

рия достоверно не отличается от показателей здоровых добровольцев.

Вероятно, вариабельность содержания CGL-реактивных гликоформ обусловлена их более высокой чувствительностью к факторам, отвечающим за реализацию воспаления при БА, а также к ГКС.

Итак, наши исследования показали, что содержание метаболита NO, АКГ и его гликоформ в КВВ больных БА зависит от тяжести течения, периода болезни и используемой противовоспалительной терапии. Таким образом, исследование NO-продуцирующей функции легких и содержания АКГ с оценкой его микрогетерогенности может быть использовано для мониторинга активности воспалительного процесса при БА и выбора наиболее оптимизированной программы лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения. Пульмонология 1996; Прил.: 1-165.
2. Вознесенский Н.А., Чучалин А.Г., Антонов Н.С. Окись азота и легкие. Там же 1998; 2: 6-10.
3. Гельцер Б.И., Кривенко Л.Е., Невзорова В.А., Лукьянов П.А. Респираторное влаговыведение и значение его исследования в пульмонологии. Тер. архив 2000; 72 (3): 46-50.

4. Малышев И.Ю. Введение в биохимию оксида азота. Роль оксида азота в регуляции основных систем организма. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1997; 1: 49-55.
5. Невзорова В.А., Зуга М.В., Гельцер Б.И. Роль окиси азота в регуляции легочных функций. Тер. арх. 1997; 3: 68-72.
6. Barnes P.G. Nitric oxide and airway disease. Ann. Med. 1995; 27 (3): 389-393.
7. Barnes P.G. Mechanisms of action of glucocorticosteroids in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 21-27.
8. Belogorsteva N.I., Molchanova V.I., Kurika A.V. et al. Isolation and characterization of new GalNAc/Gal specific lectin from sea mussel *Crenomytilus Grayanus*. Comp. Biochem. Physiol. 1998; 119C (1): 45-50.
9. Belogorsteva N.I., Molchanova V.I., Glasunov V. et al. N-Acetyl-D-glucosamine-specific lectin from the ascidian *Didemnum ternatanum*. Biochim. Biophys. Acta. 1998; 1380: 249-256.
10. Crestani B., Rolland C., Lardeux B. Inducible expression of the α_1 -Acid glycoprotein by rat and human Type 2 alveolar epithelial cells. J. Immunol. 1998; 160: 4596-4605.
11. Green L.C., Wagner D.A., Glogowski J. et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] Nitrate in biological fluids. Analyt. Biochem. 1982; 126: 131-138.
12. Engvall T. Enzyme — immunoassay ELISA and EMIT. Meth. Enzymol. 1980; 70: 419-439.
13. Kremer J.M.H., Wilting J. Drug binding to human α_1 -acid glycoprotein in health and disease. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988; 40 (1): 1-47.

Поступила 06.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248-053.2-036.2

Е.Г.Кондюрина, Т.Н.Елкина, А.В.Лиханов, Т.В.Карцева

ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ В НОВОСИБИРСКЕ

Новосибирская государственная медицинская академия

DYNAMICS OF CHILD'S BRONCHIAL ASTHMA SPREAD IN NOVOSIBIRSK

E.G.Kondiurina, T.N.Elkina, A.V.Likhanov, T.V.Kartseva

Summary

Six-year dynamics of epidemiology of bronchial asthma was analyzed in Novosibirsk according to a common standardized protocol of the "International Study of Asthma and Allergic Diseases in Children" (ISAAC) programme. The pathology spread was studied using a total surveying among first-form and eight-form pupils (the survey involved 7291 pupils 1996, 6631 ones in 1999 and 6943 children in 2002). The results showed stable spread of bronchial asthma symptoms among the senior and junior pupils and prevalence of mild asthma with rare exacerbations in both the groups. A progredient growth of severe asthma attack rate was noted in eight-form pupils. An increase in frequency of combined upper and lower airway pathologies was registered with reduction in skin atopy rate. A problem of underestimating of the pathology was discussed.

Резюме

Исследована 6-летняя динамика эпидемиологии бронхиальной астмы по единым стандартизованным протоколам программы "Международное исследование астмы и аллергических заболеваний у детей" (ISAAC) в Новосибирске. Изучение распространенности патологии проводилось при сплошном

анкетировании учеников 1-х и 8-х классов (7291 школьник в 1996 г., 6631 — в 1999 г. и 6943 — в 2002 г.). В динамике выявлены стабильная распространенность симптомов бронхиальной астмы у старших и младших школьников, сохранение преобладания легких редко рецидивировавших форм патологии в обеих возрастных группах. Отмечен прогрессивный рост тяжелых приступов удушья у восьмиклассников. В популяции школьников зарегистрировано увеличение сочетанного поражения верхних и нижних отделов респираторного тракта с сокращением частоты кожных форм атопии. Отражена проблема гиподиагностики патологии.

Рост аллергических заболеваний — характерная черта второй половины XX века, который обусловлен разнообразными причинами: генетическими, экологическими, социальными [4,7–10]. В настоящее время доказано, что бронхиальная астма (БА) является одной из самых распространенных хронических болезней детского возраста, она определяет структуру заболеваемости и инвалидизации детей, особенно школьников [12]. Широко масштабные проекты лечения и профилактики БА (*GOAL*, Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика", *ARIA*) в последние годы XX века ставили задачу не только вторичной (снижение тяжести болезни, улучшение качества жизни, предупреждения инвалидизации), но и первичной профилактики патологии [1–4,6]. Выяснить, насколько реально достижение этих целей можно с использованием стандартизированных широко масштабных исследований [6]. Проведение эпидемиологических исследований в динамике дает возможность не только представить тенденции эволюции патологии, но и косвенно показывает уровень контроля роста аллергических заболеваний с помощью разработанных программ в каждом конкретном регионе [11]. В последние годы произошли значимые изменения в понимании определения БА, классификации, критериях диагноза, большая работа проведена по повышению квалификации врачей. Это не дает возможности использовать данные статистической отчетности для оценки динамики распространенности патологии в условиях, когда меняется понимание механизмов формирования БА. Для изучения эволюции эпидемиологии БА целесообразно пользоваться не показателями заболеваемости по обращаемости, а анкетированием по стандартизированным высоко валидным протоколам для выявления группы риска детей с астмоподобными симптомами, которым в дальнейшем для уточнения диагноза следует проводить углубленное обследование [13]. Таким требованиям удовлетворяет программа "Международное исследование астмы и аллергических заболеваний у детей" (*ISAAC*) [5,15].

Обязательным условием современных эпидемиологических исследований является использование единых принципов отбора и опрос детей одной возрастной группы, так как "аллергический марш" обуславливает зависимость распространенности заболевания от возраста [14]. Программой *ISAAC* предусматривается обследование не менее 3000 детей в возрасте 7–8 лет (начало школьного периода) и

13–14 лет (окончание детства и начало подросткового периода). Такой подход позволяет не только изучить частоту патологии как по распространенности симптомов, так и диагнозов аллергических заболеваний у детей, но и создать основу для исследования факторов формирования патологии.

В Новосибирске, строго соблюдая протоколы программы *ISAAC* и под руководством акад. *А.Г.Чучалина* и проф. *D.Charpin*, были проведены 3 эпидемиологических исследования с интервалом 3 года (в 1996, 1999, 2002 г.) в двух возрастных группах (1-я группа — первоклассники в возрасте 7–8 лет, 2-я группа — восьмиклассники 13–14 лет). В 1996 и 1999 г. обследование проводилось в 30 школах, выбранных по программе случайных чисел, во всех 10 районах Новосибирска; в 2002 г. демографический "провал", характеризовавшийся снижением рождаемости, привел к тому, что в первых классах этих школ было менее 3000 учащихся, поэтому в исследовании были включены дополнительно 10 школ (табл.1). Статистический анализ проводился с помощью пакетов прикладных программ *SAS* и *SPSS*.

Анализ результатов анкетирования родителей первоклассников позволяет оценить распространенность симптомов БА по окончании периода дошкольного детства. Показатели накопленных симптомов БА характеризовались значимым снижением в 1999 г., после чего динамики не регистрировалось, это отражает меньшую частоту синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста в Новосибирске (табл.2). Распространенность текущих астмоподобных симптомов за анализируемый период значимо не изменилась. Намечившаяся в 1999 г. тенденция к сокращению встречаемости свистящего дыхания за последние 12 мес к 2002 г. исчезла, достигнув исходных

Таблица 1
Общее количество проанализированных анкет

Количество анкет	1996 г.	1999 г.	2002 г.	Итого
Школьники в возрасте 7–8 лет	3637	3083	3213	9 933
Школьники в возрасте 13–14 лет	3654	3548	3730	10 932
Всего...	7291	6631	6943	20 865

Динамика симптомов (в %) и диагноза БА у первоклассников

Признаки	Год			Достоверность*		
	1996	1999	2002	1996–1999	1996–2002	1999–2002
Симптомы БА когда-либо	27,7	24,2	24,0	0,001	>0,001	
Симптомы текущей БА	11,1	9,7	10,8			
Частые обострения	0,5	0,5	0,5			
Частые ночные симптомы	1,6	1,4	1,5			
Тяжелые приступы	0,9	1,5	0,9	0,01		0,02
Диагноз	1,6	2,4	2,5	0,01	0,01	
Бронхоспазм физической нагрузки	5,7	3,5	3,5	0,001	>0,001	
Ночной кашель	10,1	8,9	8,7		0,04	

* В таблице указаны только достоверные различия — здесь и в табл.3.

значений признака. Соотношение текущих и накопленных симптомов БА было стабильным в 1996 и 1999 г., в 2002 г. оно изменилось в сторону увеличения форм, обострявшихся в течение 12 мес, предшествовавших анкетированию. Удельный вес обострений 12 раз в год и более отличался стабильностью, они были отмечены у 0,5% детского населения, что соответствовало среднетяжелому и тяжелому течению заболевания. Преобладающим весь период наблюдения у первоклассников был легкий вариант БА с обострениями не более 4 раз в год. Не претерпели значимых изменений в этой возрастной группе и рецидивировавшие 2 раза в неделю и более ночные эпизоды свистящего дыхания, которые в среднем отмечались у 1,5% учащихся первых классов. Тяжелые, ограничивавшие речь приступы удушья, отличались значимым ростом в 1999 г. при возвращении показателей к исходным в 2002 г. Причина этого требует дальнейшего изучения. Стабильной является динамика улучшения диагностики, хотя разрыв между текущими симптомами заболевания и установленными диагнозами оставался значительным. Было отмечено сокращение распространенности бронхоспазма физической нагрузки в 1999 г., после чего существенных изменений этого показателя не фиксировалось. Отмечена достоверная тенденция уменьшения симптомов ночного кашля за прошедшие 6 лет.

В настоящее время БА рассматривается как проявление системной "атопии", поэтому вопрос о сочетании ее с другими аллергическими заболеваниями, особенно при динамическом наблюдении, важен для разработки программ первичной профилактики [3,4]. Сочетание проявлений обострений атопии со стороны верхних и нижних дыхательных путей значимо не изменилось за анализируемый период и встречалось с аналогичной частотой (от 46,4% в 1996 г. до 48,1% в 2002 г.) (рис.1). Одновременное поражение

кожи и нижних отделов респираторного тракта встречалось значительно реже и существенно уменьшилось в динамике (с 24,3% в 1996 г. до 14,8% в 2002 г.). Положительной тенденцией можно считать уменьшение удельного веса детей с проявлениями всех трех анализируемых заболеваний в течение 12 мес, предшествовавших анкетированию, с 16,2% в 1996 г. до 10,2% в 2002 г. ($p=0,02$).

Анализ астмоподобных симптомов в течение жизни в старшей возрастной группе свидетельствовал, что почти каждый четвертый подросток положительно ответил на этот вопрос, за прошедшие 6 лет частота признака значимо не изменилась, хотя в 1999 г. отме-



Рис.1. Динамика сочетанной и изолированной аллергической патологии у первоклассников.

Динамика симптомов (в %) и диагноза БА у восьмиклассников

Признаки	Год			Достоверность*		
	1996	1999	2002	1996–1999	1996–2002	1999–2002
Симптомы БА когда-либо	23,5	21,3	23,9	0,002		0,008
Симптомы текущей БА	9,9	7,9	10,7	0,003		>0,001
Частые обострения	0,5	0,6	0,5			
Частые ночные симптомы	0,7	0,8	0,8			
Тяжелые приступы	0,8	1,2	1,7		0,001	
Диагноз	3,2	3,3	3,5			
Бронхоспазм физической нагрузки	15,5	13,6	12,5	0,02	>0,001	
Ночной кашель	11,4	13,0	13,9	0,03	0,001	

чалось достоверное снижение (табл.3). В 1999 г. распространенность текущей БА снизилась, но в целом за анализируемый период ее удельный вес несколько повысился. Соотношение текущей и накопленной заболеваемости по окончании периода детства было стабильным (в 1996 г. у 42,1% детей, имевших астмоподобные симптомы в течение жизни, в 1999 г. у 37,1% и в 2002 г. у 44,8% детей зафиксированы обострения в течение года, предшествовавшего обследованию). У большинства детей (79,6% в 1996 г., 78,9% в 1999 г., 85,3% в 2002 г.) обострения фиксировались не более 3 раз в течение последних 12 мес, что свидетельствует о преобладании легких форм патологии. Ежемесячные приступы БА встречались у 0,5% учащихся, их удельный вес не изменялся, также как и частота ночных обострений, рецидивировавших две ночи и более в неделю. В целом ночные астмоподобные симптомы, свидетельствующие в большинстве случаев о клещевой сенсибилизации, имели тенденцию к росту, они отмечены при текущей БА у 24,5% восьмиклассников

в 1996 г., у 35,1% в 1999 г. и у 30,4% в 2002 г. Неблагоприятным является прогрессивный рост тяжелых, ограничивавших речь приступов удушья. Диагностика БА значимо не изменилась, разрыв между частотой симптомов и установленными диагнозами был прежним, что отражает факт постановки диагноза только пациентам с тяжелыми, часто рецидивировавшими обострениями. Зафиксирована тенденция достоверного снижения значимости неиммунных триггеров, выразившаяся в снижении распространенности бронхоспазма физической нагрузки. Отмеченное увеличение ночного кашля вне респираторной инфекции у восьмиклассников может быть обусловлено ростом активного курения.

Анализ сочетания проявлений атопии со стороны разных органов и систем по окончании периода детства среди детей с астмоподобными симптомами в течение года, предшествовавшего анкетированию, показал, что за прошедший период изолированное проявление БА сократилось с 42,9% в 1996 г. до 32,7%

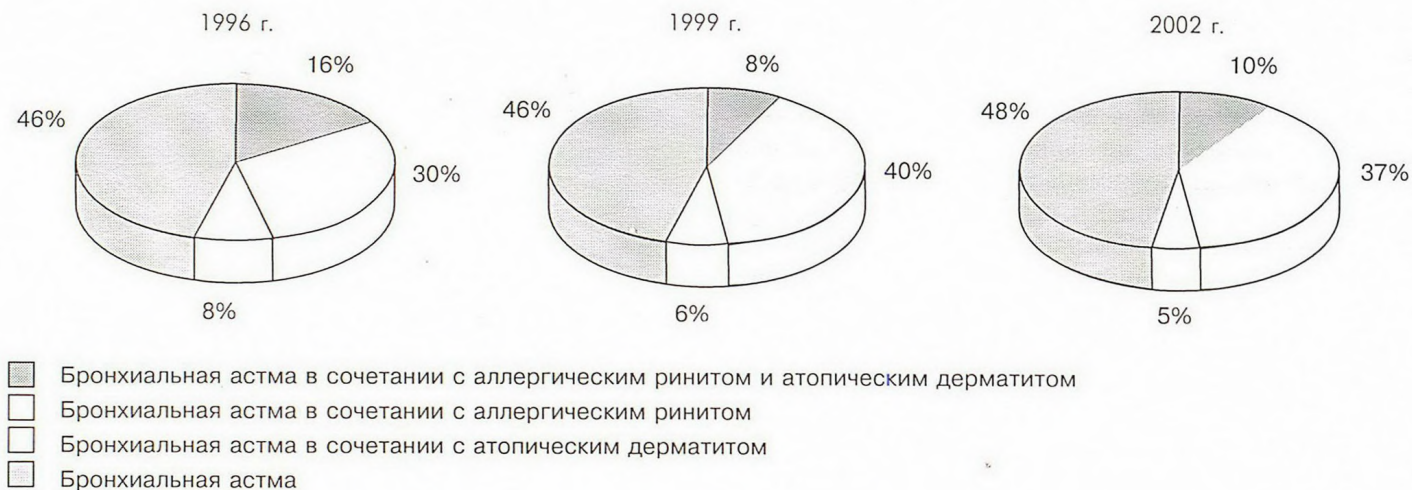


Рис.2. Динамика сочетанной и изолированной аллергической патологии у восьмиклассников.

в 2002 г. (рис.2). Наиболее часто в этом возрасте отмечались со статистически значимым ростом за 6 лет обострения в предшествовавшие 12 мес БА и аллергического ринита, что было зафиксировано у 53,1% детей в 1996 г. и у 63,5% в 2002 г. Патология нижних отделов респираторного тракта сопровождалась atopическим поражением кожи значительно реже — 16,3% в 1996 г., 13,9% в 1999 г., 15% в 2002 г. Проявления в течение последних 12 мес всех трех анализируемых аллергических заболеваний встречались наиболее редко. У 12,2% восьмиклассников с астмоподобными симптомами в 1996 г., у 8,9% — в 1999 г., 11,2% — в 2002 г. отмечены обострения аллергического ринита и atopического дерматита. Таким образом, сочетанные формы патологии у старшеклассников отличались существенным ростом поражения верхних и нижних отделов респираторного тракта одновременно, которые встречались в 2002 г. у 5,6% восьмиклассников, что свидетельствует об увеличении в популяции системной дыхательной atopии и отсутствии эффективных программ профилактики как аллергического ринита, так и БА.

Созданная система мониторинга распространенности аллергических заболеваний, в том числе БА у детей, выявила много проблем практического здравоохранения и общества в целом. Несмотря на внедрение Национальной программы "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" (1997 г.), новых протоколов диагностики и терапии БА у детей, проведение большого объема образовательных мероприятий для организаторов здравоохранения, врачей и пациентов, распространенность накопленных (когда-либо в жизни) и текущих (в течение последних 12 мес) симптомов БА как у первоклассников, так и у восьмиклассников значимо не изменилась. Это позволяет утверждать, что контроль эпидемиологии БА только с помощью улучшения качества медицинской помощи недостаточен, что требует внимания общества к этой проблеме.

Показатели накопленной и текущей заболеваемости как у первоклассников, так и у восьмиклассников за прошедшие 6 лет не были стабильными, достоверным было только уменьшение астмоподобных симптомов когда-либо в жизни у младших школьников и некоторый рост текущей заболеваемости за последние 3 года у старших, что отражает отсутствие комплексных программ, позволяющих стабильно и реально снизить уровень аллергической респираторной патологии в городе.

Внедрение новых протоколов лечения в первую очередь должно было отразиться на пациентах с установленными диагнозами со среднетяжелым и тяжелым течением. Структура лекарственного обеспечения по данным анализа наполнения льготного рецепта, формулярной системы города и отдельных лечебно-профилактических учреждений, медицинской экспертизы в рамках обязательного медицинского страхования на стационарном и на амбулаторно-поликлиническом этапах, изменение номенклатуры реа-

лизуемых противоастматических препаратов в свободной продаже свидетельствует о положительной тенденции и о внедрении современных схем терапии в практическое здравоохранение. Но в группе старших и младших школьников распространенность форм БА с рецидивами 12 раз за год и более была идентичной и за последние 6 лет не изменилась, т.е., несмотря на прилагаемые усилия и, бесспорно, улучшение качества лечения и вторичной профилактики, реального влияния на эпидемиологические показатели среднетяжелого и тяжелого течения заболевания получено не было.

Стабильные показатели частых ночных обострений отражают в первую очередь практически идентичную значимость клещевой сенсибилизации в формировании БА, которая, вероятно, неадекватно контролировалась проводимой терапией. Это можно объяснить среди прочих факторов отсутствием курсовой терапии противовоспалительными средствами в виду недостаточного финансирования в рамках льготного рецепта, что приводило к тому, что приобретение противоастматических препаратов осуществлялось в основном за счет бюджета семьи. Динамика наполнения льготного рецепта за последние годы свидетельствует о внедрении современных стандартов и увеличении рынка ингаляционных противовоспалительных средств, но полные курсы терапии (не менее 3 мес) даже больным со среднетяжелым и тяжелым течением в городе обеспечено не было, следствием чего были более частые госпитализации и увеличение в целом затрат на лечение и реабилитацию.

Прогрессивный рост тяжелых приступов удушья у восьмиклассников свидетельствует о нестабильном течении патологии в период гетерохронии развития органов и систем, что отражает необходимость разработки специальных схем контроля заболевания и диспансеризации для подростков, так как отказ от лечения в этом возрасте приводит к более тяжелому течению патологии. Это требует внедрения целенаправленных образовательных программ для подростков, так как родительский контроль за использованием препаратов в этом возрасте уменьшается, а сознательное отношение к собственному здоровью и терапии еще не сформировано.

Эпидемиологические исследования высветили проблему гиподиагностики БА. До сих пор диагноз был выставлен только каждому третьему ребенку с астмоподобными симптомами в основном при частых обострениях и наличии тяжелых приступов удушья, особенно в младшей возрастной группе. Это свидетельствует о том, что до сих пор не работают программы диагностики легкой астмы, особенно при ее интермиттирующем течении. Возможно, именно решение этой проблемы позволит добиться улучшения эпидемиологических показателей в городе.

Значимое снижение роли неиммунных триггеров, произошедшее в 1999 г., было характерно для обеих возрастных групп, причины этой динамики требуют дальнейшего исследования. Противоположные тен-

денции в эпидемиологии ночного кашля могут быть объяснены ростом активного курения у подростков и контролем хронической очаговой инфекции у младших школьников.

Анализ сочетанных форм патологии отражает общие для обеих возрастных групп тенденции роста респираторной атопии с поражением верхних и нижних отделов респираторного тракта при сокращении удельного веса астмоподобных симптомов, которые сопровождалась кожными формами аллергии.

В целом следует отметить сокращение проявлений аллергии в 1999 г., который был самым экологически благополучным, что может отражать большую значимость уровня загрязнения атмосферного воздуха в генезе респираторной атопии.

Таким образом, создание системы динамического эпидемиологического надзора за БА на основе международных стандартизированных протоколов позволяет дифференцировать программы первичной и вторичной профилактики в регионе, оценивать их эффективность и рационально разрабатывать дальнейшую стратегию контроля, основываясь на строго научном подходе.

Выводы

1. Бронхиальная астма является одним из самых распространенных хронических заболеваний в детском возрасте, что требует активной позиции общества по этой проблеме. За прошедшие 6 лет распространенность патологии у первоклассников и восьмиклассников была стабильной, несмотря на изменение воздействий внешних и внутренних факторов (в том числе качества медицинской помощи).
2. Самыми распространенными остаются легкие, редко рецидивирующие варианты течения БА, что требует внедрения рациональных стандартов диагностики.
3. В популяции школьников отмечается рост сочетанного аллергического поражения верхних и нижних отделов респираторного тракта.

4. У подростков отмечено прогрессирующее увеличение тяжелых приступов удушья, требующих внедрения целенаправленной профилактики, в том числе образовательных программ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения. М.: Пульмонология 1996; Прил.: 1-165.
2. *Genne H.A.* Антагонисты H₁-рецепторов в лечении бронхиальной астмы у детей. *Consilium Medicum* 2000; 2 (10): 414-417.
3. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" М.; 1997.
4. *Ревякина В.А.* Атопия и атопические заболевания у детей. *Consilium Medicum* 2001; 3 (4): 188-190.
5. *Хаитов Р.М., Лусс Л.В., Арунова Т.У. и др.* Распространенность симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита и аллергодерматозов у детей по критериям ISAAC. *Аллергия, астма и клин. иммунол.* 1998; 9: 58-69.
6. *Чучалин А.Г., Смоленов И.В., Огородова Л.М. и др.* Фармакоэпидемиология детской бронхиальной астмы: результаты многоцентрового российского ретроспективного исследования (ФЭДА-2000). *Пульмонология* 2001; Прил.: 3-20.
7. *Aberg N., Lundback B., Moller C., Aberg B.* Threefold increase of asthma and allergic rhinitis in Swedish military recruits between 1971 and 1992. *Allergy*. 1996; suppl.31: 24.
8. *Balzano G., Fulchillo S., Melillo G., Bonini S.* Asthma and sex hormones. *Ibid.* 2001; 56 (1): 13-20.
9. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education Program. Expert panel report 11. Bethesda; 1997.
10. *Hartert T.V., Peebles R.S.* Epidemiology of asthma: the year in review. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000; 6 (1): 4-9.
11. *Magnus P., Jaakkola J.K.* The secular trend in asthma occurrence among children and young adults — A critical appraisal. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (suppl.25): 344.
12. *Mutius E.* The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28 (suppl.5): 45-49.
13. *Nowak D.* Effectiveness of secondary prevention programs for asthma and rhinitis in the baking industry. *Pneumology* 1998; 52: 656-665; 1999. 53 (7): M45-M46.
14. *Wieringa M.H., Weyler J.J., Van Bever H.P. et al.* Gender differences in respiratory, nasal and skin symptoms: 6-7 versus 13-14-year-old children. *Acta Paediatr.* 1999; 88 (2): 147-149.
15. Worldwide variation in prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 315-335.

Поступила 05.06.02