Особенности антимикробной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких

И.В.Демко^{1,2}, Е.А.Собко^{1,2}, И.А.Соловьева^{1,2}, О.П.Ищенко^{1,2}, А.Ю.Крапошина¹, Н.В.Гордеева^{1,2}, С.В.Чубарова^{1,2}, М.Г.Мамаева²

1 – ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

2 – КГБУЗ «Краевая клиническая больница»: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин смерти в мире. Течение ХОБЛ характеризуется возникающими обострениями различной степени тяжести, при которых ухудшается функция внешнего дыхания, декомпенсируется коморбидная патология. В статье проводится разбор тактики ведения пациента с обострением ХОБЛ: аргументировано назначение антибактериальных препаратов, использование небулайзерной терапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, антимикробная терапия, флуимуцил.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-618-622

Special consideration of antibacterial therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease

I.V.Demko^{1,2}, E.A.Sobko^{1,2}, I.A.Solov'eva^{1,2}, O.P.Ishchenko^{1,2}, A.Yu.Kraposhina¹, N.V.Gordeeva^{1,2}, S.V.Chubarova^{1,2}, M.G.Mamaeva²

1 – V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia;

2 – Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital: 3a, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Summary

Current guidelines consider timely diagnosis, treatment and prevention of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) as an important goal of the management of patients with COPD. Frequent AECOPD accelerate lung function declining and decrease quality of life. AECOPD are essentially associated with worsening of the mucociliary clearance and are caused unfrequently by respiratory infection. A case report is included in the article. A male with AECOPD was treated with inhalation therapy without systemic antibiotics. Thiamphenicol, glycinate acetylcysteinate (Fluimucil antibiotic IT) was used along with the standard therapy of AECOPD due to its antibacterial, antioxidant and mucolytic activity. Dyspnea, sputum expectoration, physical tolerance of the patient and rhonchi on auscultation improved in 3 days of treatment.

The authors have concluded that administration of this drug allowed reduction drug load and decrease a risk of adverse events associated with systemic drug exposure.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, antibacterial therapy, Fluimucil.

Проблема хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) не только продолжает оставаться одной из важных в клинической практике, но и приобретает все более серьезные медицинские и социальные аспекты. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, что составляет около 4 % в структуре общей летальности [1, 2]. Основной причиной смерти больных ХОБЛ является тяжелое обострение заболевания и / или острая дыхательная недостаточность. Обострение ХОБЛ характеризуется усилением выраженности одышки и кашля, нарастанием числа свистящих хрипов, увеличением продукции мокроты и повышением ее гнойности, появлением заложенности в грудной клетке и периферических отеков [3]. Согласно определению GOLD [4], обострение ХОБЛ – это острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии [4].

Значимым прогностическим фактором является наличие частых обострений заболевания (≥ 2 эпизодов в течение 12 мес.), что, по данным ряда авторов, способствует более стремительному ухудшению бронхиальной проходимости и снижению качества жизни [5, 6].

По этиологии выделяют обострения инфекционной и неинфекционной природы, имеющие неодинаковый прогноз и требующие различной терапевтической тактики.

Наиболее частыми неинфекционными факторами обострения ХОБЛ являются следующие: пренебрежение врачебными предписаниями (низкая комплаентность пациентов), нахождение в районах с загрязнением воздуха (промышленные объекты, задымление и т. п.), декомпенсации сопутствующих заболеваний внутренних органов, ятрогении (неадекватное использование седативных препаратов, β -блокаторов), травмы грудной клетки, тромбоэмболии ветвей легочной артерии [7, 8].

Однако подавляющее число обострений ХОБЛ имеют инфекционную природу, при этом показано, что доминирующими микроорганизмами являются нетипируемая *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [9, 10]. Вместе с тем частота клинической неэффективности при лечении обострений ХОБЛ составляет 13–25 %, что существенно увеличивает расходы здравоохранения на ведение пациентов [11]. Поэтому для эмпирической терапии в каждом конкретном случае важен оптимальный выбор антимикробного препарата.

В последние годы все большее внимание уделяется такому понятию, как частота эрадикации бактериальных возбудителей.

Подходы к ведению больных с обострением ХОБЛ в настоящее время унифицированы и в общем виде включают: увеличение дозы / частоты приема ингаляционных бронхолитических препаратов; системные глюкокортикостероиды; кислородотерапию / респираторную поддержку; учет характера течения сопутствующих заболеваний; стратегию предотвращения повторных обострений заболевания [12].

Вопрос о роли антибактериальной терапии в обсуждаемой клинической ситуации долгое время оставался не вполне определенным. Очевидно, что своевременная диагностика, купирование и профилактика обострений выходят на первый план при ведении больного с ХОБЛ.

Приводим клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент К. 55 лет поступил в отделение пульмонологии КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (Красноярск) с жалобами на выраженную одышку при привычных нагрузках, разговоре; тяжесть, стеснение в грудной клетке; кашель с отделением мокроты слизисто-гнойного характера до 50 мл в сутки; сердцебиение при незначительной физической нагрузке.

Из анамнеза известно, что курит в течение 35 лет, индекс курящего человека — 240, индекс пачко-лет — 35. Простудные заболевания — до 2 раз в год. Болел пневмонией 4 раза во взрослом возрасте. В течение последних 8 лет беспокоит кашель с отделением мокроты преимущественно по утрам, 3 года назад появилась одышка, обусловившая более медленную походку по сравнению с другими людьми того же возраста, возникла потребность делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности.

С данными симптомами обратился к участковому терапевту, заподозрен диагноз ХОБЛ, с чем и направлен к пульмонологу КГБУЗ «Краевая клиническая больница» для уточнения диагноза и тактики ведения. На амбулаторном этапе пульмонологом КГБУЗ «Краевая клиническая больница» спирометрически подтвержден диагноз ХОБЛ, пациент госпитализирован в отделение пульмонологии.

Установлено, что клинических эквивалентов аллергии нет. Наличие хронических заболеваний в анамнезе отрицает. Живет в панельном доме, спит на синтетической подушке. Животных в доме нет. Наследственность по атопии и болезням легких не отягощена.

При осмотре внимание акцентировано на следующих признаках: грудная клетка бочкообразной формы, обе половины активно участвуют в акте дыхания, голосовое дрожание равномерно проводилось на симметричных участках грудной клетки, перкуторно — коробочный звук, в легких дыхание проводилось по всем полям, ослабленное, отмечались сухие жужжащие хрипы в большом количестве по всем полям легких. Частота дыхания — 22 в минуту, насыщение крови кислородом (SaO_2) — 92 %. Перкуторно границы относительной сердечной тупости расширены влево на 1,5 см.

По данным лабораторных методов исследования выявлены следующие изменения: повышение скорости оседания эритроци-

тов до 28 мм / ч, нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты — $10,58 \times 10^9$ / л, нейтрофилы — 85,1 %), гемоглобин — 165 г / л; увеличение содержания С-реактивного белка в сыворотке крови — до 12,8 мг / л (норма до 5 мг / л). Рентгенография легких: легкие повышенной пневматизации, легочный рисунок усилен, затемнений в легких, жидкости в плевральных полостях не выявлено. Корни легких расширены, деформированы. Тень средостения не изменена.

По данным спирометрии (до пробы: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) — 58 %; форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 78 %; ОФВ_1 / ФЖЕЛ — 60,7 %; после пробы: ОФВ_1 — 64 %; ФЖЕЛ — 85 %, ОФВ_1 / ФЖЕЛ — 62,3 %) значительно нарушена проходимость дыхательных путей с легким снижением ФЖЕЛ, проба с сальбутамолом в дозе 400 мкг составила 10 %.

Цитологически в мокроте определялись сегментоядерные лейкоциты — до 20–25 в поле зрения (п. з.), эозинофилы — 0–1 в п. з., макрофаги — 20–23 в п. з., клетки плоского эпителия — 5–7 в п. з. Бактериологическое исследование мокроты: *Staphylococcus aureus* — 10^8 , *S. haemolyticus* — 10^7 , *H. influenzae* — 10^6 .

При фибробронхоскопии зарегистрирован двусторонний диффузный умеренно выраженный эндобронхит с умеренной слизисто-гнойной гиперсекрецией.

По данным эхокардиографии полости сердца не расширены. Склероз аорты. Кальциноз кольца и створок митрального клапана I степени. Кальциноз кольца аортального клапана I степени. Нарушена диастолическая функция левого желудочка. Среднее давление в легочной артерии — 30 мм рт. ст. Таким образом, установлен диагноз: ХОБЛ средней степени тяжести (II стадия по GOLD), бронхитический фенотип, группа В, обострение 1-го типа по *Anthonisen*. Дыхательная недостаточность I степени.

При выборе тактики лечения принято решение о проведении антимикробной, бронхолитической и противовоспалительной терапии с использованием небулайзера. В связи с этим больной получал антибактериальный препарат (АБП) флуимуцил-антибиотик (тиамфеникол, глицинат ацетилцистеинат) 250 мг 2 раза в сутки + Пульмикорт (будесонид) 0,5 мкг 2 раза в сутки + беродуал (ипратропия бромид + фенотерол) 20 капель 4 раза в сутки и оксигенотерапия (низкопоточная со скоростью 2–4 л в минуту). Через 3 дня оценена клиническая и аускультативная динамика: отмечено уменьшение одышки, улучшение отделения мокроты, аускультативно — значительное уменьшение количества сухих жужжащих хрипов, повышение толерантности к физической нагрузке. Через 8 дней выполнена спирометрия в динамике: до пробы: ОФВ_1 — 62 %; ФЖЕЛ — 81,7 %; ОФВ_1 / ФЖЕЛ — 62,3; после пробы: ОФВ_1 — 65,8 %; ФЖЕЛ — 86,4 %; ОФВ_1 / ФЖЕЛ — 65. Зафиксирована положительная динамика в виде увеличения всех показателей.

Известно, что главными патогенетическими особенностями ХОБЛ являются различные нарушения бронхокинетики и мукоцилиарного клиренса (МЦК). В ответ на агрессивное действие токсических окисляющих веществ, попадающих на слизистую дыхательных путей во время дыхания, происходит повышение секреции. Воспалительная реакция способствует притоку в подэпителиальные ткани клеток-медиаторов воспаления, которые в активном состоянии высвобождают медиаторы воспаления: гистамин, дериваты арахидоновой кислоты, фактор активации тромбоцитов, цитокины, протеолитические ферменты и т. п. Инфильтрация этими клетками слизистой и подслизистой оболочки бронхов сопровождается выраженными изменениями в клеточном составе бронхоальвеолярной жидкости. У больных ХОБЛ в стадии обострения преобладающим типом клеток являются нейтрофильные лейкоциты (в отличие от доминирования альвеолярных макрофагов и эпителиальных клеток в мокроте здоровых лиц) [13].

Соединения, образующиеся в эффекторных клетках, поддерживают воспалительный процесс, спо-

способствуют усилению бронхокинетики и стимулируют МЦК. Эпителиальные клетки сами по себе в ответ на внешние воздействия выделяют медиаторы воспаления, способные оказывать влияние на бронхокинетику и МЦК.

Токсические компоненты табачного дыма являются мощными стимуляторами синтеза муцинов. Кроме того, курение влияет на структуру и функцию ресничек, снижает провоспалительные эффекты с повышением продукции муцинов при одновременном снижении гидратации бронхиальной слизи и ухудшении клиренса [14].

Как и при муковисцидозе и бронхиальной астме, повышение продукции муцинов и уменьшение водной фазы бронхиальной слизи при ХОБЛ приводят к ее застою и инфицированию дыхательных путей *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*. Частота инфекции возрастает с увеличением тяжести заболевания [15].

В связи с этим одним из эффективных способов лечения обострения ХОБЛ является использование АБП. В настоящее время многообразие форм выпуска современных лекарственных средств дают возможность выбора наиболее удобных с практической точки зрения препаратов.

Необходимо упомянуть, что чрезмерно вязкая бронхиальная слизь не дает возможности создать в слизистой бронхов концентрацию АБП, необходимую для эрадикации возбудителя. В свою очередь, АБП увеличивают вязкость слизи. Прямое муколитическое действие N-ацетилцистеина (НАС) обусловлено наличием в молекуле свободной тиоловой группы (SH), которая «разрывает» дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты. Происходит деполимеризация макромолекул, бронхиальная слизь становится менее вязкой и адгезивной, что облегчает отделение мокроты и уменьшает выраженность кашля. Наряду с прямым муколитическим действием НАС обладает и выраженной антиоксидантной активностью, связанной как с прямым антиоксидантным действием на свободные радикалы, так и с повышением внутриклеточной концентрации глутатиона. По результатам недавних мета-анализов исследований по использованию муколитических препаратов при ХОБЛ показано, что продолжительное (в течение 3–6 мес.) лечение флуимуцилом (НАС) сопровождается достоверным уменьшением частоты обострений, их продолжительности и тяжести при минимальных изменениях показателей бронхиальной проходимости [16, 17].

Флуимуцил можно применять как системно (внутрь, парентерально в инъекциях), так и местно в виде ингаляций и эндотрахеальных заливок (препарат доступен в различных лекарственных формах — таблетках, гранулах и ампулированных растворах).

При тяжелых обострениях ХОБЛ, сопровождающихся отделением гнойной мокроты, возникает необходимость назначения антибактериальной терапии. Традиционно АБП применяются системно (в таблетированной или инъекционной формах). Однако одновременное ингаляционное или топи-

ческое назначение НАС и АБП затруднено, т. к. НАС, будучи активным комплексом, может приводить к снижению активности последних. Для преодоления этого эффекта был разработан оригинальный комбинированный препарат — флуимуцил-антибиотик ИТ, действующим веществом которого является комплекс НАС с тиамфениколом — тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат. При ингаляционном введении этот препарат гидролизует на составные части — НАС и тиамфеникол. Тиамфеникол обладает широким спектром антимикробной активности, в т. ч. в отношении ключевых возбудителей инфекционно-зависимых обострений ХОБЛ (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и т. д.). Муколитические свойства НАС способствуют проникновению антибиотика в нижние дыхательные пути и внутрипросветные пулы слизи, куда не проникают АБП, введенные в организм другими путями. На фоне едва ли не повсеместного роста устойчивости ключевых респираторных патогенов (прежде всего *S. pneumoniae*) к β -лактамам и макролидам эти микроорганизмы сохраняют чувствительность к тиамфениколу [18].

Заключение

Таким образом, флуимуцил-антибиотик ИТ воздействует сразу на 3 патогенетических звена обострения ХОБЛ: оксидативный стресс, нарушение мукоцилиарного клиренса, колонизацию дыхательных путей патогенными микроорганизмами. Это дает возможность уменьшить количество одновременно назначаемых препаратов, избежать полипрагмазии, что особенно важно у пожилых больных [19].

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2013. Available at: www.goldcopd.org.
2. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
3. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2015. Available at: www.goldcopd.org
5. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57: 847–852.
6. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Sanchez R.P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005; 60: 925–931.
7. Pavord I.D., Jones P.W., Burgel P.R., Rabe K.F. Exacerbations of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2016; 11 (Spec. Iss.): 21–30.

8. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач*. 2009; 10.
9. Dy R., Sethi S. The lung microbiome and exacerbations of COPD. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2016; 22 (3): 196–202.
10. Синопальников А.И., Романовских А.Г. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких. В кн.: Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей: руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город; 2007.
11. Miravittles M., Murio C., Guerrero T., Gisbert R. Cost of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest*. 2003; 123: 784–791.
12. Hurst J.R., Wedzicha J.A. Management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a state of the art review. *BMC Med.* 2009; 7: 40–45.
13. Утешев Д.Б., Бунятян Н.Д., Карабиненко А.А., Крылов И.А. Нарушения бронхокинетики и мукоцилиарного клиренса при ХОБЛ. *Русский медицинский журнал*. 2010; 9: 530.
14. Ходзицкая В.К., Ходзицкая С.В. Нарушение и коррекция мукоцилиарного клиренса при заболеваниях дыхательных путей и ЛОР-органов. *Болезни и антибиотики*. 2010; 1 (3).
15. Чикина С.Ю., Белевский А.С. Мукоцилиарный клиренс в норме и при патологии. *Практическая пульмонология*. 2012; 1 (44): 2–5.
16. Poole P.J., Black P.N. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *Br. Med. J.* 2001; 322: 1271–1274.
17. Stey C., Steurer J., Bachmann S. et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 253–262.
18. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Роль ингаляционных муколитических препаратов в комплексной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2002; 3.
19. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М.: Российское респираторное общество; 2014.
7. Pavord I.D., Jones P.W., Burgel P.R., Rabe K.F. Exacerbations of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2016; 11 (Spec. Iss.): 21–30.
8. Sinopal'nikov A.I., Zaytsev A.A. Current view on pharmacotherapy of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lechashchiy vrach*. 2009; 10 (in Russian).
9. Dy R., Sethi S. The lung microbiome and exacerbations of COPD. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2016; 22 (3): 196–202.
10. Sinopal'nikov A.I., Romanovskikh A.G. Infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. Community-Acquired Respiratory Infections. A Handbook for Physicians. Moscow: Prem'er MT, Nash Gorod; 2007 (in Russian).
11. Miravittles M., Murio C., Guerrero T., Gisbert R. Cost of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest*. 2003; 123: 784–791.
12. Hurst J.R., Wedzicha J.A. Management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a state of the art review. *BMC Med.* 2009; 7: 40–45.
13. Uteshev D.B., Bunyatyan N.D., Karabinenko A.A., Krylov I.A. Bronchial kinetics and mucociliary clearance disorders in COPD. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2010; 9: 530 (in Russian).
14. Khodzitskaya V.K., Khodzitskaya S.V. Mucociliary clearance disorders and their improvement in respiratory diseases. *Bolezni i antibiotiki*. 2010; 1 (3) (in Russian).
15. Chikina S.Yu., Belevskiy A.S. Mucociliary clearance in health and in diseases. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2012; 1 (44): 2–5 (in Russian).
16. Poole P.J., Black P.N. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *Br. Med. J.* 2001; 322: 1271–1274.
17. Stey C., Steurer J., Bachmann S. et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 253–262.
18. Sinopal'nikov A.I., Klyachkina I.L. A role of inhaled mucolytics in therapy of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2002; 3 (in Russian).
19. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Avdeev S.N. et al. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Moscow: RRO; 2014 (in Russian).

Поступила 05.05.16
УДК 616.24-036.12-085.28

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2013. Available at: www.goldcopd.org
2. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
3. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2015. Available at: www.goldcopd.org
5. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002; 57: 847–852.
6. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Sanchez R.P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60: 925–931.

Received: May 05, 2016
UDC 616.24-036.12-085.28

Информация об авторах

Демко Ирина Владимировна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

Собко Елена Альбертовна – д. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России, зав. отделением аллергологии КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; тел.: (923) 327-11-92; e-mail: sobko29@mail.ru

Соловьева Ирина Анатольевна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irena@inbox.ru

Ищенко Ольга Петровна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России, врач аллерголог КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; тел.: (908) 207-32-17; e-mail: fridag@yandex.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (902) 990-37-67; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Гордеева Наталья Владимировна – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (913) 199-06-53; e-mail: natagorday@yandex.ru

Чубарова Светлана Владимировна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России, врач-аллерголог КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 515-89-99; e-mail: svetachubarova@mail.ru

Мамаева Марина Геннадьевна – к. м. н., врач-пульмонолог отделения пульмонологии КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 836-18-30; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Author information

Demko Irina Vladimirovna, MD, Professor, Head of Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

Sobko Elena Al'bertovna, MD, Associate Professor at Head of Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Division of Pulmonology and Allergy, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (923) 327-11-92; e-mail: sobko29@mail.ru

Solov'eva Irina Anatol'evna, PhD, Assistant Lecturer, Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Ishchenko Ol'ga Petrovna, PhD, Assistant Lecturer at Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; allergist at Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (908) 207-32-17; e-mail: fridag@yandex.ru

Kraposhina Angelina Yur'evna, PhD, Assistant Lecturer at Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (902) 990-37-67; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Gordeeva Natal'ya Vladimirovna, PhD, Senior Researcher, Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 199-06-53; e-mail: natagorday@yandex.ru

Chubarova Svetlana Vladimirovna, PhD, Assistant Lecturer at Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; allergist at Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (913) 515-89-99; e-mail: svetachubarova@mail.ru

Mamaeva Marina Gennad'evna, PhD, pulmonologist at Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (913) 836-18-30; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru