

6. Kuratomi Y., Okazaki N., Ishihara T. et al. Variability of breath-by-breath tidal volume and its characteristics in normal and diseased subjects. Ventilatory monitoring with electrical impedance pneumography. Jpn. J. Med. 1985; 24 (2): 141-149.
7. Morel D.R., Forster A., Suter P.M. Noninvasive ventilatory monitoring with bellows pneumographs in supine subjects. J. Appl. Physiol. 1983; 55 (2): 598-606.
8. Perez W., Tobin M.J. Separation of factors responsible for change in breathing pattern induced by instrumentation. Ibid. 1985; 59 (5): 1515-1520.
9. Tobin M.J., Chadha T.S., Jenouri G. et al. Breathing patterns. 1. Normal subjects. Chest 1983; 84 (2): 202-205.
10. Tobin M.J., Chadha T.S., Jenouri G. et al. Breathing patterns. 2. Diseased subjects. Ibid. (3): 286-294.

Поступила 11.07.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24-036.12-06:616.24-002.5

В.Ю.Мишин, С.П.Завражнов, А.Э.Радзевич, Ю.А.Евстафьев, Ю.Н.Григорьев,
Е.Г.Фомин, В.Г.Макиева

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Кафедра туберкулеза Московского государственного медико-стоматологического университета

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS

V.Yu.Mishin, S.P.Zavrazhnov, A.E.Radzevich, Yu.A.Evstafiev, Yu.N.Grigoriev,
E.G.Fomin, V.G.Makieva

Summary

95.7% of sputum cultures from patients with tuberculosis combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) yield non-specific microorganisms. Among them 28.8% fall on highly pathogenic microorganisms and mostly *Str.pneumoniae*. 66.6% of the patients with lung tuberculosis and COPD have multiple drug resistance of the *Mycobacteria tuberculosis* to combinations of isoniazid, rifampicin and other anti-tuberculosis drugs. The patients with lung tuberculosis and COPD demonstrate a considerable reduction in FEV₁ together with increase in pulmonary artery systolic pressure up to 34.1±3.0 mm Hg. The COPD patients bearing the Cw4 antigen and simultaneously not having the HLA-A2 antigen predispose to tuberculosis and are at risk for this disease.

Резюме

У больных туберкулезом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и бронхитом выявляемость вторичной микрофлоры в мокроте достигает 95,7%, причем из них 28,8% составляют микроорганизмы высокого уровня патогенности, при этом наиболее часто определяется *Str.Pneumoniae*. У 66,6% больных туберкулезом с хронической обструктивной болезнью легких определяется множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к сочетанию изониазида, рифампицина и других противотуберкулезных препаратов. У больных туберкулезом с хронической обструктивной болезнью легких имеется выраженное снижение ОФВ₁, сочетающееся с подъемом систолического давления в легочной артерии до 34,1±3,0 мм рт.ст. Больные хронической обструктивной болезнью легких, которые являются носителями антигена Cw4 и при отсутствии антигена HLA-A2, наиболее предрасположены к развитию туберкулеза и составляют группу риска по данному заболеванию.

Сочетание хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и туберкулеза существенным образом изменяет течение обоих заболеваний и вызывает большие трудности в лечении. При бактериологическом исследовании мокроты больных туберкулезом легких высока частота вторичной неспецифической микрофлоры [5]. Основным клиническим проявлением у таких больных является хронический бронхит (ХБ), как не обструктивный (НБ), так и хронический обструктивный бронхит (ХОБ). При этом наиболь-

шее клиническое значение имеет ХОБ, заболеваемость которым тем выше, чем больше распространенность специфического процесса и длительность заболевания туберкулезом при сохраняющейся приоритетности основного патогенетического фактора курения [9].

Целью нашей работы было изучение частоты и характера неспецифической микрофлоры и ее влияние на клинические проявления и течение туберкулеза легких, функциональные показатели и иммуногене-

Распределение больных по формам туберкулеза

Форма туберкулеза	Группа			Итого
	1-я — НБ	2-я — ХОБ	контроль	
Очаговая	2 (1,8%)	1 (2,2%)	5 (6,8%)	8 (34,9%)
Инфильтративная	56 (51,3%)	19 (41,3%)	45 (61,6%)	120 (52,4%)
Диссеминированная	21 (19,2%)	6 (13,0%)	9 (12,3%)	36 (15,7%)
Фибрознокавернозная	22 (20,1%)	10 (21,7%)	3 (4,1%)	35 (15,3%)
Цирротическая	4 (3,6%)	2 (4,3%)	4 (5,4%)	10 (4,4%)
Туберкулез бронхов	2 (1,8%)	5 (10,8%)	—	7 (3,0%)
Прочная	2 (1,8%)	4 (8,6%)	7 (9,5%)	13 (5,6%)
Всего ...	109 (100%)	47 (100%)	73 (100%)	229 (100%)

тические отличия у больных туберкулезом легких в сочетании с ХБ.

Сравнительное изучение результатов микробиологического анализа мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ) и вторичную флору проводили у 229 больных с различными формами активного туберкулеза легких, находившихся на стационарном лечении в ПТД № 16 и 12 Москвы.

Всем больным проводилось исследование мокроты на МБТ методами люминесцентной микроскопии и посева с определением чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам, а также посев мокроты на неспецифическую флору с определением ее чувствительности к антибиотикам. Наличие ХОБЛ устанавливали на основании анамнестических, клинических данных, исследования функции внешнего дыхания. 145 больным было проведено бронхоскопическое исследование, а из дополнительных методов исследования — измерение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) методом сейсмокардиографии.

Среди обследованных преобладали мужчины среднего и пожилого возраста, длительность заболевания

туберкулезом легких составляла от нескольких месяцев до 23 лет.

По результатам проведенного комплексного исследования диагноз ХБ был установлен у 156 больных. Они были разделены на 2 основные группы: 1-я — основная, 109 больных с сочетанием туберкулеза легких и НБ и 2-я — основная, 47 больных, у которых туберкулез сочетался с ХОБ. В контрольную группу вошли 73 пациента с отсутствием данных о наличии ХОБЛ.

Количество больных с впервые выявленным туберкулезом в контрольной группе составляло 69,8%, среди больных с НБ — 41,2%, а среди лиц с ХОБ — 34,0%; и наоборот, хроническое течение туберкулеза чаще встречалось во 2-й группе с ХОБ (44,6% больных), с НБ (33,2%) и в контрольной только (12,3%).

Клинические формы туберкулеза у больных ХОБЛ представлены в табл.1.

Из табл.1 следует, что большинство в обеих группах составляли больные с инфильтративным туберкулезом. В контрольной группе было меньше лиц с распространенными деструктивными формами. 1-я и

Таблица 2

Выделение МБТ больными туберкулезом легких в сочетании с ХБ

Характеристика выделения МБТ	Группа			p
	1-я — НБ	2-я — ХОБ	контроль	
МБТ+люминесцентная микроскопия	69 (63,3%)	27 (57,3%)	40 (54,7%)	>0,05
МБТ+ посев мокроты	67 (61,5%)	28 (59,5%)	40 (54,7%)	>0,05
Лекарственная чувствительность МБТ	20 (29,8%)	5 (17,8%)	15 (37,5%)	>0,05
Монорезистентность МБТ	15 (22,3%)	7 (25,0%)	7 (17,5%)	>0,05
Полирезистентность МБТ	8 (11,9%)	3 (10,7%)	7 (17,5%)	>0,05
МЛУ МБТ	24 (35,8%)	14 (50,0%)	11 (27,5%)	>0,05

Выделение неспецифической микрофлоры с мокротой больными туберкулезом легких в сочетании с ХБ

Характер неспецифической флоры	Группа			Итого
	1-я — НБ	2-я — ХОБ	контроль	
Нормальная микрофлора верхних дыхательных путей <i>p</i>	22 (25,5) <0,05	11 (24,4) <0,05	45 (83,3)	78 (42,1)
Патогены низкого уровня <i>p</i>	25 (29,1) <0,05	8 (17,7) <0,05	1 (1,8)	34 (18,3)
Патогены среднего уровня <i>p</i>	15 (17,4) <0,05	9 (20,0) <0,05	2 (3,7)	26 (14,1)
Патогены высокого уровня <i>p</i>	20 (23,2) <0,05	12 (28,8) <0,05	3 (5,5)	36 (19,4)
Грибковая флора <i>p</i>	4 (4,6) >0,05	2 (4,4) >0,05	3 (5,5)	9 (4,8)
Всего случаев выявления	86 (100)	45 (100)	54 (100)	185 (100)

Примечание. *p* — в сравнении с контрольной группой.

2-я группы оказались весьма однородными по клиническим формам основного заболевания за исключением туберкулеза бронхов, который чаще наблюдался во 2-й группе.

МБТ выделяли 63,3% больных в 1-й и 59,5% во 2-й группе с ХОБ, несколько реже бактериовыделение наблюдалось в контрольной группе — 54,7% (табл.2).

Лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам чаще наблюдалась у пациентов контрольной группы — 37,5%. У этих же больных реже, чем у лиц с ХОБЛ, встречалась множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ — 27,5% наблюдений.

Лекарственная устойчивость к МБТ между группами с НБ и ХОБ различалась недостоверно, но прослеживалась четкая тенденция к нарастанию лекарственной устойчивости у больных с сопутствующим ХОБ, у которых МЛУ встречалась в 50% случаев против 35,8% у лиц с НБ. Эту разницу, конечно, можно объяснить развитием вторичной лекарственной устойчивости на фоне предшествующей, часто по вине больного, неадекватной химиотерапии, но подобное, хотя и статистически недостоверное соотношение, выявилось и при групповом сопоставлении встречаемости первичной лекарственной устойчивости, которая была довольно высока во всех трех группах.

Среди больных с впервые выявленным туберкулезом легких при положительном посеве мокроты на МБТ в 1-й группе с НБ первичная лекарственная устойчивость встречалась в 51,2% случаев, при сопутствующем ХОБ — в 66,6%, что было выше, чем в контрольной группе, — 44,4%. Структура первичной резистентности МБТ приведена на рисунке.

Как видно из рисунка, обращает на себя внимание та же тенденция к повышенной встречаемости МЛУ

МБТ у больных с туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ, даже если они не получали ранее противотуберкулезной терапии.

Посев мокроты на вторичную флору был результативен у большинства больных, доля отрицательных посевов несколько различалась в 1-й и 2-й группах. Если в 1-й группе с НБ процент посевов мокроты, давших рост неспецифической микрофлоры, составил 78,8%, что незначительно превышало показатели в контрольной группе, то во 2-й группе с ХОБ доля выявления микрофлоры возрастала до 95,7% ($p < 0,05$).

В 1-й и 2-й группах с одинаковой частотой в четверти случаев, а в контрольной группе у большинства (83,3%) больных при посеве регистрировался рост нормальной симбиотической микрофлоры верхних дыхательных путей, контаминирующей мокроту, и представленной преимущественно *Str.viridans* и *Neis.perflava*, которые обнаруживались в диагностически значимых титрах.



Рис. Структура первичной лекарственной устойчивости МБТ.

Устойчивость вторичной бактериальной микрофлоры к антибиотикам широкого спектра действия

Характеристика микрофлоры	Группа			p
	1-я — НБ	2-я — ХОБ	контроль	
Чувствительность сохранена	30 (36,5)	12 (27,9)	20 (39,2)	62 (35,2)
p_1	>0,05	>0,05		
p_2	>0,05	>0,05		
Устойчивость к 1–2 антибиотикам	26 (31,7)	13 (27,9)	24 (47,0)	62 (35,2)
p_1	>0,05	>0,05		
p_2	>0,05	>0,05		
Устойчивость к 3 антибиотикам и более	26 (31,7%)	19 (44,1)	7 (13,7)	52 (29,5)
p_1	<0,05	<0,05		
p_2	<0,05	<0,05		
Всего...	82 (100)	43 (100)	51 (100)	176 (100)

Примечание. Здесь и в табл.5: p_1 — в сравнении с контрольной группой, p_2 — между 1-й и 2-й группами.

Среди клинически значимых патогенов нижних дыхательных путей преобладали *Str. pneumoniae*, *St. aureus*, *K. pneumoniae*, энтеробактерии, *Ps. aeruginosa*.

Согласно рекомендациям ВОЗ, мы разделили всю микрофлору по приоритетности (патогенности) на патогены высокого, среднего и низкого уровня [1]. В табл.3 представлено выделение неспецифической микрофлоры в мокроте больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ.

Из табл.3 видно, что характер неспецифической микрофлоры в 1-й и 2-й группах заметно отличался от показателей лиц контрольной группы, между собой эти группы различались незначительно при несколько увеличенной встречаемости патогенно-высокого уровня приоритетности у больных с ХОБ (28,8%).

Поскольку при посеве на вторичную флору проводилось исследование лекарственной чувствительности возбудителей, причем одновременно использовалось до 10 различных антибиотиков, мы сравнили группы больных по этому параметру (табл.4).

Как видно из табл.4, в 1-й и 2-й группах реже сохранялась чувствительность микрофлоры и значительно превалировала встречаемость резистентности к трем и более тестируемым препаратам. При этом наиболее высоким этот показатель был у лиц 2-й группы с ХОБ: 44,1% против 31,7% в 1-й группе с НБ и 13,7% в контрольной. Высокую устойчивость к антибиотикам в данном случае демонстрировали не только основные патогены респираторного тракта, но и микробы — симбионты верхних дыхательных путей, что явилось подтверждением ранее полученных результатов [6].

Ранее в литературе описана повышенная выявляемость патогенной неспецифической микрофлоры у больных, выделяющих лекарственно-устойчивые МБТ [5]. Мы не нашли ожидаемых отчетливых мик-

робиологических различий между группами по встречаемости наиболее неблагоприятного сочетания в мокроте одного больного МЛУ МБТ и неспецифических патогенов высокого уровня, хотя подобная тенденция прослеживалась ($p>0,05$).

Наиболее простым и общепринятым из показателей ФВД для оценки степени обструкции и тяжести ХОБЛ является ОФВ₁. Стабильное изменение этого показателя является одним из критериев для установления диагноза хронического обструктивного бронхита. Поэтому 2-я группа больных имела достоверно более низкое среднее значение ОФВ₁ ($53,8 \pm 2,5\%$) не только по сравнению с контрольной группой ($85,4 \pm 2,4\%$), но и с 1-й основной — $82,8 \pm 1,8\%$ $p<0,01$).

Нарушение бронхиальной проходимости — функциональный фактор, приводящий к гипоксии и развитию легочной гипертензии, что в свою очередь является одним из основных патофизиологических механизмов формирования хронического легочного сердца [4,1]. При проведении сейсмокардиографического измерения СДЛА наибольшее повышение давления в легочной артерии выявилось во 2-й группе больных с ХОБ (табл.5), показатели данной группы достоверно отличались и от контрольной группы, и от больных с простым бронхитом. Различия уровня СДЛА у лиц с явлениями обструктивного бронхита в сравнении с другими группами отражает повышенный риск развития ХЛС у данного контингента больных.

В процессе обследования больного и установления диагноза деление бронхитов на обструктивные и не-обструктивные носит клинико-функциональный характер. Тип воспаления слизистой бронхов играет существенную роль в клинической картине болезни и ее прогнозе [7]. Важным элементом диагностики характера и локализации воспалительных изменений слизистой бронхиального дерева является эндоско-

Таблица 5

Показатели ОФВ₁ (в %) и систолического давления в легочной артерии (в мм рт.ст.) у больных туберкулезом легких в сочетании с ХБ

Функциональный показатель	Группа		
	1-я — НБ	2-я — ХОБ	контроль
ОФВ ₁	82,8±1,8	53,8±2,5	85,4±2,4
<i>p</i> ₁	>0,05	<0,01	
<i>p</i> ₂	<0,01	<0,01	
СДЛА	29,8±1,0	34,1±3,0	28,5±1,1
<i>p</i> ₁	>0,05	<0,05	
<i>p</i> ₂	<0,05	<0,05	

пическое исследование. И хотя не существует единого мнения, о том всегда ли возможно адекватно определить морфологическую форму и характер эндобронхита при визуальной эндоскопии [2,3], мы сочли возможным привести описание эндоскопического исследования, которое было проведено у 145 обследованных пациентов (табл.6).

В соответствии с принципом деления больных на группы патологические изменения эндоскопически наблюдались у 82 больных 1-й и 2-й групп, у 53 человек патологии в бронхах выявлено не было. В 1-й и 2-й группах преобладали катаральные и гнойные поражения преимущественно 1–2 степени, некоторое превалирование их среди больных 1-й группы статистически недостоверно, так же недостоверными оказались отличия по другим вариантам эндоскопической картины между больными с диагнозом НБ и ОХБ.

Лиц, страдающих ХБ, относят к группе пациентов с повышенным риском заболевания туберкулезом. Однако эта группа не однородна по своему составу.

Большинство входящих в нее лиц не заболевают туберкулезом, что требует уточнения понятия “группа риска” с позиции определения наследственной предрасположенности к данному заболеванию. Выполнено большое количество исследований, в которых изучалась связь антигенов гистосовместимости с различными болезнями. При этом были выявлены антигены локуса HLA, ответственные за предрасположенность к заболеванию туберкулезом и другим легочным патологиям, в том числе и к ХБ [8,10,12].

С целью определения иммуногенетических различий у больных ХБ, больных туберкулезом и больных туберкулезом с сопутствующим ХБ нами дополнительно была обследована еще одна группа из 154 больных, которым было проведено HLA-типирование. Обследовано 36 больных туберкулезом легких в сочетании с ХБ, 68 больных туберкулезом без сопутствующей неспецифической патологии, 50 больных ХБ без туберкулеза, а полученные данные сопоставлены с результатами обследований 200 клинически здоровых лиц.

Наиболее интересные данные получены при исследовании антигена HLA-A2. В общей сумме больных туберкулезом легких частота встречаемости данного локуса была ниже (0,4326), чем у здоровых лиц (0,5650), что могло бы трактоваться как его связь с резистентностью к туберкулезу. Однако при делении больных туберкулезом на две группы по наличию сопутствующего ХБ выявлена достоверно меньшая его встречаемость среди больных, имеющих ХБ (табл.7). Достоверное аналогичное снижение встречаемости A2-антигена наблюдалось и у больных ХБ без туберкулеза. Это явление может указывать на повышенный риск развития ХБ у лиц с отсутствием данного антигена как среди больных туберкулезом, так и в популяции.

В противоположность антигену A2 антиген Cw4 достоверно чаще встречался и при туберкулезе, и

Таблица 6

Характер эндоскопической картины у больных туберкулезом легких в сочетании с ХБ

Бронхиальная патология	Группа			<i>p</i>
	1-я — НБ	2-я — ХОБ	контроль	
Катаральный бронхит	34 (54,8)	11 (36,6)	—	>0,05
Гнойный бронхит	13 (20,9)	4 (13,3)	—	>0,05
Атрофический бронхит	3 (4,8)	3 (10,0)	—	>0,05
Гипертрофический бронхит	2 (3,2)	1 (3,3)	—	>0,05
Дренажный бронхит	3 (4,8)	3 (3,3)	—	>0,05
Туберкулез бронхов	4 (6,5)	5 (16,6)	—	>0,05
Патологии не выявлено	3 (4,8)	3 (10,0)	—	>0,05
Всего...	62 (100)	30 (100)	53 (100)	

Примечание. *p* — между 1-й и 2-й группами.

Количество носителей (ν) и частота (δ) антигенов локуса HLA-A2 и Cw4 у больных туберкулезом легких, ХБ и в контрольной группе

Антиген	Туберкулез + ХБ (n=36)		Туберкулез без ХБ (n=68)		ХБ без туберкулеза (n=50)		Здоровые доноры (n=200)	
	ν	δ	ν	δ	ν	δ	ν	δ
A2	1	0,027	44	0,647	18	0,360	113	0,565
	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{1-4} < 0,01$		$p_{2-3} < 0,01$ $p_{2-4} > 0,05$		$p_{3-4} < 0,05$			
Cw4	26	0,723	43	0,632	25	0,500	52	0,260
	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,01$		$p_{2-3} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,01$		$p_{3-4} < 0,01$			

Примечание. В скобках — число больных в группе.

при бронхите по сравнению со здоровыми лицами, но в большей степени его встречаемость свидетельствовала о предрасположенности к туберкулезу, поскольку у больных с сочетанием туберкулеза и ХБ его выявляемость была выше, чем у больных только с ХБ ($p < 0,05$).

Выводы

1. Частота первичной лекарственной устойчивости МБТ увеличивается при сочетании туберкулеза с хронической обструктивной болезнью легких, причем в ее структуре преобладает МЛУ, которая может достигать 66,6% у больных с хроническим обструктивным бронхитом.
2. Выявление неспецифической микрофлоры в мокроте у больных туберкулезом легких высоко при его сочетании с хронической обструктивной болезнью легких — у 95,7% больных; среди выделенных микроорганизмов 28,8% составляют микроорганизмы высокого уровня патогенности.
3. У больных туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких имеются выраженные функциональные нарушения в виде снижения ОФВ₁ и проявлений легочной гипертензии с подъемом систолического давления в легочной артерии до $34,1 \pm 3,0$ мм рт.ст.
4. Среди эндоскопических проявлений хронического бронхита у больных туберкулезом легких преобладают катаральные поражения 1–2 степени, доля гнойного бронхита может составлять 20,9%.
5. Генетическая предрасположенность у больных к развитию хронической обструктивной болезни легких ассоциирована с антигеном HLA-A2, являющимся проективным в отношении хронического бронхита. Больные с отсутствием данного антигена — наиболее вероятная группа риска по разви-

тию туберкулеза легких, особенно при наличии у них антигена HLA-Cw4.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вандепите Дж., Энгбек К., Пайо П., Ноук К.* Основные методы лабораторных исследований клинической бактериологии: Пер. с англ. Женева: ВОЗ; 1994. 117–118.
2. *Герасин В.А.* Бронхологические методы в диагностике, лечении и оценке функционального состояния бронхиального дерева при заболеваниях легких: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Л.; 1981.
3. *Григорян А.В., Лохвицкий С.В., Недвецкая Л.М. и др.* Бронхоскопия в хирургии и пульмонологии. В кн.: Тезисы докладов объединенного пленума правления Всесоюзного, Всероссийского и Белорусского о-в хирургов. Минск; 1975. 73–74.
4. *Ефимьевский В.П., Шергина Е.А.* Роль обструкции мелких бронхов в патогенезе нарушений легочного газообмена у больных туберкулезом. Пробл. туб. 1985; 2: 18–23.
5. *Кизнер-Иоанниди А.И.* Влияние смешанной инфекции на клинические проявления и течение туберкулеза легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1995.
6. *Мишин В.Ю., Селина Л.Г., Завражнов С.П.* Неспецифическая микрофлора у больных туберкулезом легких. В кн.: материалы юбилейной сессии ЦНИИТ РАМН. М.; 2001. 310–311.
7. *Мяков И.И., Назар П.С.* Хронический бронхит. Киев; 1994.
8. *Поспелов Л.Е., Крылов В.А., Маленко А.Ф.* Иммуногенетическое обследование больных туберкулезом и другими заболеваниями легких в Пензенской области. В кн.: Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы. М.; 2000. 41–42.
9. *Худзик Л.Б., Лупалова Н.Р., Морозова Т.И.* Туберкулез и хронические бронхиты. Пробл.туб. 1994; 2: 24–26.
10. *Чуканова В.П., Фомин Е.Г., Маленко А.Ф.* Различия обнаруженные при HLA-типировании у больных, выявленных по обращению и профилактически. В кн.: Сборник трудов Конференции по проблемам севера. Якутск; 2001. 89–90.
11. *Шарапановский В.И.* Нарушения газового состава крови, гемодинамики и пути их медикаментозной коррекции у больных хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1995.
12. *Peng Z., Li J., Wang C.G.* Analysis of HLA-DRB1 allele in patients with chronic bronchitis. Chung Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chih. 1998; 32 (6): 346–348.

Поступила 15.12.02