

Влияние вакцинации на динамику бронхиального и системного воспаления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца

Г.А. ИГНАТОВА, В.Н. АНТОНОВ

ФГБОУ ВО институт дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава России, Челябинск, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение влияния вакцинации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ-13) на клинические и функциональные проявления системного воспаления у пациентов с хронической обструктивной болезнью (ХОБЛ) и ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. В протокол включили 36 пациентов с ХОБЛ, 36 больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС. Проанализировали число обострений ХОБЛ, госпитализаций в стационар и случаев развития пневмоний, степень одышки, функциональные показатели. Исследовали маркеры воспаления — уровень С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, прокальцитонина (ПКТ).

Результаты. В группе ХОБЛ через год после вакцинации уровень СРБ снизился на 11%, фибриногена — на 6%, ПКТ на 2%, в группе ХОБЛ и ИБС — на 12, 24 и 19% соответственно. Самую тесную корреляцию с клиническими и функциональными показателями имеет уровень ПКТ, остальные показатели показали среднюю (СРБ) и низкую (фибриноген) степень взаимосвязи.

Заключение. Вакцинация ПКВ-13 позволяет снизить уровень системного воспаления уже через 1 год после ее применения.

Ключевые слова: ХОБЛ, ИБС, вакцинапрофилактика, маркеры системного воспаления.

Impact of vaccination on the course of bronchial and systemic inflammation in patients with COPD and CHD

G.L. IGNATOVA, V.N. ANTONOV

South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia

Aim. To investigate the effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13) on the clinical and functional manifestations of systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and coronary heart disease (CHD).

Subjects and methods. The protocol included 36 patients with COPD and 36 patients with COPD concurrent with CHD. The number of COPD exacerbations, hospital admissions, pneumonia cases, degree of dyspnea, and functional indicators were analyzed. The levels of markers for inflammation, such as C-reactive protein (CRP), fibrinogen, and procalcitonin (PCT), were investigated.

Results. A year after vaccination, the COPD group showed decreases in the level of CRP, fibrinogen, and PCT by 11, 6, and 2%, respectively; the COPD + CHD group did by 12, 24, and 19%. PCT levels demonstrated the closest correlation with clinical and functional parameters; the other indicators showed moderate (CRP) and low (fibrinogen) correlations.

Conclusion. PCV-13 vaccination can reduce systemic inflammation just a year later.

Keywords: COPD, CHD, vaccination, markers of systemic inflammation.

ИБС — ишемическая болезнь сердца

МВ — маркеры воспаления

МИТ — модифицированный индекс Тиффно.

ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ПКВ-13 — 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина

ПКТ — прокальцитонин

СРБ — С-реактивный белок

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ФК — функциональный класс

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

MRC (Medical Research Council Scale) — шкала Медицинского исследовательского центра

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), согласно определению GOLD, — предотвратимое и поддающееся лечению заболевание, которое характеризуется

постоянным, как правило прогрессирующим, ограничением воздушного потока и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом дыхательных путей и

Сведения об авторах:

Антонов Владимир Николаевич — к.м.н., доц. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования «Южно-Уральского государственного медицинского университета»

Контактная информация:

Игнатова Галина Львовна — д.м.н., проф., зав. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования; 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64; e-mail: iglign@mail.ru

легких на вредные частицы или газы [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является конечным результатом накопления атероматозных бляшек в стенках коронарных артерий и характеризуется нарушением равновесия между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями сердечной мышцы [2].

ХОБЛ определена как 6-я ведущая причина смерти в 1990 г., 4-я с 2000 г. и согласно прогнозам ВОЗ и Всемирного Банка это заболевание будет занимать к 2020 г. 3-е место в структуре заболеваемости и смертности [1, 3]. Эксперты ВОЗ констатируют, что ХОБЛ приводит к смерти по меньшей мере 2,9 млн человек в год [1]. Считается, что к 2030 г. ХОБЛ будет прямой основной причиной 7,8 % всех смертей и 27% смертей, связанных с курением [3]. В настоящее время эти показатели превзошли только данные о смертности от онкологических опухолей всех локализаций (33%) и сердечно-сосудистых заболеваний — ССЗ (29%). Взаимосвязи ХОБЛ и ИБС являются гораздо более сложными, чем простое сосуществование обоих заболеваний у одного человека. Распространенность ХОБЛ среди пациентов с ИБС колеблется от 4 до 60% [4]. По данным J. Soriano соавт. [4], ангиографически доказанную ИБС диагностируют более чем у 1/3 пациентов с инструментально и клинически подтвержденной ХОБЛ. Распространенность ИБС возрастает по мере увеличения тяжести ХОБЛ, достигая 60% при выраженной ХОБЛ [5], и значительно повышается с увеличением возраста [5, 6].

Актуальность рассмотрения проблемы сочетанного течения ХОБЛ и ИБС остается высокой долгое время [6, 7]. ХОБЛ и ИБС являются социально значимыми заболеваниями, вносящие колоссальный вклад в структуру заболеваемости и смертности. Во-первых, респираторные и ССЗ, в частности ХОБЛ и ИБС, имеют общие факторы риска — курение, урбанизацию, низкую физическую активность, старение популяции, генетическую предрасположенность [7, 8]. Во-вторых, ИБС и ХОБЛ имеют общий механизм в виде формирования системного воспаления. Предполагается, что усиление локального воспаления в бронхах, легочной паренхиме и сосудах оказывает системное воздействие и способствует прогрессированию ХОБЛ, развитию атеросклероза и патологии сердца у данных пациентов [8]. Существует ряд предположений о взаимосвязи ССЗ и ХОБЛ, в основе которой лежат гипоксемия, дисфункция эндотелия, окислительный стресс, дисбаланс цитокинов, избыточная жесткость сосудистой стенки [8]. Известно, что снижение на 10% объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) увеличивает риск смерти от ССЗ на 28%, а нефатальных коронарных осложнений — на 20% [9, 10]. В-третьих, воспаление поддерживается инфекционными возбудителями. Среди основных причин обострений ХОБЛ удельный вес инфекционных обострений заболевания достигает 80%, из них 50% бактериальной этиологии. Полученные в последнее время данные не только верифицируют бронхолегочную инфекцию, подтверждая ее роль при обострениях ХОБЛ, но и свидетельствуют о взаимосвязи тяжести обострения заболевания и характера выделенной микробной флоры. Так, среди больных с обострением ХОБЛ с ОФВ₁ более 50% от должного основным этиологическим фактором инфекционного обострения (почти 50%) оказались *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* [11]. Обострение ХОБЛ является главной причиной смерти от ССЗ не только во

время и сразу после обострений, но и в долгосрочной перспективе. Риск развития острых ССЗ особенно высок в период обострений ХОБЛ [4]. В связи с этим специфические методы профилактики, направленные на предотвращение обострений бактериальной этиологии, должны применяться как можно шире и в ранние сроки заболевания. ХОБЛ характеризуется наличием местного (bronхи) и системного патологического воспалительного ответа. Маркеры воспаления (МВ) бронхов достаточно трудны для количественного анализа и в большинстве случаев определяются по основным клиническим проявлениям обострения ХОБЛ [12]. Системное воспаление играет немаловажную роль в патогенезе сопутствующих ХОБЛ заболеваний, в частности ССЗ. Для прогнозирования исходов и ответа на терапию представляется перспективным количественное определение МВ.

Цель данного исследования — изучение влияния вакцинации на клинические и функциональные проявления системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и ИБС.

Материалы и методы

В исследование включили 36 пациентов мужского пола с ХОБЛ и 36 пациентов с ХОБЛ и ИБС, стабильной стенокардией II—III функционального класса (ФК), проходившие лечение в областной клинической больнице №4 Челябинска в 2015—2016 гг. Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании критериев постановки диагноза Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD) 2016 г. Диагноз ИБС соответствовал критериям нозологии согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2006 г.) и Всероссийского научного общества кардиологов (2008 г.) [13, 14]. ФК стенокардии соответствовал классификации Канадской ассоциации кардиологов (1976 г.).

Критерием включения служило наличие минимум одного обострения ХОБЛ за последний год наблюдения.

Структура пациентов представлена в табл. 1, 2. Всем больным провели комплексное клиническое обследование, которое включало клиническую оценку; сбор жалоб, данных анамнеза; физическое, лабораторное и инструментальные исследования. Проведена спирография на аппарате Microlab (Англия), общая бодиплетизмография на приборе MasterScreen Body (Jaeger, Германия). Степень одышки оценивали по шкале Медицинского исследовательского центра (Medical Research Council Scale — MRC; C. Fletcher, 1952) в баллах от 0 до 4. Проанализировали

Таблица 1. Возрастной состав и структура пациентов с ХОБЛ

Степень тяжести ХОБЛ по GOLD (2016 г.)	1-я группа	2-я группа	Средний возраст, годы
GOLD II	1	2	63,52±4,19
GOLD III	24	22	63,22±3,91
GOLD IV	11	12	63,75±5,75
Всего	36	36	63,49±4,61

Таблица 2. Возрастной состав и структура пациентов с ИБС

ФК стенокардии	Число пациентов	Средний возраст, годы
ФК I	2	63,92±4,29
ФК II	6	63,62±4,17
ФК III	28	63,85±4,75
Всего	36	63,795±4,40

число обострений ХОБЛ, госпитализаций в стационар и случаев развития пневмоний. Исследованы МВ — уровень С-реактивного белка (СРБ; норма лаборатории 0–5 мг/л), фибриногена (норма 2–4 г/л), прокальцитонина (ПКТ; норма до 0,15 нг/мл). Лабораторные исследования проводили в сертифицированной лаборатории INVITRO.

После подтверждения диагноза ХОБЛ и ИБС больных разделили на 2 группы: 1-я группа — 36 пациентов с ХОБЛ, 2-я группа — 36 пациентов с ХОБЛ и ИБС. Группы однородны по возрасту и числу пациентов. В контрольную группу вошли 15 мужчин без подтвержденного диагноза ХОБЛ, без анамнестических и данных физического исследования, подтверждающих ИБС.

Для вакцинопрофилактики использовали 13-валентную пневмококковую конъюгированную вакцину (ПКВ-13) превенар-13. Контроль показателей осуществляли исходно и спустя 1 год после вакцинации.

Для статистической обработки полученных данных использовали программу Statistica для Windows 13. Использовался треххвостовой критерий *t* с неравными дисперсиями [15]. При анализе связей внутри групп применяли линейный парный коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

При ХОБЛ воспаление не ограничивается тканью бронхов и легких, его признаки обнаруживаются также в системном кровотоке [12]. Основные исследования в этой области сообщают о подъеме концентрации СРБ, фибриногена и α -фактора некроза опухоли, а также о более высоком числе лейкоцитов в крови больных ХОБЛ по сравнению с пациентами контрольной группы. При этом практически нет данных о МВ при сочетанном течении ХОБЛ и ССЗ, хотя подчеркивается общность воспалительной природы обоих заболеваний [4–6, 16]. Кроме того, в доступной литературе недостаточно информации о влиянии вакцинопрофилактики на МВ как при изолированной ХОБЛ, так и при сочетанной патологии. В предыдущих исследованиях нами доказана эффективность вакцинации конъюгированной вакциной ПКВ-13, в частности ее влияние на клинические функциональные показатели у пациентов с ХОБЛ и ИБС [17]. На следующем этапе поставлена цель проанализировать динамику уровня маркеров бронхального и системного воспаления у больных с ХОБЛ и ИБС.

Согласно данным в табл. 1, 2 группы пациентов однородны по возрасту и основным параметрам. Преобладали больные с более тяжелыми степенями тяжести ХОБЛ — 63% с GOLD III и 31% с GOLD IV. У пациентов с ИБС (77%) преимущественно наблюдался III ФК стенокардии. При сопоставлении пациентов в группах отмечалось, что более тяжелым степеням ХОБЛ соответствуют более выраженные ФК стенокардии.

Признаком системного воспаления служит повышение уровней основных маркеров — СРБ и фибриногена [18]. Основным маркером инфекционной природы данного воспаления может служить определение ПКТ. В табл. 3 представлены эти показатели исходно и через один год наблюдения после вакцинации.

Исходно в обеих группах отмечается повышение уровней МВ, что доказывает наличие системного воспаления у этих больных. Причем в группе с сочетанием ХОБЛ и ИБС уровень МВ оказался выше, чем у пациентов с изолированной ХОБЛ, хотя различия статистически незначимы. Спустя год после вакцинации ПКВ-13 различия становятся еще более выраженными. При этом у больных с ХОБЛ и ИБС наблюдается статистически значимое снижение уровней МВ ($p < 0,05$). Все три изучаемых МВ являются чувствительными показателями системного воспаления [18], однако также известно, что ПКТ более специфичный, чем СРБ, маркер бактериальной инфекции [19]. В связи с этим контроль динамики уровня ПКТ может служить дополнительным высокоинформативным методом оценки наличия бактериального воспаления и эффективности терапии, хотя определение уровней СРБ и фибриногена на практике более доступны.

Основными клиническими проявлениями воспаления бронхов, по данным большинства авторов [3, 7, 11, 12], служат степень одышки, нестабильность бронхального дерева в виде увеличения количества обострений ХОБЛ и числа госпитализацией. Проявлением взаимосвязи бронхального и системного воспаления может явиться развитие пневмоний на фоне обострения ХОБЛ. Нами изучены данные показатели. Динамика ОФВ₁ и степени одышки по MRC представлены в табл. 4.

Таблица 3. Динамика основных МВ у обследованных больных

Группа	СРБ, мг/л		Фибриноген, г/л		ПКТ, нг/мл	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
1-я (ХОБЛ; n=36)	6,33±2,37	5,66±1,50	4,47±0,86	4,22±0,90	0,20±0,11	0,19±0,10
2-я (ХОБЛ+ИБС; n=36)	7,47±2,30	6,63±2,68*	5,72±1,29	4,61±0,89*	0,25±0,18	0,21±0,12
Контрольная (n=15)	1,12±0,11	1,23±0,10	2,2±0,13	2,2±0,10	0,02±0,01	0,02±0,01

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: различия показателей исходно и через 1 год наблюдений статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 4. Показатели степени одышки и ОФВ₁

Группа	Степень одышки по MRC, баллы		ОФВ ₁ , %		ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
1-я (ХОБЛ; n=36)	3,30±0,61	2,05±0,62*	46,16±4,39	46,5±4,19	51,86±4,19	51,89±2,2
2-я (ХОБЛ + ИБС; n=36)	3,53±0,55	1,75±0,62*	38,94±5,23	39,53±4,19*	50,47±3,89	51,12±3,34
Контрольная (n=15)	0,34±0,12	0,35±0,14	78,53±3,14	78,68±3,17	82,74±4,24	82,68±5,11

Таблица 5. Динамика частоты обострений, госпитализаций и пневмоний у обследованных больных

Группа	Число обострений ХОБЛ в год		Число госпитализаций		Число пневмоний	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
1-я (ХОБЛ)	54	6*	52	7*	12	2*
2-я (ХОБЛ + ИБС)	68	7*	62	8*	15	2*

Таблица 6. Корреляции исследуемых показателей у пациентов с ХОБЛ

Клинико-функциональный показатель	СРБ	Фибриноген	ПКТ
Степень одышки	0,572	0,345	0,612
ОФВ ₁	0,683	0,312	0,623
МИТ	0,218	0,124	0,215

Примечание. МИТ — модифицированный индекс Тиффно.

Таблица 7. Корреляции исследуемых показателей у пациентов с ХОБЛ и ИБС

Клинико-функциональный показатель	СРБ	Фибриноген	ПКТ
Степень одышки	0,581	0,362	0,712
ОФВ ₁	0,712	0,322	0,719
МИТ	0,221	0,114	0,265

Как видно из представленных результатов, степень одышки, оцененная в баллах по шкале MRC, статистически значимо уменьшается в обеих группах, причем у пациентов ХОБЛ и ИБС более выражено ($p < 0,05$). Одышка у больных с сочетанной патологией имеет сложный генез, и зависит как от проявлений сердечной недостаточности, так и степени обструкции бронхов.

Степень обструкции бронхов, определенная при исследовании функции внешнего дыхания, статистически значимо ниже в группе пациентов с сочетанной патологией. Достоверной динамики через год наблюдения после вакцинации не отмечено. Одним из основных показателей эффективности вакцинации явилось число пневмоний на фоне ХОБЛ. В течение 1-го года наблюдения после вакцинации превенар-13 отмечалось уменьшение числа случаев в 6 раз — 2 эпизода против 12 исходно в группе с изолированной ХОБЛ, и 2 пневмонии против 15 в группе ХОБЛ и ИБС (табл. 4).

Частые обострения ХОБЛ наблюдались в среднем у 70% обследованных пациентов на момент обращения. Среди больных с изолированной ХОБЛ у 50% отмечено более 1 обострения, во 2-й группе — у 65%. У пациентов, вакцинированных ПКВ-13, через год наблюдения получено уменьшение числа обострений практически в 9 раз

— с 54 до 6 случаев в группе с ХОБЛ и с 68 до 7 в группе с ХОБЛ и ИБС. При анализе структуры обращений 95% трактовались как неинфекционные обострения. В 7,4 раза уменьшилось число госпитализаций в группе пациентов с ХОБЛ и в 7,75 раза — в группе с ХОБЛ и ИБС. В анализ случаев стационарного лечения включали только обострения ХОБЛ без учета эпизодов нестабильной стенокардии.

Результаты корреляционного анализа основных клинико-функциональных показателей и маркеров системного воспаления представлены в табл. 6, 7. Так, уровень СРБ имеет среднюю корреляцию со степенью одышки и у пациентов с ХОБЛ, и у больных с сочетанной патологией. Уровень ПКТ тесно коррелирует в этих же группах. Еще более выраженные и показательнее взаимосвязи МВ с ОФВ₁. Уровень фибриногена имеет слабые корреляции. С показателями МИТ взаимосвязей установить не удалось в обеих группах. Таким образом, выявленные корреляции отражают ассоциацию повышенных уровней СРБ и ПКТ с клиническими и функциональными показателями у пациентов с ХОБЛ и ИБС, т.е. при увеличении степени системного воспаления у пациентов прогрессируют клинические проявления одышки и увеличивается обструкция бронхов.

Заключение

Пациенты с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС имеют статистически значимые клинические и функциональные нарушения, которые проявляются увеличением степени одышки и снижением ОФВ₁. У таких больных на фоне сочетанной патологии уровни показателей системного воспаления: (СРБ, фибриногена и ПКТ) выражены сильнее, чем у пациентов с изолированной ХОБЛ. Контроль динамики уровня ПКТ может служить дополнительным высокоинформативным методом оценки наличия бактериального воспаления и эффективности терапии. Вакцинация ПКВ-13 позволяет снизить уровень системного воспаления уже через 1 год после ее применения.

Конфликт интересов: публикация осуществлена при поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции ООО «Пфайзер Инновации».

ЛИТЕРАТУРА

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2016. 80 p.
2. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. A Report of American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Prac-

tice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(7):2092-2197.

3. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *РМЖ.* 2014;5:331.

4. Босв С.С., Доценко Н.Я., Шехунова И.А., Дедова В.О. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. *Вопросы рациональной терапии*. <http://therapia.ua/therapia/2015-/2-95>.
5. Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. *РМЖ*. 2014;5:389
6. Верткин А.Л., Скотников А.С., Тихоновская Е.Ю., Оралбекова Ж.М., Губжокова О.М. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления. *РМЖ*. 2014;11:811.
7. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы. *РМЖ*. 2008;2:58.
8. Коррейя Л.Л., Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. 2013;4(147):12-17.
9. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):8-11.
10. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005;127:1952-1959.
11. Авдеев С.Н. Обострение ХОБЛ: значение инфекционного фактора и антибактериальная терапия. *РМЖ*. 2003;22:1205.
12. Hurst J.R. Роль бронхиального и системного воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. <https://medi.ru/info/3914/>
13. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force of the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:1334-1381.
14. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(6):Прил.4. http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_stabilnoy_stenokardii/
15. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. М.: Медиасфера: 2006.
16. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59:574-580.
17. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. Нарушения функции внешнего дыхания при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС. *Consilium Medicum*. 2014;11:28-32.
18. Мамаева М.Г., Демко И.В., Вериго Я.И., Крапошина А.Ю., Соловьева И. А. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;1(85). Дата обращения: 13.01.2017. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/markery-sistemnogo-vozpалeniya-i-endotelialnoy-disfunktsii-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih>
doi:10.20333/25000136-2014-1-12-19
19. Зубарев А. *Прокальцитонин — новый маркер для диагностики тяжелой инфекции (обзор)*. Дата обращения: 13.01.2017. URL: <http://criticare.chat.ru/004.html>

Поступила 17.01.2017