группа, $n = 20$	Пациенты с ХОБЛ II стадии, $n = 60$
ЛПд, см	$3,92 \pm 0,14$	$4,17 \pm 0,3$
ИММ ЛЖ, г / м ²	$92,5 \pm 2,9$	$99,80 \pm 3,08^*$
ФВ ЛЖ	$0,69 \pm 0,02$	$0,62 \pm 0,03^*$
КДР ПЖ, см	$2,61 \pm 0,12$	$3,16 \pm 0,17^*$
ПС ПЖд, см	$0,36 \pm 0,03$	$0,46 \pm 0,03^*$
СДЛА, мм рт. ст.	$25,5 \pm 2,6$	$36,9 \pm 3,7^*$
Е / А ЛЖ	$1,15 \pm 0,20$	$0,99 \pm 0,11$
Е / А ПЖ	$1,19 \pm 0,16$	$0,89 \pm 0,19^*$

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой; $p < 0,05$.

клапана. При этом нарушение диастолической функции ПЖ было более выражено относительно ЛЖ, что закономерно для больных с бронхолегочной патологией без выраженной АГ.

При корреляционном анализе взаимосвязей различных показателей легочно-сердечной гемодинамики выявлены статистически достоверные корреляционные связи: обратная ($r = -0,48, p < 0,05$) между СДЛА и ФВ ЛЖ; между КДР ПЖ и ФВ ЛЖ ($r = -0,53, p < 0,05$); между КДР ПЖ и Е / А ЛЖ ($r = -0,41, p < 0,05$) и ПЖ ($r = -0,44, p < 0,05$) и прямая – между уровнем СДЛА и КДР ПЖ ($r = 0,67, p < 0,05$); между СДЛА и ПС ПЖд ($r = 0,56, p < 0,05$); между Е / А ПЖ и Е / А ЛЖ ($r = 0,58, p < 0,05$). Найденные корреляции подтверждают наличие у больных ХОБЛ среднетяжелого течения признаков нарушения межжелудочкового взаимодействия, что наряду с другими причинами объясняет тенденцию к понижению контрактильной активности ЛЖ и диастолическую дисфункцию миокарда ЛЖ и ПЖ.

Исследование показало, что у больных со среднетяжелым течением ХОБЛ происходят выраженные изменения в системе регуляции сосудистого тонуса. Редуцирование эндотелий-зависимой реакции сосудов при пробе с постокклюзионной (поток-зависимой) вазодилатацией было обнаружено у 43 (72 %) пациентов с ХОБЛ (средний возраст – $55,6 \pm 7,8$ года); 17 (28 %) человек (средний возраст – $58,0 \pm 6,4$ года) прекратили курить за 1–3 года до начала исследования); сосудодвигательная функция эндотелия не была изменена. В контрольной группе ЭД в виде недостаточной вазодилатации была диагностирована только у 1 обследованного, таким образом, группы достоверно ($p < 0,01$) различались по этому признаку. Для уточнения вопроса о взаимосвязи ЭД с данными ЭхоКГ все больные ХОБЛ по результатам пробы на ЭЗВД были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты без признаков ЭД, 2-я – пациенты с наличием ЭД (табл. 2).

Больные ХОБЛ с выявленной ЭД статистически достоверно отличались от контрольной группы по

Таблица 2
Показатели легочно-сердечной гемодинамики в группах пациентов с ХОБЛ II стадии и группы контроля

Показатель	Контрольная группа, n = 20	1-я группа, n = 17	2-я группа, n = 43
ЛПд, см	$3,92 \pm 0,14$	$3,98 \pm 0,26$	$4,30 \pm 0,17^*$
ИММ ЛЖ, г / м ²	$92,5 \pm 2,9$	$94,7 \pm 3,1$	$106 \pm 2,8^*$
ЗС ЛЖд, см	$0,95 \pm 0,09$	$0,95 \pm 0,10$	$1,04 \pm 0,13$
ФВ ЛЖ	$0,69 \pm 0,02$	$0,64 \pm 0,07$	$0,65 \pm 0,09$
КДР ПЖ, см	$2,61 \pm 0,12$	$3,01 \pm 0,20^*$	$3,12 \pm 0,21^*$
ПС ПЖд, см	$0,36 \pm 0,03$	$0,45 \pm 0,04^*$	$0,45 \pm 0,04^*$
СДЛА, мм рт. ст.	$25,5 \pm 2,6$	$32,4 \pm 4,5^*$	$33,6 \pm 3,9^*$
Е / А ЛЖ	$1,15 \pm 0,20$	$1,06 \pm 0,24$	$0,84 \pm 0,11^*$
Е / А ПЖ	$1,19 \pm 0,16$	$1,05 \pm 0,25$	$0,98 \pm 0,13^*$

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой; $p < 0,05$.

ЛПд, ИММ ЛЖ, КДР ПЖ, ПС ПЖд, СДЛА, Е / А ЛЖ и ПЖ. В группе пациентов с ХОБЛ без признаков ЭД статистически достоверно различались в сравнении с контрольной группой только КДР ПЖ, ПС ПЖд и СДЛА. Следует отметить, что группы ХОБЛ с наличием и отсутствием ЭД по показателям ЭхоКГ достоверно между собой не различались, однако у больных 2-й группы отмечалась тенденция к более высоким средним значениям ЛПд и более низким значениям показателей диастолической функции ЛЖ и ПЖ. Следовательно, уже на ранних стадиях заболевания определяются признаки системной ЭД и изменения структуры и функции правых отделов сердца, в дальнейшем приводящие к развитию стойких нарушений легочно-сердечной гемодинамики и нарушению межжелудочкового взаимодействия, изменяющего впоследствии функциональную активность ЛЖ.

ВФЭ у больных ХОБЛ нарушается вследствие ряда причин, основные из которых: воздействие табачного дыма или других поллютантов, оксидативный стресс и развитие хронического воспалительного процесса. Табачный дым, как агрессивный поллютант, воздействует на капиллярную сеть бронхолегочной системы и вызывает повреждение эндотелиальных клеток легочных сосудов, способствуя нарушению функциональной активности эндотелия [10, 11]. От ВФЭ посредством секреции биологически активных веществ – вазоконстрикторов (ЭТ-1, ангиотензин-2, кислородные радикалы и др.) и вазодилаторов (оксид азота, эндотелиальный фактор гиперполяризации и др.) зависят регуляция сосудистого тонуса, рост гладкомышечных клеток, процессы ремоделирования сосудистой стенки [11]. В проведенном исследовании было выяснено, что при ХОБЛ системные нарушения вазорегулирующей функции эндотелия возникают на ранней стадии заболевания. Так, при исследовании уровня ЭТ-1 в плазме крови больных ХОБЛ установлено статистически достоверное повышение его концентрации уже при II стадии заболевания ($1,84 \pm 0,09$ пг / мл). В то же время у обследованных из контрольной группы концентрация ЭТ-1 находилась в пределах нормальных значений ($0,90 \pm 0,03$ пг / мл) и была статистически достоверно ниже, чем у пациентов с ХОБЛ. Увеличение концентрации ЭТ-1 в плазме крови при ХОБЛ может рассматриваться как один из признаков наличия ЭД. Этот биологически активный субстрат активизирует рецепторы на гладкомышечных клетках, вызывает стойкую вазоконстрикцию и пролиферацию средней оболочки мелких сосудов, стимулирует дальнейшую активацию провоспалительных цитокиновых каскадов, поддерживает персистенцию хронического воспаления, усиливает адгезию тромбоцитов и образование микротромбов [10].

Корреляционный анализ выявил взаимосвязи ЭД с функциональными показателями легочно-сердечного кровообращения и структурными параметрами как правых, так и левых отделов сердца, что подтверждает роль нарушения сосудодвигательной функции эндотелия в развитии и прогрессировании не только

легочного сердца, но и формировании ЛЖ недостаточности. Так, при корреляционном анализе установлено наличие статистически достоверных взаимосвязей между степенью ЭЗВД и СДЛА ($r = -0,47$, $p < 0,05$); ЭЗВД и КДР ПЖ ($r = -0,62$, $p < 0,05$); ЭЗВД и показателями диастолической функции ПЖ и ЛЖ — E / A ПЖ ($r = 0,39$, $p < 0,05$) и E / A ЛЖ ($r = 0,35$, $p < 0,05$); ЭЗВД и ЛПД ($r = -0,44$, $p < 0,05$). Статистически достоверной были прямая корреляционная связь между уровнем циркулирующего ЭТ-1 и расчетным СДЛА ($r = 0,32$, $p < 0,05$), а отрицательная — между уровнем циркулирующего ЭТ-1 и показателем диастолической функции ПЖ — E / A ПЖ ($r = -0,30$, $p < 0,05$). При анализе взаимосвязи степени постокклюзионной ЭЗВД плечевой артерии и уровня циркулирующего ЭТ-1 у пациентов с ХОБЛ было установлено наличие статистически достоверной отрицательной корреляции ($r = -0,37$, $p < 0,05$).

Одной из основных причин развития системного воспаления у больных ХОБЛ является формирование гипоксии, а его маркером — нарастание концентрации провоспалительных цитокинов. Известно, что системное воспаление ускоряет формирование атеросклеротических бляшек в сосудах, в т. ч. коронарных, а высокая концентрация IL-1 β в сыворотке крови и относительная недостаточность противовоспалительного цитокина IL-1 α могут способствовать формированию повреждения миокарда и сердечной недостаточности [8, 12–14]. При корреляционном анализе взаимосвязи молекулярных показателей активности воспалительного процесса и параметров ЭхоКГ были получены следующие статистически достоверные результаты: прямая корреляционная связь между концентрацией ЦИК и СДЛА ($r = 0,33$, $p < 0,05$); между уровнем IL-1 β и СДЛА ($r = 0,43$, $p < 0,05$); между концентрацией IL-8 и СДЛА ($r = 0,64$,

$p < 0,05$); обратная — между IL-1 α и ЛПД ($r = -0,42$, $p < 0,05$).

Таким образом, тенденция к более низким значениям ФВ ЛЖ у пациентов с ХОБЛ относительно обследованных без легочной патологии свидетельствует о снижении функциональной активности миокарда. Несмотря на то, что основной причиной диастолических нарушений ЛЖ является гипертрофия его миокарда, в развитии диастолической дисфункции ЛЖ при ХОБЛ может играть роль нарушение межжелудочкового взаимодействия. В его основе лежат повышение жесткости миокарда желудочков и межжелудочковой перегородки, в т. ч. вследствие воздействия молекулярных компонентов воспаления непосредственно на миокард, нарушение синхронности функционирования ЛЖ и ПЖ. Кроме того, активация эластолиза при ХОБЛ приводит не только к деструктивным изменениям легочной ткани, но и к нарушению эластичности аорты, легочной артерии и миокарда обоих желудочков, что в сочетании с ЭД способствует формированию диастолической дисфункции и сердечной недостаточности. В свою очередь, диастолическая дисфункция ЛЖ впоследствии приводит к развитию ЛЖ недостаточности (см. рисунок). Повышение концентрации ЦИК свидетельствует о включении аутоиммунных механизмов в развитие заболевания. ЦИК, взаимодействуя с эндотелием сосудов большого и малого кругов кровообращения, могут усилить ЭД и замкнуть один из порочных кругов сосудистых изменений, приводя к прогрессированию основного заболевания и его осложнений. ЭД опосредует также и один из механизмов вовлечения васкулярных процессов в патогенез хронического легочного сердца и лежит не только в основе развития микроциркуляторных расстройств у пациентов на ранних стадиях

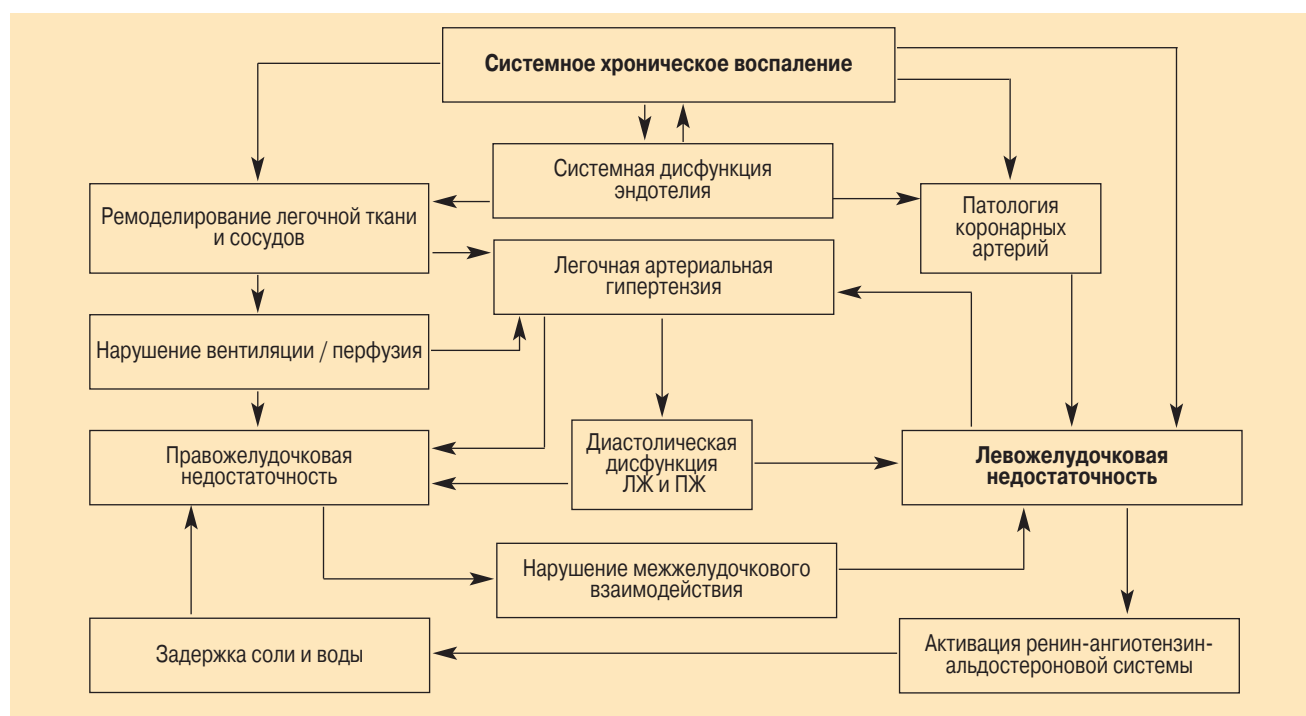


Рисунок. Роль системного воспаления и ЭД в патогенезе ЛЖ недостаточности у больных ХОБЛ

ХОБЛ, но и дальнейшего прогрессирования патологического процесса.

Заключение

У больных ХОБЛ уже на ранней стадии заболевания выявляются: нарушения ВФЭ и баланса про- и противовоспалительных цитокинов, повышение концентрации ЦИК. Развивающееся системное воспаление и ЭД прямо и опосредованно способствуют не только формированию легочной гипертензии и хронического легочного сердца, но и развитию ЛЖ недостаточности.

Литература

1. Кароли Н.А., Ребров А.П. Предиораторы риска смерти пациентов с ХОБЛ. Пульмонология 2007; 3: 77–80.
2. Zielinski J. What do patients with obstructive chronic pulmonary disease die from? Pneumonol. Alergol. Pol. 2011; 142: 233–239.
3. Авдеев Е.Н., Баймаканова Г.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации. Пульмонология 2008; 1: 5–13.
4. MacNee W., Maclay J., McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Am. Thorac. Soc. 2008; 5: 824–833.
5. Sin D.D., Man S.F.P. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular mortality. Proc. Am. Thorac. Soc. 2005; 2: 8–11.
6. Некрасов А.А., Кузнецов А.Н., Мельниченко О.В. и др. Ремоделирование сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Мед. альманах 2011; 3 (16): 112–115.
7. Rubin M., Tuder M.D. Pathology of pulmonary hypertension. Clin. Chest Med. 2007; 28: 23–42.
8. Sin D.D., Paul S.F. Is Systemic inflammation responsible for pulmonary hypertension in COPD? Chest 2006; 130: 310–312.
9. Chen Y., Guo H., Xu X. et al. Left ventricular failure produces profound lung remodeling and pulmonary hypertension in mice: heart failure causes severe lung disease. Hypertension 2012; 59 (6): 1170–1178.
10. Задионченко В.С., Холодкова Н.Б., Нестеренко О.И. и др. Дисфункция эндотелия и процессы апоптоза у больных хроническим легочным сердцем. Рос. кардиол. журн. 2007; 63 (1): 84–87.
11. Прибылов С.А., Конопля А.И., Сироткин С.А. Медиаторы эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем. Клини. мед. 2006; 84 (11): 20–24.
12. Черняк Б.А., Петровский Ф.И. Воспаление при ХОБЛ: клиническое значение и возможности фармакотерапевтического контроля. Атмосфера. Пульмонология и алергология. 2008; 1: 23–28.
13. McLaughlin V.V., McGoon M.D. Pulmonary arterial hypertension. Circulation 2006; 114: 1417–1431.
14. Man S.F., Van Eeden S., Sin D.D. Vascular risk in obstructive pulmonary disease: role of inflammation and other mediators. Expert. Rev. Respir. Med. 2011; 5 (5): 647–662.

Информация об авторах

Кузубова Наталья Анатольевна – д. м. н., зам. директора НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 234-17-69; e-mail: kuzubova@mail.ru

Гичкин Алексей Юрьевич – к. м. н., зав. лаб. клинической физиологии кровообращения НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 499-68-65; e-mail: gich59@mail.ru

Суркова Екатерина Аркадьевна – к. м. н., ст. научный сотрудник НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 234-17-69; e-mail: surkova@mail.ru

Титова Ольга Николаевна – д. м. н., директор НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 346-30-07; e-mail: titovaon@spbgmu.ru

Поступила 07.03.13
© Коллектив авторов, 2013
УДК 616.24-036.12-092