

- деятельности медицинских служб: Респ. сб. науч. тр. М.; 1992; ч.2: 187–194.
6. Assoufi B.K., Dally M.B., Newman-Taylor A.J., Denison D.M. Cold air test: a simplified method for airway reactivity. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1986; 22: 349–357.
7. Caire N., Cartier A., Ghezzi H., Malo J.L. Influence of the duration of inhalation of cold dry air on the resulting bron-

choconstriction in asthmatic subjects. Eur. Respir. J. 1989; 2: 741–745.

8. Eiser N.M., Kerrebijn K.F., Quanjer P.H. Guidelines for standardization of bronchial challenges with nonspecific bronchoconstricting agents. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1983; 19: 495–514.

Поступила 19.04.2000

© ШКОЛЬНИК М.А., БУТОРОВ И.В., 2002

УДК [616/233-002/28-06:616.12-005]-07:616-008.93-074

М.А.Школьник, И.В.Буторов

ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ, И ИХ ИЗМЕНЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

Муниципальная клиническая больница №5, Кишинев, Республика Молдова

THE OXIDIZING METABOLISM, THE ANTIOXIDANT DEFENCE SYSTEM AND THEIR DYNAMICS UNDER A TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS COMPLICATED BY THE CHRONIC COR PULMONALE

M.A.Shkolnik, I.V.Butorov

Summary

Nowadays there is no a unique approach for evaluation of a role of lipid peroxidation (LP) and its regulation in chronic obstructive bronchitis (COB) complicated by the chronic cor pulmonale (CCP).

The aim of our trial was to investigate the LP, the antioxidant defence system (AODS) and the proteases — antiproteases system in patients with COB complicated by the CCP and also to determine opportunities for a pharmacological correction of their disorders.

Forty-eight patients aged 28 to 52 years (the average age was 43 ± 1.7 years) suffering from COB complicated by the CCP were examined. Among them 36 persons received the antioxidant drug cytochrome C and 12 ones formed the comparative group. The controls were 14 healthy persons with the average age of 44 ± 1.0 years. We studied initial parameters of LP–AODS in erythrocytes and blood plasma, hemodynamic parameters and their changes under the treatment.

The patients with COB complicated by the CCP were found to increase LP products level and lysosomal and proteolytic enzymes activity. The activity of antioxidant enzymes and proteases' inhibitors were noted to reduce simultaneously. The vigour of these shifts depended on a respiratory failure severity and respiratory system's structural disorders. A combination of cytochrome C and enalapril in patients with COB complicated by the CCP decreased pulmonary hypertension, improved the central and peripheral haemodynamics, blood gas content and acid-and-alkaline blood condition more effective than a traditional therapy. Such the dynamics facilitates shortening the inpatient period and improves the course of the disease.

Резюме

До настоящего времени отсутствует единая концепция в оценке значимости реакция перекисного окисления липидов (ПОЛ) и систем их регуляции при хроническом обструктивном бронхите (ХОБ), осложненном хроническим легочным сердцем (ХЛС).

Цель нашего исследования — изучить показатели ПОЛ, антиоксидантной защиты (АОС), систему протеаз — ингибиторы протеаз у больных ХОБ, осложненным ХЛС, и определить возможность фармакологической регуляции этих нарушений.

Обследовано 48 пациентов в возрасте от 28 до 52 лет (в среднем $43 \pm 1,7$ года) с ХОБ, осложненным ХЛС, из них 36 человек получали антиоксидант цитохром С, 12 человек составили группу сравнения. Группу контроля составили 14 практически здоровых лиц, средний возраст 44 ± 1 года. Изучали исходные показатели ПОЛ–АОС в эритроцитах и плазме крови и показатели гемодинамики, а также их динамику на фоне лечения.

Установлено, что у больных ХОБ, осложненным ХЛС, повышены содержание продуктов ПОЛ, активность лизосомальных и протеолитических ферментов. Параллельно отмечалось снижение активности антиоксидантных ферментов и ингибиторов протеаз. Выраженность этих изменений зависела от степени дыхательной недостаточности и структурных изменений бронхолегочной системы. Использование цитохрома С в сочетании с эналаприлом в комплексном лечении больных ХОБ, осложненным ХЛС, позволяет достичь большего, чем при традиционном лечении, снижения легочной гипертензии, улучшить показатели центральной и периферической гемодинамики, газового и кислотно-щелочного состояния крови, что способствует сокращению сроков стационарного лечения и улучшает течение заболевания.

В последние годы наблюдается неуклонный рост заболеваемости хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ), распространенность которых составляет от 5 до 10% популяции. Значительная распространенность и прогрессирующий рост заболеваемости ХОБЛ, обычно завершающихся развитием легочно-сердечной недостаточности, делают эту проблему одной из наиболее актуальных в клинике внутренних болезней [3,7]. Об этом свидетельствует тот факт, что в структуре сердечно-сосудистых заболеваний в последние десятилетия значительный удельный вес занимает сердечная недостаточность, связанная с развитием хронического легочного сердца (ХЛС). Самой частой причиной развития ХЛС является широко распространенное заболевание бронхолегочной системы — хронический обструктивный бронхит (ХОБ), который в силу большой распространенности имеет не только медицинское, но и социальное значение [8,9]. По данным литературы, в сыворотке крови больных ХОБЛ выявляется отчетливо выраженная активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с одновременным истощением системы антиоксидантной защиты [1,2,5,6]. Вместе с тем до настоящего времени отсутствует единая концепция в оценке значимости реакций ПОЛ и систем их регуляции в эволюции патологических процессов при ХОБ, осложненным ХЛС, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения патогенеза, поиска новых методов диагностики и совершенствования методов лечения больных ХОБЛ.

Цель исследования — изучение изменений показателей ПОЛ, антиоксидантной защиты и системы протеаз — ингибиторы протеаз у больных ХОБ, осложненным ХЛС, и определение возможностей их фармакологической коррекции.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 48 пациентов в возрасте от 28 до 52 лет (средний возраст $43 \pm 1,7$ года), страдавших ХОБ, осложненным ХЛС, длительность заболевания была в среднем 12 ± 2 года, давность возникновения одышки — $8 \pm 1,5$ года.

Уровень гидроперекисей липидов (ГПЛ) в эритроцитах и плазме определяли по методу *В.Б.Гаврилова и соавт.* (1988), малонового диальдегида (МДА) — *Н.Окхави* в модификации *Э.Н.Корабейникова и соавт.* (1988). Изучение активности супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах проводилось по методу

Е.В.Макаренко и соавт. (1988), каталазы — по методу *М.А.Королюк* (1988), активность бета-глюкуронидазы — по методу *V.Gudumac* (1996). Протеолитические ферменты (эластаза, трипсин) и ингибиторы протеаз (α_1 -антитрипсин и α_2 -макроглобулин) исследовали по методу *И.Ю.Карягина и соавт.* (1990).

Регистрация параметров гемодинамики проводилась методом эхокардиографии на аппарате "АЛОКА 55-118" (Япония) и реографическим методом по Кубичеку в модификации *Ю.Т.Лушкаря и соавт.* на многоканальном регистраторе "Bioset-6000" (Германия).

Исследования проводили в 2 этапа: на 1-м определяли исходные показатели ПОЛ-АОС, которые сопоставляли с показателями 14 практически здоровых лиц, на 2-м — прослежена динамика изменений ПОЛ-АОС в процессе курсового применения у 36 пациентов (основная группа) антиоксиданта цитохрома С. Цитохром С (Санкт-Петербургский завод фармацевтических препаратов "Самсон" АО) вводился внутримышечно в дозе 20 мг/сут. В группу сравнения вошло 12 пациентов, не получавших цитохрома С, но также проходившие лечение в условиях этой же лечебной базы, в этот же период и соответствующие основной группе по диагнозу, возрасту, длительности заболевания, степени активности воспалительного процесса и выраженности кардиореспираторных расстройств ($p > 0,1$).

Результаты и обсуждение

В соответствии с критериями активности воспалительного процесса [4] из 42 обследованных больных у 32 (66,6%) диагностирована минимальная, у 12 (25,0%) — умеренная и у 4 (8,4%) — выраженная степень активности.

Нарушения вентиляционной функции легких определялись у всех больных: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) в среднем равнялась $2,73 \pm 0,1$ л ($53,6 \pm 2,0\%$ от нормальных величин), общая емкость легких (ОЕЛ) — $6,24 \pm 0,9$ л ($104 \pm 5,2\%$), общий объем легких (ООЛ) — $2,86 \pm 0,9$ л ($141,8 \pm 8,3\%$), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) — $1,22 \pm 0,3$ л/с ($34,6 \pm 2,1\%$), ОФВ₁/ЖЕЛ — $35,2 \pm 1,1\%$, максимальная объемная скорость (МОС₂₅₋₇₅) — $0,9 \pm 0,13$ л/с ($19,7 \pm 1,4\%$). У всех обследованных больных выявлена разной степени выраженности гипоксемия, величина p_aO_2 в среднем была равна $60,1 \pm 0,4$ мм рт.ст, а p_aCO_2 — $43,3 \pm 0,8$ мм рт.ст.

В процессе исследования установлено, что у больных ХОБ, осложненным ХЛС, содержание ранних и поздних ГПЛ_{эп} составило 15,97±0,9 и 4,23±0,1 усл. ед., МДА_{эп} — 0,501±0,03 нмоль/л·гНб, в то время как у здоровых эти показатели были 13,18±0,2 усл. ед. ($p<0,001$), 1,98±0,1 усл. ед. ($p<0,001$) и 0,228±0,04 нмоль/л·г ($p<0,001$) соответственно. Активность лизосомальных ферментов, в частности бета-глюкуронидазы и кислой фосфатазы, достигала значений 14,22±0,42 и 174,0±4,84 нмоль/с·л против 7,26±0,15 и 88,28±5,23 нмоль/с·л ($p<0,001$) у здоровых. Активность протеолитических ферментов (эластазы и трипсин) составила 22,41±0,8 ммоль/с·л и 365,3±12,22 нмоль/с·л, превысив уровень анализируемых показателей группы здоровых в 1,4 и 1,7 раза соответственно ($p<0,001$).

Параллельно выявленным изменениям отмечалось снижение активности антиоксидантных ферментов: уровень СОД составил 37,19±1,87 мг/л против 88,58±1,93 мг/л ($p<0,001$), активность каталазы — 8,07±0,61 ммоль/с·гНб, в то время как у здоровых лиц этот показатель составил 17,32±0,98 нмоль/с·гНб, $p<0,001$. Активность ингибиторов протеаз: α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина была в 1,3 и 1,7 раза ниже, чем у здоровых, достигая значений 4,81±0,14 и 5,46±0,11 нмоль/с·л ($p<0,001$).

Анализ изменений в системе ПОЛ-АОС в зависимости от степени дыхательной недостаточности показал, что уровень поздних ГПЛ_{эп}, МДА_{эп} и активность бета-глюкуронидазы при выраженной степени дыхательной недостаточности превысили показатели здоровых лиц в 2,3, 2,2 и 1,9 раза, а при значительной — в 2, 1,9 и 1,7 раза соответственно. Активность эластазы и трипсина при выраженной степени дыхательной недостаточности превышала показатели здоровых лиц в 1,4 и 1,6; при значительной — в 1,3 и 1,5 раза соответственно, при этом наблюдалось снижение СОД в 2,2 раза при выраженной и в 1,9 раза при значительной, каталазы в 1,7 и 1,6 раза соответственно, активность ингибиторов протеолиза: α_1 -антитрипсина была снижена в 1,6 раза при выраженной и в 1,5 раза при значительной степени дыхательной недостаточности, α_2 -макроглобулина — в 1,7 и 1,5 раза соответственно.

Изучение состояния системы ПОЛ-АОС в зависимости от активности воспалительного процесса в бронхах показало, что у больных с выраженной активностью наблюдалось увеличение содержания поздних ГПЛ_{эп} в 2,5 и МДА в 2 раза по сравнению с минимальной активностью и в 1,6 и 1,5 раза — с умеренной степенью активности. Активность бета-глюкуронидазы и кислой фосфатазы у больных ХОБ с выраженным воспалительным процессом были в 1,8 и 1,6 раза выше, чем при минимальной, и в 1,4 и 1,3 раза соответственно при умеренной степени. Показатели АОС у обследованных больных находились в обратной зависимости от степени выраженности активности воспалительного процесса в бронхах. Так, при выраженном воспалении уровень СОД был

в 2,3 раза ниже, чем у больных с минимальной, и в 1,4 раза — с умеренной степенью, активность каталазы была соответственно в 2,2 и 1,4 раза ниже. Активность α_1 -антитрипсина у больных с выраженной и умеренной степенью активности воспалительного процесса была ниже в 1,3, 1,2 раза соответственно по сравнению с минимальной степенью активности.

Исследование системы ПОЛ-АОС и протеаз — ингибиторы протеаз в зависимости от клинического варианта ХОБ выявило более выраженную интенсификацию ПОЛ у больных с бронхитическим типом ХОБ (содержание поздних ГПЛ_{эп}, МДА_{эп} превысило уровень здоровых лиц в 2,3 и 2,2 раза соответственно) по сравнению с эмфизематозным типом, при котором определялся более глубокий дефицит ингибиторов протеолиза (активность α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в 1,5 и 1,6 раза ниже, чем у здоровых лиц).

У больных ХОБ, осложненным застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) IV функционального класса (ФК), уровень поздних ГПЛ_{эп} и МДА_{эп} превысил значения здоровых лиц в 2,9 и 2,2 раза, при ЗСН III ФК в 1,8 и 1,6 раза соответственно, активность бета-глюкуронидазы и эластазы при ЗСН IV ФК превышала уровень нормы в 1,9 и 1,7 раза, при ЗСН III ФК — в 1,6 и 1,4 раза соответственно.

Терапевтический эффект цитохрома С и его влияние на функцию внешнего дыхания (ФВД), газовый состав крови и ПОЛ-АОС изучено у 36 больных ХОБ, осложненным ХЛС. На фоне комплексного лечения с включением цитохрома С у обследованных больных одышка уменьшалась с 5±0,3 дня, ортопное и застойные явления в легких с 9,0±0,5 дня, в то время как в группе контроля — с 9±0,5 и 15±1 дня лечения соответственно ($p<0,001$). Исчезновение периферических отеков констатировано у 79,4% боль-

Таблица

Показатели ФВД под влиянием лечения (в % от должных величин)

Показатель	Основная группа (n=36)		Контрольная группа (n=12)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЖЕЛ	52,2±3,22	57,88±3,3*	53,18±3,46	55,4±3,58
ОФВ ₁	30,66±2,89	39,32±3,28**	31,45±2,77	35,03±2,91
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	34,7±2,77	42,78±2,3***	35,6±2,93	36,67±2,54
МОС _{25%}	15,06±2,22	19,90±2,43*	16,72±1,49	17,90±1,52
МОС _{50%}	16,94±1,96	25,86±2,87***	15,73±1,83	18,55±1,87
МОС _{75%}	24,58±2,84	36,69±2,76***	26,02±3,41	31,38±3,06
ПОС	41,58±4,21	67,18±4,18***	42,31±3,82	47,18±3,18

Примечание. Различия достоверны: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$.

ных основной группы на 10 ± 1 день лечения, в группе контроля к этому периоду только в 25% случаев.

Динамика показателей ФВД у больных основной и контрольной групп под влиянием лечения представлена в таблице.

Видно, что в группе больных, получавших в комплексном лечении антиоксидант цитохром С, отмечалось достоверное улучшение показателей $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ЖЕЛ$, $МОС_{50\%}$, $МОС_{75\%}$, ПОС, что свидетельствует об уменьшении обструктивных изменений и улучшении бронхиальной проходимости на уровне бронхов среднего и мелкого калибров. В группе контроля также отмечалось улучшение этих же показателей, однако существенного прироста показателей бронхиальной проходимости по сравнению с основной группой не выявлено.

Включение в комплексную терапию цитохрома С благоприятным образом сказалось на газовом и кислотно-щелочном состоянии крови: pO_2 выросло с $61,2 \pm 0,87$ до $68,9 \pm 0,93$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), pCO_2 уменьшилось с $43,3 \pm 0,90$ до $34,8 \pm 0,92$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), полностью компенсировался дефицит буферных оснований (ВЕ сместился от $1,67 \pm 0,01$ до $0,62 \pm 0,01$ ммоль/л; $p < 0,001$), при этом наблюдалось снижение интенсивности процессов гликолиза — увеличение анодных фракций ЛДГ при достоверном снижении ЛДГЗ и ЛДГ4 (от $17,8 \pm 0,9$ до $12,2 \pm 0,8\%$; $p < 0,01$ и от $2,9 \pm 0,210$ до $2,0 \pm 0,48\%$; $p < 0,01$), чего не наблюдалось у пациентов группы контроля ($p > 0,1$).

Проводимая терапия у больных основной группы сопровождалась нормализацией процессов ПОЛ: уровень поздних ГПЛ_{эп} и МДА_{эп} снизился с $4,21 \pm 0,1$ до $1,99 \pm 0,1$ усл. ед. и с $0,503 \pm 0,03$ до $0,231 \pm 0,02$ нмоль/л·гНв, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с исходными данными (рис.1). Активность лизосомальных ферментов, в частности бета-



Рис.1. Динамика показателей ПОЛ-АОС в группе больных, получавших цитохром С.

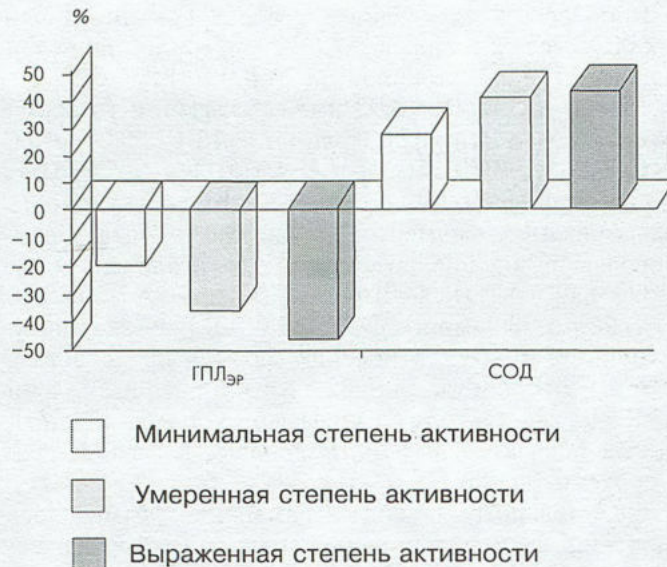


Рис.2. Изменение показателей ПОЛ-АОС в зависимости от выраженности активности воспалительного процесса.

глюкуронидазы, уменьшилась на 49,3% ($p < 0,001$), кислой фосфатазы — на 48,9% ($p < 0,001$), снижение активности эластазы и трипсина по сравнению с исходными данными — на 28,7 и 36,8% ($p < 0,001$).

У больных с минимальной степенью активности воспалительного процесса уровень поздних ГПЛ_{эп} при комплексном лечении снизился на 18,2% ($p < 0,001$), с умеренной — на 36,5% ($p < 0,001$), а у больных с выраженным воспалением — на 44,1% ($p < 0,001$); содержание МДА_{эп} уменьшилось на 21,3, 41,5 и 45,4% ($p < 0,001$) соответственно (рис.2). Состояние антиоксидантной системы, в частности уровень СОД, увеличился у больных с умеренной и выраженной активностью воспалительного процесса на 42,0 и на 46,6% ($p < 0,001$), тогда как при минимальной — на 29,5% ($p < 0,001$); активность каталазы — соответственно на 28,5, 42,8 и 13,6% ($p < 0,001$). В группе контроля изменения этих показателей были незначительными и статистически недостоверными.

Наряду с положительным клиническим эффектом у больных, получавших энап в сочетании с цитохромом С, к концу 3-й недели лечения ЧСС уменьшилась на $13,0 \pm 1,8$ в 1 мин ($p < 0,001$) от исходных данных, что обусловлено улучшением гемодинамики за счет снижения общего периферического (ОПСС) и регионарного сосудистого сопротивления (РСС) в среднем на $857,5 \pm 74,4$ дин/с·см⁵ ($p < 0,001$) и на $14,2 \pm 3,0$ усл. ед. соответственно, ($p < 0,001$), общее и удельное легочное сопротивление уменьшились в среднем на $248,7 \pm 43,2$ дин/с·см⁵ ($p < 0,01$) и на $5,1 \pm 0,3$ усл. ед. соответственно ($p < 0,01$), что способствовало уменьшению сопротивления легочному кровотоку и приводило к снижению систолического давления в легочной артерии (СДЛА) на $15,0 \pm 0,8$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). В группе контроля ЧСС уменьшилась только на $5,9 \pm 1,7$ в 1 мин ($p < 0,05$), при

этом ОПСС снизилось на $197,3 \pm 52,9$ дин/с·см⁵ ($p > 0,05$), а РСС — на $1,4 \pm 0,8$ усл. ед. ($p > 0,05$). Общее и удельное легочное сопротивление снизилось на $102,4 \pm 34,8$ дин/с·см⁵ и на $1,2 \pm 0,1$ усл. ед. соответственно, различия показателей были статистически недостоверными ($p > 0,05$), а СДЛА снизилось всего лишь на $4,5 \pm 0,5$ мм рт.ст. ($p > 0,05$).

Курсовое лечение энапом в сочетании с цитохромом С сопровождалось увеличением ударного индекса на $21,4 \pm 1,3$ мл/м² ($p < 0,001$), вследствие чего сердечный индекс имел четкую тенденцию к увеличению, в группе контроля изменения этих показателей были статистически недостоверными ($p > 0,1$).

Согласно полученным данным, можем предположить, что ПОЛ, протеолитическая активность и снижение антиоксидантной защиты являются одним из существенных патогенетических факторов, определяющих развитие патологических нарушений в органах дыхательной системы при ХОБ, обуславливая тяжесть и прогноз патологического процесса. Эти нарушения в большой мере определяются типом ХОБ, степенью активности воспалительного процесса и ФК ЗСН. Возможно, что все вышеперечисленные факторы образуют порочные круги как на уровне целого организма, так и на уровне органов и их функциональных структур.

Выводы

1. У больных хроническим обструктивным бронхитом, осложненным ХЛС, выявляется интенсификация процессов ПОЛ и активности протеолитических ферментов со снижением активности ингибиторов, выраженность которых зависит от активности воспалительного процесса, степени дыхательной недостаточности и структурных изменений бронхолегочной системы.
2. Включение в комплексную терапию больных ХОБ, осложненным ХЛС, антиоксиданта цитохрома С значительно улучшает общее состояние больных, способствует нормализации исходно избыточного

свободнорадикального окисления липидов и сниженной антиоксидантной активности сыворотки крови и положительным образом сказывается на газовом составе и кислотно-щелочном состоянии крови.

3. Использование ингибитора АПФ энапа в сочетании с цитохромом С в комплексном лечении больных ХОБ, осложненным ХЛС, позволяет достичь большего, чем при традиционном лечении, снижения легочной гипертензии, улучшения показателей центральной и периферической гемодинамики, что благоприятным образом сказывается на течении заболевания и способствует сокращению сроков пребывания больных в стационаре.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамовская А.К., Черноус В.И., Гуревич Г.Л., Камышников В.С.* Особенности нарушений липоперекисного гомеостаза и иммунологических показателей у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания, работающих на химическом производстве. Мед. труда и пром. экол. 1993; 2: 9–12.
2. *Бернаржевская С.В.* Система перекисного окисления липидов, антиокислительной активности, протеазы ингибиторы протеаз в мокроте больных неспецифическими заболеваниями легких, коррекция нарушений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул; 1992.
3. *Буторов И.В., Матковский С.К.* Хроническое легочное сердце (патофизиология, лечение, профилактика). Кишинев: ШТИНЦа; 1988.
4. *Григорьев С.П.* Состояние системы "перекисное окисление липидов — антирадикальная активность" у больных хроническим бронхитом и хронической легочной недостаточностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1989.
5. *Жмуров В.А., Лапик С.В., Попова Т.Б.* Состояние окислительного метаболизма и антиоксидантной защитной системы в альвеолярных макрофагах у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 1995; 4: 60.
6. *Логвиненко И.И.* Хронические неспецифические заболевания легких — биологический индикатор экологического благополучия Крайнего севера. Там же 1997; 2: 52.
7. *Москалев М.Н.* О тактике использования дитэка у больных хроническим обструктивным бронхитом. Клин. мед. 1996; 5: 52–53.
8. *Новиков Ю.К.* Эффективность антибиотиков макролидов в лечении бактериального воспаления нижних дыхательных путей. Пульмонология 1995; 4: 84.

Поступила 12.02.99