

Место макролидов в лечении обострений хронического бронхита

Л.И. Дворецкий

Инфекционное обострение хронического бронхита (ХБ) можно определить как декомпенсацию заболевания, проявляющуюся респираторными и другими симптомами, а также функциональными нарушениями вследствие превышения порога микробной нагрузки бронхиальных слизистых при отсутствии других этиологических факторов.

Обострения могут возникать у больных ХБ, не сопровождающимся нарушениями бронхиальной проходимости, или при наличии бронхиальной обструкции – у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В случае ХОБЛ на фоне бронхиальной инфекции особенно выражена функциональная декомпенсация в виде усиления бронхиальной обструкции, дыхательной недостаточности и декомпенсации сопутствующей патологии. В связи с этим в литературе принято говорить об обострениях простого ХБ (acute exacerbations of chronic bronchitis) или об обострениях (инфекционных) ХОБЛ (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease). Независимо от нозологической формы и функциональной характеристики, в обеих ситуациях речь идет о развитии (или усилении) воспалительного процесса, обусловленного инфекцией, что и определяет терапевтическую тактику.

Причинами обострений ХБ являются бактерии (50–60%), вирусы (20–25%) и неинфекционные факторы (25–30%). Основные бактериальные патогены у больных ХБ: *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*, на долю которых приходится до 70% обостре-

ний. У пожилых пациентов при наличии хронических сопутствующих заболеваний (застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность и др.) или выраженной бронхиальной обструкции в этиологии обострений ХБ возрастает удельный вес грамотрицательных энтеробактерий, *S. aureus*, *Pseudomonas* spp. Обсуждается также клиническое значение *N. parainfluenzae*. В остальных случаях **инфекционные обострения ХБ (ИОХБ)** могут вызываться различными вирусами, а также *Chlamydia pneumoniae* [1], верификация которых затруднена.

Основные бактериальные патогены при обострениях ХБ – *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*.

При проведении антибактериальной терапии (АБТ) ИОХБ в настоящее время используются главным образом три группы антибактериальных препаратов (АБП) – макролиды, β-лактамы (пенициллины и цефалоспорины) и фторхинолоны.

В большинстве стран Европы макролиды занимают второе место по объему потребления среди антибиотиков, применяющихся в амбулаторной практике, уступая только пенициллинам. Основанием для этого послужила доказанная клиническая эффективность кларитромицина и азитромицина при бронхолегочных и других инфекциях наряду с оптимальными фармакокинетическими свойствами, удобным режимом дозирования и хорошей переносимостью. По сводным данным, клиническая неэффективность кларитромицина вследствие резистентности к нему пневмококка зарегистрирована только у 0,1% больных с ИОХБ [2].

Оптимальный АБП при ИОХБ необходимо выбирать с учетом его основных характеристик:

- антимикробный спектр;
- региональная резистентность микроорганизмов к АБП;
- фармакокинетика/фармакодинамика;
- безопасность и переносимость;
- результаты клинических исследований (клиническая и бактериологическая эффективность).

При инфекционных обострениях ХБ используют в основном макролиды, β-лактамы и фторхинолоны.

В какой же степени макролиды нового поколения (азитромицин, кларитромицин) отвечают требованиям к АБП, назначаемым при ИОХБ?

Антимикробная активность

Макролиды проявляют высокую активность против *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*. Несмотря на низкую природную чувствительность к макролидам *H. influenzae*, эти препараты оказываются клинически эффективными (наиболее активны азитромицин и кларитромицин). Кларитромицин действует *in vitro* на *H. influenzae* слабее, чем азитромицин, однако его активность *in vivo* усиливается в 2–4 раза благодаря активному метаболиту (14-гидроксикларитромицину). Это подтверждается результатами клинических исследований, которые демонстрируют сравнимую клиническую эффективность этих препаратов.

В отличие от β-лактамов антибиотиков, макролиды действуют на так называемые атипичные возбудители, среди которых особая роль при ХБ принадлежит *C. pneumoniae*. У больных с наличием в мокроте *C. pneumo-*

Леонид Иванович Дворецкий – профессор, зав. кафедрой ММА им. И.М. Сеченова.

пиае отмечена большая частота обострений ХБ в течение 2 лет [1, 3], что расширяет показания к назначению макролидов при ИОХБ.

Азитромицин и кларитромицин неактивны против грамотрицательных микроорганизмов группы *Enterobacteriaceae* и поэтому не вызывают развития резистентности у потенциальных возбудителей нозокомиальных инфекций. Эти микроорганизмы играют значительно меньшую роль в развитии ИОХБ (за исключением больных с вышеперечисленными факторами риска).

Таким образом, макролиды обладают оптимальным спектром действия против ключевых возбудителей ИОХБ, что позволяет считать их препаратами выбора у подавляющего большинства пациентов.

Антибиотикорезистентность к макролидам

В условиях растущего потребления антибиотиков при выборе АБП необходимо учитывать региональные данные об антибиотикорезистентности. Уровень резистентности *S. pneumoniae* к азитромицину и кларитромицину в различных регионах России не превышает 6% [4]. Тем не менее врач должен выявлять факторы риска резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину и макролидам. К ним относятся: пожилой и детский возраст, предшествующее использование антибиотиков, недавняя госпитализация, посещение детских дошкольных учреждений, пребывание в домах престарелых, тяжелые соматические заболевания.

Уровень резистентности *H. influenzae* *in vitro* к кларитромицину не превышает в России 9%, но *in vivo* его активность против *H. influenzae* значительно выше благодаря наличию активного метаболита. *M. catarrhalis* практически всегда чувствительна к кларитромицину. Одно из преимуществ макролидов перед β -лактамами – их устойчивость к β -лактамазам, поэтому часто выделяемые при ИОХБ продуцирующие β -лактамазы *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, резистентные к пенициллинам, обычно оказываются чувствительными к макролидам.

Данные о резистентности *in vitro* не всегда соответствуют клиническим результатам, что связано с фармакокинетическими особенностями кларитромицина и азитромицина, которые могут “преодолевать” низкий уровень устойчивости. Макролиды хорошо проникают в различные органы, создавая в них концентрации, значительно превышающие их сывороточные уровни. Концентрации кларитромицина и азитромицина в легочной ткани как минимум в 10 раз, а в альвеолярных макрофагах – в 100 раз выше их концентрации в крови, причем концентрации кларитромицина в течение 24 ч после введения существенно выше, чем азитромицина. Поэтому в случае, когда микроорганизмы локализируются в легочной ткани, стандартные значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) не коррелируют с эффективностью макролидов.

Различные макролиды могут обладать разной активностью по отношению к чувствительным и резистентным штаммам в зависимости от их концентрации в легких. Если азитромицин и кларитромицин приводят в одинаковой степени к эрадикации чувствительных штаммов *S. pneumoniae*, то гибель *S. pneumoniae* с эфлюксным (активное выведение антибиотика из микробной клетки) механизмом резистентности вызывает только кларитромицин за счет более высокой локальной концентрации [5]. Показано, что назначение азитромицина и эритромицина в низких дозах при внебольничных инфекциях дыхательных путей способствует формированию резистентности пневмококков. Причем развитие резистентности положительно коррелировало с применением азитромицина и отрицательно – с лечением кларитромицином [6]. Итак, азитромицин играет определяющую роль в формировании резистентности к макролидам, что может быть обусловлено особенностями его фармакокинетики.

Фармакокинетика

Все макролиды, за исключением эритромицина, обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь,

причем прием пищи практически не влияет на биодоступность (кларитромицин, mideкамицин) либо незначительно ее понижает (азитромицин).

Отличительной особенностью макролидов среди других АБП является хорошее проникновение внутрь клеток, в которых создаются высокие концентрации. Это особенно важно при лечении инфекций, вызванных внутриклеточными возбудителями, в частности *S. pneumoniae*. Максимальное накопление макролидов в легочной ткани, бронхиальном секрете и жидкости, выстилающей эпителий бронхов и альвеол (в ней концентрация кларитромицина в 14 раз выше, чем азитромицина), обеспечивает макролидам фармакокинетическое преимущество перед другими АБП в лечении ИОХБ.

Наибольший период полувыведения у азитромицина (до 96 ч), наименьший – у эритромицина (1,5 ч). Макролиды экскретируются из организма главным образом с желчью и в значительно меньшей степени (5–10%) – почками. Поэтому при почечной недостаточности коррекции дозы не требуется, за исключением кларитромицина и рокситромицина, у которых при снижении клиренса креатинина менее 30 мл/мин требуется уменьшение дозы вдвое или увеличение интервала между приемами [7].

В большинстве случаев АБТ обострений ХБ проводится амбулаторно, поэтому оправдан выбор препарата с минимальной частотой и длительностью приема (при сохранении высокой эффективности и безопасности), что обеспечивает больший комплайнс и гарантирует проведение полноценного курса терапии. Удобный режим дозирования имеют азитромицин (1 раз в сутки 3–5 дней) и кларитромицин замедленного высвобождения – Кларид СР (1 раз в сутки 5 дней).

Эффективность макролидов при обострениях ХБ

Российские рекомендации рассматривают азитромицин и кларитромицин в качестве альтернативных антибиотиков при обострении ХБ. Ис-

пользование других макролидов ввиду отсутствия клинически значимой активности против *H. influenzae* нецелесообразно. Назначение азитромицина и кларитромицина при обострениях ХОБЛ рекомендуется также Канадским обществом инфекционных болезней и Канадским торакальным обществом.

Результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с высоким уровнем доказательности имеют приоритетное значение для оценки эффективности АБП при лечении ИОХБ. Оценка эффективности АБП

должна основываться не столько на купировании клинических симптомов обострения, сколько на обеспечении продолжительной ремиссии, длительность которой коррелирует со степенью эрадикации этиологически значимых микроорганизмов [8].

В открытом РКИ ($n = 142$) оценивалась эффективность азитромицина в сравнении с амоксициллином/клавулановой кислотой (А/КК) при ИОХБ [9]. Микробиологическая эффективность азитромицина составила 67,1%, А/КК – 98,6%, совпадая с показателями клинической эффективности. Среди пациентов, получавших азитромицин и А/КК, выздоровели 49,3 и 82,2% соответственно, отмечено улучшение у 17,4 и 15,1%, терапия оказалась неэффективной у 31,9 и 1,4%. После лечения азитромицином наблюдалась персистенция *H. influenzae* и *S. pneumoniae* в 50 и 30% случаев.

В РКИ [10] у 401 больного с ИОХБ проведен сравнительный анализ эффективности 5-дневного курса моксифлоксацина (400 мг/сут) и азитромицина (500 мг в первый день и 250 мг/сут в течение 4 дней). Эффективность и безопасность антибиотиков была одинаковой, однако в группе моксифлоксацина отмечалось более быстрое разрешение симптомов и возвращение к повседневной активности. В другом, сходном по дизайну исследовании [11] также было показано, что по эффективности азитромицин сопоставим с моксифлоксацином. При этом, однако, не была прослеже-

на стойкость и продолжительность ремиссии в каждой из групп, что не позволяет дать окончательного заключения о преимуществах того или иного антибиотика.

В целях повышения комплайенса и улучшения переносимости кларитромицина была создана **лекарственная форма кларитромицина с замедленным высвобождением (КЗВ)**. К настоящему времени опубликованы данные, посвященные различным

Из числа макролидов при ИОХБ рекомендуются только кларитромицин и азитромицин.

фармакологическим, клиническим, бактериологическим и другим аспектам КЗВ, которые суммированы в обзоре [12].

Новая лекарственная форма, зарегистрированная в России под торговым названием **Кладид СР**, характеризуется улучшенным фармакодинамическим профилем в отношении респираторных патогенов. Замедленное высвобождение кларитромицина из таблеток способствует более длительному поддержанию его концентрации в крови, что принципиально важно для макролидов, эффект которых в значительной степени определяется длительностью превышения сывороточной концентрацией значения МПК. Было показано, что концентрация кларитромицина в крови через 12 ч после приема КЗВ превышала значения МПК для 90% выделенных штаммов *S. pneumoniae*. Это позволяет дозировать КЗВ с интервалом 24 ч [13]. Несмотря на то что максимальная концентрация кларитромицина при применении КЗВ ниже и достижение ее происходит позже, чем при использовании кларитромицина с немедленным высвобождением (КНВ), обе лекарственные формы являются биоэквивалентными [14]. Благодаря синергизму с метаболитом 14-гидроксикларитромицином КЗВ оказывает бактерицидное действие на *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Активность КЗВ превосходит таковую других макролидов, в том числе и азитромицина. Так, МПК₉₀ для *S. pneumoniae* составляет у

КЗВ – 0,015, азитромицина – 0,12, рокситромицина и спирамицина – 0,03 мкг/мл [13]. Имеются данные об активности КЗВ против штаммов *S. pneumoniae* с промежуточной резистентностью к пенициллину и эритромицину [15], что особенно ценно в связи с нарастанием резистентности пневмококка к пенициллину и макролидам.

Замедленная абсорбция и элиминация обеспечивают длительный период полувыведения, позволяя назначать Кладид СР 1 раз в сутки, что повышает комплайнс к терапии. Известно, что соблюдение больными врачебных предписаний при прочих равных условиях определяется частотой и длительностью приема назначенных лекарств. Поэтому для обеспечения высокого комплайенса назначенный АБП должен приниматься внутрь 1 раз в сутки в течение 5–7 дней, что соответствует современным требованиям к АБТ обострений ХБ. Кроме того, короткие курсы АБТ снижают риск селекции резистентных штаммов бактерий.

Согласно результатам РКИ, кларитромицин с замедленным высвобождением оказывал клинический и бактериологический эффект, сравнимый с КНВ и А/КК у больных с обострением ХБ различной степени тяжести.

В одном из первых исследований сравнительной эффективности КЗВ и КНВ 7-дневный курс КЗВ (1000 мг 1 раз в сутки) оказывал сравнимый клинический и бактериологический эффект с КНВ (по 500 мг 2 раза в сутки) [16]. Эффективность оценивалась на 19–21-й день после лечения. Следует подчеркнуть, что авторы исключили из анализа пациентов, у которых не удавалось выделить этиологически значимого микроорганизма. Уменьшение объема и гнойности отделяемой мокроты к концу лечения КЗВ и КНВ наблюдалось у 96 и 85% больных ($p = 0,028$).

В другом исследовании [17] анализировалась динамика клинических симптомов и микробиологическая картина мокроты при обострении ХБ ($n = 270$) на фоне применения у

137 больных КЗВ (1000 мг/сут однократно в течение 7 дней) и лечения 133 больных А/КК (875/125 мг дважды в день в течение 10 дней). Объем и гнойность мокроты при применении КЗВ и А/КК уменьшились у 85 и 75% больных ($p = 0,045$). В это исследование были включены больные, у которых выделялись резистентные к макролидам штаммы. Примечательно, что у больных с наличием *H. influenzae*, резистентной к кларитромицину, на фоне применения КЗВ отмечалась ее эрадикация и регресс клинических симптомов обострения. Таким образом, данные о чувствительности микроорганизмов к макролидам не всегда могут предсказать их клиническую эффективность.

В открытом многоцентровом РКИ [18] показано, что 7-дневные курсы лечения КЗВ (однократный прием 500 мг в сутки) и КНВ (по 250 мг дважды в сутки) сравнимы по эффективности. Бактериологическую эффективность этих режимов не удалось оценить из-за недостаточного числа наблюдений.

Позднее наряду с подтверждением клинической эффективности КЗВ в суточной дозе 500 мг была продемонстрирована и его бактериологическая эффективность, сравнимая с КНВ [19]. В двойном слепом многоцентровом РКИ изучали сравнительную эффективность и безопасность этих лекарственных форм кларитромицина у больных с обострением ХБ ($n = 614$), отвечавших критериям Anthonisen I типа (увеличение объема и гнойности мокроты, усиление одышки). Суточная доза 500 мг назначалась однократно (КЗВ) или 2 раза в сутки (КНВ) в течение 5 дней. Клиническая эффективность (купирование обострения) была близкой (97 и 98%), а частота эрадикации патогенных микроорганизмов в обеих группах достигала 90%. Заметим, что длительность лечения КЗВ составляла, в отличие от предыдущих исследований, 5 дней. Среди побочных эффектов наиболее часто отмечались боли в животе, диарея и извращение вкуса. Эффективность 5-дневного курса лечения КЗВ больных с

обострением ХБ была показана и в другом исследовании [20].

При применении КЗВ частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и случаев отмены препарата из-за плохой переносимости меньше, чем при лечении КНВ [21].

Таким образом, кларитромицин с замедленным высвобождением (Кларцид СР) можно считать оптимальным для лечения обострений ХБ с учетом его антимикробной активности, сохраняющейся чувствительности микроор-

Макролиды обладают рядом неантибактериальных эффектов, в том числе противовоспалительным, иммуномодулирующим и мукоактивным.

ганизмов, фармакокинетики, удобного режима дозирования и хорошей переносимости, обеспечивающих высокий уровень комплайенса.

Неантибактериальные эффекты макролидов

В отличие от других АБП, макролиды обладают рядом неантибактериальных эффектов, среди которых наиболее изучены в эксперименте и доказаны в клинических условиях противовоспалительный, иммуномодулирующий и мукоактивный [22].

Основные неантибактериальные эффекты макролидов [23]:

- угнетение синтеза и секреции провоспалительных цитокинов;
- уменьшение интенсивности оксидативного стресса;
- угнетение хемотаксиса и адгезии нейтрофилов;
- повышение эффективности фагоцитоза;
- торможение эозинофильного воспаления;
- усиление мукоцилиарного транспорта;
- уменьшение секреции слизи бокаловидными клетками;
- снижение бронхиальной гиперреактивности (уменьшение высвобождения эндотелина-1, антихолинергическое действие).

Наличие этих эффектов открывает новые перспективы применению мак-

ролидов (в частности, кларитромицина), особенно при лечении больных с бронхолегочными инфекциями.

Противовоспалительные свойства кларитромицина у больных ХОБЛ оценивались в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [24]. Пациенты с легкой и среднетяжелой стадиями ХОБЛ получали в течение 14 дней кларитромицин или плацебо. После окончания лечения в индуцированной мокроте у больных, леченных кларитромицином, отмечалось умень-

шение количества клеток, а также снижение концентраций интерлейкина-8 и фактора α некроза опухоли. Аналогичная динамика воспалительных маркеров на-

блюдалась и в сыворотке крови. У больных, получавших плацебо, уровни маркеров воспаления не изменялись. Полученные результаты свидетельствуют, что клинический эффект кларитромицина у больных ХОБЛ может быть обусловлен не только его антимикробной активностью, но и противовоспалительными свойствами.

Определенный клинический интерес представляют данные о мукоактивном действии кларитромицина. Потребность в назначении отхаркивающих средств у больных с обострением ХБ, получавших КЗВ, оказалась почти вдвое меньше, чем у пациентов, леченных другими антибиотиками (37 и 63%) [25]. О мукоактивных свойствах кларитромицина свидетельствуют и результаты исследования [26], в котором у пациентов с ХБ или бронхоэктазами сравнивалось влияние различных АБП на продукцию мокроты (в отсутствие верифицированной бронхолегочной инфекции). Короткий курс лечения кларитромицином в дозе 400 мг/сут способствовал уменьшению продукции мокроты (на 30% и более от исходного) у 38% больных, при назначении амоксициллина (1500 мг/сут) объем мокроты уменьшился только у 7%, а цефаклор (750 мг/сут) вообще не оказывал влияния на продукцию мокроты. Одним из возможных механизмов подобного действия кларитромицина является угнетение секреции хлори-

дов эпителиальными клетками бронхов с последующим ограничением транспорта воды в их просвет. Наличие у кларитромицина мукоактивного компонента действия приобретает особое значение у больных с гиперпродукцией слизи и нарушением экспекторации мокроты, что реализует принцип многокомпонентности медикаментозного воздействия в режиме монотерапии.

Заключение

В современном обширном арсенале АБП, предназначенных для лечения обострений ХБ, кларитромицин и азитромицин занимают важное место. С учетом конкретной клинической ситуации эти макролидные антибиотики могут использоваться в различных позициях (препарат первой линии, альтернативный антибиотик, комбинация с β -лактамами).

Клиническая целесообразность применения кларитромицина при обострениях ХБ обусловлена следующими факторами:

- активность против основных возбудителей ИОХБ;
- активность против атипичных возбудителей;
- активность против *S. pneumoniae* с промежуточным уровнем резистентности;
- устойчивость к разрушающему действию β -лактамаз;
- низкий уровень резистентности микроорганизмов;
- высокая частота эрадикации микроорганизмов;
- наличие неантибактериальных эффектов (противовоспалительного и иммуномодулирующего);
- лекарственная форма с замедленным высвобождением обеспечивает удобный режим дозирования (1 раз в сутки);
- безопасность и хорошая переносимость.

Список литературы

1. Mogukoc N.S. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. P. 349.
2. Anzueto A., Norris S. // Intern. J. Antimicrob. Agents. 2004. V. 24. P. 1.
3. Blasi F. et al. // Thorax. 2002. V. 57. P. 672.
4. Козлов Р.С. и др. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2002. Т. 4. № 3. С. 267.
5. Zhanel G.G. et al. // J. Antimicrob. Chemother. 2003. V. 52. P. 83.
6. Davidson R.J. et al. // Proceedings of the 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease. Glasgow, 2003. Poster № P-103.
7. Синопальников А.И., Гучев И.А. // Рус. мед. журн. 2003. Т. 11. № 2. С. 88.
8. Miravittles M. // Eur. Respir. J. 2002. V. 20. Suppl. 36. P. 9.
9. Beghi G. et al. // J. Chemother. 1995. V. 7. P. 146.
10. DeAbate C.A. et al. // Respir. Med. 2000. V. 94. P. 1029.
11. Kreis S.R. et al. // JCOM. 2000. V. 7. № 12. P. 33.
12. Darkes M.J.M., Perry C.M. // Amer. J. Respir. Med. 2003. V. 2. P. 175.
13. Яковлев С.В., Ютанова Н.С. // Инфекции и антимикробная терапия. 2004. Т. 6. № 1. С. 36.
14. Guay D.R.P. et al. // Clin. Ther. 2001. V. 23. P. 566.
15. Martin S. // J. Antimicrob. Chemother. 2001. V. 47. P. 581.
16. Adler J.L. et al. // Clin. Ther. 2000. V. 22. P. 1410.
17. Anzueto A. et al. // Clin. Ther. 2001. V. 23. P. 72.
18. Weiss K., Vanjaka A. // Clin. Ther. 2002. V. 24. P. 2105.
19. Nalepa P. et al. // Curr. Med. Res. Opin. 2003. V. 19. P. 411.
20. Adam D. et al. // Clin. Ther. 2001. V. 23. P. 585.
21. Guay D.R.P. et al. // Clin. Ther. 2001. V. 23. P. 566.
22. Tamaoki J. // Chest. 2004. V. 125. P. 41.
23. Gotfried M. // Chest. 2004. V. 125. P. 52.
24. Basyigit I. et al. // Ann. Pharmacother. 2004. V. 38. № 9. P. 1400.
25. McLeod C. et al. // 3rd European Congress of Chemotherapy. Madrid, 2000. Abstract T242.
26. Tagaya E. et al. // Chest. 2002. V. 122. P. 213.

Книги издательства "АТМОСФЕРА"



Патологическая анатомия легких: Атлас (авторы А.Л. Черняев, М.В. Самсонова) / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. 112 с.

В первом отечественном атласе по цитологии и патологической анатомии основных заболеваний легких проиллюстрированы основные морфологические изменения в трахее, бронхах и ткани легких при разных видах патологии органов дыхания человека, приведены данные о патогенезе этих болезней, клинко-морфологические классификации отдельных групп заболеваний, критерии дифференциальной диагностики и методики цитологического исследования в пульмонологии. Основу атласа составляет материал, собранный авторами в течение нескольких лет работы на базе НИИ пульмонологии МЗ РФ.

Для патологоанатомов, цитологов, терапевтов, пульмонологов, торакальных хирургов, фтизиатров, студентов медицинских вузов.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru