

бической коры и ряда таламических ядер сопровождается преимущественно тормозящими влияниями на активность бульбарных дыхательных нейронов [1].

Определенной неожиданностью для нас было удлинение латентных периодов II, III и V пиков у больных БА тяжелой степени. Отсутствие у данных больных признаков органической патологии ЦНС при одновременном ухудшении проведения по системам афферентации ствола мозга свидетельствует в пользу функционального нарушения баланса облегчающих и тормозных механизмов бульбарных и супрабульбарных структур. Однако мы не исключаем также нарушения нейронального гомеостаза, обусловленного гипоксемическими и гиперкапническими факторами. Ранее была установлена корреляционная связь между снижением  $P_{di}$   $\text{тах}$  и парциальным напряжением углекислого газа крови —  $\text{PaCO}_2$  ( $r=0,58$ ;  $p<0,01$ ), отношением  $P_{ga}/P_{es}$  и  $\text{PaCO}_2$  ( $r=0,63$ ;  $p<0,01$ ), а также достоверное падение парциального напряжения кислорода в крови —  $\text{PaO}_2$  ( $p<0,01$ ) в условиях сократительной слабости диафрагмы у больных ХОЗЛ [4].

Таким образом, анализ амплитудно-временных параметров КСВП у больных БА показал, что в условиях высокого бронхиального сопротивления, сократительной слабости диафрагмы имеет место нарушение функциональной активности понто-медуллярных и мезенцефальных отделов ствола мозга.

- переднего вентрального и медиального ядер таламуса // Нейрофизиология.— 1993.— Т.1, № 3.— С.218—223.
2. Бреслав И.С. Паттерны дыхания.— Л.: Наука, 1984.
  3. Бронхиальная астма / Под ред. А.Г.Чучалина.— М.: Агар, 1997.— Т.1—2.
  4. Гуков Б.А. Клинические аспекты сократительной способности дыхательных мышц // Современные проблемы клинической физиологии дыхания.— Л., 1987.— С.44—56.
  5. Еськов В.М., Филатова О.Е. Роль тормозных процессов в генерации дыхательной ритмики // Нейрофизиология.— 1993.— Т.1, № 6.— С.421—427.
  6. Зенков Л.Р., Мельничук П.В. Центральные механизмы афферентации.— М.: Медицина, 1985.
  7. Лиманский Ю.П. Рефлексы ствола мозга.— Киев: Наукова Думка, 1987.
  8. Нерсисян Л.Б., Баклаваджян О.Г. Реакция дыхательных нейронов продолговатого мозга на пачечную стимуляцию гипоталамуса // Физиол. журн. СССР.— 1990.— Т.76, № 5.— С.604—611.
  9. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов.— СПб.: Мед. информ. агентство, 1995.
  10. Физиология дыхания / Отв. ред. И.С.Бреслав, Г.Г.Исаев.— СПб.: Наука, 1994.
  11. Bellamare F., Grassino A. Force reserve of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease // J. appl. Physiol.— 1983.— Vol.55, № 1.— P.8—15.
  12. Borg G.A.V. Psychophysical basis of perceived exertion // Med. Sci. Sports Exerc.— 1982.— Vol.14, № 2.— P.377—411.
  13. Lev A., Sohmer H. Sources of averaged neural responses recorded in animal and human subjects during cochlear audiometry // Arch.klin. exp. Ohr., Nas., u. Kehlk.-Heilk.— 1972.— Bd 201.— S.79—90.
  14. Nori T. Facilitation and inhibition of the medullary respiratory neurons // Jap. J. Physiol.— 1996.— Vol.16, № 4.— P.439—449.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баклаваджян О.Г., Нерсисян Л.Б., Манукян Н.К. Реакции нейронов бульбарного дыхательного центра на раздражение

Поступила 23.02.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.248-085.357.45-07:616.155.194.2-092

*А.П.Ребров, Н.А.Кароли*

### ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ И АНТИТРОМБОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ СТЕНКИ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ СИСТЕМНЫМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета

CHANGES OF THROMBOCYTES FUNCTIONAL ACTIVITY AND VASCULAR WALL ANTI-THROMBOGENIOUS ACTIVITY IN BRONCHIAL ASTHMATIC PATIENTS UNDER SYSTEMIC GLUCOCORTICOSTEROIDS THERAPY

*A.P.Rebrov, N.A.Karoli*

#### Summary

Bronchial asthma (BA) is one of the most crucial problems of the modern medicine. Today there is a number of patients who need systemic glucocorticosteroids (GCS) therapy. In spite of the fact that systemic GCS have been used for bronchial asthmatic patients' treatment for more than 40 years, a lot of these drugs actions to human organism have been vague.

The aim of this study was to investigate changes of thrombocytes functional activity and vascular wall anti-thrombogenic activity in bronchial asthmatic patients under systemic glucocorticosteroids therapy.

Sixty-two asthmatic patients were examined during three days (exacerbation period) and after 2—2.5 weeks (abating exacerbation period) of their inpatient treatment. All the patients were divided into three groups: who did not receive systemic GCS (the 1-st group), who first received systemic GCS (the 2-nd group) and who have been treated with systemic GCS for more than 1 year (the 3-rd group). Parameters of haemostasis and vascular wall anti-thrombogenic activity were studied, (cuff test).

The trial carried out revealed that the disorders of thrombocytes functional activity and vascular wall anti-thrombogenic activity were more intensive during bronchial asthma exacerbation under long-term therapy with systemic GCS.

The data obtained allow considering the problem of disaggerants and drugs which improve vascular wall anti-thrombogenic activity to be involved in the treatment for bronchial asthmatics who receive systemic GCS.

Изменения функциональной активности тромбоцитов и антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных бронхиальной астмой на фоне терапии системными глюкокортикостероидами

### Резюме

Бронхиальная астма (БА) является одной из актуальных проблем современной медицины. В настоящее время сохраняется значительное количество больных, нуждающихся в терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС). Однако, несмотря на то, что системные ГКС применяются для лечения больных БА более 40 лет, многие стороны действия этих препаратов на организм человека остаются не уточненными и до настоящего времени.

Целью работы было изучение изменений функциональной активности тромбоцитов и антитромбогенной активности стенки сосудов у больных бронхиальной астмой на фоне терапии системными ГКС.

Обследовано 62 больных БА в первые трое суток поступления в стационар (период обострения) и через 2—3 недели перед выпиской (период стихающего обострения). Больные были разделены на 3 группы: пациенты, не получающие системных ГКС (1 группа), пациенты, которым системные ГКС были назначены впервые (2 группа), и пациенты, получающие системные ГКС более 1 года (3 группа). Изучены показатели системы гемостаза и антитромбогенной активности стенки сосудов (манжеточная проба).

Проведенное исследование выявило более выраженные нарушения функциональной активности тромбоцитов и антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных бронхиальной астмой в период обострения на фоне длительной терапии системными ГКС.

Полученные предварительные данные позволяют считать целесообразным обсуждение вопроса с необходимостью включения в комплексную терапию больных, получающих системные ГКС, дезагрегантов, а также препаратов, улучшающих антитромбогенную активность сосудистой стенки.

Бронхиальная астма (БА) является одной из актуальных проблем современной медицины. Данные исследований, проведенных во многих странах, свидетельствуют о продолжающемся росте заболеваемости БА [4,9]. При этом отмечено увеличение доли больных, нуждающихся в терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС). Клиническая эффективность ГКС при астме обусловлена влиянием на процессы воспаления, обуславливающие развитие гиперреактивности, нарушение бронхиальной проходимости, то есть отек слизистой, бронхоспазм, гипер- и дискринию. Однако, несмотря на то, что системные ГКС применяются для лечения больных БА более 40 лет, многие стороны действия этих препаратов на организм человека остаются не уточненными и до настоящего времени [7,13]. Такие осложнения терапии ГКС, как сахарный диабет, остеопороз, артериальная гипертензия, хорошо известны широкому кругу врачей. Менее известно влияние ГКС на гемостаз, в то время как стероидный васкулит на фоне терапии системными ГКС встречается в клинической практике не так уж редко, а выраженность кожного геморрагического синдрома определяет прогноз других серьезных осложнений глюкокортикоидной терапии [7,13]. Если влияние системных ГКС на прокоа-

гуляционное звено гемостаза исследовано более подробно [7], то исследований, посвященных оценке влияния системных ГКС на функциональную активность тромбоцитов и антитромбогенную активность сосудистой стенки при БА, относительно немного [6].

Целью работы было изучение особенностей функциональной активности тромбоцитов и антитромбогенной активности стенки сосудов у больных БА на фоне лечения системными ГКС.

В исследование включали больных БА, поступающих в пульмонологическое отделение стационара, в возрасте от 20 до 60 лет. Критериями исключения являлись клинические проявления атеросклероза (ИБС, инсульт, атеросклероз сосудов нижних конечностей), наличие тяжелой артериальной гипертензии (АД диастолическое более 105 мм рт.ст.), сахарного диабета, хронической почечной и печеночной недостаточности, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы в фазе обострения, прием контрацептивов.

Обследовано 62 больных бронхиальной астмой (23 мужчины и 39 женщин), средний возраст  $40,6 \pm 1,37$  года. Длительность заболевания у большинства пациентов составила от 1 до 10 лет. Среди обследованных

## Показатели гемостаза у обследованных больных бронхиальной астмой

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Скорость агрегации, усл.ед.	3,6±0,2 3,7±0,15	3,5±0,2 3,7±0,1	3,75±0,1 3,79±0,1
Степень агрегации, %	43,47±6,7 71,24±5,3**	58,6±6,7 69,4±4,2	67,1±5,2#1-3 64,5±5,5
Частота дезагрегации (ф. обострения), %	67	41	11
Антитромбин III, сек	12,75±0,87 14,5±1,8	11,7±0,6 11,8±0,4	13±0,4#2-3 11,86±0,5
Суммарная фибринолитическая активность, мм <sup>2</sup>	93,5±14,5 69,2±9,4	68,4±4,7 58,85±4,7	61,1±5,6#2-3 56,4±6,2
Активность активаторов пламиногена, мм <sup>2</sup>	61,19±12,4 43,84±11,2	42,97±7,7 28,7±4,1	34,4±5,96 45,1±10,1
Плазминовая активность, мм <sup>2</sup>	32,3±4,1 25,35±3,7	25,45±2,7 29,3±2,6	25,5±2 23,3±3,5
Антиплазминовая активность, мм <sup>2</sup>	218,4±25,9 222,96±30,4	256,5±26,2 240,86±19	217,88±12,9 276,7±23,75*

Примечание. В числителе указаны данные в период обострения, в знаменателе — в период стихающего обострения. Достоверность различий показателей в группе больных: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ . Достоверность различий показателей между группами больных: # —  $p < 0,05$ .

больных 27 пациентов были с инфекционно-зависимой формой БА и 35 пациентов — со смешанной формой астмы (инфекционно-зависимая и атопическая). По критериям GINA больные были со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой. В зависимости от терапии все больные были разделены на три группы. 1-ю группу поставили 18 пациентов (возраст  $34,1 \pm 3$  года), в терапии которых не применялись системные ГКС; 2-ю группу составили 22 пациента (возраст  $43,3 \pm 1,8$  года), которым системные ГКС были назначены впервые; 3-ю группу составили 22 пациента (возраст  $43,2 \pm 1,9$  года), получающие системные ГКС более года. Больные получали дексаметазон в дозе 20—30 мг/сутки в пересчете на преднизолон в период обострения и 15—17,5 мг/сутки в период стихающего обострения. Обследование проводилось при поступлении больного в стационар (период обострения) и через 2—2,5 недели перед выпиской (период стихающего обострения).

За время пребывания больных в стационаре проводили следующие обязательные лабораторные исследования: клинический анализ крови, анализ мокроты с определением клеточного состава, определение холестерина, глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина. Всем больным были проведены электрокардиография, спирография, пикфлоуметрия. Для оценки системы гемостаза использовали следующие методы: подсчет количества тромбоцитов в плазме, изучение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов по методу Борна, в модификации О'Брайна (1966) с использованием самопишущего агрегометра "Tromlite". Определяли время свертывания крови, протромбиновое, тромбиновое время, фибриноген, активность антитромбина III, суммарную фибринолитическую активность, содержание

плазмина, активность активаторов пламиногена, активность антиплазминов [4]. Для оценки антиагрегационной (антиагрегационная, антикоагулянтная, фибринолитическая) активности стенки сосудов использовали метод создания кратковременной локальной ишемии, которая ведет к освобождению из эндотелия здоровых людей в кровь простаглицлина, антитромбина III, активаторов пламиногена (манжеточная проба) [3]. Результаты исследования были обработаны при помощи пакета статистических программ "Microsoft Excel".

Проведенные исследования выявили повышение степени агрегации тромбоцитов в период обострения у больных всех обследованных групп (табл.1). Полученные данные совпадают с результатами других исследований [1,2,9,10—12,14] и позволяют считать повышение агрегации тромбоцитов общей тенденцией изменения гемостаза больных БА в период обострения. Однако наиболее высокая степень агрегации отмечена у пациентов, длительно принимающих системные ГКС. Степень агрегации тромбоцитов у них существенно выше, чем у больных, не получавших ГКС ( $p < 0,05$ ). В период стихающего обострения повышение степени агрегации тромбоцитов сохраняется во всех обследованных группах, что также согласуется с данными других авторов [8,9]. Следует отметить выявленные изменения функциональной активности тромбоцитов у больных БА на фоне длительной терапии ГКС: дезагрегация тромбоцитов встречается у них значительно реже, чем у больных без терапии ГКС (см.табл.1).

Представляет интерес взаимосвязь выявленных нарушений агрегации тромбоцитов с клиническими проявлениями БА. Так, в период обострения установлена средней силы прямая зависимость между суточными колебаниями максимальной скорости выхода (МСВ),

по данным пикфлоуметрии, и степенью агрегации тромбоцитов ( $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ) у пациентов, длительно принимающих системные ГКС. Чем больше были колебания МСВ в течение суток (то есть чем более выражена гиперреактивность бронхов), тем в большей степени повышена агрегация тромбоцитов. Следовательно, у больных БА, особенно у длительно принимающих системные ГКС, при выявлении суточных колебаний МСВ  $>15\%$  повышается риск развития тромбозов. Интересным фактом является установленное отсутствие взаимосвязи между степенью агрегации тромбоцитов и дозой принимаемых ГКС во время обострения и длительностью поддерживающей дозы до обострения и длительностью гормональной терапии. По-видимому, это обусловлено тем, что в период обострения БА действует целая группа факторов (активация воспалительного процесса, гипоксия, выброс катехоламинов во время приступов удушья, фиксация на поверхности тромбоцитов иммунных комплексов, повышение концентрации в крови больных тромбоксанов и других биологически активных веществ, стимулирующих агрегацию тромбоцитов, действие фактора, активирующего тромбоциты), изменяющих функциональную активность тромбоцитов, но более выражено реализующихся у больных на фоне терапии системными ГКС [8]. В период стихающего обострения у этих пациентов выявлена прямая зависимость между дозой системных ГКС и степенью агрегации тромбоцитов ( $r=0,64$ ,  $p<0,05$ ). Вероятно, в этот период уменьшается выраженность действия перечисленных факторов, повышающих функциональную активность тромбоцитов, но возрастает влияние терапии системными ГКС на тромбоциты.

Таким образом, у больных стероидзависимой БА в фазе обострения изменения в тромбоцитарном звене гемостаза указывают на его выраженную активацию по сравнению с пациентами, не принимающими ГКС. Выявленные изменения, свидетельствующие о склонности к тромбообразованию у больных этой категории, а также установленная связь между выраженностью гиперреактивности бронхов и степенью агрегации тромбоцитов позволяют обсуждать вопрос о целесообразности назначения дезагрегантов пациентам, получающим системные ГКС.

Несомненное значение представляет исследование антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных БА в период обострения, ее изменения на фоне терапии системными ГКС. У больных БА, длительно находящихся на терапии ГКС, степень агрегации тромбоцитов после проведения манжеточной пробы чаще остается неизменной или даже повышается по сравнению с пациентами 1-й группы как в период обострения (67 и 50% соответственно), так и в период стихающего обострения (45 и 11% соответственно). Следовательно, на фоне длительной терапии системными ГКС у больных астмой снижается способность к образованию простациклина в стенке сосуда, то есть нарушается ее антиагрегационная активность. В литературе отсутствуют данные, выявляющие аналогичные аспекты системного влияния ГКС у больных астмой. Для больных 3-й группы характерна взаимосвязь ( $r=0,60$ ,

$p<0,05$ ) между выраженностью бронхообструктивного синдрома, по данным пикфлоуметрии, и антиагрегационной активностью стенки сосудов.

В период обострения у больных всех групп активность антитромбина III была одинаковой (см. табл. 1.). Однако в период стихающего обострения у больных 1-й группы (терапия без системных ГКС) выявлена четкая тенденция к повышению активности антитромбина III, а у больных БА на фоне терапии ГКС такая тенденция отсутствует. У больных 2-й группы в период обострения установлена прямая зависимость между гиперреактивностью бронхов (суточный разброс МСВ при пикфлоуметрии) и активностью антитромбина III ( $r=0,65$ ,  $p<0,01$ ). Активация выработки антикоагулянтов сосудистой стенкой является компенсаторной реакцией системы гемостаза в условиях повышения риска развития тромбозов. Однако у больных, длительно получающих ГКС, в период обострения заболевания, напротив, выявлена обратная зависимость между длительностью заболевания и активностью антитромбина III ( $r=-0,59$ ,  $p<0,05$ ), что, видимо, обусловлено истощением антикоагулянтного потенциала стенки сосудов.

В пользу такого предположения свидетельствуют и результаты исследования антикоагулянтной активности стенки сосудов у больных БА. Антикоагулянтная активность стенки сосудов несколько повышается ( $p>0,05$ ) в период стихающего обострения у пациентов 1-й группы и остается без изменений у больных 2-й и 3-й групп. При оценке индивидуальной реакции стенки сосудов у 28% пациентов 2-й группы и у 53% больных 3-й группы уровень антитромбина III после кратковременной ишемии остался неизменным или даже снизился. Выявлена отчетливая обратная зависимость между длительностью приема системных ГКС и антикоагулянтной активностью стенки сосуда ( $r=-0,60$ ,  $p<0,05$ ). Следовательно, на фоне терапии системными ГКС происходит снижение антикоагулянтной активности сосудистой стенки, что обуславливает высокий тромбогенный риск у этой категории больных.

Таблица 2

**Антитромбогенная активность стенки сосудов у обследованных больных бронхиальной астмой**

Больные	Антиагрегационная активность стенки сосудов	Антикоагулянтная активность стенки сосудов	Фибринолитическая активность стенки сосудов
Группа 1	0,93±0,1 1,4±0,17	0,99±0,03 1,05±0,03	0,77±0,2 1,5±0,5
Группа 2	1,13±0,07 1,36±0,1	1,09±0,03#1-2 1,07±0,01	1,05±0,2 1,16±0,2
Группа 3	1,05±0,08 1,13±0,1	1,04±0,02#1-3 1,04±0,02	1,1±0,2 1,3±0,4

Примечание. В числителе указаны данные в период обострения, в знаменателе — в период стихающего обострения. Достоверность различий показателей между группами больных: # —  $p<0,05$ .

Таким образом, выявлено влияние терапии системными ГКС на антикоагулянтную активность крови. У больных БА, получающих терапию ГКС, отмечено снижение уровня антитромбина III по сравнению с больными, не получающими системные ГКС. Это является риском развития тромбозов у данной категории больных астмой.

В период обострения у больных 2-й и 3-й групп выявлено существенное снижение суммарной фибринолитической активности по сравнению с пациентами, не получавшими ГКС (см. табл. 1). Эти различия сохраняются и в период стихающего обострения, хотя и не так резко выражены. В литературе имеются указания на снижение фибринолитической активности крови на фоне терапии ГКС [7,9]. У больных 2-й группы в период стихающего обострения отмечается повышение активности плазмينا и снижение активности антиплазминов, а у больных стероидзависимой БА происходит некоторое снижение плазминовой активности и значительное повышение антиплазминовой активности.

Фибринолитическая активность стенки сосудов (способность к синтезу активаторов плазминогена) в период обострения заболевания была снижена у пациентов всех обследуемых групп. В период стихающего обострения отмечена тенденция к ее повышению, более выраженная у пациентов, не получавших терапию ГКС (табл. 2).

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о более выраженном нарушении функциональной активности тромбоцитов и антитромбогенной активности стенки сосудов у больных астмой в период обострения на фоне терапии системными ГКС. Снижение антитромбогенной активности эндотелия может привести к адгезии и агрегации тромбоцитов, образованию и отложению фибрина на сосудистой стенке, то есть к повышению риска тромбообразования у этой категории пациентов [3]. В литературе указывается на возможность развития "стероидного васкулита" у пациентов, длительно принимающих системные глюкокортикоиды [7,13]. Однако при этом были изучены преимущественно показатели, отражающие состояние внутрисосудистого гемостаза. Используемый подход к оценке внутрисосудистого гемостаза и антитромбогенной активности стенки сосудов позволил выявить новые данные о влиянии длительной терапии системными ГКС на сосудистую стенку. Полученные предвари-

тельные данные позволяют считать целесообразным обсуждение вопроса о необходимости включения в комплексную терапию больных, получающих длительную терапию системными ГКС, антиагрегантов, а также препаратов, восстанавливающих антитромбогенную активность стенки сосудов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Александров О.В. и др. Внутрисосудистое микротромбообразование при неспецифических заболеваниях легких // *Клин. мед.*— 1983.— № 3.— С.38—41.
2. Алехина Р.М. Микроциркуляторные нарушения у больных бронхиальной астмой // *Там же.*— № 12.— С.58—63.
3. Балуда В.П., Деянов И.И. Значение определения антитромбогенных свойств стенки сосудов в профилактике тромбозов // *Кардиология.*— 1988.— № 5.— С.103—105.
4. Бронхиальная астма / Под ред. А.Г.Чучалина.— М.: Агар, 1997.— Т.1—2.
5. Воскобой И.В. Взаимосвязи функционального состояния тромбоцитов, антитромбогенной активности стенки сосудов и реологических свойств крови у больных нестабильной стенокардией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Саратов, 1995.
6. Даниляк И.Г., Турсунов Х.Х., Смоляницкий А.Я. и др. Тромбоцитарное звено системы гемостаза у больных стероидзависимой формой бронхиальной астмы // *Клин. мед.*— 1991.— № 1.— С.83—85.
7. Даниляк И.Г., Турсунов Х.Х., Смоляницкий А.Я. и др. Показатели прокоагулянтного звена системы гемостаза и фибринолиза у больных стероидзависимой бронхиальной астмой, осложненной кожным геморрагическим синдромом // *Тер. арх.*— 1991.— № 3.— С.78—81.
8. Домникова Н.П., Сидорова Л.Д., Логвиненко А.С. и др. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза у больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой // *Там же.*— 1989.— № 3.— С.18—20.
9. Лаврова О.В. Особенности нарушений гемореологии у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1990.
10. Орлов В.М., Евдокимова Т.Б. Роль эритроцитов в патогенезе нарушений гемостаза у больных бронхиальной астмой // *Клин. мед.*— 1986.— № 9.— С.74—77.
11. Сидорова Л.Д., Домникова Н.П., Логвиненко А.С. Применение дезагрегантов в комплексной терапии бронхиальной астмы // *Там же.*— 1991.— № 11.— С.47—49.
12. Татарский А.Р., Эмирова А.С., Бобков Е.В. Изучение функционального статуса тромбоцитов у больных различными формами бронхиальной астмы // *Пульмонология.*— 1993.— № 3.— С.31—38.
13. Чучалин А.Г., Шмушкович Б.И., Мавраев Д.Э. Кортикозависимая форма бронхиальной астмы (вопросы клиники, патогенеза, лечения) // *Тер. арх.*— 1984.— № 3.— С.142—146.
14. Эмирова А.С., Татарский А.Р., Чучалин А.Г. Исследование функционального состояния тромбоцитов у больных бронхиальной астмой // *Там же.*— 1990.— № 3.— С.100—102.

Поступила 03.03.99.