

С.А.Красовский¹, Е.Л.Амелина¹, А.В.Черняк¹, Н.Ю.Каширская², В.С.Никонова², А.Ю.Воронкова², Е.И.Кондратьева², В.А.Самойленко¹, В.Д.Шерман³, Н.И.Капранов², М.В.Усачева¹, Ж.К.Науменко¹, Ю.В.Горинова⁴, А.Г.Чучалин¹

Роль регистра московского региона в ведении больных муковисцидозом

1 – ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

2 – ГУ "Медико-генетический научный центр РАМН: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;

3 – Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф.Филатова: 103001, Москва, ул. Садово-Кудринская, 15;

4 – ФГБУ "Научный центр здоровья детей" РАМН: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 / 62

S.A.Krasovsky, E.L.Amelina, A.V.Chernyak, N.Yu.Kashirskaya, V.S.Nikonova, A.Yu.Voronkova, E.I.Kondratyeva, V.A.Samoilenko, V.D.Sherman, N.I.Kapranov, M.V.Usacheva, Zh.K.Naumenko, Yu.V.Gorinova, A.G.Chuchalin

A role of Moscow regional register for management of cystic fibrosis patients

Summary

This study was aimed at development of cystic fibrosis (CF) patient register for those living at Moscow and Moscow region. The CF patients living in Moscow region were found to have some clinical, genetic and bacteriological differences from CF patients living at the Western Europe. The median survival in 2003–2012 was 39.5 years. Aging of CF patients was associated to reduction in respiratory function, occurrence of more aggressive respiratory pathogens, increase in respiratory and gastrointestinal complication rate.

Key words: cystic fibrosis, register, age-related features.

Резюме

Целью исследования явилось создание регистра больных муковисцидозом (МВ), проживающих в Москве и Московской области. Показано, что больные МВ московского региона имеют ряд клинико-генетических и микробиологических особенностей по сравнению с пациентами ряда западных стран. Медиана выживаемости за период 2003–2012 гг. составила 39,5 лет. Продемонстрировано, что взросление больного МВ сопровождается снижением респираторной функции, сменой микрофлоры дыхательных путей на более агрессивную, нарастанием частоты осложнений со стороны органов дыхания и пищеварения.

Ключевые слова: муковисцидоз, регистр, возрастные особенности.

Успехи в лечении муковисцидоза (МВ) — тяжелого моногенного заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования дали возможность значительно увеличить продолжительность и качество жизни пациентов. Медиана выживаемости в большинстве стран Западной Европы и Америки приближается к 40-летнему порогу или превышает его. У больных старшего возраста возросли частота легочных и внелегочных осложнений, возникли психосоциальные проблемы, связанные с бременем хронической патологии. Актуален вопрос и о репродуктивной функции при МВ. Ряд клинических проблем, большой объем медикаментозной и немедикаментозной терапии, требующей больших материальных затрат, определяет необходимость создания информационной базы, позволяющей оценить динамику клинического течения болезни и результаты лечения.

В странах, где частота МВ при рождении и перерасчете на единицу населения высока, существуют национальные регистры больных МВ [1–6]. Необходимость ведения регистра больных МВ на общенациональном уровне очевидна: это накопление данных и мониторинг важнейшей клинической информа-

ции, касающейся больных МВ. В результате создания и ежегодного анализа данных регистра появляется возможность рассчитать важные эпидемиологические показатели: число больных, в т. ч. умерших, численность по регионам внутри страны, возраст пациентов, их распределение по полу. Суммирующим результатом этой оценки является показатель выживаемости (медиана выживаемости Каплана—Майера), которую можно рассчитывать как по стране в целом, так и по каждому региону в частности. Именно выживаемость определяет эффективность лечебных и организационных мероприятий, проводимых за определенный период. Оценка динамики медианы выживаемости, сравнение этого показателя между регионами внутри страны, а также с другими государствами помогает в оптимизации тактики ведения больных МВ [7]. Не менее важной представляется оценка некоторых клинических показателей, отображаемых в регистре — частоты различных легочных и внелегочных осложнений, генетического статуса, социального и семейного положения, уровня образования, наличия вредных привычек, объема медикаментозных и реабилитационных мероприятий.

На сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации помещен проект приказа Минздрава России от 14.02.13 за подписью министра В.И.Скворцовой "О мерах по реализации постановления "Об утверждении Правил ведения Федерального регистра лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипоплазией нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и / или тканей".

К сожалению, Федеральный регистр, как и раньше, проводит регистрацию пациентов только для учета получения государственной социальной помощи и льготных препаратов за счет средств федерального бюджета (код категории граждан, указанный в Федеральном законе). Кроме указания кода заболевания, паспортных данных пациента и страховых сведений, этот регистр не несет никакой дополнительной информации. Именно поэтому так важен проект ООО "Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом" по созданию и ведению Российского регистра больных муковисцидозом с включением подробных данных о генетической, диагностической, клинической и терапевтической информации.

В нашей стране общенациональный регистр больных МВ находится в стадии формирования, в связи с этим актуальным представляется анализ данных больных МВ, проживающих в отдельных субъектах Российской Федерации.

Целью настоящего исследования явилось создание регистра больных МВ в Москве и Московской области, а также выявление особенностей течения МВ в разные возрастные периоды.

Материалы и методы

На 31.12.12 в Москве и Московской области состояли на учете 400 пациентов (208 мужчин и 192 женщины) с подтвержденным диагнозом МВ, установленным на основании клинической картины и данных положительной потовой пробы и / или генетического исследования. Все больные на момент исследования были живы. Пациенты наблюдались в Московском центре муковисцидоза на базе Детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф.Филатова, ФГБУ "Российская детская клиническая больница", ФГБУ "Научный центр здоровья детей" РАМН и ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России. Для определения медианы выживаемости за период 2003–2012 гг. в анализ дополнительно включены 48 пациентов из Москвы и Московской области, умерших за обозначенный период.

Анамнестически оценивались следующие клинические данные: возраст установления диагноза, хлориды пота при проведении потового теста, наличие панкреатической недостаточности, легочных (гипоксемическая дыхательная недостаточность, кровохарканье / легочное кровотечение) и внелегочных осложнений (сахарный диабет и меконеальный иле-

ус в анамнезе). Среди показателей функции внешнего дыхания учитывались объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) как процент от должных величин. При наличии в медицинской документации за последний год нескольких спирометрий в регистр заносились результаты того исследования, в котором были достигнуты максимальные величины, учитывался также показатель насыщения гемоглобина кислородом этого же дня. Из медицинской документации выяснялся результат генетического исследования на поиск частых мутаций МВ, который был проведен у подавляющего большинства пациентов в генетических лабораториях Медико-генетического научного центра РАМН: для исследования инсерционно-делеционных мутаций использовали методику мультиплексной амплификации, а для регистрации точковых мутаций – метод аллель-специфичного лигирования с последующей амплификацией. Нескольким больным проведено определение нуклеотидной последовательности методом прямого автоматического секвенирования на приборе фирмы *Applied Biosystems* (США) согласно протоколу фирмы-производителя. Определялась аллельная частота всех выявленных мутаций, идентифицировалась "тяжесть" генотипа: для "тяжелого" – обязательное наличие мутации I–III класса, для "мягкого" – хотя бы 1 мутации IV–V класса. Оценивался микробиологический профиль нижних дыхательных путей, под хроническим инфицированием респираторного тракта понимали частоту высева патологической флоры, соответствующую критериям Центра муковисцидоза в Лидсе (Великобритания). Учитывался объем терапии следующими лекарственными препаратами: дорназой- α , ингаляционными антибиотиками, бронхолитиками, панкреатическими ферментами и препаратами урсодезоксихолевой кислоты.

Проведен сравнительный анализ перечисленных клинико-генетических, функциональных, микробиологических данных, а также объема медикаментозного лечения между группами взрослых и детей.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ *SPSS* (*SPSS Inc.*, США). В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах). При сравнении средних значений или медиан применялись t -критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни. Для оценки различий категориальных переменных в подгруппах использовался χ^2 . Анализ выживаемости определялся с помощью кривой Каплана–Майера.

Результаты

Средний возраст пациентов составил $13,3 \pm 10,1$ года; медиана возраста – 11,6 (16,0) года. Доля взрос-

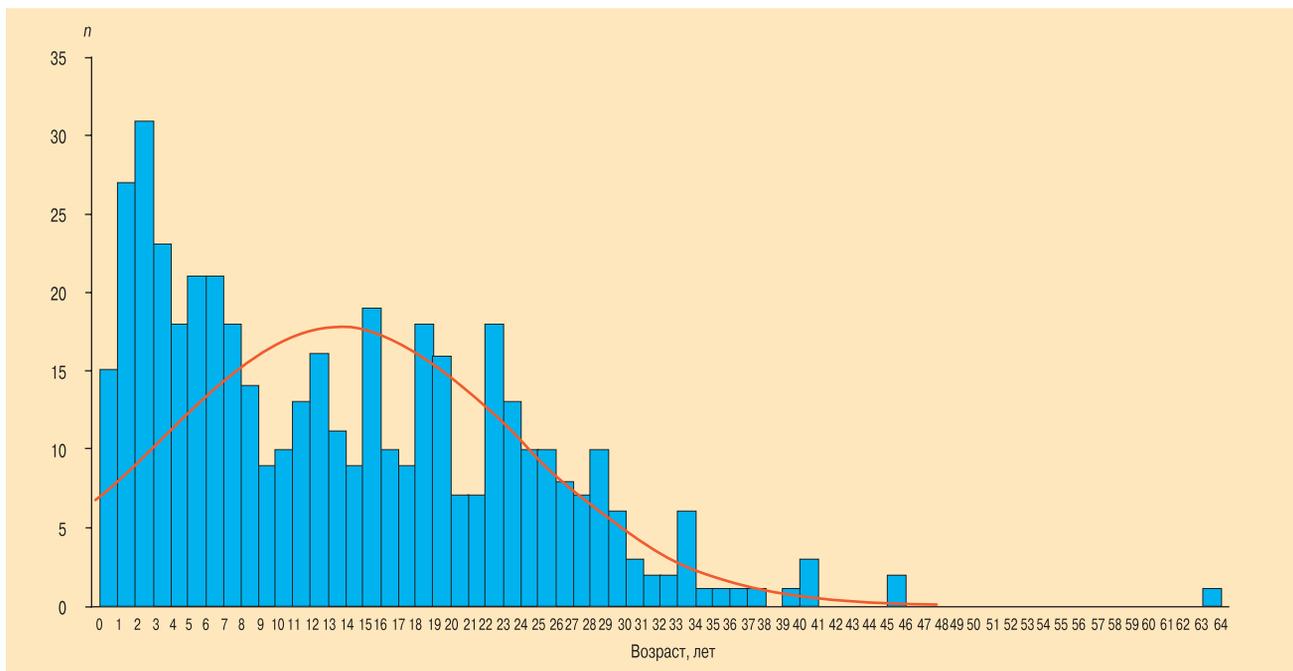


Рис. 1. Возрастная структура больных

лых больных (старше 18 лет) – 32,0 %. Медиана возраста установления диагноза у 4,3 % общего числа больных составила 1,0 (5,0) года, у 13,3 % взрослых больных диагноз устанавливался после 18 лет. Возрастная структура больных представлена на рис. 1. Средний уровень хлоридов пота при проведении потового теста во время установлении диагноза – $87,8 \pm 28,3$ ммоль / л.

Аллельная частота мутаций МВ по группе с встречаемостью > 0,5 % представлена в порядке убывания в табл. 1. Также были выявлены более редкие мутации с частотой < 0,5 %: 394delTT, Y569D, W1282R, 604insA, R1162X, S466X, K710X, D579Y, S1159P, 3677insTAAA, G461E, D572N, R553X, 2789 + 5G > A, Q493R, 4015delA, 3272-16T > A, G85E, 4428insGA,

Таблица 1

Аллельная частота мутаций с встречаемостью $\geq 0,5$ % (генотипированы 369 больных)

Мутация	Аллельная частота, %
F508del	52,3
CFTRdele2,3	8,8
3849+10kbC>T	3,5
2143delT	2,3
2184insA	2,0
W1282X	2,0
L138ins	1,5
G542X	1,5
1677delTA	1,4
E92K	1,4
N1303K	1,1
S1196X	1,1
R334W	0,5
3821delT	0,5

1898 + 1G > C, 1219delG, 4095 + 1G > T, 3659delC, R1070Q. Общая частота идентифицированных аллелей составила 85,4 %. Отмечена достоверная большая встречаемость "мягких" генотипов у взрослых (27,3 %) по сравнению с детьми, где она составила 5,1 % ($p < 0,001$).

При оценке микробиологического профиля респираторного тракта выявлено проградентное снижение с возрастом инфицирования *Staphylococcus aureus* и симметричное возрастание частоты высева грамотрицательной флоры. В некоторые возрастные периоды, в частности 18–24 года, имеет место очень высокая частота инфекции, вызванной *Burkholderia ceracia complex* (рис. 2). В целом по группе частота инфицирования дыхательных путей различной флорой представлена в порядке убывания: *S. aureus* в монокультуре – 54,5 %; *Pseudomonas aeruginosa* в монокультуре или в сочетании с *S. aureus* – 27,3 %; *B. ceracia complex* в монокультуре или в сочетании

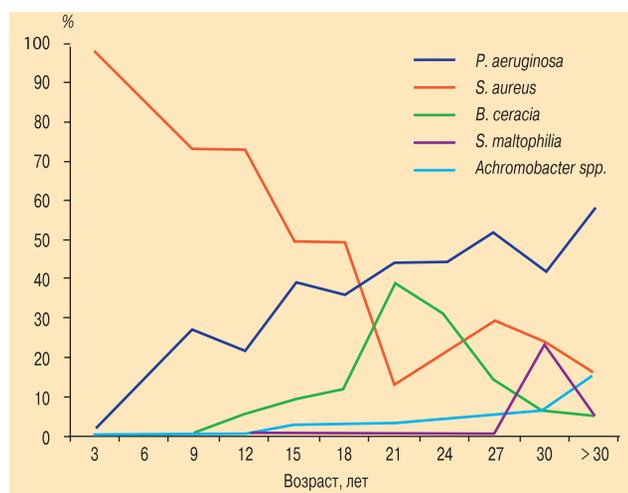


Рис. 2. Микробиологический профиль в зависимости от возраста

Таблица 2
Частота различных осложнений заболевания в зависимости от возраста

Осложнение	< 18 лет	≥ 18 лет	p
Сахарный диабет с гипергликемией натощак, %	1,5	12,5	< 0,001
Цирроз печени с портальной гипертензией, %	4,8	6,3	0,82
Мекональный илеус в анамнезе, %	7,0	0,8	< 0,001
Кровохарканье / легочное кровотечение, %	1,8	10,2	< 0,001
Гипоксемическая дыхательная недостаточность, %	0,4	7,8	< 0,001

Таблица 3
Объем медикаментозной терапии в зависимости от возраста

Лекарственное средство	< 18 лет	≥ 18 лет	p
Дорназа-α, %	96,3	92,2	0,9
Бронхолитики, %	41,9	80,5	< 0,001
Ингаляционные антибиотики, %	31,3	54,7	< 0,001
Панкреатические ферменты, %	95,6	81,3	< 0,001
Препараты урсодезоксихолевой кислоты, %	93,8	85,9	0,87

с *S. aureus* и / или другой грамотрицательной флорой — 8,5 %; *Achromobacter spp.* в монокультуре, или в сочетании с *S. aureus*, и / или *P. aeruginosa* — 2,5 %; *Stenotrophomonas maltophilia* в монокультуре или в сочетании с *S. aureus* и / или *P. aeruginosa* — 1,8 %. Изредка дыхательные пути больных хронически инфицированы другой грамотрицательной флорой, преимущественно другими видами псевдомонад.

Средние показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ у взрослых составили $58,4 \pm 26,9$ % и $77,4 \pm 22,9$ %_{долж.}, что достоверно ниже, чем у детей, где они равны 79,8 ± 20,5 % и $88,9 \pm 19,6$ %_{долж.} ($p < 0,001$ и $p = 0,004$ соответственно).

В табл. 2 представлен сравнительный анализ частоты осложнений, а в табл. 3 — сравнительный анализ объема медикаментозной терапии.

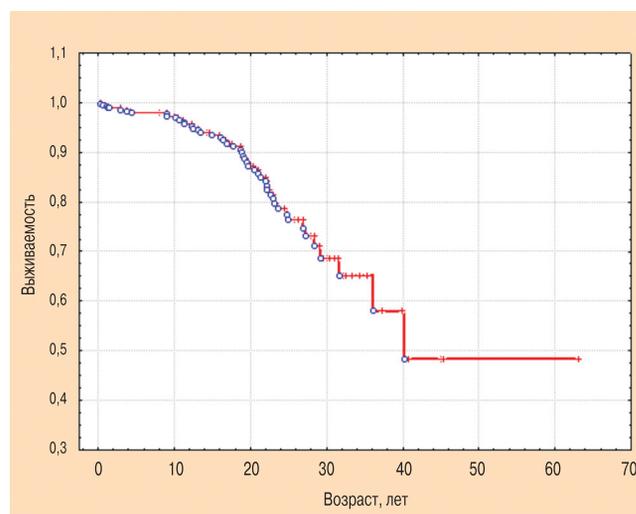


Рис. 3. Кривая выживаемости за период 2003–2012 гг.

Анализ выживаемости (рис. 3) продемонстрировал, что медиана выживаемости за период 2003–2012 г. составила 39,5 года (средний возраст 48 умерших больных за этот же период — $17,0 \pm 9,5$ года).

Обсуждение

Впервые в России создан регистр на основе большой выборки больных МВ, проживающих в одном регионе. На основе анализа историй болезни 53 пациентов с МВ в Ярославской области похожий регистр создан И.К.Ашеровой [8]. Попытки создания аналогичных информационных баз осуществлялись и ранее [9, 10].

Сопоставление с данными регистров больных МВ западных стран выявило достаточное отставание по многим параметрам, несмотря на кажущуюся приближенность цифр медианы выживаемости (табл. 4). Причиной таких различий явилось значительно более раннее начало работы специализированных центров МВ в этих странах, позволивших создать комплексную службу помощи больным, адекватное лекарственное снабжение, эффективные немедикаментозные мероприятия, профилактику перекрестного инфицирования и т. д.

Особенностью генетического профиля больных МВ московского региона является спектр мутаций, несколько отличающийся от аллельной частоты мутаций МВ пациентов западных стран. Меньшая частота F508del соотносится с данными предыдущих работ, где показана более низкая встречаемость данной мутации на территории России, что определяется вектором ее распределения с северо-запада на юго-восток [11]. Таким образом, распространенность F508del больше сопоставима с показателями стран Средиземноморья и значительно ниже, чем в государствах северно-западной Европы. Среди других особенностей генетического профиля российских больных следует выделить относительно высокую частоту обширной делеции, захватывающей 2-й и 3-й экзоны т. н. славянской мутации, аллельная частота которой среди московских пациентов составила 8,8 %. К часто встречающимся в Центральной России и намного реже — в Западной и Центральной Европе можно отнести мутации 2184insA и 2143delT, суммарная аллельная частота > 4 % со сдвигом рамки считывания. Следствием определенных миграционных процессов явилась относительно высокая встречаемость мутации W1282X, являющейся этнической для евреев-ашкенази. Среди других мутаций, характерных для определенных народностей и этносов, можно выделить мутацию 1677delTA, встречающуюся только у жителей Кавказа, и E92K — т. н. чувашскую. Выявление мутации E92K следует отметить как особый успех отечественных генетиков. Это событие не только открыло тайну скрытой мутации среди чувашей [12], но и позволило улучшить идентификацию мутаций в других регионах, ярким примером чего является аллельная частота > 1 % среди больных МВ москвичей. Важной особенностью генетического профиля больных МВ в московском

Таблица 4
Сравнение с основными регистрами

Показатель	Москва и Московская обл., 2012 г.	США, 2011 г.	Великобритания, 2011 г.	Канада, 2010 г.
Число больных	400	27 111	9 749	3 849
Доля взрослых, %	32,0	48,3	56,8*	57,2
Средний возраст живых, годы	13,3 ± 10,1	НД	18,0	21,6
Средний возраст умерших, годы	17,0 ± 9,5	НД	26,0	30,9
Медиана выживаемости, годы	39,5	36,8	41,5	48,1
ОФВ ₁ , % _{долг.}	67,5 ± 27,0	77,1	74,7	72
<i>V. septicus</i> , %	8,5	2,6	3,8	5,0

Примечание: * – доля больных старше 16 лет; НД – нет данных.

регионе явилась относительно высокая встречаемость "мягких" мутаций: их суммарная аллельная частота составила 7,5 %. Учитывая достаточное число больных, у которых отсутствует панкреатическая недостаточность и не выявлены 2-я или обе мутации, можно предположить, что суммарная аллельная частота "мягких" мутаций приближается или превышает 10 %. Частая встречаемость этих мутаций может определять высокую гиподиагностику МВ в Центральной России. Именно поздним диагнозом (зачастую во взрослом возрасте), а также лучшей выживаемостью пациентов с "мягким" генотипом объяснима более высокая встречаемость этих генотипов среди взрослых больных.

Результаты оценки встречаемости основных патогенов дыхательных путей сопоставимы с данными регистров западных стран, которые демонстрируют неумолимое повышение с возрастом частоты инфицирования грамотрицательной флорой и симметричное снижение колонизации *S. aureus*. Выявленной особенностью в нашем исследовании явилась высокая частота инфекции, вызванной *V. septicus complex*, что в несколько раз выше, чем в большинстве стран Европы, Северной Америки и Австралии. Это вызывает тревогу в связи с тем, что именно данная инфекция ассоциируется с более быстрой деградацией легочной функции, а в ряде случаев – со стремительным ухудшением состояния и развитием т. н. сепатия-синдрома, сопровождающегося очень высокой летальностью.

Результаты сравнительного анализа клинико-функциональных данных, частоты осложнений, а также объема медикаментозного лечения между группами взрослых и детей говорят о прогредиентном ухудшении общесоматического состояния с взрослением пациентов. Со стороны органов дыхания – это более низкие показатели респираторной функции и более высокая частота легочного кровохарканья и гипоксемической дыхательной недостаточности, со стороны органов пищеварения – значительно возросшая частота сахарного диабета. Интересной особенностью является достоверно меньшее число больных, которые в анамнезе перенесли мекональный илеус среди взрослых. Возможно, это объяснимо тем, что данные пациенты имеют более тяжелый общесоматический статус и, соответственно, более низкую выживаемость. С другой сто-

роны, только с возникновением в 1991 г. московских детских центров муковисцидоза можно связать более профессиональное лечение этого тяжелого жизнеугрожающего осложнения первых дней жизни. В связи с этим только в 2010 г. 1-й пациент при достижении взрослого возраста перешел под наблюдение терапевтов. Более выраженное поражение легких и большая частота инфицирования грамотрицательной флорой предопределило более частое применение бронхолитиков и ингаляционных антибиотиков среди взрослых больных. Меньшее число пациентов, получающих панкреатические ферменты во взрослом возрасте, обусловлено большей долей больных, у которых отсутствует панкреатическая недостаточность.

Заключение

Взросление больного МВ сопровождается снижением респираторной функции, сменой микрофлоры дыхательных путей на более агрессивную, нарастанием частоты осложнений со стороны органов дыхания и пищеварения.

Адекватная терапия и своевременное установление диагноза в Московском регионе обусловили значительное увеличение средней продолжительности жизни больных МВ, сопоставимой с западно-европейскими странами и Северной Америкой.

Больные МВ Москвы и Московской области имеют ряд клинико-генетических и микробиологических особенностей по сравнению с пациентами ряда западных стран.

Литература

1. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2011 Annual Report. Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Md, USA; 2012. www.cff.org
2. UK CF Registry. Annual data report 2011. Cystic Fibrosis Trust 2013. www.cfrust.org.uk
3. Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report 2010. www.cysticfibrosis.ca
4. Cystic fibrosis in Australia 2010. 12th Annual Report from the Australian Cystic Fibrosis Data Registry. www.cysticfibrosisaustralia.org.au
5. Cystic Fibrosis Registry of Ireland Annual Report 2011. Woodview House, University College Dublin Belfield, Dublin 4, Ireland. www.cfri.ie

6. The French Cystic Fibrosis Data Registry. Annual Data report 2009. www.vaincrelamuco.org
7. Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л. и др. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. Пульмонология 2012; 3: 79–86.
8. Ашерова И.К., Капранов Н.И. Регистр как средство улучшения качества медицинской помощи больным муковисцидозом. Педиатр. фармакол. 2012; 3: 96–100.
9. Васильева Ю.И., Каширская Н.Ю., Мизерницкий Ю.Л. и др. Ретроспективный анализ клинико-функциональной и фармакоэкономической эффективности современной терапии муковисцидоза у детей. Пульмонология 2006; прилож. по муковисцидозу: 72–77.
10. Капустина Т.Ю., Чесноков С.В., Каширская Н.Ю. и др. Российский регистр больных муковисцидозом. Пульмонология 2006; прилож. по муковисцидозу: 78–80.
11. Петрова Н.В. Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза в российских популяциях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.
12. Голубцова О.И., Красовский С.А., Кожевникова С.Л. и др. Клинические особенности поражения органов дыхания у детей с муковисцидозом в Чувашской республике. Вопр. соврем. педиатр. 2012; 4 (11): 54–59.

Информация об авторах

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru
Амелина Елена Львовна – к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: eamelina@mail.ru

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; e-mail: achi2000@mail.ru, тел.: (495) 465-53-84;

Каширская Наталья Юрьевна – д. м. н., проф., главный научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ГУ "Медико-генетический научный центр РАМН"; тел.: (499) 254-90-49; e-mail: kashirskayanj@mail.ru

Никонова Виктория Сергеевна – к. м. н., врач-генетик научно-клинического отдела муковисцидоза ГУ "Медико-генетический научный центр РАМН"; тел.: (499) 254-90-49; e-mail: nikonovavs@mail.ru

Воронкова Анна Юрьевна – к. м. н., врач-генетик научно-клинического отдела муковисцидоза ГУ "Медико-генетический научный центр РАМН"; тел.: (495) 936-93-93; e-mail: voronkova111@yandex.ru

Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., проф., главный научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ГУ "Медико-генетический научный центр РАМН"; тел.: (499) 254-90-49; e-mail: elenafpk@mail.ru

Самойленко Виктор Александрович – научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: samoilenkov@mail.ru

Шерман Виктория Давидовна – к. м. н., заведующая отделением муковисцидоза Детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова; тел.: (499) 254-90-49; e-mail: tovika@yandex.ru

Капранов Николай Иванович – д. м. н., проф., руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза ГУ "Медико-генетический научный центр РАМН"; тел.: (499) 254-90-49; e-mail: nikolay.i.kapranov@gmail.com

Усачева Мария Валерьевна – младший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: usa-mariya@yandex.ru

Науменко Жанна Константиновна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; e-mail: naumenko_janna@mail.ru тел.: (495) 465-53-84;

Горина Юлия Викторовна – к. м. н., старший научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии ФГБУ "Научный центр здоровья детей" РАМН; e-mail: ygorinova@yandex.ru, тел.: (499) 134-93-31;

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., акад. РАМН, проф., директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Поступила 01.04.13
© Коллектив авторов, 2013
УДК 616.24-003.4-07