

© Коллектив авторов, 2003

М. С. Савенкова, А. А. Афанасьева, Г. Г. Коцыганова, О. И. Саделов,
Е. Е. Голубцова, Т. П. Легкова

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПНЕВМОНИИ ПРИ ХЛАМИДИЙНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ

Российский государственный медицинский университет,
Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

В статье представлены клиническая симптоматика пневмонии у детей с хламидийным инфицированием, локализация патологического процесса, осложнения и исходы заболевания. При обследовании 63 больных пневмонией с помощью современных серодиагностических методов у 31,7% детей выявлено хламидийное инфицирование. Проведено исследование видовой принадлежности хламидий (*C. pneumoniae* и *C. trachomatis*) у больных пневмонией и выявлена ее зависимость от возраста. Выделены факторы, способствующие длительной персистенции и хронизации инфекции.

Article describes main clinical signs of pediatric pneumonia with *Chlamydia* contamination, localization of pathologic process, complications and outcome of disease. Serologic examination of 63 patients with pneumonia by contemporary diagnostic methods detected *Chlamydia* contamination in 31,7% of cases. Authors studied specific properties of *Chlamydia* (*C. pneumoniae* and *C. trachomatis*) in patients with pneumonia, showed dependence of properties on patient's age and selected factors assisted to prolonged persistence and chronization of infection.

Пневмония (П) в медицине является темой, которой исторически всегда уделялось пристальное внимание. На определенных этапах изучения П формировалось мнение о разрешенности этой клинической проблемы. Однако по мере накопления клинического опыта, возникали вопросы, касающиеся классификации, течения, клинических форм заболевания, новых возбудителей, исходов, развития лечебных программ.

Обобщенные данные по инфекционным заболеваниям дыхательных путей свидетельствуют о том, что в клинической практике на долю этой категории

больных приходится свыше 25%. Ежегодно в США по поводу П наблюдается 2,5 млн. человек, в Великобритании — более 750 тыс. человек. Можно предположить, что на эту категорию больных в России приходится около 2 млн. человек. Большую тревогу вызывает не только рост заболеваемости П, но и смертности, в особенности при нозокомиальной П — до 35—40% [1].

П наиболее тяжело протекают у детей и стариков. Заболеваемость в возрастной группе старше 60 лет составляет от 20 до 44 на 1000 населения в год [2]. Высока летальность от П среди новорожденных

и детей младше 5 лет. По данным ВОЗ, уровень смертности от П в нашей стране детей до 1 года в 2—4 раза выше (25,1 на 1000 населения), чем в других экономически развитых странах [3]. В 1998 г. отмечался рост (почти в 2 раза выше) заболеваемости острой П среди детей старше года [4].

В возникновении П большое значение придается таким патогенетическим механизмам, как адгезия микроорганизмов, их колонизация и инвазия в эпителиальные и другие клетки легочной паренхимы. Инициальным звеном в возникновении воспаления в легких являются дисфункция реснитчатого мерцательного эпителия и нарушения мукоцилиарного клиренса. В этих условиях возбудители П осуществляют посредством хемотаксиса поиск рецепторного поля на эпителии, адгезию и колонизацию [1]. Механизмы патогенеза заболевания необходимо учитывать для правильной тактики этиотропной терапии.

Исторически существовало много классификаций П, каждая из которых играла или продолжает играть позитивную роль в диагностике и лечении заболевания. У детей принято разделять П по условиям инфицирования — на внебольничные (домашние) и нозокомиальные (госпитальные, внутрибольничные) [5].

Обоснованием к подобной клинической классификации служит спектр возбудителей, исходы течения и программы лечения больных П. Этиологическая картина П достаточно динамична. Так, при внебольничных П наиболее типичными возбудителями являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*. Нозокомиальные пневмонии отличаются от внебольничных другим спектром возбудителей — *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, реже *S. aureus* [5].

Наличие чисто вирусных П признается не всеми авторами. Считают, что вирусы являются кондукторами, которые готовят почву для присоединения внутриклеточных возбудителей (хламидий и микоплазм) [6].

Диагностика П основывается на обязательной рентгенологической картине, согласно которой выделяют очаговую, сегментарную, очагово-сливную, крупозную и интерстициальную [7].

В литературе последних лет дискутируется вопрос о значении *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* в возникновении П у детей. Бесспорным на сегодняшний день в качестве основной методики определения этих возбудителей является серологическая диагностика. Единого мнения о преобладании вышеуказанных возбудителей в этиологии П в зависимости от возраста в литературе нет. Ряд авторов считают преобладающим возбудителем П у грудных детей *M. pneumoniae*, другие указывают на значительную роль *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* в возникновении П у детей любого возраста [8, 9].

В Японии проводили обследование 1104 детей с заболеваниями дыхательных путей. Острая хлами-

дийная инфекция была обнаружена у 13,5% больных, микоплазменная — у 10,7%, смешанная — у 2,4% больных [10]. В другой работе было обследовано 411 пациентов, у 58 из которых была выявлена *S. pneumoniae*. Хламидийная инфекция была диагностирована у 34,5% детей с П, у 41,4% детей с бронхитом и у 24,1% — с острой респираторной инфекцией. Большинство обследуемых детей было младше 5 лет [11]. Ряд авторов считают, что П, вызванная *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, более характерна для детей старше 5 лет [12].

В работе Iwanczak F. с соавт. [13] приведены данные о значении *S. pneumoniae* в возникновении П у детей во всех возрастных группах: до 1 года — у 23,1%, от 1 до 6 лет — у 40%, от 7 до 15 лет — у 54,8%.

Наиболее общими клиническими симптомами, характерными для П, вызванной *S. pneumoniae*, являются лихорадка (100%), кашель (100%), боль в груди (47,6%), одышка (42,9%). Отличительных дифференциально-диагностических клинических симптомов между П, вызванной *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* не найдено. Кроме того, по рентгенологической картине невозможно установить этиологический диагноз — необходима серологическая диагностика [14—17].

Таким образом, по данным литературы, на сегодняшний день отсутствуют четкие сведения по инфицированию больных П различными видами хламидий (*S. pneumoniae* и *S. trachomatis*), разноречивы данные в отношении возраста больных, диагностики и основных клинических симптомов, осложнений и исходов заболевания.

В связи с вышеизложенным, основной целью и задачами настоящего раздела работы являлись следующие: изучение видовой распространенности хламидий в зависимости от возраста; клинко-рентгенологической симптоматики П у детей, инфицированных хламидиями; исходов заболевания, развития легочных и внелегочных осложнений.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 63 больных с П, у 20 из которых (31,7%) была диагностирована хламидийная инфекция.

Диагностику хламидийной инфекции осуществляли на основании определения родových и видовых антител (АТ). Первый этап исследования заключался в определении общеродовых хламидийных АТ (*S. trachomatis*, *S. pneumoniae*, *S. psittaci*) методом ИФА (АОЗТ, «Вектор-Бест») и ИФА (rELISA Medac, GmbH). У 20 больных было выявлено хламидийное инфицирование.

На втором этапе исследования у серопозитивных детей определяли вид хламидий с помощью диагностических тест-систем (АОЗТ, ИФА, «Вектор-Бест») с детальным определением для *S. trachomatis* и *S. pneumoniae* (диагностические титры АТ IgM \geq 1: 100; IgG \geq 1: 40).

Видовая принадлежность хламидий у наблюдаемых детей представлена в табл. 1.

При поступлении в стационар всем детям проводили взятие мазков из ротоглотки, глаз и уретры/вульвы ме-

Таблица 1

Видовая принадлежность хламидий у больных пневмонией в зависимости от возраста

Возраст, годы	Вид хламидий			Всего
	<i>C. trachomatis</i>	<i>C. pneumoniae</i>	<i>C. psittaci</i>	
0—3	7 (35%)	4 (20%)	—	11 (55%)
3—6	3 (15%)	2 (10%)	—	5 (25%)
6—9	—	1 (5%)	—	1 (5%)
9—12	—	3 (15%)	—	3 (15%)

тодом ИФА с определением антигена (АГ) хламидий *C. trachomatis* («Chlamydiasyme Diagnostic Kit», Abbott Labs, USA) и ДНК (ПЦР).

Большинство детей с хламидийной инфекцией были раннего и дошкольного возраста (80%), причем 55% из них — первых 3 лет жизни. Детей старше 6 лет было 20%. Как показало настоящее исследование, для детей раннего возраста в большей степени было характерно инфицирование *C. trachomatis*, тогда как для детей старшего возраста — *C. pneumoniae*. Ни у одного ребенка с П не было выявлено *C. psittaci*.

Распределение детей с П, инфицированных хламидиями, по возрасту было следующим: до 1 года — 2 ребенка (10%); 1—3 года — 9 детей (45%); 3—6 лет — 5 детей (25%); 6—9 лет — один ребенок (5%); старше 9 лет — 3 ребенка (15%).

Большинство детей (80%) поступили в стационар в осенне-зимний период времени, 20% — летом (май — июнь). Максимальное количество поступивших детей в стационар пришлось на декабрь месяц. Возможно, это обстоятельство связано с общим подъемом заболеваемости респираторными заболеваниями.

В рандомизированную группу контроля вошло 15 детей с П, из них с очаговой — 9, с сегментарной — 6. Возраст детей был следующий: до 3 лет — 6, от 3 до 6 лет — 5 детей, от 6 до 9 лет — 2 ребенка и 2 ребенка — старше 9 лет. Исследование мазков из ротоглотки выявило носительство возбудителей у 9 (60%) больных: *Str. pneumoniae* — у 5 детей, *Str. viridans* — у 3, *Klebsiella pneumoniae* — у одного ребенка, у $\frac{2}{3}$ детей — смешанная микрофлора.

Микробиологические исследования (посевы мазков из ротоглотки и бронхиальных смывов) выявили следующую микрофлору: *Str. pneumoniae* — 2, *Str. haemolyticus* — 1, *Str. viridans* — 4, *St. aureus* — 1, *Branchamella catarrhalis* — 2, *Candida* — 4. При вирусологическом исследовании, проведенном у 12 детей, лишь у 2 были выявлены вирусы гриппа и аденовирусы.

Результаты и их обсуждение

Продолжительность продромального периода до поступления в стационар у детей с П, инфицированных хламидиями, была различной. Заболевание, как правило, начиналось с катаральных симптомов. В большинстве случаев (у 13 детей) картина П развивалась в течение 2—4 недель. У остальных 7 детей — продромальный период был продолжительнее — до 6—8 недель.

В продромальном периоде основными клиническими симптомами были кашель (100%), интоксикация (75%), выраженная одышка (80%), гипертермия (65%), ринит (40%). Выраженность симптомов в определенной степени зависела от возраста детей — чем меньше возраст, тем в большей степени была выражена одышка, интоксикация и гипертермия.

В анамнезе у детей отмечались склонность к частым респираторным и детским инфекционным заболеваниям (ветряная оспа, корь, краснуха), а также повторные пневмонии и бронхиты, выраженная отягощенность аллергологического анамнеза.

Частота клинических симптомов у детей с П, инфицированных хламидиями, представлена в табл. 2.

Заболевание протекало в среднетяжелой форме у 12 (60%) больных и тяжелой — у 8 (40%) больных. К концу 1-й недели болезни температура тела нормализовалась у 18 детей. У 2 детей с тяжелым двусторонним поражением легких гипертермия сохранялась до 18—21-го дня болезни.

У всех детей при поступлении в стационар отмечался кашель, напоминающий по характеру коклюшеподобный, однако приступы этого кашля наблюдались и в дневное и в ночное время суток. Приступы кашля, как правило, сопровождались отхождением мокроты. В течение 1-й недели болезни, на фоне проводимой терапии, одышка, кашель и ринит исчезали практически у всех, кроме 2 детей с двусторонней П.

По ряду признаков дети с П и хламидийным инфицированием отличались от больных контрольной группы. Так, среди первых увеличение всех групп лимфоузлов отмечалось у 70%, в то время как в контрольной группе — лишь у 33,3% детей. Увеличение лимфоузлов сохранялось после выписки из стационара в течение 1,5 месяцев у детей, инфицированных хламидиями.

У 70% больных с хламидийным инфицированием имели место функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (в группе контроля — у 20%) — в остром периоде заболевания в виде систолического шума, тахи- и брадикардии (у 30%). На ЭКГ регистрировали изменение предсердной и внутрижелудочковой проводимости у 15% детей.

У 50% больных имел место гепатолиенальный синдром (в контроле — у 6,6%) — увеличение размеров печени в остром периоде болезни (+2—+4 см из-под края реберной дуги). После проведенного курса лечения у 3 из 10 детей сохранялись

Таблица 2

**Клинико-лабораторные показатели
у детей с пневмонией, инфицированных хламидиями**

Показатели		Частота, %		
		хламидии (+)	хламидии (-)	
Анамнестические данные		(n = 20)	(n = 15)	
	частые ОРЗ		45,0	
	бронхиты	10,0	—	
Клинические проявления	атопический дерматит		25,0	
	пищевая аллергия	10,0	20,0	
		отсутствует	20,0	—
	лихорадка субфебрильная	10,0	46,6	
		гипертермия	70,0	53,4
	кашель	100,0	100,0	
	ринит		40,0	
	сухие и свистящие хрипы	25,0	40,0	
		влажные хрипы	65,0	60,0
		интоксикация	75,0	80,0
		лимфаденопатия	70,0*	33,3
		функциональные нарушения ССС	70,0*	20,0
Гемограмма	лейкоцитоз		50,0*	
	эозинофилия		6,6	
Осложнения Длительность заболевания, дни	плеврит	10,0	60,0	
	лейкемоидная реакция	5,0	—	
	14		25,0*	
	затяжное течение	10,0	—	
	14—30	45,0	60,0	
	более 30	30,0	13,3	

увеличенными размеры печени до +1,5 см в течение 3 недель.

* p < 0,05.
Характер поражения легких по результатам рентгенологического исследования представлен в табл. 3. У большинства детей (11 больных, 55%) П была правосторонней, у 6 (30%) — левосторонней, у 3 (15%) — двусторонней. Зависимости локализации патологического процесса от вида возбудителя выявлено не было.

Нами было обследовано 7 семей (17 взрослых и 3 детей) для решения вопроса о возможном внутрисемейном инфицировании хламидиями. В результате маркеры хламидийного инфицирования были

обнаружены у 13 (76,5%) взрослых членов семей и одного ребенка. Такое окружение способствовало частому рецидивированию хламидийной инфекции в форме ОРЗ и крупов у детей до поступления в стационар.

По тяжести состояния 5 (20%) из 8 больных с тяжелой формой П находились в отделении реанимации. У всех этих детей было выявлено инфицирование *C. trachomatis*. Форма и осложнения П у детей, находившихся на лечении в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ), представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, все дети были раннего

Таблица 3

**Варианты поражения легких детей
спневмонией, инфицированных хламидиями**

Варианты пневмонии	Количество больных
Верхнедолевая	2 (10%)
Нижнедолевая	6 (30%)
Очаговая	6 (30%)
Сегментарная	6 (30%)

Таблица 4

**Характеристика больных пневмонией,
находившихся на лечении в ОРИТ**

Возраст	Форма пневмонии	Осложнения
2 года 5 мес.	двусторонняя полисегментарная	правосторонний плеврит, хондроперихондрит черпаловидных хрящей
3 года 8 мес.	правосторонняя	хондроперихондрит черпаловидных хрящей
2 года	нижнедолевая правосторонняя	—
1 год 10 мес.	нижнедолевая деструктивная	правосторонний гнойный плеврит
4 года 3 мес.	левосторонняя нижнедолевая	лейкемоидная реакция миелоидного типа

возраста (от 1 года 10 месяцев до 4 лет 3 месяцев) и мужского пола. Заболевание, как правило, началось с симптомов респираторной инфекции, конъюнктивита, причем у 2 детей — с крупа в тяжелой форме (II—III степени) с последующим развитием П. С момента поступления в стационар синдром крупа протекал волнообразно. Детям неоднократно приходилось проводить прямую ларингоскопию, которая выявляла отек и ранимость слизистой оболочки, подсвязочного пространства, фибриновые наложения и развитие стриктур, затрудняющих дыхание. Поэтому больным производили неоднократные попытки экстубации, которые закончились неудачей. Дети наблюдались и регулярно осматривались отоларингологом. По результатам наблюдений у них был диагностирован хронический гортанно-трахеальный рубцовый стеноз с развитием хондроперихондрита черпаловидного хряща. В дальнейшем этим 2 детям в связи с неэффективностью проводимой терапии, была сделана трахеотомия с наложением трахеостомы. Следует сказать, что в ОРИТ этиотропную терапию сумамедом и клиндамицином дети, как пра-

вило, начинали получать поздно, так как до получения результатов обследования традиционно назначали дезинтоксикационную, симптоматическую терапию и антибиотики цефалоспоринового ряда.

Заболевание у 2 больных осложнилось правосторонним гнойным плевритом.

У одного ребенка на фоне течения П развилась лейкемоидная реакция миелоидного типа, которую пришлось дифференцировать с лейкозом.

Развитие рубцов подсвязочного пространства, которое было выявлено с помощью ларингоскопии, характерно для воспалительного процесса хламидийной этиологии. Аналогичные изменения, как итог длительного воспалительного процесса, были ранее описаны и при трахоме глаз. При длительно протекающих вульвитах и уретритах хламидийной этиологии мы наблюдали развитие синехий и стриктур в области половых органов, для лечения которых нередко требовалось оперативное вмешательство.

Очевидно длительное течение заболевания с образованием плотной фиброзной ткани зависит от вовлечения в патологический процесс того или иного «тропного» органа (гортань, трахея, бронхи, легкие, альвеолы, плевра, сердце, вульва, уретра, мочеточник, мозговые оболочки, кишечник и др.), в котором может долгое время находиться возбудитель и вызывать деструктивные изменения. Этому обстоятельству способствует ряд причин — продолжительная персистенция хламидий, рецидивирующее течение инфекции, несвоевременное обследование и специфическое лечение ребенка.

В гемограмме для детей с П, инфицированных хламидиями, в сравнении с контрольной группой не было характерно наличие лейкоцитоза ($9,7 \pm 2,57 \cdot 10^9/\text{л}$ и выше $12,3 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно). Обращает на себя внимание моноцитоз у 45% больных П, инфицированных хламидиями (от 8 до 28%). Также была характерна эозинофилия ($4,5 \pm 1,2\%$), число эозинофилов 10—25% наблюдалось у 4 детей. Общая продолжительность заболевания этих детей составляла от 21 дня до 3 месяцев. Очевидно продолжительное хламидийное инфицирование приводит к sensibilization организма ребенка. У всех детей имела место увеличенная СОЭ ($27,1 \pm 4,7$ мм/ч).

Характер течения и форма хламидийной инфекции определялись по наличию титров АТ. Для детей с П оказалось характерным наличие положительных титров АТ классов IgG и IgM у 70% больных, либо 4-кратное увеличение титров IgG у 30% больных, свидетельствующее об обострении хламидийной инфекции. Очевидно отсутствие у больных П АТ класса IgM связано со следующими обстоятельствами — позднее начало адекватной де-эскалационной терапии, продолжительный продромальный период (более 2—3 недель) и волнообразное, рецидивирующее течение заболевания.

При исследовании мазков из зева, глаз и уретры/вульвы методом ИФА с определением АГ и ДНК (ПЦР) хламидий, были получены следующие резуль-

таты. В мазках из зева у 95% больных результаты были положительные. Меньший процент положительных результатов выявлен при взятии материала из глаз (33,3%). Мазки из уретры/вульвы у всех детей были отрицательными.

Продолжительность заболевания у детей с П была следующая: до 2 недель — у 20%, до 1 месяца — у 30%, 1—2 месяца — у 30% детей. Затяжное течение наблюдалось у 20% больных. У последних имели место поздние поступление в стационар и начало этиотропного лечения. Продолжительность заболевания у детей контрольной группы была меньше, и в среднем составила 17,3 дня.

В стационаре дети получали адекватную этиотропную терапию макролидами, дезинтоксикационную и симптоматическую терапию. После проведенного лечения у 2 детей (10%) через 3 месяца в ротоглотке был выявлен хламидийный АГ на фоне умеренно повышенных специфических титров АТ, что было расценено как хламидийное носительство.

Заключение

Частота хламидийного инфицирования среди больных П составляет 31,7%.

Воздушно-капельный путь передачи инфекции свойственен как *S. trachomatis*, так и *S. pneumoniae*. 80% больных П хламидийной этиологии составляют дети раннего и дошкольного возраста. Инфицирование *S. trachomatis* превалирует у детей раннего возраста, *S. pneumoniae* — старшего и пубертатного.

Основными клиническими симптомами П у инфицированных хламидиями детей являются интоксикация, гипертермия, кашель, лимфаденопатия, наличие влажных и сухих хрипов в легких, функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Этиотропную де-эскалационную терапию П хламидийной этиологии следует начинать в ранние сроки для предотвращения волнообразного, затяжного и хронического течения, а также развития легочных и внелегочных осложнений.

Для П хламидийной этиологии характерны диссоциация между клиническими показателями тяжести заболевания и отсутствием лейкоцитоза в гемограмме, наличие моноцитоза и эозинофилии.

До получения результатов микробиологического и серологического обследования, при волнообразном

течении заболевания и отсутствии эффекта от традиционной терапии, следует назначать антибактериальные препараты, действующие на внутриклеточных возбудителей.

Длительная персистенция хламидий в семейном очаге способствует развитию сенсibilизации организма ребенка, рецидивирующему и хроническому течению заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А. Г. // *Materia Medica*. Бюллетень для врачей и фармацевтов. — 1995. — № 4 (8). — С. 5—10.
2. Garibaldi R. A. // *Amer. J. Med.* — 1985. — Vol. 78. — Suppl. 6B. — P. 32—37.
3. Покровский В. И., Прозоровский С. В., Малеев В. В. и др. Этиологическая диагностика и этиотропная терапия острых пневмоний. — М., 1995. — 272 с.
4. Прошин В. А., Блистинова З. А., Булгакова В. А. // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. — 2000. — № 2. — С. 14—18.
5. Балясинская Г. Л., Горбунов С. Г., Таточенко В. К., и др. // Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа. — М., 2002. — С. 25—37.
6. Ноникова Е. В., Чучалин А. Г., Черняев А. Л. // *Рус. мед. журнал*. — 1997. — Т. 5, № 17. — С. 1095—1099.
7. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. — 1996. — № 2. — С. 52—56.
8. Principi N., Esposito S., Blasi F. et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 32 (9), № 1. — P. 1281—1289.
9. Wubbel L., Muniz L., Ahmed A. et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1999. — Vol. 18, № 2. — P. 98—104.
10. Hagiwara K., Ouchi K., Tashiro N. et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1999. — Vol. 18, № 3. — P. 271—275.
11. Ikesawa S. // *Kurume Med. J.* — 2001. — Vol. 48, № 2. — P. 165—170.
12. Saez-Llorens X., Castano E., Wubbel L. et al. // *Rev. Med. Panama*. — 1998. — Vol. 3, № 2. — P. 27—33.
13. Iwanczak F., Stawarski A., Iwanczak B. et al. // *Wiad. Lek.* — 2001. — Vol. 54, № 1—2. — P. 26—37.
14. Wattanathum A., Boonyongsunchai P., Palwatwichai A. et al. // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2001. — Vol. 84, № 1. — P. 69—74.
15. Nelson C. T. // *Semin. Respir. Infect.* — 2002. — Vol. 17, № 1. — P. 10—14.
16. Esposito S., Blasi F., Bellini F. et al. // *Eur. Respir. J.* — 2001. — Vol. 17, № 2. — P. 241—245.
17. Myashita N., Fucano H., Okimoto N. et al. // *Chest*. 2002. — Vol. 121, № 6. — P. 1776—1781.