

- breath condensate of asthmatic patients. *Eur. Respir. J.* 1997; 9 (6): 1235–1241.
3. Barnes P. Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (3): 838–860.
 4. Barnes P. Effect of beta-agonists on inflammatory cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 (2, pt 2): S10–S17.
 5. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New development. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (3, pt 2): 1S–53S.
 6. Gallati H., Pracht I. Horseradish peroxidase: kinetic studies and optimisation of peroxide activity determination using the sub-

strates H₂O₂ and 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1985; 23: 453–460.

7. Global Initiative for Asthma. NHLB/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute. Publication number 95–3659, 1995.
8. Horvath I., Donnely L.E., Kiss A. et al. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (4): 1042–1046.
9. Lim S., Chung K.F. Potential role of noninvasive markers of inflammation in clinical management of asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1998; 8 (64): 1103–1107.

Поступила 20.04.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 618.3–06:616.24–036.12

Л.И. Колесникова, Б.С. Хышиктувев, Н.А. Хышиктueva

ПЕРЕКИСНЫЙ СТАТУС ПРИ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ У БЕРЕМЕННЫХ

Институт педиатрии ВСНЦ СО РАМН, Иркутск;
кафедра биохимии Читинской государственной медицинской академии

LIPID PEROXIDATION DISORDERS UNDER LUNG PATHOLOGY IN PREGNANCY

L.I. Kolesnikova, B.S. Khyshiktuev, N.A. Khyshiktueva

Summary

The lipid peroxidation and antioxidant defense in pregnant women with chronic nonspecific lung diseases were studied in various biological objects (blood plasma, erythrocyte membrane, amniotic fluid, exhaled air condensate). The pregnancy course in women with chronic nonspecific lung diseases was characterized by a decrease in the antioxidant enzymes activities (catalase, superoxididismutase) with an elevation of the lipid peroxidation products concentrations in all parts of the mother — extraembryonal organs system. The pregnancy in women with chronic nonspecific lung diseases resulted in the activation of lipid peroxidation in the lungs and redistribution of the antioxidant resources with the antiradical factors deficiency in the amniotic fluid.

Резюме

Изучено состояние процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты у женщин с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) в динамике беременности в различных биологических объектах (плазма крови, мембраны эритроцитов, амниотическая жидкость, конденсат выдыхаемого воздуха). Показано, что течение беременности у женщин с ХНЗЛ характеризуется снижением активности антиоксидантных ферментов (каталаза, супероксиддисмутазы) на фоне увеличения содержания продуктов перекисного окисления во всех компонентах системы мать — внезародышевый орган. Установлено, что беременность у женщин с ХНЗЛ приводит к активации липопероксидации в системе органов дыхания и перераспределению антиоксидантных ресурсов организма, что сопровождается дефицитом факторов антирадикальной защиты в околоплодных водах.

В настоящее время в связи с ухудшением экологической обстановки, общепопуляционным снижением резистентности к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды продолжает увеличиваться заболеваемость населения хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ), которая определяет в значительной мере уровень временной утраты трудоспособности, инвалидности и смертности населения России [9]. В силу распространения различные формы ХНЗЛ часто встречаются у беременных (1,5–6%) [1,4] и оказывают неблагоприятное

влияние на течение гестации, состояние плода и впоследствии новорожденного [5,10]. При этом низкая эффективность традиционной терапии нарушений состояния плода у беременных с ХНЗЛ [6,12,13], не учитывающей глубоких изменений гомеостаза, требует дальнейшего изучения механизмов внутриутробного повреждения плода и особенностей течения беременности у таких женщин.

В настоящее время бесспорным являются 2 факта: первый свидетельствует о том, что даже физиологическая беременность протекает со значительными

сдвигами в системе перекисное окисление липидов (ПОЛ) — антиоксидантная защита [14], а второй доказывает важную патогенетическую роль интенсификации свободнорадикальных реакций в развитии ХЗЛ [15]. Следовательно, сочетание этих двух состояний должно еще в большей мере усугубить нарушения перекисного статуса с вытекающими отсюда негативными последствиями, в основе которых лежат мембранодеструктивные процессы. Однако в литературе имеется незначительное число публикаций, освещающих эту проблему [3,4].

Цель работы: изучить состояние процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты у женщин с ХЗЛ в динамике беременности в различных компонентах системы мать — внезародышевый орган.

Материалы и методы

Нами обследованы женщины с ХЗЛ (выборку составляли пациентки с диагнозом хронического необструктивного бронхита (ХНБ), пневмонии (Пн) без признаков дыхательной недостаточности) как небеременные, так и в динамике гестационного процесса, у которых не наблюдалось обострения заболевания во время беременности. Исследования проведены в следующих группах: здоровые небеременные — 70 человек; небеременные с ХЗЛ — 19 человек (12 с ХНБ и 7 с Пн); здоровые беременные в I, II, III триместрах неосложненной гестации — соответственно 30, 15 и 74 человека; беременные с заболеваниями органов дыхания в те же сроки — 22 (14 с ХНБ и 8 с Пн), 12 (9 с ХНБ и 3 с Пн) и 25 (16 с ХНБ и 9 с Пн) человек. Анализируемые группы были сравнимы по возрастному признаку и паритету.

У всех обследованных групп изучали 4 биологических объекта: конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ), сыворотку крови, мембраны эритроцитов, амниотическую жидкость (у беременных во II и III триместрах).

Сбор и анализ экспирата, плазмы крови и эритроцитарных мембран проводили по методикам, описанными ранее [7,8]. Амниотическую жидкость получали путем трансцервикальной амниопункции в I периоде родов, а во II и у некоторых женщин в III триместре — посредством трансабдоминального амниоцентеза.

Изучали следующие показатели: величины диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ), уровень соединений, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты), активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, перекисная резистентность эритроцитов (ПРЭ), содержание оснований Шиффа (ОШ) [2].

Анализ полученных данных проведен с помощью метода вариационной статистики с определением различий по критерию Стьюдента. Статистический расчет выполнялся на компьютере IBM Pentium-166 пакетом "Microsoft Excell for Windows 95".

Полученные данные свидетельствуют о том, что у небеременных женщин с ХЗЛ в стадию ремиссии регистрируются высокие показатели продуктов липопероксидации в КВВ: так, уровни ДК, КД и СТ, а также ТБК-активных веществ превышают контрольные значения на 70,4% ($p < 0,02$), 273,9% ($p < 0,0001$) и 90,7% ($p < 0,001$) соответственно (табл.1). Необходимо отметить, что в крови данные параметры достоверны по сравнению со здоровыми. Подобная картина по всей вероятности обусловлена местным дисбалансом в системе ПОЛ-антиоксиданты, возникающим в бронхолегочной системе в результате хронизации воспалительного процесса. Следствием этого является усиленная элиминация с выдыхаемым воздухом продуктов липопероксидации. Со стороны ферментов антирадикальной защиты значимых различий между здоровыми небеременными и беременными с бронхолегочной патологией не наблюдается. Несмотря на это, устойчивость эритроцитов к перекисному гемолизу у лиц, страдающих ХЗЛ, снижается в 1,6 раза ($p < 0,05$) (см. табл.1).

В начальные сроки гестации у женщин с ХЗЛ наряду с высоким содержанием первичных и вторичных интермедиатов ПОЛ в конденсате увеличивается концентрация данных соединений и в плазме (см. табл.1). Со стороны других показателей статистически значимых различий между данными группами не наблюдается, за исключением небольшого повышения активности каталазы на 36,7% ($p < 0,01$) у женщин с ХЗЛ. При этом отмечается достоверное снижение скорости разрушения пероксида водорода в эритроцитах в обеих группах беременных по сравнению с небеременными. На этом фоне остается сниженной перекисная резистентность эритроцитов у лиц с бронхолегочной патологией (см. табл.1).

Во II триместре у женщин с ХЗЛ уровни ДК плазмы, ТБК-позитивного материала околоплодных вод, ОШ плазмы и амниотической жидкости превышают таковые в 1,9 ($p < 0,001$), 2 ($p < 0,001$), 1,4 ($p < 0,05$) и 2,1 раза ($p < 0,001$) в группе здоровых беременных в те же сроки гестации (табл.2).

Необходимо подчеркнуть, что в II триместре происходит стирание различий между беременными с ХЗЛ и без таковых по параметрам экспирата, хотя величины ТБК-позитивного материала в нем значительно увеличиваются у всех обследуемых по сравнению как с небеременными (на 274% ($p < 0,001$) и 79,7% ($p < 0,001$) соответственно в группах без и с патологией органов дыхания), так и с предыдущим триместром — на 141,7% ($p < 0,001$) и 76,1% ($p < 0,001$) соответственно (см. табл.1,2). Вместе с тем дисбаланс в системе ПОЛ-антиоксиданты остается более выраженным в среде, максимально приближенной к плоду, у женщин с заболеваниями органов дыхания. На фоне накопления продуктов липопероксидации в околоплодных водах наблюдается подавление активности антиоксидантных фермен-

Показатели системы ПОЛ-антиоксиданты в различных биологических объектах у небеременных женщин с ХНЗЛ и беременных с ХНЗЛ в I триместре гестации ($M \pm m$)

| Параметры | Здоровые небеременные (n=70) | Небеременные с ХНЗЛ (n=19) | Здоровые беременные I триместр (n=30) | Беременные с ХНЗЛ I триместр (n=22) |
|--|---------------------------------|-------------------------------|--|--|
| ДК: | | | | |
| плазма, ΔE_{232} на 1 мг липидов | 0,71±0,07 | 1,01±0,18 | 0,88±0,06 | 1,26±0,13* |
| конденсат, ΔE_{232} на 1 мл | 0,10±0,02 | 0,41±0,09* | 0,06±0,01 | 0,38±0,06* |
| КД и СТ: | | | | |
| плазма, ΔE_{278} на 1 мг липидов | 0,41±0,04 | 0,56±0,08 | 0,41±0,05 | 0,82±0,12* |
| конденсат, ΔE_{278} на 1 мл | 0,046±0,007 | 0,126±0,017* | 0,019±0,003 | 0,13±0,01* |
| ТБК-активные продукты: | | | | |
| сыворотка, мкмоль/мг липидов | 1,26±0,15 | 1,36±0,18 | 0,91±0,14 | 1,10±0,16 |
| эритроциты, мкмоль/мг липидов | 0,40±0,05 | 0,44±0,06 | 0,48±0,06 | 0,44±0,05 |
| конденсат, усл.ед. | 10,34±2,01 | 19,72±2,05* | 16,00±2,46 | 20,12±1,95 |
| ОШ: | | | | |
| плазма, усл.ед. на 1 мг липидов | 1,84±0,20 | 1,99±0,18 | 1,29±0,18 | 1,81±0,20 |
| эритроциты, усл.ед. на 1 мг липидов | 1,04±0,10 | 1,18±0,12 | 1,34±0,19 | 1,29±0,16 |
| Активность каталазы: | | | | |
| эритроциты, нмоль/с·мг белка | 17,11±1,24 | 19,25±2,16 | 7,40±0,47 | 10,12±0,63* |
| плазма, нмоль/с·мг белка | 2,97±0,85 | 1,76±0,34 | 1,73±0,21 | 1,33±0,18 |
| Активность СОД: | | | | |
| эритроциты, ед. акт/мг белка | 32,57±4,94 | 28,80±3,97 | 24,05±5,33 | 23,12±3,62 |
| ПРЭ, % гемолизированных клеток | 2,64±0,44 | 4,22±0,51* | 2,49±0,45 | 4,86±0,31* |

Примечание. Здесь и в табл.2, 3: * — достоверные различия между здоровыми и женщинами с ХНЗЛ соответственно по группам.

тов: каталазы на 66,1% ($p < 0,01$) и СОД на 52,4% ($p < 0,05$) (табл.3).

Характерно, что в эти сроки устойчивости эритроцитов к перекисному гемолизу уменьшается и в группе здоровых женщин в 1,7 раза ($p < 0,05$) относительно I триместра, но у больных она тем не менее остается достоверно ниже (см. табл.3).

В физиологических условиях в III триместре происходит нормализация возникающих сдвигов относительно предыдущего периода. Практически все изученные показатели крови возвращаются к уровню здоровых небеременных, а параметры конденсата значительно уменьшаются по сравнению со II триместром, но при этом количество ТБК-активных веществ остается достоверно превышающим показатели у небеременных (см. табл.1,2). В свою очередь величины продуктов ПОЛ в амниотической жидкости существенных различий с предыдущим триместром не имеют.

Со стороны факторов антирадикальной защиты при физиологическом гестационном процессе обращает на себя внимание факт мобилизации антиоксидантных ресурсов в околоплодных водах — активности каталазы и СОД возрастают соответственно на

105,5% ($p < 0,01$) и 123,5% ($p < 0,01$) относительно величин предыдущего периода (см. табл.3). Перекисная резистентность эритроцитов в III триместре остается в пределах значений II.

У беременных с ХНАЗЛ в отличие от здоровых беременных наблюдается иная динамика изучаемых параметров (см. табл.2): в крови они либо остаются на уровне показателей II триместра (ДК, ТБК-позитивный материал, ОШ плазмы), либо увеличиваются (КД и СТ), либо снижаются (ОШ в эритроцитах); в экспирате регистрируются прежние значения всех изучаемых продуктов ПОЛ, а в амниотической жидкости — показатели, характеризующие начальные этапы липопероксидации, не имеют достоверных отличий с предыдущим периодом, а содержание конечных интермедиатов уменьшается.

Следует отметить, что в III триместре наблюдается максимальное количество статистически значимых отличий между группами здоровых и женщин с хронической легочной патологией (см. табл.2). Так, у последних концентрация ДК в плазме и конденсате составляет 147,7% ($p < 0,01$) и 173,3% ($p < 0,001$) соответственно по сравнению со здоровыми. В свою очередь показатели вторичных продуктов ПОЛ уве-

Показатели липидной пероксидации в различных биологических объектах у беременных с ХНЗЛ во II и III триместрах гестации ($M \pm m$)

| Параметр | Здоровые беременные I триместр (n=15) | Беременные с ХНЗЛ II триместр (n=12) | Здоровые беременные III триместр (n=74) | Беременные с ХНЗЛ III триместр (n=25) |
|--|---------------------------------------|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| ДК: | | | | |
| плазма, ΔE_{232} на 1 мг липидов | 0,72±0,03 | 1,39±0,10* | 0,88±0,05 | 1,30±0,14* |
| конденсат, ΔE_{232} на 1 мл | 0,33±0,02 | 0,35±0,04 | 0,15±0,01 | 0,26±0,02* |
| амнион, ΔE_{232} на 1 мг липидов | 1,09±0,12 | 1,21±0,09 | 1,20±0,16 | 1,53±0,15 |
| КД и СТ: | | | | |
| плазма, ΔE_{278} на 1 мг липидов | 0,33±0,03 | 0,29±0,03 | 0,38±0,04 | 0,58±0,07* |
| конденсат, ΔE_{278} на 1 мл | 0,15±0,01 | 0,18±0,02 | 0,037±0,008 | 0,21±0,03* |
| амнион, ΔE_{278} на 1 мг липидов | 0,51±0,07 | 0,68±0,06 | 0,64±0,08 | 0,76±0,06 |
| ТБК-активные продукты: | | | | |
| сыворотка, мкмоль/мг липидов | 1,75±0,17 | 1,93±0,19 | 1,19±0,20 | 1,63±0,17 |
| эритроциты, мкмоль/мг липидов | 0,99±0,10 | 0,86±0,08 | 0,51±0,08 | 0,69±0,09 |
| конденсат, усл.ед. | 38,67±4,79 | 35,44±3,26 | 20,04±3,56 | 31,29±2,67* |
| амнион, мкмоль/мг липидов | 0,54±0,07 | 1,10±0,14* | 0,62±0,08 | 0,64±0,07 |
| ОШ: | | | | |
| плазма, усл.ед. на 1 мг липидов | 1,70±0,13 | 2,35±0,29* | 1,57±0,14 | 1,72±0,13 |
| эритроциты, усл.ед. на 1 мг липидов | 1,76±0,14 | 2,09±0,22 | 1,12±0,11 | 1,35±0,17 |
| амнион, усл.ед. на 1 мг липидов | 0,95±0,08 | 2,04±0,23 | 0,80±0,14 | 1,26±0,21* |

личиваются в крови в 1,5 раза ($p < 0,02$), а в экспирате в 5,7 раза ($p < 0,001$). Уровень ТБК-положительного материала в конденсате у беременных с ХНЗЛ также превышает таковой у здоровых беременных на 56,1% ($p < 0,02$). Весьма неблагоприятным выглядит тот факт, что в среде, максимально приближенной к плоду, сохраняется достаточно высокая концентра-

ция поперечно-сшитых соединений (ОШ), что, безусловно, приводит к нарушению структурно-функциональных свойств аминокислотосодержащих веществ, в первую очередь белков [11].

Особый интерес представляет сравнительный анализ параметров КВВ у данного контингента с небеременными, страдающими ХНЗЛ, поскольку показате-

Активность ферментов антиоксидантной защиты и величины перекисной резистентности эритроцитов в различных биологических объектах у беременных с ХНЗЛ во II и III триместрах гестации ($M \pm m$)

| Параметр | Здоровые беременные I триместр (n=15) | Беременные с ХНЗЛ II триместр (n=12) | Здоровые беременные III триместр (n=74) | Беременные с ХНЗЛ III триместр (n=25) |
|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| Каталаза: | | | | |
| эритроциты, нмоль/с·мг белка | 14,80±2,31 | 11,33±1,74 | 16,84±1,34 | 18,40±1,08 |
| плазма, нмоль/с·мг белка | 2,27±0,27 | 1,69±0,23* | 2,27±0,22 | 1,94±0,37 |
| амнион, нмоль/с·мг белка | 1,83±0,32 | 0,62±0,11* | 3,76±0,14 | 2,59±0,21* |
| СОД: | | | | |
| эритроциты, ед. акт/мг белка | 16,03±3,39 | 23,09±2,93 | 18,48±2,21 | 30,63±2,88* |
| амнион, ед. акт/мг белка | 6,55±0,98 | 3,12±0,56* | 14,64±1,62 | 10,47±1,14* |
| ПРЭ, % гемолизированных клеток | 4,42±0,76 | 6,38±0,61* | 5,50±0,78 | 6,25±0,82 |

тели экспирата отражают преимущественно метаболические процессы, происходящие в системе органов дыхания [7]. Его результаты свидетельствуют о том, что беременность усугубляет перекисный дисбаланс в легочной ткани: величины КД и СТ, ТБК-активных веществ возрастают на 66,7% ($p < 0,02$), 58,7% ($p < 0,001$) соответственно (см. табл.1, 2). Это в свою очередь приводит к перераспределению антиоксидантных ресурсов организма. Изменения последних при сочетании беременности и ХНЗЛ носят разнонаправленный характер. Если сравнивать с предыдущим триместром, то можно говорить о повышении их активности: скорость каталазной реакции в эритроцитах увеличивается в 1,6 раза ($p < 0,05$), а в околоплодных водах — в 4,2 раза ($p < 0,001$). Подобные сдвиги характерны и для СОД (см. табл.3). Однако при сравнении со здоровыми беременными в III триместре наблюдается следующая картина: значения каталазы и СОД в амниотической жидкости достоверно ниже у женщин, страдающих ХНЗЛ, а интенсивность инактивации супероксидного анион-радикала в красных кровяных тельцах у данного контингента лиц на 65,7% ($p < 0,001$) больше, чем у здоровых беременных.

Обобщая полученные результаты, можно резюмировать следующее: во-первых, на конечных этапах нормально протекающей беременности формируется определенный уровень функционирования системы ПОЛ-антиоксиданты, который обеспечивает адекватные взаимоотношения в фето-плацентарном комплексе. Во-вторых, у женщин с ХНЗЛ даже неотягощенная акушерской патологией беременность протекает на фоне разбалансировки процессов липопероксидации и систем их регуляции, которая возникает во II триместре и сохраняется до конца гестации. При этом весьма отягчающим обстоятельством является то, что на протяжении всей беременности в среде, максимально приближенной к плоду, регистрируется низкая активность ферментов антирадикальной защиты. Подобное положение дел, на наш взгляд, приводит организмы матери и плода в состояние неустойчивого равновесия, при котором любые даже незначительные изменения гомеостаза могут спровоцировать развитие синдрома гиперпероксидации липидов. Последний в свою очередь приведет к

серьезным нарушениям как на уровне плода, так и на уровне материнского организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Братчик А.М., Зорин В.Н. Обструктивные заболевания легких и беременность. *Врач. дело* 1991; 12: 10–13.
2. Каган В.Е., Орлов О.Н., Прилипко Л.Л. Проблемы анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. В кн.: *Итоги науки и техники. Биофизика. Сер.: М.; 1986; т.18: 1–195.*
3. Колесникова Л.И., Скосырева Г.А., Иванова И.В., Чайчиц Г.П. ПОЛ у беременных женщин с экстрагенитальной патологией. В кн.: *Новые методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний. Новосибирск; 1993. 32.*
4. Микаелян Н.П., Шугинин И.О., Ткачева И.И., Тареева Т.Г. Нарушения состояния плода и особенности метаболизма у беременных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. В кн.: *Проблемы акушерства и гинекологии в исследованиях МОНИИАГ: Сборник научных статей. М.; 1995. 55–59.*
5. Найзабеков А.Б., Шамсутдинова Н.Т., Бегалиева С.Б. О связи бронхолегочных заболеваний матери в период беременности и детей первого года жизни. *Здравоохр. Казахстана* 1984; 11: 62–64.
6. Пальчик Е.А., Сидоренко Е.А. Течение беременности при хронических неспецифических заболеваниях легких. *Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин.* 1998; 1: 46–49.
7. Хышиктуев Б.С., Хышиктуева Н.А., Иванов В.Н. Методы определения продуктов перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха и их клиническое значение. *Клин. лаб. диаг.* 1996; 3: 13–15.
8. Хышиктуев Б.С. Антиоксидантные системы организма при бронхолегочной патологии. *Вестн. РАМН* 1996; 9: 23–27.
9. Чучалин А.Г. Хронический обструктивный бронхит (определение, этиология, патогенез, клиническая картина, лечебная программа). *Тер. арх.* 1997; 69 (3): 5–9.
10. Apter A.J., Greenberger P.A. Outcome of pregnancy in adolescent with severe asthma. *Ach. Intern. Med.* 1989; 149 (11): 2571–2575.
11. Comporti M. Lipid peroxidation. Biopathological significance. *Mol. Aspects Med.* 1993; 14 (3): 199–207.
12. Greenberger P.A., Patterson R. Managing of asthma during pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312 (14): 897–902.
13. Lao T.T., Huengsborg M. Labor and delivery in mothers with asthma. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1990; 35 (1): 183–190.
14. Poranen A.K., Ekblad U., Uotila P., Ahotupa M. Lipid peroxidation and antioxidants in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Placenta* 1996; 17 (7): 401–405.
15. Rahman I., Skwarska E., MacNee W. Attenuation of oxidant/antioxidant imbalance during treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52 (6): 565–568.

Поступила 23.11.98