

И.М. Борисов, Т.Г. Шаповалова

## ВОБЭНЗИМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПНЕВМОНИИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ, ИММУНИЗИРОВАННЫХ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНОЙ

УДК 616.24-002-085.276]-057.36

Проведен сравнительный анализ клинической эффективности включения в комплексную терапию пневмонии препарата вобэнзим у ранее вакцинированных пневмококковой вакциной «Пневмо-23» и у невакцинированных больных.

Показано, что включение препарата вобэнзим в комплексную терапию пневмонии способствовало более быстрой регрессии всех клинических проявлений пневмонии и уменьшению вероятности формирования остаточных рентгенологических изменений лёгочной ткани. Установлено, что включение препаратов системной энзимотерапии в комплекс лечения пневмонии патогенетически обоснованно.

**Ключевые слова:** пневмония, системная энзимотерапия, вобэнзим.

A comparative analysis of the clinical effectiveness of preparation Wobenzym inclusion in the complex therapy of pneumonia in previously vaccinated with pneumococcal vaccine «Pneumo-23» and in unvaccinated patients was done.

It is shown that the inclusion of the preparation Wobenzym in the complex therapy of pneumonia contributed to a more rapid regression of all clinical manifestations of pneumonia and reducing the probability of formation of residual radiological changes of lung tissue. It is found that the inclusion of systemic enzyme therapy drugs in the complex treatment of pneumonia is pathogenetically substantiated.

**Keywords:** pneumonia, systemic enzyme therapy, Wobenzym.

**Введение.** Проблема диагностики и лечения пневмонии продолжает оставаться одной из наиболее актуальных в современном здравоохранении. Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и доступность современных высокоэффективных антибактериальных препаратов, пневмония по-прежнему занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней в развитых странах [2, 11]. Высокой остаётся заболеваемость пневмонией в Вооружённых Силах Российской Федерации среди военнослужащих, проходящих военную службу по призыву [3, 5, 8], несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия, в том числе иммунизацию личного состава осенних призывов пневмококковой вакциной [1, 10]. Перспективным представляется исследование возможности потенцирования медикаментозных мероприятий у больных пневмонией, в том числе ранее вакцинированных пневмококковой вакциной, за счёт применения системной энзимотерапии. В настоящее время в ряде работ показано, что наличие в препаратах системной энзимотерапии (СЭТ) растительных и животных ферментов, обладающих разной субстратной

специфичностью, позволяет добиться синергичного действия с антимикробными препаратами на разных этапах лечения инфекционно-воспалительных процессов, воздействуя на нарушения микроциркуляции и иммунные расстройства [4, 6].

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность включения в комплексную терапию пневмонии препарата вобэнзим у ранее вакцинированных пневмококковой вакциной «Пневмо-23» и у невакцинированных больных.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 157 больных пневмонией мужчин – военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, в возрасте от 18 до 22 лет ( $19,2 \pm 0,19$ ), госпитализированных в пульмонологическое отделение военного госпиталя в период с 2007 по 2010 г. В зависимости от варианта терапии все включённые в исследование пациенты были разделены на четыре группы методом случайной выборки. В 1-ю основную группу (ОГ,  $n = 46$ ) вошли больные, ранее вакцинированные пневмококковой вакциной и получавшие стандартную терапию; во 2-ю (ОГСЭТ) – вакцинированные пациенты ( $n = 44$ ), которым дополнительно назначался препарат вобэнзим; в 3-ю, сравнительную (СГ,  $n = 34$ ), пациенты, ранее невакцинированные и получавшие стандартную терапию; а в 4-ю (СГСЭТ) – невакцинированные, но дополнительно получавшие препарат вобэнзим ( $n = 33$  пациента). Вакцинация пневмококковой вакциной «Пневмо-23» (Aventis Pasteur SA, Франция)

военнослужащих проводилась однократно, в первые дни после прибытия в воинскую часть, по 0,5 мл внутримышечно одновременно с введением очищенного адсорбированного анатоксина дифтерийно-столбнячного (АДС-М). Препарат вобэнзим (Mu-cos Pharma GmbH & Co, Германия) назначался в ОГСЭТ и СГСЭТ одновременно с антибиотиком по 3 таблетки 3 раза в день в течение 7 сут, за 30 мин до еды. Побочных явлений в ходе лечения препаратом выявлено не было. Всем больным проводилась эмпирическая антибактериальная терапия амоксициллином, или цефалоспорином III поколения (цефтриаксон, цефотаксим), или азитромицином, или цефалоспорином в сочетании с макролидом. Выбор антимикробного препарата, доза и путь введения (внутривенно, внутримышечно или перорально) зависели от вероятности предполагаемого возбудителя пневмонии и тяжести течения заболевания. По показаниям назначались дезинтоксикационная инфузионная терапия, бромгексин 48 мг/сут, комплекс физиотерапевтических процедур и лечебной гимнастики. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц.

В исследовании была использована классификация пневмонии, предложенная Европейским респираторным обществом (ERS) в 1995 г., учитывающая условия, в которых развилось заболевание, особенности инфицирования лёгочной ткани, а также состояние иммунологической реактивности организма больного [9, 12]. Критерием включения в исследование было нали-

чие у пациентов клиничко-рентгенологических признаков пневмонии. Критерии исключения: пациенты с тяжёлым течением пневмонии, требующим лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, а также наличие сопутствующей патологии.

В процессе исследования были использованы следующие диагностические методы:

- общеклинические: общие анализы крови, мочи, мокроты, в том числе на микобактерии туберкулёза, бактериологический посев мокроты на микрофлору и её чувствительность к антибиотикам дискодиффузионным методом;

- биохимические исследования: определение АЛТ, АСТ, фибриногена, С-реактивного белка, серомукоида, глюкозы сыворотки крови, общего белка сыворотки крови;

- инструментальные: рентгенография или флюорография органов грудной полости в прямой, левой и/или правой боковой проекциях в динамике заболевания, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), ЭКГ.

Флюорография органов грудной полости выполнялась на сканирующем цифровом флюорографе «Проскан-2000», стандартные рентгенологические исследования органов грудной полости (ОГП) – на цифровой установке DuoDiagnost с вертикальным модулем Букки фирмы «Philips» у 100% обследованных больных при поступлении и на 14-й день лечения. В случае сохраняющейся инфильтрации рентгенологические исследования органов грудной полости проводились дополнительно через каждые 10 дней до полного разрешения инфильтративных изменений легочной ткани. Исследование ФВД осуществлялось с помощью компьютерного спирометра MedGraphics CPFS – D/USB в 1-е, 8-е и 14-е сут стационарного лечения.

Анализ клинической эффективности препарата вобэнзим проводился в исследуемых группах по следующим критериям: длительность и интенсивность температурной реакции (определялись по 4-балльной стандартизированной шкале [7]); выраженность и продолжительность симптомов интоксикации; динамика клинических симптомов пневмонии – слабости, недомогания; выраженность кашля и количества отделяемой мокроты (определялась по 4-балльной стандартизированной шкале [7], дополненной нами с детализацией симптома); выраженность болевого плеврального синдрома, физикальных признаков

над зоной поражения лёгочной ткани, частоты осложнений. Учитывались также лабораторные (количество лейкоцитов, СОЭ, С-реактивный белок, фибриноген,  $\alpha_2$  – глобулины), инструментальные данные (рентгенологические признаки инфильтрации лёгочной ткани, показатели ФВД) и длительность антибактериальной терапии.

Полученные данные были обработаны с помощью статистических программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6.0 (StatSoft, Inc. 2001). Универсальный статистический пакет Statistica 6.0 применялся для проверки гипотезы о равенстве средних для двух данных из разных генеральных совокупностей с использованием двухвыборочного t-теста Стьюдента. Для сравнения процентных величин использовался критерий согласия  $\chi^2$ , рассчитанный с помощью пакета Statistica 6.0.

**Результаты и обсуждение.** Основные клинические симптомы (кашель, боли в грудной клетке, лихорадка, общая слабость) и объективные признаки пневмонии (укорочение перкуторного тона над зоной поражения лёгочной ткани и влажные мелкопузырчатые хрипы) купировались в ОГСЭТ на 3–4 сут раньше, чем в ОГ и СГСЭТ, и на 5–6 сут быстрее, чем в СГ. Уже к 3-му дню лихорадящих больных в ОГСЭТ стало на 91% меньше, у всех обследованных были купированы симптомы интоксикации, а к 5-му дню – и все исходные патологические симптомы. У пациентов этой группы нормализация температуры тела происходила в 2 раза быстрее (на  $4,2 \pm 0,2$  сут), чем у больных СГ ( $p < 0,05$ ). Если в первые 3-е сут у пациентов ОГСЭТ и ОГ статистически достоверно определялись преимущества ранее проведённой вакцинации пневмококковой вакциной, то в последующие 4 дня лечения – включения в комплексную терапию пневмонии препарата вобэнзим, особенно у вакцинированных пациентов.

Так, если в 1-е сут исследования обращало на себя внимание статистически значимое различие между ОГСЭТ, ОГ и СГСЭТ, СГ по количеству пациентов, у которых отмечались озноб, боль в грудной клетке, одышка ( $p < 0,05/\chi^2$ ), то на 3-и сут имело место статистически достоверное различие по вышеперечисленным признакам между СГСЭТ и СГ, ОГСЭТ и ОГ. Регрессия кашля в ОГСЭТ происходила в 2,4 раза быстрее, чем в ОГ ( $p < 0,05/\chi^2$ ). В СГСЭТ уже с 3-го дня от начала применения вобэнзима наблюдалось уменьшение кашля и экспекторации мокроты

с последующим их прекращением в среднем на 8-й день, а к 7-му дню лечения в этой группе было отмечено статистически достоверное различие по данному клиническому симптому с больными СГ ( $p < 0,05/\chi^2$ ) и ОГ ( $p < 0,05/\chi^2$ ). В СГ характер кашля в течение первых 5 дней лечения существенно не менялся и полностью купировался только к 14–15-му дню лечения.

Продолжительность периодов лихорадки и интоксикации была короче в 1,5 и 1,2 раза в ОГСЭТ, чем в группе ОГ; в 1,8 и 1,3 раза в СГСЭТ, чем в СГ; в 0,9 и 1,1 раза в ОГСЭТ, чем в СГСЭТ соответственно (табл. 1). Снижение температуры тела к 3-му дню лечения было отмечено у 91% больных ОГСЭТ и только у 79,4% пациентов СГ. К 4-му дню у всех больных ОГСЭТ температура тела нормализовалась, в то время как в СГ на 5-й день температура тела снизилась у 91,1% и только на 7-й день – у всех пациентов. Температура в баллах была выше у пациентов в СГ и СГСЭТ в 1,8 раза, чем в ОГСЭТ и ОГ. У пациентов ОГ температура нормализовалась на 6-й день, в СГСЭТ – на 5-й и в СГ – на 7-й день лечения. В ОГСЭТ нормализация температуры происходила в 2 раза быстрее, чем в СГ, причём исходно средний балл по температуре был выше в СГСЭТ и СГ. В ходе лечения наблюдалось выравнивание балльных показателей температурной реакции между группами ОГСЭТ и СГСЭТ. Самые плохие результаты были отмечены в СГ: на 6-й день лихорадка соответствовала 0,3 баллам. Нормализация аускультативной картины над поражёнными сегментами лёгких у пациентов ОГСЭТ происходила в среднем к 5-му, у больных СГСЭТ – к 7-му, а у больных ОГ и СГ – лишь к 8–9-му дню лечения, что было в 1,4 раза медленнее, чем в ОГСЭТ.

Продолжительность антибактериальной терапии в ОГСЭТ не превысила 5–6 сут, курсовая доза – 10,2 г, в то время как в ОГ эти показатели составили соответственно 6–7 сут и 13,8 г, в СГСЭТ – 6–8 сут и 15,6 г, в СГ – 8–9 сут и 17,9 г. Таким образом, эффективность антибактериальной терапии в ОГСЭТ оказалась наиболее высокой, а средняя курсовая доза антибиотиков в этой группе была меньше, чем в СГ, в 1,75 раза (табл. 1). В ОГСЭТ осложнения пневмонии (инфекционно-токсический шок, острая дыхательная недостаточность) были купированы в 2,1 раза быстрее, чем в ОГ, а в СГСЭТ – в 1,5 раза быстрее, чем в СГ.

Кроме того, у пациентов ОГСЭТ и СГСЭТ, в отличие от ОГ и СГ, отме-

Таблица 1

## Показатели клинической эффективности вобэнзима в лечении пневмонии

Показатель (длительность, дни)	Группы пациентов			
	ОГСЭТ (n = 44)	ОГ (n = 46)	СГСЭТ (n = 33)	СГ (n = 34)
Лихорадка	3,2 ± 0,3*	5,3 ± 1,1	4,5 ± 0,4**	6,3 ± 0,6
Кашель	5,5 ± 1,2	7,7 ± 1,8	7,2 ± 0,6	8,1 ± 1,9
Антимикробная терапия	6,1 ± 0,4*	6,7 ± 0,6	6,9 ± 0,7**	7,3 ± 0,9
Койко-день	11,4 ± 0,7	13,6 ± 1,2	13,2 ± 0,9	17,4 ± 2,2

\* Различие между ОГСЭТ и ОГ статистически достоверно,  $p < 0,05$ .

\*\* Различие между СГСЭТ и СГ статистически достоверно,  $p < 0,05$ .

чался более быстрый регресс исходно повышенных лабораторных показателей активности воспалительного процесса (лейкоцитоза, СОЭ, СРБ, серомукоида, содержания  $\alpha_2$ -глобулинов и фибриногена), начиная с 5-го дня заболевания. Лабораторные показатели у больных исследуемых групп по завершении курса антибактериальной и системной энзимотерапии (8-е сут) представлены в табл. 2.

При анализе показателей крови к моменту окончания курса лечения вобэнзимом была выявлена тенденция к их нормализации в ОГСЭТ, СГСЭТ, приближению к нормальным значениям в ОГ и сохранению их выше нормы в СГ (табл. 3).

Нарушения ФВД в первые сутки стационарного лечения по обструктивному, рестриктивному или смешанному типу были выявлены у 52,2 % больных

ОГСЭТ, у 54,3 % больных ОГ, у 84,8 % больных СГСЭТ и у 85,2 % больных СГ (табл. 4).

Статистически значимое различие указанных показателей свидетельствовало об эффективности вакцинопрофилактики у пациентов ОГСЭТ и ОГ, влияющей на тяжесть течения пневмонии и характер осложнений заболевания. Однако данные, полученные на 8-й день лечения, не только подтверждали преимущества иммунизации военнослужащих организованных воинских коллективов, но ещё и свидетельствовали об эффективности включения в комплексную терапию пневмонии препарата вобэнзим как у вакцинированных, так и невакцинированных пациентов. Комплексное лечение с включением вобэнзима оказывало отчетливое влияние на восстановление показателей внешнего дыхания. Так, нормализация показателей ФВД вследствие увеличения вентиляции лёгких преимущественно за счёт улучшения бронхиальной проходимости отмечалась достоверно чаще в ОГСЭТ и СГСЭТ, чем в ОГ и СГ. К выписке нарушения ФВД у пациентов, получавших дополнительно препарат вобэнзим, как у ранее вакцинированных пневмококковой вакциной «Пневмо-23» (группа ОГСЭТ), так и у невакцинированных (группа СГСЭТ), обнаруживались в 4,5 раза реже, чем у больных, которым назначалась стандартная схема лечения (группы ОГ, СГ).

По данным рентгенологического исследования органов грудной полости на 14-й день лечения, полное разрешение инфильтративных изменений в ОГСЭТ было выявлено у 97,7%, в СГСЭТ – у 93,9, в ОГ – у 93,5 и в СГ – у 85,3% больных. Выздоровление с остаточными рентгенологическими признаками в виде усиления лёгочного рисунка в ОГСЭТ отмечалось лишь у одного пациента (2,3%), в СГСЭТ – у 6,1% больных. В ОГ у 6,5% пациентов были диагностированы остаточные рентгенологические изменения в виде усиления лёгочного рисунка, очагового пневмосклероза и плевральных шварт. В СГ у 14,7% пациентов было констатировано выздоровление с остаточными изменениями в виде синдрома патологических нарушений лёгочного рисунка (уплотнение интерстициальной ткани, усиление, обогащение, деформация, нечеткость легочного рисунка), расширения корня лёгкого на стороне поражения и плевральной реакции в виде ее утолщения.

Время разрешения инфильтративных изменений в лёгких, по данным

Таблица 2

## Лабораторные показатели у пациентов исследуемых групп на 8-е сут лечения, %

Показатель	Группы пациентов			
	ОГСЭТ (n = 44)	ОГ (n = 46)	СГСЭТ (n=33)	СГ (n=34)
Лейкоцитоз ( $\geq 9,0 \times 10^9/\text{л}$ )	0	2,1; ** $p=0,042$ ( $\chi^2$ )	0	8,8
Ускоренная СОЭ (более 10 мм/ч)	2,2; * $p=0,001$ ; ** $p=0,000001$ ; *** $p=0,017$ ( $\chi^2$ )	10,8; ** $p=0,003$ ( $\chi^2$ )	15,1; ** $p=0,032$ ( $\chi^2$ )	29,4
Серомукоид (более 0,20 ед)	0	0	0	8,8
Наличие СРБ	0	2,1; ** $p=0,009$ ( $\chi^2$ )	0	11,7
Увеличение уровня $\alpha_2$ -глобулинов (более 6, 9 %)	0	2,1; ** $p=0,009$ ( $\chi^2$ )	0	11,7
Гиперфибриногенемия (более 11,7 мкмоль/л)	0	4,0; ** $p=0,017$ ( $\chi^2$ )	3,0 ** $p=0,005$ ( $\chi^2$ )	14,7

\* Различия статистически значимы относительно СГСЭТ.

\*\* Различия статистически значимы относительно СГ.

\*\*\* Различия статистически значимы относительно ОГ.

Таблица 3

## Показатели периферической крови у больных исследуемых групп на 8-е сут лечения

Показатель	Группы пациентов			
	ОГСЭТ (n = 44)	ОГ (n = 46)	СГСЭТ (n = 33)	СГ (n = 34)
Среднее значение: лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	5,6 ± 0,75	6,7 ± 1,21	6,3 ± 2,44	8,5 ± 1,31
нейтрофилов палочкоядерных, %	4,2 ± 1,12	4,7 ± 1,23	4,1 ± 2,08	6,6 ± 0,75
Число незрелых форм лейкоцитов более 10%	0	2,1; ** $p=0,042$ ( $\chi^2$ )	0	8,8
Среднее число лимфоцитов, %	22,6 ± 2,4	21,2 ± 2,9	20,2 ± 2,1	17,2 ± 2,8
Среднее значение СОЭ, мм/ч	15,2 ± 2,3*	17,4 ± 3,6	19,1 ± 4,4	21,4 ± 5,8

\* Различие с показателями в СГ статистически значимо,  $p < 0,05$ .

\*\* Различие с СГ статистически достоверно.

Таблица 4

## Частота нарушений ФВД у больных исследуемых групп

Группа пациентов	Частота нарушений ФВД в ходе терапии, %		
	1-е сут	8-е сут	14-е сут
ОГСЭТ (n = 44)	52,2; *p = 0,005; **p = 0,004 ( $\chi^2$ )	2,2; *p = 0,001; **p = 0,0000001; ***p = 0,0002 ( $\chi^2$ )	0
ОГ (n = 46)	54,3; *p = 0,009; **p = 0,008 ( $\chi^2$ )	19,5; **p = 0,000006 ( $\chi^2$ )	0
СГСЭТ (n = 33)	84,8	15,1; ***p = 0,0000001 ( $\chi^2$ )	0
СГ (n = 34)	85,2	59,9	2,9

\* Различия статистически значимы относительно СГСЭТ.

\*\* Различия статистически значимы относительно СГ.

\*\*\* Различия статистически значимы относительно ОГ.

рентгенограмм, у пациентов ОГСЭТ составило  $14,6 \pm 1,6$  сут, длительность пребывания в стационаре –  $18,1 \pm 1,7$  сут. Аналогичные показатели у пациентов СГСЭТ, ОГ и СГ составили соответственно:  $14,9 \pm 1,8$  и  $19,4 \pm 1,5$  сут;  $16,5 \pm 1,4$  и  $20,7 \pm 1,2$  сут;  $18,7 \pm 1,3$  и  $24,1 \pm 1,6$  сут. В итоге включение вобэнзима в комплексную терапию пневмонии позволило сократить сроки лечения больных в условиях стационара с  $24,1 \pm 1,6$  до  $18,1 \pm 1,7$  дней ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Включение препарата вобэнзим в комплексную терапию пневмонии способствовало более быстрой регрессии всех клинических проявлений заболевания. Это подтверждалось сокращением сроков клинико-лабораторного выздоровления в среднем на 3 дня, лихорадочного периода – в 2 раза, более четкой положительной рентгенологической динамикой уже к 10-му дню лечения у 87% больных и сокращением количества остаточных рентгенологических проявлений к 14-му дню лечения до 9%. Эти клинические эффекты были обусловлены, по-видимому, достижением более высокой концентрации антибиотика в месте воспаления при совместном их использовании с вобэнзимом, вследствие улучшения реологических свойств крови и микроциркуляции в легочной ткани. Эффективность препарата вобэнзим в комплексной терапии пневмонии выше у вакцинированных пациентов.

Приведённые данные позволяют

считать включение препаратов системной энзимотерапии в комплекс лечения пневмонии патогенетически обоснованным видом терапии.

## Литература

1. Бенья Ф.М. Опыт иммунопрофилактики внебольничной пневмонии в воинских коллективах / Ф.М. Бенья, П.А. Шевчук, С.В. Рахчеев // Воен.-мед. журн. – 2009. – Т. 329, № 12. – С. 39 – 41.
2. Benya F.M. Experience with community-acquired pneumonia immunization in military units / F.M. Benya, P.A. Shevchuk, S.V. Rahcheev // Voен.-med. Journal. - 2009. - V. 329, № 12. - P. 39 - 41.
3. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Строчунский [и др.] – М.:ООО «Издательский дом «М-Вести», 2006. – 76 с.
4. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for the diagnosis, treatment and prevention / A.G. Chuchalin, A.I. Sinopalnikov, L.S. Stratchounski [et al.]. - M.: «Publishing house» M-News», 2006. – 76 p.
5. Жоголев С.Д. Эпидемиологический анализ заболеваемости внебольничной пневмонией в войсках / С.Д. Жоголев, П.И. Огарков, П.И. Мельниченко // Воен.-мед. журн. – 2004. – Т. 325, № 3. – С. 16 – 21.
6. Zhogolev S.D. Epidemiological analysis of the incidence of community-acquired pneumonia in the Army / S.D. Zhogolev, P.I. Ogarcov, P.I. Melnichenko // Voен.-med. journal. - 2004. - Vol. 325, № 3. - P. 16 - 21.
7. Кошевенко Ю.Н. Новые патогенетические механизмы системной энзимотерапии / Ю.Н. Кошевенко, Н.С. Смирнова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1999. – № 1. – С. 70 - 73.

Koshevenko J.N. New pathogenetic mechanisms of systemic enzyme / J.N. Koshevenko, N.S. Smirnova // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. - 1999. - № 1. P. 70 - 73.

5. Мельниченко П.И. Эпидемиология и профилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих на современном этапе / П.И. Мельниченко // Пневмония у военнослужащих: Прил. к 324-му т. Воен.-мед. журн. – М., 2003. – С. 7 – 14.

Melnichenko P.I. Epidemiology and prevention of community-acquired pneumonia among military personnel at the present stage / P.I. Melnichenko // Pneumonia in the military: App. to the 324-th V. Voен. med. Journal. - M., 2003. - P. 7 - 14.

6. Опыт и перспективы системной энзимотерапии при лечении заболеваний дыхательных путей / И.Л. Клячкина, В.В. Рыбаченко, Г.Ю. Кнорринг [и др.] // Доктор.Ру. – 2006. – № 2. – С. 31 – 35.

Experience and prospects of systemic enzyme therapy in the treatment of respiratory diseases / I.L. Klyachkin, V.V. Rybachenko, G.Y. Knorring [et al.] // Doktor.Ru. - 2006. - № 2. - P. 31 - 35.

7. Результаты многоцентрового исследования: зитролид (азитромицин) при внебольничной пневмонии нетяжелого течения / Р.Ф. Хамитов, Т.Н. Сулбаева, Е.С. Попова [и др.] // Рус. мед. журн. - 2007. - Т. 15, 7. - С. 604 - 607.

Results of a multicenter study: Zitrolid (azithromycin) for non-severe community-acquired pneumonia flow / R.F. Hamitic, T.N. Sulbaeva, E.S. Popova [et al.] // Rus. med. Journal. - 2007. V. 15, 7. - P. 604 - 607.

8. Синопальников А.И. Внебольничные инфекции дыхательных путей / А.И. Синопальников, Р.С. Козлов. - М.: ООО «Премьер МТ», «Наш город», 2007. – 352 с.

Sinopalnikov A.I. Community-acquired respiratory tract infections / A.I. Sinopalnikov, R.S. Kozlov. – M.: Ltd «Premier MT», «Our Town», 2007. - 352 p.

9. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями лёгких / Приказ МЗ РФ от 9. 10. 1998 г. № 300 / (Библиотека журнала «Качество медицинской помощи» № 1 / 99 г.). – М.: Грантъ, 1999. – 40 с.

Standards (protocols) of diagnosis and treatment of patients with nonspecific lung diseases: an order of the Russian Ministry of Health 9.10.1998 № 300 / (Library Journal, «Quality of care» № 1/99). - M.: Grant, 1999. - 40 p.

10. Butler J.C. Pneumococcal vaccines: history, current status and future directions / J.C. Butler, E.D. Shapiro, G.M. Carlone // Amer. J. Med. 1999; 107: 69 – 76.

11. Guidelines from the Infections Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults / J.G. Bartlett, S.F. Dowell, L.A. Mandel et al. // Clin. Infect. Dis. – 2000. - Vol. 31. – P. 347 - 382.

12. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections / M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig [et al.] // Eur. Respir. J. 2005. - № 26/ - P. 1138 – 1180.