

Особенности терапии бронхообструктивного синдрома у детей с острыми респираторными инфекциями

С.В. Зайцева

У детей острые респираторные инфекции часто сопровождаются синдромом бронхиальной обструкции. Терапия бронхообструктивного синдрома у этой группы пациентов имеет определенные особенности. Это обусловлено как влиянием этиологического фактора на респираторный тракт, так и возрастными анатомо-физиологическими особенностями у детей. Именно поэтому в бронхолитической терапии данного синдрома у детей широко используются комбинированные бронхолитики, одним из которых является препарат Беродуал.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, острые респираторные инфекции, бронхолитики, Беродуал.

Эпидемиология

Острые респираторные инфекции (ОРИ), несмотря на достижения современной медицины, занимают 1-е место среди всех заболеваний в мире. По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2011 году» Роспотребнадзора, в России в 2011 г. зарегистрировано более 33 млн. 732 тыс. случаев инфекционных и паразитарных заболеваний, из них 92,2% составили инфекции респираторного тракта. Особенно восприимчивы к ОРИ дети в первые годы жизни, это обусловлено отсутствием предшествующего контакта с инфекционными агентами. Наиболее часто ОРИ регистрируются в осенне-зимний период в странах как с холодным, так и с жарким климатом, что является следствием быстрого распространения инфекций в коллективах детских садов и школ.

В то же время у детей первых лет жизни отмечается не только самая высокая частота возникновения ОРИ, но и более тяжелое их течение. Так, в этой возрастной группе ОРИ нередко сопровождаются развитием бронхообструктивного синдрома (БОС). По данным разных авторов, частота развития БОС на фоне инфекционных заболеваний у детей составляет от 5 до 40% [1–5].

Этиология

Предрасполагающими факторами к развитию бронхиальной обструкции на фоне ОРИ у детей являются анатомо-физиологические особенности организма. Среди них особое место занимают особенности дыхательного тракта – преобладание бронхов мелкого калибра, склонность к

отеку их слизистой, гиперсекреции и изменению вязко-эластических свойств мокроты, а также особенности реагирования иммунной системы – Th₂-направленность иммунного ответа, несостоятельность макрофагально-фагоцитарного звена, интерфероногенеза, снижение концентрации компонентов комплемента при альтернативном пути воспаления и продукции иммуноглобулинов классов А и G, а также незрелость Т- и В-лимфоцитов [2, 4, 6]. Обсуждается гипотеза о защитной функции БОС при инфекции респираторного тракта. Некоторые исследователи считают, что сужение мелких бронхов сопровождается резким увеличением скорости воздушного потока в них, что способствует лучшему очищению бронхиального дерева и защите нижележащих отделов от проникновения микроорганизмов [4].

Согласно многочисленным исследованиям, наиболее этиологически значимыми вирусами, участвующими в развитии БОС, являются респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), риновирус, аденовирус, вирус парагриппа 3-го типа, несколько реже – вирусы гриппа и энтеровирус, коронавирус. Персистирующее течение цитомегаловирусной и герпетической инфекции у детей первых трех лет жизни также может обуславливать появление бронхообструкции. Имеются убедительные доказательства роли микоплазменной и хламидийной инфекции в развитии БОС [2, 3, 7].

В работах последних лет появились данные о новых респираторных вирусах, способствующих развитию БОС. Получены доказательства участия метапневмовируса и боксавируса в развитии БОС у детей первых лет жизни. В длительном проспективном исследовании, выполненном в Университете Вандербильта (Нашвилл, США) с 1976 по 2001 г., была выявлена не только особая роль метапневмовируса в структуре острых респираторных заболеваний у детей первых лет жизни, но и тот факт, что метапневмовирус часто способствует развитию бронхиолита (59% случа-

Светлана Владимировна Зайцева – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

ев), крупа (18%) и пневмонии (8%), а в 15% случаев вызывает обострение бронхиальной астмы (БА). В последующем исследовании, проведенном в 2003–2009 годах в трех штатах США, было установлено, что метапневмовирус вызывает 12% инфекций нижних отделов дыхательных путей у детей. Данная патология особенно тяжело протекает у детей первых лет жизни. Именно в таких случаях часто требовалась кислородная поддержка, а также длительное лечение в отделении интенсивной терапии [8].

В 2005 г. в Швеции был идентифицирован бокавирус человека (HBoV), член семейства Parvoviridae. Бокавирус человека является частой причиной БОС у юных пациентов и третьим по частоте обнаружения при ОРВИ вирусным агентом человека после РСВ и риновируса [1, 9, 10].

Патогенез

Патогенное действие респираторных вирусов обусловлено повреждением мерцательного эпителия слизистой оболочки респираторного тракта, что приводит к развитию воспаления дыхательных путей. Именно воспаление является важным фактором бронхиальной обструкции у детей раннего возраста. В результате повреждающего действия инфекционных агентов запускается каскад иммунологических реакций, способствующих выходу в периферический кровоток медиаторов воспаления. Гистамин, лейкотриены, простагландины способствуют усилению проницаемости сосудов, появлению отека слизистой оболочки бронхов, гиперсекреции вязкой слизи, развитию гиперреактивности бронхов и бронхоспазма [3, 6].

Особое значение в генезе БОС у детей первых лет жизни имеют отек и гиперсекреция слизи. У детей развитые лимфатическая и кровеносная системы респираторного тракта обеспечивают многие его физиологические функции. Однако в условиях инфекционного воспаления эти особенности способствуют развитию выраженного отека, в результате которого происходит утолщение всех слоев бронхиальной стенки (подслизистого и слизистого слоя, базальной мембраны), что ведет к нарушению бронхиальной проходимости.

Другим не менее важным механизмом БОС у детей первых лет жизни является нарушение бронхиальной секреции. Оно возникает при любом неблагоприятном воздействии вируса на респираторный эпителий и в большинстве случаев проявляется увеличением количества секрета и повышением его вязкости. Функция слизистых и серозных желез регулируется парасимпатической нервной системой, и ацетилхолин стимулирует их деятельность. Такая реакция изначально носит защитный характер и способствует очищению дыхательных путей. Однако воспаление нередко сопровождается нарушением деятельности мерцательного эпителия бронхов, что приводит к застою бронхиального содержимого и нарушению вентиляционной функции легких. Продуцируемый густой и вязкий секрет помимо угнетения цилиарной активности может вызывать бронхиальную обструкцию вследствие скопления в

дыхательных путях. В тяжелых случаях вентиляционные нарушения сопровождаются развитием ателектазов.

Немалая роль в развитии БОС отводится гиперреактивности бронхов. Гиперреактивность бронхов – это повышение чувствительности и реактивности бронхов к специфическим и неспецифическим раздражителям. Регуляция тонуса бронхов контролируется несколькими физиологическими механизмами, включающими сложные взаимодействия рецепторно-клеточного звена и системы медиаторов. К ним относятся холинергическая, адренергическая и нейрогуморальная (нехолинергическая, неадренергическая) системы регуляции. Одной из причин гиперреактивности является нарушение равновесия между возбуждающими (холинергическая, нехолинергическая и α -адренергическая системы) и ингибирующими (β -адренергическая система) влияниями на тонус бронхов.

Известно, что стимуляция β_2 -адренорецепторов катехоламинами, так же как повышение концентрации циклического аденозинмонофосфата и простагландинов E_2 , уменьшает проявления бронхоспазма. Согласно теории A. Szentivanyi (1968 г.), у лиц с гиперреактивностью бронхов существует дефект в биохимической структуре β_2 -рецепторов, который сводится к недостаточности аденилатциклазы [11]. У таких больных снижено число β -рецепторов на лимфоцитах, имеется дисбаланс адренорецепторов в сторону гиперчувствительности α -адренорецепторов, что предрасполагает к спазму гладких мышц, развитию отека слизистой оболочки, инфильтрации и гиперсекреции. Наследственно обусловленная блокада аденилатциклазы снижает чувствительность β_2 -адренорецепторов к адреномиметикам, что довольно часто встречается у больных БА. В то же время некоторые исследователи указывают на функциональную незрелость β_2 -адренорецепторов у детей первых месяцев жизни.

Вместе с тем установлено, что вирусиндуцированная бронхообструкция связана в первую очередь с образованием большого количества медиаторов воспаления, которые раздражают окончания блуждающего нерва. При этом происходит блокирование M_2 -холинорецепторов и активация M_1 - и M_3 -холинорецепторов, что приводит к развитию парасимпатической гиперчувствительности [12, 13]. Этот эффект может сохраняться в течение нескольких недель после разрешения острой инфекции [13]. В то же время известно, что у детей раннего возраста достаточно хорошо сформированы М-холинорецепторы. Именно поэтому, с одной стороны, ОРВИ у них сопровождаются частым развитием обструкции, обусловленной отеком бронхов и продукцией очень вязкого бронхиального секрета, а с другой стороны, это объясняет выраженный бронхолитический эффект М-холинолитиков у данной группы пациентов.

Таким образом, анатомо-физиологические особенности органов дыхания у детей раннего возраста определяют как высокую распространенность БОС на фоне респираторных инфекций, так и механизмы его развития с соответствующей клинической картиной. Важной особеннос-

тью формирования обратимой бронхиальной обструкции у детей первых трех лет жизни является преобладание воспалительного отека и гиперсекреции вязкой слизи над бронхоспастическим компонентом, что необходимо учитывать в комплексных программах терапии.

Лечение

Согласно современным рекомендациям, основным способом доставки лекарственных препаратов является ингаляционный [14, 15]. Именно он способствует высокой концентрации препарата в дыхательных путях, снижению его системного эффекта и уменьшению общей дозы препарата. Основной фактор, определяющий эффективность терапии, – это оптимальная доставка препарата в дыхательные пути, что во многом зависит от используемой ингаляционной системы. Ингаляционная система доставки должна повышать терапевтический эффект лекарственного средства и не способствовать при этом развитию нежелательных побочных явлений, связанных с ее применением.

В качестве средств доставки в настоящее время используются дозирующие аэрозольные ингаляторы (ДАИ), ДАИ со спейсером и лицевой маской (АэроЧамбер, Бэби-халер), ДАИ, активируемые вдохом пациента, порошковые ингаляторы и небулайзеры. Оптимальной системой доставки лекарственных препаратов в дыхательные пути при БОС у детей раннего возраста является небулайзер. Его применение способствует наилучшей динамике клинических показателей, он обеспечивает достаточный бронхорасширяющий эффект в периферических отделах бронхов, и техника его использования практически безошибочна.

Терапия БОС при ОРИ у детей соответствует алгоритмам лечения приступного периода БА и регламентируется основными программными документами [14, 15]. Она включает бронхолитическое, противовоспалительное лечение и мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов.

Важное место в терапии БОС отводится адекватному бронхолитическому лечению. В соответствии с механизмами развития БОС в качестве бронхолитических препаратов могут быть использованы β_2 -адреномиметики, антихолинергические препараты, теофиллины короткого действия и их сочетание.

Среди бронхолитиков при БОС широко используются короткодействующие β_2 -адреномиметики (сальбутамол, тербуталин, фенотерол). Их действие начинается через 5–10 мин после ингаляции и продолжается 4–6 ч. Разовая доза сальбутамола, ингалируемого через ДАИ, составляет 100–200 мкг (1–2 дозы), при использовании небулайзера разовая доза может быть выше (2,5 мг). Алгоритм неотложной терапии тяжелого БОС допускает проведение трех ингаляций β_2 -агониста короткого действия в течение 1 ч с интервалом в 20 мин. Препараты этой группы достаточно высокоселективны и, как следствие, при применении в рекомендованных дозах редко вызывают побочные эффекты.

Однако при длительном бесконтрольном применении β_2 -агонистов короткого действия возможно усиление бронхиальной гиперреактивности и снижение чувствительности β_2 -адренорецепторов к препарату.

Физиологической особенностью у детей раннего возраста является наличие относительно небольшого количества адренорецепторов. С возрастом отмечается увеличение их числа и повышение чувствительности к действию медиаторов. В то же время чувствительность М-холинорецепторов, как правило, достаточно высока уже с первых месяцев жизни. Именно поэтому антихолинергические препараты (ипратропия бромид, Атровент) активно используются в качестве бронхолитической терапии у детей первых лет жизни. Препараты этой группы блокируют мускариновые M_3 -рецепторы для ацетилхолина. Бронходилатирующий эффект ингаляционной формы ипратропия бромида развивается через 15–20 мин после ингаляции. Антихолинергические препараты в случаях БОС, возникшего на фоне респираторной инфекции, несколько более эффективны, чем β_2 -агонисты короткого действия. Однако переносимость Атровента у маленьких детей несколько хуже, чем сальбутамола.

Полученные в ходе исследований данные способствовали созданию комбинированных препаратов, действие которых заключается в стимуляции адренорецепторов и блокаде М-холинорецепторов. Результаты исследований показали, что комбинация небулизационных β_2 -агонистов и ипратропия бромида приводит к более выраженной бронходилатации, чем каждый из препаратов по отдельности (уровень доказательности В) [16, 17]. Так, в проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах у 47 детей в возрасте 6–17 лет с обострением БА фенотерол в комбинации с ипратропия бромидом улучшал функцию легких вне зависимости от возраста, причем эффект был более выраженным, чем при применении как β_2 -агониста, так и М-холинолитика в монотерапии [16]. При развитии толерантности к действию высоких доз β_2 -агонистов у пациентов с обострением БА, получавших β_2 -агонисты, эффективность ингаляций ипратропия бромида не изменялась. Однако эффективность высоких доз сальбутамола была достоверно снижена, что можно объяснить десенситизацией рецепторов [18]. Имеются данные, что с возрастом происходит частичное снижение количества и чувствительности β_2 -адренорецепторов, в то время как чувствительность М-холинорецепторов не уменьшается [18].

Таким образом, холинолитические препараты, являясь слабыми бронходилататорами, потенцируют действие симпатомиметиков. При этом не только пролонгируется эффект бронходилатации, но и изменяется уровень действия. Большинство симпатомиметиков снимают спазм крупных и средних бронхов. Диаметр мелких бронхов, как правило, мало изменяется под действием β_2 -адреномиметиков. Комплексное назначение холинолитиков и β_2 -агонистов позволяет преодолеть эту резистентность [16, 17].

Наиболее часто в комплексной терапии БОС у детей раннего возраста используется комбинированный препарат Беродуал, сочетающий два механизма действия – стимуляцию адренорецепторов и блокаду М-холинорецепторов. Беродуал содержит синергично действующие составляющие: **ипратропия бромид** и **фенотерол**. При их совместном применении бронхорасширяющий эффект достигается путем воздействия на различные фармакологические мишени. Указанные вещества дополняют друг друга, в результате усиливается спазмолитическое действие на гладкомышечные элементы бронхов и обеспечивается большая широта терапевтического действия при бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся констрикцией дыхательных путей. Взаимодополняющее действие таково, что для достижения желаемого эффекта требуется более низкая доза β_2 -адренергического компонента, что позволяет индивидуально подобрать эффективную дозу при практическом отсутствии побочных эффектов. Наилучшим средством доставки препарата является небулайзер, разовая доза у детей до 6 лет составляет в среднем 2 капли/кг массы тела (но не более 0,5 мл на одну дозу) 3–4 раза в сутки (но не более 1,5 мл/сут (30 капель)). В камере небулайзера препарат разбавляют 2–3 мл физиологического раствора.

Теофиллины короткого действия (эуфиллин), обладая бронхолитической и в определенной мере противовоспалительной активностью, имеют большое количество побочных эффектов. Основным серьезным фактором, ограничивающим использование эуфиллина, является его небольшая “терапевтическая широта” (близость терапевтической и токсической концентраций), что требует обязательного определения концентрации препарата в плазме крови. Оптимальная концентрация эуфиллина в плазме составляет 8–15 мг/л. Возрастание концентрации до 16–20 мг/л сопровождается более выраженным бронхолитическим эффектом, но одновременно чревато большим количеством нежелательных явлений со стороны пищеварительной системы (тошнота, рвота, диарея), сердечно-сосудистой системы (риск развития аритмии), центральной нервной системы (бессонница, тремор рук, возбуждение, судороги) и метаболическими нарушениями. У больных, принимающих антибиотики (макролиды, фторхинолоны) или переносящих ОРИ, наблюдается замедление клиренса эуфиллина, что может вызывать развитие осложнений даже при стандартном дозировании препарата. Европейским респираторным обществом рекомендуется использование препаратов теофиллина только при мониторинговании его сывороточной концентрации, которая не коррелирует с введенной дозой препарата. В настоящее время эуфиллин принято относить к препаратам второй очереди и назначать при недостаточной эффективности β_2 -агонистов короткого действия и М-холинолитиков. Детям раннего возраста назначают эуфиллин в микстуре в дозе 5–10 мг/кг/сут, разделенной на 4 приема. При тяжелом БОС эуфиллин назначают парентерально в суточной дозе до 16–18 мг/кг [14, 15].

При тяжелом течении БОС у детей с респираторной инфекцией требуется назначение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) или системных глюкокортикостероидов. В терапии острого БОС рекомендуется использовать ИГКС через небулайзер (будесонид, пульмикорт). Эти препараты разрешены для небулайзерного использования с 6 мес жизни. Ингаляционные глюкокортикостероиды восстанавливают чувствительность бронхов к бронходилататорам, уменьшают отек слизистой оболочки бронхов, образование мокроты, снижают гиперреактивность дыхательных путей, усиливают мукоцилиарный транспорт. Препараты хорошо переносятся при длительном лечении, не обладая минералокортикоидной активностью. Время начала терапевтического эффекта после ингаляции препарата составляет несколько часов. Однако следует помнить, что максимальный терапевтический эффект достигается через 1–2 нед после начала лечения. Ингаляционные глюкокортикостероиды эффективно предотвращают БОС, но не купируют острый приступ бронхоспазма, поэтому их нельзя считать альтернативой короткодействующим бронхолитикам. При тяжелой бронхиальной обструкции необходимость в терапии ИГКС обычно составляет 5–7 дней.

Терапия БОС у детей является комплексной и включает назначение препаратов, улучшающих дренажную функцию бронхов, активную пероральную регидратацию, использование отхаркивающих и муколитических препаратов, массажа, постурального дренажа, дыхательной гимнастики. В качестве питья лучше использовать щелочные минеральные воды, дополнительный суточный объем жидкости должен составлять примерно 50 мл/кг массы тела ребенка.

У детей с БОС необходимо назначение мукоактивных препаратов, улучшающих мукоцилиарный транспорт. Используют преимущественно препараты, оказывающие муколитическое действие, которые могут быть введены ингаляционно или перорально. Одним из представителей этой группы препаратов является Лазолван (амброксол). Он обладает выраженным муколитическим эффектом, не усиливает бронхообструкцию и практически не вызывает аллергических реакций. Дополнительным преимуществом амброксола при БОС у детей, особенно в первые дни ОРИ, можно назвать его антиоксидантное и иммуномодулирующее действие, установленное как в эксперименте *in vitro*, так и в ходе наблюдения пациентов [19–22]. Еще одним представителем муколитиков является N-ацетилцистеин. Препарат обладает высокой муколитической активностью, выраженным антиоксидантным действием. У детей раннего возраста ацетилцистеин не усиливает бронхоспазм, однако следует учитывать, что в старшем возрасте развитие бронхоспазма отмечается почти в 1/3 случаев. Детям с навязчивым малопродуктивным кашлем, отсутствием мокроты целесообразно назначение отхаркивающих лекарственных средств. Фитопрепараты детям с аллергией надо назначать с осторожностью.

Для всех пациентов с БОС исключается назначение противокашлевых препаратов. Использование комбинированных препаратов, содержащих эфедрин, целесообразно только в редких случаях гиперпродукции обильного жидкого бронхиального секрета, так как эфедрин обладает выраженным “подсушивающим” эффектом.

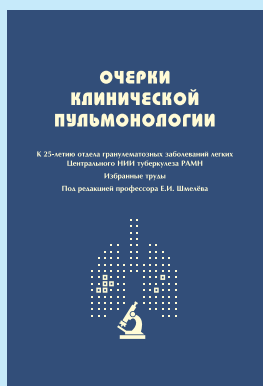
Применение антигистаминных препаратов, препаратов кальция, противокашлевых препаратов, горчичников и препаратов, обладающих резким запахом, при ОРВИ, осложненных БОС, не показано.

Таким образом, ОРВИ у детей первых лет жизни часто сопровождаются БОС. Терапия БОС у этой группы пациентов имеет определенные особенности, обусловленные как влиянием этиологического фактора на респираторный тракт, так и возрастными анатомо-физиологическими особенностями бронхолегочной системы у детей. Необходимо учитывать тот факт, что ведущим механизмом БОС является воспалительный процесс. Именно воспаление способствует развитию гиперреактивности дыхательных путей, отека стенки бронхов и образованию вязкого секрета, сужающего просвет бронха. Принимая во внимание возрастные патогенетические особенности развития БОС у детей, требуется применение дифференцированных схем терапии.

Список литературы

- Иванова И.А. и др. // Перспективные направления и новые технологии в здравоохранении: Матер. VII Республиканской научно-практической конференции. Йошкар-Ола, 2012. С. 33–34.
- Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / Под ред. Г.А. Самсыгиной. М., 2006.
- Котлуков В.К. и др. // Педиатрия. 2006. № 3. С. 14.
- Макарова С.А. Клинико-функциональные особенности бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста и способы его коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
- Kovacevic S., Nikolic S. // Abstr. 10th ERS Annual Congress. Florence, 2000. P. 486.
- Зайцева О.В. // Педиатрия. 2005. № 4. С. 94.
- Мизерницкий Ю.Л. // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения: Сб. матер. детского научно-практического пульмонологического центра Минздрава РФ. М.; Иваново, 2002. Вып. 2. С. 102.
- Edwards K.M. et al. // N. Engl. J. Med. 2013. V. 368. № 7. P. 633.
- Allander T. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2005. V. 102. № 36. P. 12891.
- Song J. et al. // Emerg. Infect. Dis. 2010. V. 16. № 2. P. 324.
- Szentivanyi A. // J. Allergy. 1968. V. 42. P. 203.
- Fryer A.D., Jacoby D.B. // Br. J. Pharmacol. 1991. V. 102. P. 267.
- Sorkness R. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994. V. 150. P. 28.
- Национальная программа “Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика”. М., 2008.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update Dec 2009 // <http://www.ginasthma.com>
- Watson W.T.A. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1988. V. 82. № 6. P. 1012.
- Iramain R. et al. // J. Asthma. 2011. V. 48. № 3. P. 298.
- Haney S., Hancox R.J. // Respir. Res. 2007. V. 8. P. 19.
- Bianchi M. et al. // Agents Actions. 1990. V. 31. № 3–4. P. 275.
- Lee C.S. et al. // Pharmacol. Toxicol. 2002. V. 91. № 3. P. 140.
- Жаков Я.И. и др. // Рус. мед. журн. Мать и дитя. Педиатрия. 2011. № 22. С. 1361.
- Farkhutdinov U. et al. // Eur. Respir. J. 2010. V. 36. Suppl. 54. P. 667S.

КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА “АТМОСФЕРА”



Очерки клинической пульмонологии (К 25-летию отдела гранулематозных заболеваний легких Центрального НИИ туберкулеза РАМН): Избранные труды / Под ред. Е.И. Шмелёва

Сборник подготовлен коллективом сотрудников отдела гранулематозных заболеваний легких Центрального научно-исследовательского института туберкулеза РАМН и посвящен 25-летию отдела. На протяжении 25 лет сотрудниками отдела разрабатывались наиболее актуальные проблемы клинической пульмонологии. В издание включены результаты основных исследований, проводимых в настоящее время в отделе, по темам: гранулематозные болезни легких (саркоидоз, фиброзирующие альвеолиты); сочетание туберкулеза легких с нетуберкулезными заболеваниями легких; экологически опосредованные заболевания легких (термоингаляционная травма, ХОБЛ, бронхиальная астма); поражения легких при заболеваниях желудочно-кишечного тракта; амбулаторная пульмонология. В оригинальных статьях описываются особенности патогенеза, диагностики и лечения основных заболеваний органов дыхания. 192 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов и врачей других специальностей, интересующихся болезнями органов дыхания.

Приобрести ВСЕ книги издательства “Атмосфера” можно на сайте atm-press.ru