

УДК 616.24+612.2

Л.М. КАРЗАКОВА, Е.П. АЛЕКСЕЕВА, Л.Н. КУЗНЕЦОВА,
О.М. МУЧУКОВА, Н.Д. УХТЕРОВА**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ
НА ОСНОВЕ ТОПИЧЕСКОЙ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ**

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, системный иммунный ответ, местный иммунитет, цитокиноterapia.

Представлены результаты лечения больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с использованием топической цитокинотерапии суперлимфом. Предложенный способ лечения обеспечивает улучшение бронхиальной проходимости, сокращение сроков достижения ремиссии данного заболевания, повышение исходно сниженных показателей содержания в крови Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, а также – коррекцию фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов в бронхиальном содержимом.

L.M. KARZAKOVA, E.P. ALEKSEEVA, L.N. KUZNETSOVA,
O.M. MUCHUKOVA, N.D. UKHTEROVA**IMPROVING THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE WITH TOPICAL
TREATMENT WITH CYTOKINES**

Key words: chronic obstructive lung disease, systemic immune response, local immunity, cytokine therapy.

The paper presents the results of treatment of chronic obstructive lung disease patients, treated with cytokine drug Superlymph. The proposed method of treatment promotes improvement of bronchial obstruction, accelerates remission, increases the content of initially reduced T-lymphocytes, T-helper and cytotoxic T-lymphocytes, corrects the phagocytic activity of macrophages and neutrophils in bronchial lavage fluid.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой одну из важнейших медицинских и социально-экономических проблем в связи с широкой распространенностью, прогрессирующим течением, сокращением продолжительности жизни больных [6]. ХОБЛ относится к числу наиболее распространенных и социально значимых заболеваний как в целом по России, так и на территории Чувашии, где наблюдается прогрессирующий рост показателей распространенности и летальности по этому заболеванию. Главные факторы риска развития ХОБЛ – курение, загрязнение воздуха промышленными и бытовыми поллютантами и неблагоприятная экология жилища [9]. Известно, что под влиянием длительного воздействия факторов риска формируется хроническое воспаление, являющееся ключевым механизмом патогенеза ХОБЛ. В поддержании хронического воспаления при ХОБЛ значительную роль играют микроорганизмы, колонизация дыхательных путей которыми поддерживается несостоятельностью иммунологических механизмов защиты макроорганизма.

Факт обнаружения при гистопатологическом исследовании у больных ХОБЛ инфильтрации Т-клеток и увеличенного количества нейтрофилов и макрофагов в биоптатах бронхиол, воздухоносных путях и паренхиме легких свидетельствует об участии в патогенезе этого заболевания как факторов врожденного, так и приобретенного иммунитета [7, 8]. В ранее проведенных исследованиях было показано, что у больных ХОБЛ на системном уровне иммунного ответа активизирован гуморальный механизм, угнетен клеточный тип антигензависимого (приобретенного) иммунитета и нарушена фагоцитарная активность лейкоцитов. В бронхоальвеолярных смывах обнаружено повышение содержания иммуноглобулинов, уменьшение числа альвеолярных макрофагов, а также – снижение функциональной активности макрофагов и нейтрофилов слизистой бронхов [4]. Выявленные иммунологические нарушения у больных ХОБЛ предполагают неуклонное ослабление защитных систем органов дыхания, что создает благоприятные условия для инфицирования респираторной системы, непрерывного, про-

гредидентного течения заболевания на фоне проводимых курсов стандартной традиционной терапии. Применяемые методы направлены лишь на восстановление проходимости бронхов и задержку прогрессирования заболевания. По всей видимости, следует разрабатывать и внедрять для лечения ХОБЛ новые методы лечения, ориентированные на устранение иммунологических нарушений в респираторном тракте.

Целью исследования явилось совершенствование схемы лечения ХОБЛ с использованием топической цитокинотерапии суперлимфом.

Суперлимф является лекарственной формой комплекса природных цитокинов, включающего факторы роста, про- и противовоспалительные цитокины – интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО), фактор, ингибирующий миграцию фагоцитов (МИФ), трансформирующий фактор роста (ТФР), и представляет собой лиофилизат для местного и наружного применения (ампулы 0,1 мг, ООО «Центр иммунотерапии “Иммунохелп”», Россия, регистрационное удостоверение № РМ002447/01-2003).

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 50 пациентов с ХОБЛ II стадии в возрасте от 17 до 74 лет (средний возраст – $46,4 \pm 17,9$ года) – 34 мужчины и 16 женщин, госпитализированных в пульмонологическое отделение Республиканской клинической больницы Минздравсоцразвития Чувашской Республики в период обострения (пациенты с хроническими симптомами ХОБЛ – кашель с отхождением мокроты, экспираторная одышка, имевшие показатели функций внешнего дыхания – ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70% от должного и ОФВ₁ менее 80% от должного). Обследованные были разделены на две группы. При лечении первой группы больных (основная группа, $n = 25$) использовали разработанный нами метод лечения, включающий стандартную терапию (антибактериальные, бронхолитические, муколитические препараты) в сочетании с эндобронхиальным введением суперлимфа над уровнем бифуркации трахеи в дозе 30–50 мкг в 3 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия курсом 3 процедуры через 3 дня [3]. Вторая группа (группа сравнения, $n = 25$) пациентов получала лишь стандартную терапию. Группы были репрезентативны по половозрастному составу, наличию сопутствующей патологии, продолжительности заболевания, характеру эндобронхита.

Исследование функции внешнего дыхания включало проведение спирометрии (измерение ОФВ₁, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ).

Из иммунологических исследований проводилось иммунофенотипирование мононуклеарных клеток периферической крови методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD20, CD25, CD95 («Сорбент», Москва), определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов – IgM, IgG, IgA по Манчини, общего IgE методом иммуноферментного анализа (набор ИФА-реагентов ЗАО «Вектор-Бест»), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом осаждения полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000), латекс-тест и НСТ-тест (тест восстановления нитросинего тетразолия) с целью оценки фагоцитарной и метаболической активности фагоцитов согласно стандартным методикам [5] дважды (на 3-и сутки стационарного лечения и в конце стационарного лечения – на 12-е сутки). Объектами исследования служили венозная кровь и бронхоальвеолярная лаважная жидкость (БАЛЖ).

Полученные данные обрабатывали с использованием прикладного рабочего пакета статистического анализа «Statistica v. 6.0». Если распределение частностей признака приближалось к нормальному, то данные представляли в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка средней арифметической. При сравнении двух выборок для оценки достоверности различий применяли t -критерий Стьюдента (p), для сопряженных групп – парный тест Стьюдента. При асимметричности распределения совокупности значений

показателей в группах вычисляли медиану (Me), границы варьирования изучаемой совокупности определяли в пределах от нижнего до верхнего квартилей ($P_{25}-P_{75}$), а достоверность различий оценивали по непараметрическим критериям Манна–Уитни (p_{m-w}) и Вальда–Вольфовица (p_{w-w}) для независимых группировок, по критерию Вилкоксона (p_w) – для сопряженных групп.

Результаты исследования и их обсуждение. Назначение суперлимфа привело к выраженному иммунологическому эффекту (табл. 1). У пациентов на фоне применения препарата отмечалось достоверное уменьшение абсолютного числа нейтрофилов относительно показателей группы сравнения ($p_{w-w} < 0,05$). Увеличение числа лимфоцитов наблюдалось преимущественно за счет Т-лимфоцитов – $CD4^+$ и $CD8^+$ -субпопуляций. Со стороны гуморального звена иммунной системы было отмечено снижение исходно повышенного уровня IgG у больных основной группы на 9%. Уровень общего IgE снизился в 2,3 раза. Наблюдалось более выраженное снижение концентрации ЦИК ($p_w < 0,001$) по сравнению с аналогичным показателем в группе сравнения ($p_w < 0,05$).

Таблица 1

Динамика иммунологических показателей у больных ХОБЛ под влиянием различных методов лечения

Показатели	Стандартная терапия (n = 25)		Стандартная терапия + суперлимф (n = 25)	
	на 3-й день	на 12-й день	на 3-й день	на 12-й день
Лейкоциты, $\times 10^6/\text{л}$	5700,0 {4500,0; 7600,0}	6800,0 {5700,0; 7800,0}	6200,0 {4500,0; 7700,0}	6050,0 {5150,0; 7950,0}
Нейтрофи- лы, %	64,0 {60,0; 68,0}	66,5 {56,5; 70,5}	65,0 {61,0; 73,0}	64,5 {59,5; 68,5}
Нейтрофилы, $\times 10^6/\text{л}$	3584,0 {2914,5; 5534,0}	4253,0 {3265,0; 5476,5}	4104,0 {3120,0; 5025,0}	4084,0 {2999,0; 5164,0} [#]
Лимфоциты, %	33,0 {29,5; 34,0}	30,0 {24,0; 40,0}	31,0 {24,0; 34,0}	32,0 {28,0; 39,0} [*]
Лимфоциты, $\times 10^6/\text{л}$	1886,0 {1408,0; 2176,0}	2105,0 {1469,5; 2609,0}	1632,0 {1360,0; 1950,0}	1937,0 {1467,0; 2699,5} [*]
$CD3^+$, %	47,0 {44,0; 52,0}	46,0 {35,0; 53,0}	44,0 {40,5; 56,5}	49,5 {37,0; 57,0}
$CD3^+$, $\times 10^6/\text{л}$	891,5 {581,4; 1188,6}	879,5 {766,6; 1083,3}	797,2 {601,8; 891,3}	957,6 {848,0; 1007,4} [*]
$CD4^+$, %	26,0 {24,0; 36,0}	22,5 {20,0; 33,0}	30,0 {22,0; 35,0}	25,0 {21,0; 37,0}
$CD4^+$, $\times 10^6/\text{л}$	549,5 {338,6; 734,4}	538,9 {428,0; 688,0}	455,0 {340,0; 584,3}	564,2 {485,1; 690,0} [*]
$CD8^+$, %	21,0 {17,0; 24,0}	20,5 {16,0; 23,5}	21,0 {17,0; 23,0}	24,5 {17,0; 27,0}
$CD8^+$, $\times 10^6/\text{л}$	353,3 {281,6; 498,4}	425,8 {305,1; 503,8}	314,2 {253,0; 369,8}	427,3 {340,3; 590,0} [*]
$CD4^+/CD8^+$	1,4 {1,0; 1,6}	1,3 {1,1; 1,6}	1,5 {1,2; 1,8}	1,5 {1,1; 1,6}
$CD20^+$, %	12,0 {8,0; 18,0}	14,0 {9,0; 20,0}	16,0 {11,0; 26,0}	15,0 {14,0; 22,0}
$CD20$, $\times 10^6/\text{л}$	244,2 {133,7; 382,7}	260,9 {182,7; 439,4}	231,9 {170,5; 446,9}	325,0 {208,3; 403,2}
$CD95^+$, %	15,0 {8,0; 20,0}	14,5 {12,0; 16,0}	14,0 {11,0; 19,0}	11,5 {9,0; 17,0}
$CD95^+$, $\times 10^6/\text{л}$	260,1 {163,2; 387,6}	291,2 {191,0; 350,0}	251,3 {175,1; 310,1}	219,8 {146,1; 381,5}
IgM, г/л	1,4 {1,2; 2,2}	1,5 {1,2; 1,8}	1,4 {1,0; 1,7}	1,6 {0,9; 2,0}
IgG, г/л	11,0 {9,8; 12,3}	11,4 {10,0; 12,7}	11,0 {9,0; 16,2}	10,0 {9,0; 11,0} [*]
IgA, г/л	2,2 {1,6; 3,7}	2,2 {1,6; 3,7}	2,2 {1,7; 3,6}	2,0 {1,8; 4,0}

Окончание табл. 1

Показатели	Стандартная терапия (n = 25)		Стандартная терапия + суперлимф (n = 25)	
	на 3-й день	на 12-й день	на 3-й день	на 12-й день
IgE общий, МЕ/л	97,9 {60,8; 130,9}	62,6 {56,2; 93,5}	65,0 {30,3; 87,5}	28,9 {5,3; 44,3}*
Фагоцитарный индекс, %	51,0 {48,0; 56,0}	55,0 {51,0; 57,0}	52,0 {49,0; 57,0}	52,0 {44,0; 59,0}
Фагоцитарное число, у.е.	3,9 {3,1; 4,5}	3,6 {3,2; 4,1}	3,7 {3,1; 4,0}	3,8 {3,2; 4,1}#
ЦИК, у.е.	27,0 {20,0; 36,0}	10,5 {6,5; 19,0}*	22,0 {19,0; 33,0}	8,0 {4,0; 15,0}***

Примечания. Данные представлены в виде $Me\{P_{25}; P_{75}\}$. Достоверность различий между значениями показателей больных в динамике лечения по критерию Вилкоксона: * – $p_w < 0,05$; ** – $p_w < 0,01$; *** – $p_w < 0,001$. # $p_{w-w} < 0,05$ – достоверность различий между показателями сравниваемых групп по критерию Вальда–Вольфовица.

Таким образом, исследуемый препарат оказал значительное иммуномодулирующее влияние на адаптивный иммунный ответ на системном уровне (повышение показателей клеточного звена на фоне снижения активности гуморальной составляющей иммунитета) и процессы фагоцитоза.

На местном уровне на фоне стандартной терапии у пациентов отмечался рост концентрации иммуноглобулинов в БАЛЖ: IgM – в 2,1 раза, IgG – в 3,7 раза, IgA – в 2,1 раза (табл. 2). При подключении суперлимфа такой стимуляции не отмечалось, содержание иммуноглобулинов оставалось на исходном уровне.

Таблица 2

Показатели эндоцитограммы и содержания иммуноглобулинов в БАЛЖ у больных ХОБЛ под влиянием различных методов лечения

Показатели	Стандартная терапия (n = 19)		Стандартная терапия + суперлимф (n = 19)	
	на 3-й день	на 12-й день	на 3-й день	на 12-й день
Нейтрофилы, %	67,8±5,05	76,4±5,8	59,8±7,2	64,3±6,4
Альвеолярные макрофаги, %	13,7±2,6	12,9±2,8	17,4±3,8	19,2±3,9
Лимфоциты, %	2,5±0,2	4,5±0,4	3,7±0,3	4,1±0,3
ФИ макрофагов, %	41,5±5,4	40,5±6,4	33,1±3,9	49,7±5,5*
ФЧ макрофагов	2,6±0,3	2,4±0,3	3,9±0,4	3,8±0,2*#
ФИ нейтрофилов, %	24,3±4,6	22,8±3,8	20,9±3,8	27,9±4,1
ФЧ нейтрофилов	2,1±0,1	2,0±0,1	2,6±0,3	2,2±0,2
% НСТ ⁺ -макрофагов	17,7±3,5	25,6±3,5	20,4±2,5	27,6±3,1
% НСТ ⁺ -нейтрофилов	7,3±1,9	7,8±1,2	5,3±0,8	8,5±2,0
IgM, г/л	7,1±2,5	14,6±4,4*	14,7±4,2	6,7±1,8
IgG, г/л	4,8±2,1	17,6±5,7*	9,0±3,1	10,7±3,2
IgA, г/л	1,1±0,3	3,2±1,0**	2,9±0,9	1,8±0,4

Примечания. В табл. 2 и 3 данные представлены в виде $M \pm t$; ФИ – фагоцитарный индекс; ФЧ – фагоцитарное число; * – достоверность различий между значениями показателей больных в динамике лечения по парному тесту Стьюдента: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; # – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями сравниваемых групп по критерию Стьюдента.

Суперлимф оказал также местное корригирующее действие на активность фагоцитов в бронхиальном содержимом. У пациентов из основной группы увеличилось после проведенного курса лечения фагоцитарное число альвеолярных макрофагов и превысило аналогичный показатель группы сравнения. Параллельно с этим повысился у этих же пациентов фагоцитарный индекс.

Применение суперлимфа позволило достичь значительного клинического улучшения состояния пациентов за счет улучшения функционального состояния органов дыхания (табл. 3). Отмечено достоверное улучшение как объемных, так и емкостных показателей спирограммы. Без применения суперлимфа достоверного улучшения бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ до-

биться не удалось. Число дней госпитализации в группе пациентов, получавших суперлимф, было достоверно меньше ($16,30 \pm 1,20$ койко-дня, против $19,78 \pm 0,79$ койко-дня в группе сравнения) ($p < 0,05$).

Таблица 3

**Показатели функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ
под влиянием различных методов лечения**

Показатели	Больные на фоне стандартной терапии (n = 25)		Больные на фоне суперлимфа (n = 25)	
	на 3-й день	на 12-й день	на 3-й день	на 12-й день
ЖЕЛ, %	77,0 \pm 4,6	76,5 \pm 4,2	68,3 \pm 4,4	75,2 \pm 5,2*
ФЖЕЛ, %	63,8 \pm 4,5	63,0 \pm 4,1	57,6 \pm 4,8	63,9 \pm 5,3
ОФВ1, %	64,5 \pm 4,6	61,0 \pm 3,7	56,3 \pm 4,6	66,8 \pm 4,8**
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	73,6 \pm 3,1	70,1 \pm 2,8	70,8 \pm 3,1	76,4 \pm 2,5*
ПОС, %	52,5 \pm 4,0	56,3 \pm 4,8	45,5 \pm 4,7	54,8 \pm 4,7*
МОС 75, %	48,4 \pm 4,6	53,9 \pm 5,0	40,8 \pm 5,7	51,7 \pm 5,6**
МОС 50, %	46,6 \pm 4,6	50,6 \pm 6,1	42,9 \pm 5,7	46,9 \pm 5,4
МОС 25, %	55,7 \pm 5,0	64,4 \pm 8,0	51,0 \pm 5,5	55,9 \pm 7,1

Примечание. Достоверность различий между значениями показателей больных в динамике лечения по парному тесту Стьюдента: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Результаты исследования показали, что предложенный нами комплексный метод лечения ХОБЛ, включающий эндобронхиальное введение суперлимфа, обеспечивал выраженное улучшение общего состояния и достижение клинико-лабораторной ремиссии. У больных существенно улучшалась бронхиальная проходимость.

Клинические эффекты суперлимфа во многом связаны с его иммуномодулирующим действием на системном уровне и местном – в респираторной системе. Прежде всего следует отметить его местное стимулирующее действие на фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов. Данный эффект препарата связан с его способностью индуцировать выработку клетками моноцитарно-макрофагального ряда собственных цитокинов, активных форм кислорода и азота, регулировать их миграцию [1]. На фоне суперлимфа прекращался прирост продукции в респираторных путях IgM, IgG и IgA, что может быть объяснено санирующим действием препарата на воспалительный очаг. Известно, что наряду с иммуностимулирующим действием суперлимф обладает противомикробным действием, сравнимым с действием классических антибиотиков. Это обусловлено, по-видимому, присутствием в препарате противомикробных пептидов протегринов. Являясь катионными пептидами, они нарушают целостность мембраны микробной клетки, угнетают процессы клеточного дыхания, синтеза белка, что в конечном счете приводит к ее гибели. Известно также опосредованное действие суперлимфа на рост микробов через активацию выхода лизосомальных ферментов лейкоцитов, в частности катепсина G [2].

Помимо местного эффекта суперлимф оказывал и системное действие. Так, в группе больных, получавших суперлимф, улучшились показатели клеточно-опосредованного адаптивного иммунного ответа, снизилась активность гуморального звена за счет уменьшения концентрации IgG, ЦИК в сыворотке крови. Системные эффекты суперлимфа являются, скорее всего, следствием его местного действия на респираторную систему. Иммуномодулирующая, антиоксидантная и антибактериальная активность суперлимфа, реализуясь при данном способе применения препарата на уровне слизистой бронхиального дерева, обеспечивают противовоспалительный, дезинтоксикационный эффекты, сказывающиеся в конечном счете положительно на системном иммунном ответе. Обнаруженное в ходе лечения суперлимфом двукратное снижение сывороточного

уровня IgE является отражением факта снижения активности системного гуморального иммунного ответа и может иметь значение в снижении у больных бронхиальной обструкции, в определенной степени обусловленной IgE-зависимым механизмом аллергического повреждения тканей.

Выводы. 1. Использование метода топической цитокинотерапии в комплексном лечении больных ХОБЛ демонстрирует выраженный клинический эффект, заключающийся в улучшении показателей внешнего дыхания, ускорении достижения ремиссии.

2. Включение суперлимфа в комплексную терапию больных ХОБЛ обеспечивает повышение исходно сниженной фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов.

3. Под влиянием суперлимфа улучшаются показатели клеточно-опосредованного адаптивного иммунного ответа, снижается исходно повышенная активность гуморального звена адаптивного иммунитета как на системном уровне, так и в дыхательных путях.

Литература

1. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Природная композиция цитокинов (суперлимф) в топической иммунокоррекции // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000. № 7. С. 25.
2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мороз А.Ф. Иммуномодулятор с прямым противомикробным действием // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2003. № 4. С. 28.
3. Пат. 2286795 РФ, МПК А61К 38/19, А61Р 11/00. Способ лечения хронического бронхита / Сунгоркина Е.П., Сунгоркина Т.М., Карзакова Л.М. и др.; патентообладатель Чуваш. гос. ун-т им. И.Н. Ульянова. № 2005129005/14; заявл. 16.09.2005 г.; опубл. 10.11.2006 г. Бюл. № 31. 7 с.
4. Роль иммунологических и иммуногенетических факторов в развитии хронической обструктивной болезни легких / Л.М. Карзакова, Н.Д. Ухтерова, Л.В. Борисова и др. // Здравоохранение Чувашии. 2008. № 2. С. 45-51.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: Изд-во ВНИРО, 1995. 219 с.
6. Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство для врачей / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ООО «Колор Ит Студио», 2004. 64 с.
7. Curtis J.L., Freeman C.M., Hogg J.C. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: insights from recent research // Proc. Am. Thorac. Soc. 2007. Vol. 4, № 7. P. 512-521.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Lung disease. Vancouver, 2011.
9. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease / J.C. Hogg, F. Chu, S. Utokaparch et al. // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. P. 2645-2653.

КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА. См. с. 329.

АЛЕКСЕЕВА ЕВГЕНИЯ ПАВЛОВНА – врач лабораторной диагностики, Республиканская клиническая больница, Россия, Чебоксары.

ALEKSEEVA EVGENIA PAVLOVNA – doctor of laboratory diagnostics, Republican Clinical Hospital, Russia, Cheboksary.

КУЗНЕЦОВА ЛИДИЯ НИКОЛАЕВНА – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары.

KUZNETSOVA LIDIYA NIKOLAEVNA – assistant of Internal Medicine Propaedeutics Chair with radiology course, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

МУЧУКОВА ОЛЬГА МИХАЙЛОВНА – аспирантка кафедры госпитальной терапии № 2, Чувашский государственный университет, аллерголог-иммунолог, Республиканская клиническая больница, Россия, Чебоксары.

MUCHUKOVA OLGA MIKHAYLOVNA – post-graduate student of Hospital Therapy Chair № 2, Chuvash State University, allergist-immunologist, Republican Clinical Hospital, Russia, Cheboksary.

УХТЕРОВА НАДЕЖДА ДИМИТРИЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары.

UKHTEROVA NADEZHDA DIMITRIEVNA – candidate of medical sciences, assistant professor of Hospital Therapy Chair № 2, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.
