

А.А.Визель, А.С.Созинов, Е.А.Визель

Саркоидное гранулематозное воспаление при проведении противовирусной терапии

ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет Росздрава": 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

A.A.Vizel, A.S.Sozinov, E.A.Vizel

Sarcoid granulomatous inflammation under antiviral therapy

Key words: sarcoidosis, sarcoid inflammation, hepatitis C, interferon- α .

Ключевые слова: саркоидоз, саркоидное воспаление, гепатит С, интерферон- α .

С выходом в свет международного соглашения по саркоидозу сформировалось представление об этом заболевании как о полиорганном неказеифицирующемся гранулематозе [1]. Было показано, что наряду с перечнем наиболее характерных симптомов (слабость, кашель, одышка, кожные изменения, снижение зрения и др.) и синдромов (Лефгрена, Хеерфордта–Вальденстрема) всегда необходимо подтверждать заболевание на клеточном уровне, т. е. выявлять в том или ином органе гранулему саркоидного типа (лучше в 2 органах). На этом можно было бы считать вопрос диагностики саркоидоза исчерпанным, если бы не выявление подобных гранулем в связи с многими другими патологическими состояниями. В данном обзоре обсуждается образование саркоидных гранулем у больных гепатитом С, а также последствия применения интерферона (INF) и антиретровирусных препаратов при этом заболевании. В большинстве публикаций появление саркоидных гранулем расценивалось как INF-индуцированный саркоидоз, и в данной статье используется терминология авторов этих исследований.

Вирус гепатита С как триггер саркоидной реакции

В 1994 г. на севере Италии *V. Guglielmi et al.* при анализе 1 523 биоптатов печени в 1 % случаев обнаружили гранулемы, причем в 2 случаях они развились у больных вирусным гепатитом С [2]. В 1997 г. *H. Nagahama et al.* (Япония) наблюдали 30-летнюю женщину, у которой саркоидоз был диагностирован на основании данных рентгенографии органов грудной клетки, трансбронхиальной биопсии легких и исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ). Вскоре у нее был выявлен гепатит С, а спустя 1,5 мес. — сильное обострение саркоидоза. Однако затем рентгенологические изменения исчезли, острый гепатит С стал хроническим, но затем разрешился спонтанно [3]. В 1992 г. также в Японии у пациентки с хроническим гепатитом С был диагностирован саркоидоз на основании увеита, кожных изменений и 2-сторонней внутригрудной лимфаденопатии на рентгенограмме органов грудной клетки,

позднее к этим заболеваниям присоединился синдром Шегрена. *M. Taga et al.* предположили патогенетическую связь гепатита С и гранулематоза [4]. *F. Bonnet et al.* описали 2 случая мультивисцерального саркоидоза (кожи, легких, лимфатических узлов), сформировавшегося в течение 2–6 лет после первых проявлений вирусной инфекции, и сделали вывод о том, что вирус гепатита С сам по себе способен вызывать гранулематозную реакцию у больных посредством стимуляции клеточной иммунной системы. Они заметили также, что было бы интересно проверить всех пациентов с саркоидозом на наличие гепатита С и отследить развитие гранулематозных нарушений в зависимости от терапии гепатита [5]. *F. Tsimpoukas et al.* предположили, что персистенция вируса гепатита С может быть потенциальным триггерным фактором развития клеточного иммунного ответа и гранулематозной реакции, которая встречается при саркоидозе у генетически предрасположенных пациентов [6]. В 2006 г. у 39-летнего мужчины было описано сочетание хронического гепатита С и системного саркоидоза, поразившего легкие, кожу, печень и селезенку. После проведенного через 15 мес. рентгенологического исследования саркоидозное поражение легких, печени и селезенки обнаружено не было; в биоптате печени не было гранулем, а выявлялись признаки тяжелого воспалительного процесса. Авторы отметили, что при гепатите С (не леченном интерфероном) системный саркоидоз является редким сопутствующим состоянием и его проявления могут спонтанно исчезать [7]. Таким образом, ряд исследователей выявляют патогенетическую связь между гепатитом С и саркоидозом, в которой вирусу отводится роль триггера.

Саркоидная реакция как ответ на применение интерферонов

В 1994 г. *I. Ohhata et al.* описали 57-летнюю больную саркоидозом, у которой развился гепатит С. Пациентка получала лечение INF- α . Спустя 2 мес. у нее появились подкожные узлы, биопсия которых подтвердила саркоидное воспаление. Аномально повышенный

уровень ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и подкожные узлы исчезли после постепенного снижения дозы INF. Было отмечено, что применять INF при саркоидозе следует с осторожностью, поскольку в патогенез этого заболевания вовлечены INF- γ и Т-лимфоциты [8]. В 1995 г. в Италии был отмечен случай возникновения саркоидоза на фоне лечения множественной миеломы INF- β . В отличие от описанных ранее 8 случаев сочетания этих заболеваний, саркоидоз развился не до, а после возникновения и лечения миеломы [9]. *H. Teragawa et al.* наблюдали 62-летнюю женщину, у которой саркоидоз проявился после 24 нед. лечения INF- α -2a (общая доза – 522 млн ед.) по поводу хронического гепатита С. Развилась полная атриовентрикулярная блокада, а в легких были выявлены множественные неказеифизирующиеся гранулемы [10]. *A. Pietropaoli et al.* (медицинский центр университета Рочестера, США) наблюдали 50-летнюю женщину, у которой саркоидоз развился во время лечения INF- α хронической миелогенной лейкемии. При этом активность саркоидоза у нее прямо коррелировала с дозой INF- α [11].

В Италии был отмечен случай саркоидоза на фоне терапии хронической миелогенной лейкемии INF- α [12]. Сотрудники медицинской школы Гарвардского университета (США) подчеркивали, что рекомбинантный INF- α (rINF- α) в качестве иммуномодулятора применяют при лечении различных состояний, включая вирусные и злокачественные заболевания. В ряде работ отмечена возможность развития саркоидоза при лечении rINF- α , но чаще всего – при лечении гепатита С [13].

Механизм развития INF-индуцированного саркоидоза или саркоидной реакции связывают с нарушением клеточного иммунного ответа, что и становится причиной начала и / или прогрессирования саркоидоза [10] нарушается баланс Т-хелперных лимфоцитов Th1 и Th2 [14]. Иммуномодулирующее действие INF- α расценивается как триггер развития саркоидоза [11, 15, 16]. *G. Zissel et al.* (Борштель, Германия) установили, что INF- γ усиливает хелперную функцию альвеолярных макрофагов на 122 % и моноцитов периферической крови – на 152 % [17]. *N.J. Vander Els et al.* также расценили возникновение INF-индуцированного саркоидоза как ятрогенную стимуляцию иммунопатогенеза [18]. По мнению *P. Sacoub et al.*, INF- α может быть экзогенным триггером или фактором развития мультисистемного гранулематоза, на проявление которого также оказывают влияние INF- γ , Т-лимфоциты CD4⁺ [19]. Известно, что введенный извне INF стимулирует Th1-клеточный ответ, который играет ведущую роль в образовании гранулем. В большинстве случаев INF-индуцированного саркоидоза происходила ремиссия заболевания после отмены INF. Только в отдельных случаях было необходимым применение глюкокортикостероидов (ГКС) [20].

Локализация неказеифицирующихся эпителиоидноклеточных гранулем у получавших INF пациентов была различной.

Поражение легких и внутригрудных лимфатических узлов

N.J. Vander Els и *H. Gerdes* (сотрудники онкологического центра в Нью-Йорке) наблюдали 29-летнюю женщину с лихорадкой, полиартралгией и узловатой эритемой [18]. За 4 нед. до возникновения этих симптомов был завершён годичный курс терапии INF- α , в ходе которого 6 мес. применялся рибавирин для лечения гепатита С. Характерные гранулемы были обнаружены во внутригрудном лимфатическом узле. Исследователи не стали ждать спонтанной ремиссии, как это чаще всего происходит при классическом синдроме Лефгрена, и больной был назначен преднизолон в дозе 40 мг в сутки. Через 8 нед. выраженность симптомов уменьшилась и был получен хороший клинический ответ. Аналогичный случай острого процесса описали *J.J. Monsuez et al.*: у 47-летней женщины с гепатитом С, возникшим после переливания крови, при лечении INF- α развились лихорадка, артралгии, *erythema nodosum*, одышка и диффузный альвеолит. Ремиссия наступила после отмены INF- α [21]. *Pohl J. et al.* наблюдали 44-летнюю женщину, у которой во время противорецидивного лечения гепатита С возник синдром, похожий на простуду, сопровождающийся сухим кашлем с одышкой при нагрузке [22]. Результаты рентгенологического исследования и биопсии указывали на наличие саркоидоза с поражением интерстиция легких. После прекращения терапии INF- α проявления легочной симптоматики исчезли [22]. *I. Alfageme Michavila et al.* описали респираторные симптомы, легочную инфильтрацию и лимфаденопатию корней легких у 49-летнего мужчины с хроническим активным гепатитом С, возникшие спустя 4 мес. лечения INF и рибавирином. Посредством трансбронхиальной биопсии были обнаружены множественные саркоидные гранулемы [23]. *F. Kosar et al.* наблюдали 47-летнюю женщину с хроническим гепатитом С, подтвержденным биопсией печени, у которой развилась 2-сторонняя лимфаденопатия корней легких на 2-м месяце применения INF- α . Саркоидоз был диагностирован на основании лучевого обследования органов грудной клетки, повышения в сыворотке крови уровня АПФ, данных анализа жидкости БАЛ и трансбронхиальной биопсии, выявившей интерстициальные гранулемы без некроза. Спонтанная ремиссия произошла после отмены INF- α [16].

Полиорганное поражение

Во Франции у 62-летней больной, страдавшей хроническим гепатитом С, во время лечения INF- α появились подкожные узлы, артрит, увеит, пневмонит и обнаружилось поражение сердца через 2 мес. после начала терапии. Ее состояние значительно улучшилось после назначения ГКС и прекращения лечения INF- α [19]. *S. Alazemi et al.* проанализировали 65 случаев INF-индуцированного саркоидоза и констатировали, что его клинические проявления можно спутать с типичными системными побочными эффектами препаратов INF. INF-индуцированный саркоидоз формируется у пациентов более старшего

возраста, чем при естественно развившемся саркоидозе. Чаще всего поражаются легкие и кожа. В большинстве случаев течение болезни доброкачественное [24].

Поражения кожи оказались весьма характерны для INF-индуцированного саркоидоза, что облегчает раннюю диагностику гранулематозной реакции при лечении гепатита С и других состояний. *O. Cogrel et al.* наблюдали 2 больных гепатитом С, которым были назначены INF- α и рибавирин, а примерно через 3 мес. терапии у них был выявлен саркоидоз кожи. Спонтанная регрессия изменений была отмечена после отмены препаратов [25].

По сообщению *A. Nawras et al.*, у 42-летней пациентки с гепатитом С вскоре после начала лечения INF- α -2b возникла кожная саркоидная гранулематозная реакция (по типу реакции на инородное тело) в месте старой татуировки. Был достигнут хороший клинический эффект лечения коротким курсом преднизолона внутрь [26]. В исследовании *S. Leclerc et al.* в 57 % случаев саркоидоз, развившийся при лечении INF, принимал кожную форму. Медиана времени установления диагноза составила 4 мес. с момента назначения INF, а ремиссия наступила у всех больных, находившихся под адекватным наблюдением [27]. В работе *C.J. Rogers et al.* также было отмечено развитие саркоидоза кожи во время лечения хронического гепатита С INF- α и рибавирином [28].

Поражение глаз

Одним из наиболее опасных проявлений саркоидоза и саркоидных реакций является поражение глаз. *K.K. Yan et al.* описали нарушение зрения у 23-летней женщины вследствие саркоидоза глаз во время проведения противовирусного лечения хронического гепатита С. При этом какие-либо проявления со стороны органов дыхания отсутствовали [29]. В клиническом наблюдении *C.J. Hwang et al.* у 56-летней женщины возник 2-сторонний отек орбит в области слезных желез через 4 мес. лечения INF- α и рибавирином гепатита С. Посредством биопсии слезных желез было выявлено гранулематозное воспаление. Все другие тесты на саркоидоз были отрицательными, включая определение уровня АПФ и рентгенографию грудной клетки [30].

Поражение почек

Y. Menon et al. описали развитие гиперкальциемии и почечной недостаточности как клинических проявлений саркоидоза у больного, леченного INF- α . Применение преднизолона позволяло эффективно контролировать гиперкальциемию, но он был отменен, поскольку количество РНК-вирусов гепатита С повысилось. Больной получил 2 дозы химерических моноклональных антител против фактора TNF- α — инфликсимаб (5 мг/кг), и в течение 7 дней было достигнуто снижение уровня кальция в сыворотке крови до нормы. Спустя 3 мес. после завершения инфузий уровень кальция по-прежнему оставался нормальным [31].

Поражение периферических лимфатических узлов

D. Papaioannides et al. сообщили о формировании саркоидоза во время лечения INF- α у 52-летней женщины с хроническим гепатитом С. Диагноз саркоидоз был основан на рентгенологическом исследовании, повышении уровня АПФ сыворотки крови и гистологии биоптатов шейных лимфатических узлов. Спонтанная ремиссия наступила после отмены INF- α [15].

Поражения печени

J. Hunt et al. описали развитие саркоидных гранулем в печени через 2 мес. после повторной пересадки печени и длительной терапии INF- α по поводу гепатита С [32].

INF и антиретровирусные препараты

Следует отметить, что в терапии больных гепатитом С наряду с INF применяется рибавирин, но внимание исследователей было сосредоточено главным образом на влиянии INF на формирование саркоидоза.

N. Gitlin наблюдал 2 больных хроническим гепатитом С, которых лечили INF- α -2b и рибавирином в течение 6 мес. без эффекта [33]. В обоих случаях у больных возникли безболезненные кожные узлы, при гистологическом исследовании которых был выявлен саркоидоз. Во время лечения у обоих пациентов был повышен уровень АПФ сыворотки крови, который вернулся к нормальному значению через несколько месяцев после прекращения терапии INF с рибавирином. Кроме того, исчезли кожные изменения. У 1 из пациентов к концу лечения появились множественные гранулемы в печени. Был сделан вывод, что комбинированное применение INF с рибавирином способно вызывать саркоидоподобный ответ с поражением кожи, образованием гранулем в печени и повышением уровня АПФ. В обоих случаях изменения были спонтанно обратимыми. *V. Tahan et al.* описали случай развития саркоидоза у 36-летней больной хроническим гепатитом С спустя 10 нед. после начала применения рекомбинантного INF- α -2a и рибавирина. За период 1989–2001 гг. было опубликовано 7 описаний подобных случаев [34].

R. Perez-Alvarez et al. наблюдали 2 пациентов с хроническим гепатитом С [35]. В обоих случаях проводилось лечение INF- α -2a, рибавирином и амантадином. У 1 пациента симптомы саркоидоза появились через 4 нед. после начала терапии, которая была прекращена на 9-м мес. в связи с выраженной потерей веса, одышкой, мышечной слабостью, сухостью во рту и параличом лицевого нерва. Были диагностированы саркоидоз III стадии и нейропатия. У больного развилась стероидозависимость, а через 9 мес. после прекращения лечения сохранялись одышка и мышечная слабость. Была достигнута стойкая ремиссия гепатита С. Во 2-м случае у пациента был ранее диагностирован гранулематозный гепатит, активный хронический гепатит С и хронический дерматит. Лечение вызвало обострение саркоидоза

кожи, возникла лимфаденопатия корней легких, соответствовавшая I стадии саркоидоза. Саркоидоз оказался чувствительным к ГКС, но при этом сохранялись повышенный уровень трансаминаз и вирусемия. Наблюдения позволили сделать вывод о том, что комбинация амантадина с рибавирином и INF вызывает обострение субклинически протекающего саркоидоза; возможен синергизм этих препаратов.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о существовании реальной проблемы развития эпителиоидноклеточной неказеифицирующей гранулематозной реакции у больных гепатитом С, особенно при лечении INF и рибавирином. Влияние INF на формирование гранулематозной реакции подтверждается тем, что она развивается при лечении данным препаратом не только гепатита С, но и множественной миеломы и миелогенной лейкемии. Абсолютное большинство исследователей называют эту реакцию саркоидозом. Саркоидоз диагностируется при появлении гранулем после применения INF, а после отмены препарата происходит ремиссия. Представляется перспективным определение всех триггеров, приводящих к развитию этого заболевания, путем контроля уровня INF. Вероятно, следует классифицировать подобные состояния как INF-индуцированную саркоидную реакцию, а не саркоидоз. Требуется более тщательные исследования саркоидной реакции и ее связи с приемом INF и рибавирина у больных гепатитом С. Известно, что Th1-ответ преобладает при органоспецифичных иммунных реакциях, болезни Крона, саркоидозе, острой реакции отторжения пересаженной почки и в некоторых случаях необъяснимых повторяющихся самопроизвольных аборт. Лимфоциты Th1 продуцируют INF- γ , интерлейкин-2 и TNF- β и приводят к опосредованному клетками иммунному и зависящему от фагоцитов воспалению. Поэтому целесообразно дальнейшее изучение внешних и генетических факторов, приводящих к Th1- или Th2-поляризации.

Литература

- Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. Statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16 (2): 149–173.
- Guglielmi V., Manghisi O.G., Pirrelli M., Caruso M.L. Granulomatous hepatitis in a hospital population in southern Italy. *Pathologica* 1994; 86 (3): 271–278.
- Nagahama H., Higashi Y., Soejima M. et al. A case of sarcoidosis exacerbated after acute hepatitis C. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2002; 40 (7): 594–598.
- Taga M., Abe T., Nishimura S. et al. A case of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C and sarcoidosis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2003; 26 (6): 336–340.
- Bonnet F., Morlat P., Dubuc J. et al. Sarcoidosis-associated hepatitis C virus infection. *Dig. Dis. Sci.* 2002; 47 (4): 794–796.
- Tsimpoukas F., Goritsas C., Papadopoulos N. et al. Sarcoidosis in untreated chronic hepatitis C virus infection. *Scand. J. Gastroenterol.* 2004; 39 (4): 401–403.
- Kim T.H., Joo J.E. Spontaneous resolution of systemic sarcoidosis in a patient with chronic hepatitis C without interferon therapy. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (1): 150–153.
- Ohhata I., Ochi T., Kurebayashi S. et al. A case of subcutaneous sarcoid nodules induced by interferon-alpha. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1994; 32 (10): 996–1000.
- Bobbio-Pallavicini E., Valsecchi C., Tacconi F. et al. Sarcoidosis following beta-interferon therapy for multiple myeloma. *Sarcoidosis* 1995; 12 (2): 140–142.
- Teragawa H., Hondo T., Takahashi K. et al. Sarcoidosis after interferon therapy for chronic active hepatitis C. *Intern. Med.* 1996; 35 (1): 19–23.
- Pietropaoli A., Modrak J., Utell M. Interferon-alpha therapy associated with the development of sarcoidosis. *Chest* 1999; 116 (2): 569–572.
- Fiorani C., Sacchi S., Bonacorsi G., Cosenza M. Systemic sarcoidosis associated with interferon- α treatment for chronic myelogenous leukemia. *Haematologica* 2000; 85 (9): 1006–1007.
- Goldberg H.J., Fiedler D., Webb A. et al. Sarcoidosis after treatment with interferon-alpha: A case series and review of the literature. *Respir. Med.* 2006; 100 (11): 2063–2068.
- Hoffmann R.M., Jung M.C., Motz R. et al. Sarcoidosis associated with interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 1998; 28 (6): 1058–1063.
- Papaioannides D., Fotinou M., Korantzopoulos P. Sarcoidosis associated with interferon- α therapy for chronic hepatitis C. *Med. Sci. Monit.* 2004; 10 (1): 5–7.
- Kosar F., Yurt S., Isik N. et al. Sarcoidosis associated with interferon- α therapy for chronic hepatitis C. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (suppl. 50): ref. E3128.
- Zissel G., Ernst M., Schlaak M. et al. Pharmacological modulation of the IFN γ -induced accessory function of alveolar macrophages and peripheral blood monocytes. *Inflam. Res.* 1999; 48 (12): 662–668.
- Vander Els N.J., Gerdes H. Sarcoidosis and IFN-alpha treatment. *Chest* 2000; 117 (1): 294.
- Cacoub P., Sbai A., Frances C. et al. Systemic sarcoidosis during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2000; 24 (3): 364–366.
- Marzouk K., Saleh S., Kannass M., Sharma O.P. Interferon-induced granulomatous lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10 (5): 435–440.
- Monsuez J.J., Carcelain G., Charniot J.C. et al. T cells subtypes in a patient with interferon-alpha induced sarcoidosis. *Am. J. Med. Sci.* 2009; 337 (1): 60–62.
- Pohl J., Stremmel W., Kallinowski B. Pulmonary sarcoidosis: A rare side effect of interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C infection. *Z. Gastroenterol.* 2000; 38 (12): 951–955.
- Alfageme Michavila I., Merino Sanchez M., Perez Ronchel J. et al. Sarcoidosis following combined ribavirin and interferon therapy: a case report and review of the literature. *Arch. Bronconeumol.* 2004; 40 (1): 45–49.
- Alazemi S., Campos M.A. Interferon-induced sarcoidosis. *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60 (2): 201–211.
- Cogrel O., Doutre M.S., Marliere V. et al. Cutaneous sarcoidosis during interferon alfa and ribavirin treatment of hepatitis C virus infection: two cases. *Br. J. Dermatol.* 2002; 146 (2): 320–324.
- Nawras A., Alsolaiman M.M., Mehboob S. et al. Systemic sarcoidosis presenting as a granulomatous tattoo reaction secondary to interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C and review of the literature. *Dig. Dis. Sci.* 2002; 47 (7): 1627–1631.
- Leclerc S., Myers R.P., Moussalli J. et al. Sarcoidosis and interferon therapy: report of five cases and review of the literature. *Eur. J. Intern. Med.* 2003; 14 (4): 237–243.

28. *Rogers C.J., Romagosa R., Vincek V.* Cutaneous sarcoidosis associated with pegylated interferon alfa and ribavirin therapy in a patient with chronic hepatitis C. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 50 (4): 649–650.
29. *Yan K.K., Yanagawa H., Goto H. et al.* A case of resectable lung adenocarcinoma associated with sarcoidosis. *Med. Oncol.* 1999; 16 (3): 216–220.
30. *Hwang C.J., Gausas R.E.* Sarcoid-like granulomatous orbital inflammation induced by interferon-alpha treatment. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2008; 24 (4): 311–313.
31. *Menon Y., Cucurull E., Reisin E., Espinoza L.R.* Interferon-Alpha-associated sarcoidosis responsive to infliximab therapy. *Am. J. Med. Sci.* 2004; 328 (3): 173–175.
32. *Hunt J., Gordon F.D., Jenkins R.L. et al.* Sarcoidosis with selective involvement of a second liver allograft: report of a case and review of the literature. *Mod. Pathol.* 1999; 12 (3): 325–328.
33. *Gitlin N.* Manifestation of sarcoidosis during interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: a report of two cases. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 14 (8): 883–885.
34. *Tahan V., Ozseker F., Guneylioglu D. et al.* Sarcoidosis after use of interferon for chronic hepatitis C: report of a case and review of the literature. *Dig. Dis. Sci.* 2003; 48 (1): 69–73.
35. *Perez-Alvarez R., Perez-Lopez R., Lombrana J.L. et al.* Sarcoidosis in two patients with chronic hepatitis C treated with interferon, ribavirin and amantadine. *J. Viral. Hepat.* 2002; 9 (1): 75–79.

Информация об авторах

Визель Александр Андреевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета; тел.: (843) 276-16-61; e-mail: lordara@inbox.ru

Созинов Алексей Станиславович – д. м. н., проф., ректор Казанского государственного медицинского университета; тел.: (843) 236-06-52; e-mail: rector@kgmu.ksp.ru

Визель Елизавета Александровна – старший лаборант кафедры фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета; тел.: (843) 276-16-61; e-mail: queenlis@mail.ru

Поступила 12.05.09

© Коллектив авторов, 2009

УДК 615.281.8.06:616-002.28-031.14