

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют ответить на все вопросы, касающиеся прогнозирования развития и естественного течения бронхиальной астмы. Представляется перспективным и практически чрезвычайно важным изучение возможности проведения ранней, доклинической фармакологической интервенции, установление периода времени в который происходит снижение показателей ФВД. Предстоит также выяснить соотношение риск-польза и влияние подобного подхода на дальнейшее течение заболевания (возможное изменение ФВД, частоту симптомов, обострений, в том числе жизнеугрожающих и т.д.). Несмотря на большое количество нерешенных вопросов в области патогенеза бронхиальной астмы, ее клинической классификации, естественного течения, остаются неизменными современные подходы к лечению бронхиальной астмы, поскольку обеспечивают контроль симптомов заболевания, снижение частоты обострений, потребности в неотложной терапии, смертности и высокое качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Castro-Rodriguez J.A., Holberg C.J., Wright A.L. et al.* A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1403–1406.
2. *Ernst P., Cormier Y.* Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Ibid.* 161: 1563–1566.

3. *Gereda J.E., Leung D.Y., Thatayatikom A. et al.* Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000; 355: 1680–1683.
4. *Hanrahan J.P., Brown R.W., Carey V.J. et al.* Passive respiratory mechanics in healthy infants. Effects on growth, gender, and smoking. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 670–680.
5. *Hesselmar B., Aberg N., Aberg B. et al.* Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 611–617.
6. *Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. et al.* Asthma and wheezing in the first six years of life. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 133–138.
7. *Martinez F.D.* Role of respiratory infection in onset of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 53–58.
8. *Martinez F.D.* Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; 109: 362–367.
9. *Nilsson L., Castor O., Lofman O. et al.* Allergic disease in teenagers in relation to urban or rural residence at various stages of childhood. *Allergy* 1999; 54: 716–721.
10. *Peat J.K., Salome C.M., Woolcock A.J.* Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 85: 65–74.
11. *Phelan P.D., Robertson C.F., Olinsky A.* The Melbourne asthma study: 1964–1999. *Ibid.* 2002; 109: 189–194.
12. *Spahn J.D., Szeffler S.J.* Childhood asthma: New insights into management. *Ibid.* 3–13.
13. *Stein R.T., Holberg C.J., Morgan W.J. et al.* Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997; 52: 946–952.

Поступила 14.04.03

© ISOBEL DUNDAS, SHEILA MCKENZIE, 2003

УДК 612.216.053.4

Изобел Дундас, Шейла Мак-Кензи

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Королевский госпиталь, Лондон

У маленьких детей диагноз бронхиальной астмы зачастую ставится без объективного наличия симптомов одышки. Хотя дети в возрасте до 5 лет в некоторых случаях могут выполнить форсированный спирометрический тест, но зачастую лучше рассчитывать только на пассивную форму сотрудничества с их стороны. В данной статье авторы описывают некоторые методы диагностики и оценки эффективности терапии детей с респираторными заболеваниями.

Одышка — это весьма распространенный симптом у детей раннего возраста. В Великобритании у каждого седьмого ребенка в возрасте от 2 до 15 лет отмечаются симптомы астмы, требующие проведения терапии. В то же время только небольшое число пациентов, страдающих одышкой, обследуется для

определения симптомов астмы, а у детей до 2-летнего возраста вообще трудно с высокой точностью поставить диагноз бронхиальной астмы. У маленьких детей диагноз устанавливается только на основании субъективных симптомов, без проведения объективного спирометрического тестирования. Зачастую многие родители не совсем правильно понимают значение термина "одышка". Тем не менее данные о наличии одышки у ребенка со слов родителей используются врачами в опросниках для диагностики наличия астмы среди населения. Объективный тест на наличие симптомов бронхиальной астмы может помочь выявить пациентов, нуждающихся в специализированном лечении, избежать ненужной терапии детей без астмы и кроме того проследить за течением заболевания.

Тест для проверки работы легких у детей дошкольного возраста

Вне зависимости от возраста и состояния пациента (наличие или отсутствие хотя бы минимальной кооперации) необходимо проведение исследования функции легких. В последние годы стало больше уделяться внимания развитию методов исследования, которые могут быть применены у большинства детей раннего возраста. Нижеперечисленные методы уже применяются в каждодневной практике, хотя и в ограниченном количестве:

- форсированная спирометрия со специальными детскими программами ("жевательная резинка", "коктейль", "свечи", "свисток" и пр.);
- измерение сопротивления дыхательных путей с использованием техники кратковременных прерываний потока (R_{int});
- измерение сопротивления дыхательных путей с использованием техники форсированной осцилляции.

Форсированная спирометрия со специальной детской программой представляет собой стандартную методику исследования, требующую активного участия ребенка. Два других метода измерения сопротивления дыхательных путей не требуют кооперации с пациентом, что само по себе является преимуществом при тестировании маленьких детей. Правда, продолжаются дискуссии о том, что именно вкладывается в понятие "сопротивления" — параметра, который определяется диаметром дыхательных путей. По сути, это та же переменная величина, определяющая пиковый экспираторный поток (PEF , пиковая скорость выдоха — ПСВ).

В нашей работе для оценки функции легких в основном мы используем измерение сопротивления дыхательных путей техникой прерываний и считаем, что эта методика пригодна для работы с маленькими детьми как при первичном амбулаторном, так и при клиническом исследовании. Ряд других методов ис-

следования функции легких у детей раннего возраста выглядят многообещающе, однако одни из них требуют проведения дополнительных исследований, а другие выполнимы только в условиях специализированных стационаров (таблица). В данной статье мы последовательно рассмотрим специальные детские программы для спирометров, измерение сопротивления дыхательных путей техникой прерываний (R_{int}) и измерение сопротивления дыхательных путей техникой осцилляции.

Спирометрия с использованием специализированных детских программ

Спирометрия — это функциональный метод исследования, возможный для применения у детей в возрасте старше 5–6 лет. При этом оцениваются статические и динамические показатели, такие как жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$), индекс Тиффно и пр.

Должные величины показателей форсированного выдоха для взрослых уже разработаны [1,2], но они неприемлемы для маленьких детей. Дети раннего возраста (и многие взрослые тоже) затрудняются выполнить требуемый форсированный маневр. В связи с этим в современных спирометрах зачастую используют специальные программы [3], которые побуждают взрослых и детей делать глубокий вдох и интенсивный выдох. В результате использования этих программ около половины детей в возрасте 3–6 лет могут удовлетворительно выполнить спирометрические тесты. В частности, подобная компьютерная анимационная программа используется в спирометрах фирмы "Micro Medical Ltd" (Великобритания) (рис.1).

Даже без современного программного обеспечения многие дети раннего возраста в состоянии выполнять форсированный выдох с помощью простейшей игровой тренировки, скажем, издавая гудение и

Таблица

Спирометрические тесты у детей дошкольного возраста

Вид теста	Что измеряет?	Где можно использовать?
Спирометрия со специальной детской программой	Показатели форсированного потока, типа $ОФВ_1$	В обычной клинике
Техника прерывания при первичном осмотре	Сопротивление дыхательных путей R_{int}	В обычной клинике; потенциально — при первичном осмотре
Техника осцилляции: форсированная и импульсная	Сопротивление дыхательных путей, реактивное сопротивление	В специализированных центрах
Бодиплетизмография	Объем легких, сопротивление дыхательных путей	То же
Распределение вентиляции методом вымывания инертного газа	Показатель смешения газов	" "

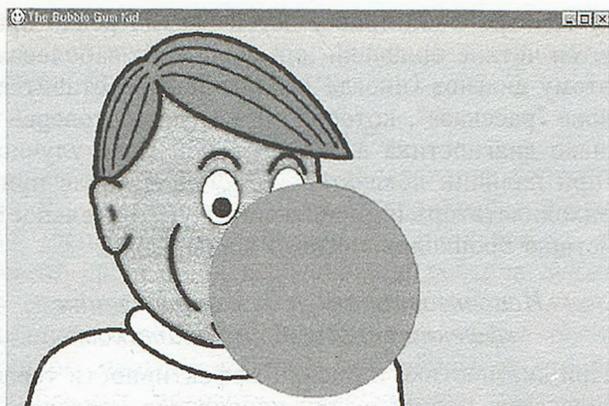


Рис.1. Детская программа.

свист, как на утреннике [7,21]. Должные значения, рассчитанные для белых детей 3–6 лет [9,18], показывают зависимость функции легких от роста, как и у взрослых и подростков.

Остается выяснить, насколько специальные программы помогают выполнению форсированного теста у детей с симптомами респираторного заболевания. Даже при наличии программ многие дети затрудняются выполнить форсированный маневр с первой попытки без предварительной тренировки и соответствующей мотивации.

Измерение сопротивления дыхательных путей техникой прерываний (R_{int})

Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуются высоким сопротивлением дыхательных путей воздушному потоку вследствие сужения дыхательных путей. При использовании метода прерываний величина сопротивления дыхательных путей оценивается следующим способом. Во время обычного дыхания производится измерение скорости потока у рта пациента. Далее выполняется кратковременное перекрытие воздушного потока быстро перемещающимся клапаном, во время которого давление в альвеолах и ротовой полости выравнивается, и полученное значение давления фиксируется прибором. Сопротивление дыхательных путей является отношением давления во время закрытия клапана к потоку до прерывания.

Техника кратковременных прерываний (R_{int}) не нова, и интерес к ней снизился, когда было обнаружено, что показатели (R_{int}) отличаются от показателей сопротивления дыхательных путей "золотого стандарта", полученных при помощи плетизмографа. Интерес возобновился в 80-е годы XX века после более подробного исследования эффективности метода на животных и людях и усовершенствования технических аспектов измерений [2].

Оборудование для оценки сопротивления дыхательных путей компактно, недорого и вполне пригодно для проведения тестов у детей 2–5 лет. Например, *MicroRint* производства "Micro Medical Ltd" (Великобритания).



Рис.2. Ребенок во время измерений R_{int} с использованием техники прерывания.

Техника измерений

Хотя техника измерений весьма проста, требуется тщательное следование всем рекомендациям при выполнении тестирования и анализе его результатов [4,7,21].

При проведении теста (R_{int}) необходимо, чтобы ребенок чувствовал себя комфортно. Поэтому лучше ребенка взять на руки или посадить на колени (рис.2). Обязательным условием является использование носового зажима или лицевой маски (в зависимости от возраста) для избежания утечки воздуха. Рекомендуется свободной рукой придерживать щеки ребенка, таким образом препятствуя их раздуванию во время прерывания воздушного потока.

Сопротивление дыхательных путей измеряется при спокойном дыхании, за время теста производится не менее 6 кратковременных прерываний потока. Полученные в результате показатели выводятся на экран (рис.3) и сравниваются с должными значениями согласно опубликованным критериям [15].

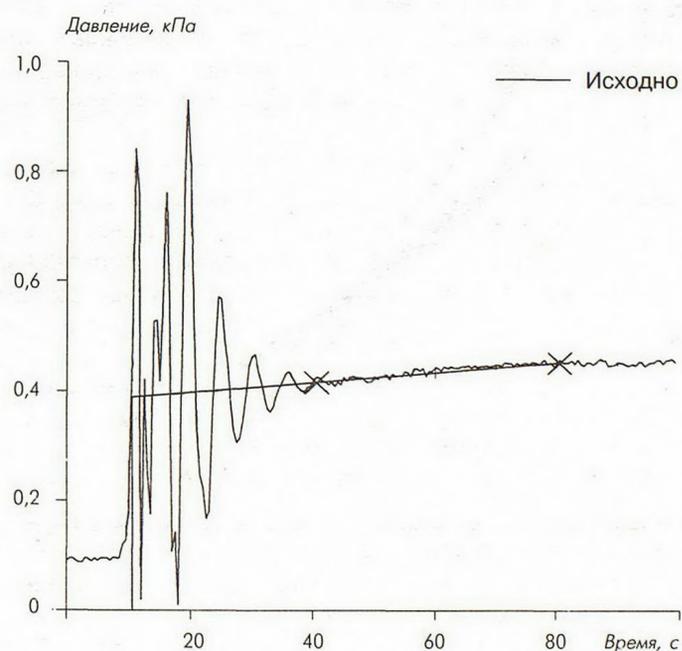


Рис.3. Измерение сопротивления дыхательных путей.

Должные значения для R_{int}

В нескольких последних публикациях приведены должные значения для результатов R_{int} [2,10,12,13] (рис.4). Наши собственные данные [12] для британских детей различных этнических групп показывают, что возраст и рост являются одинаковыми по значимости "предсказателями" результатов сопротивления дыхательных путей, хотя более удобно использовать возраст. При этом этническая принадлежность на результаты сопротивления влияния не оказывает.

Оценка R_{int} -результатов

Насколько информативны результаты R_{int} для диагностики детей с одышкой? В группе детей с диагностированной бронхиальной астмой сопротивление дыхательных путей превышало норму на 44% [12]. В другой группе (дети без каких-либо клинических проявлений болезни на момент тестирования) результаты R_{int} были существенно выше у детей с симптомами одышки в течение последних 6 нед, чем у детей вообще без проявлений патологии органов дыхания. Однако между группами отмечался высокий процент совпадения результатов. Показатель R_{int} более 1,45 кПа/л/с в 80% случаев был определен как патологичный, но только в 60% этот результат соответствовал ранее отмечавшейся одышке [11]. Это означает, что тест сопротивления техникой прерывания позволяет распознавать только 6 из 10 детей с симптомами одышки. Кроме того, 2 из 10 детей были ошибочно определены как имеющие одышку. Все это наводит на размышление, что в ряду с другими методами исследования функции легких результаты R_{int} по своей сути не смогут помочь идентифицировать одышку у некоторых детей, находящихся в группе угрожаемых по развитию астмы.

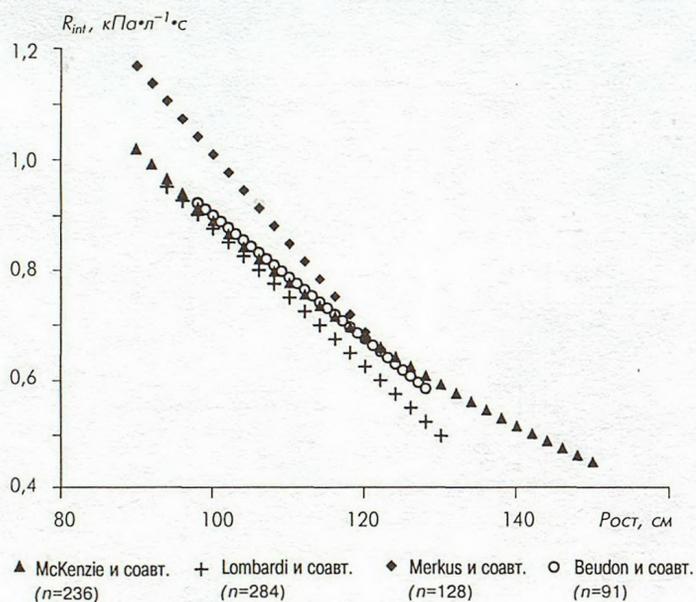


Рис.4. Должные значения сопротивления дыхательных путей с использованием техники прерываний потока.

При осмотре в клинике у детей весьма редко проявляются четкие признаки или симптомы заболевания, поэтому диагноз (иногда ложно) обычно ставится на основе "рассказа", который не всегда достоверен [3]. Однако диагностика в значительной мере улучшается при наличии показателей R_{int} до и после приема бронходилататора и определения чувствительности к действию бронхолитического препарата.

Использование R_{int} для определения эффективности бронхолитиков

При диагностике и оценке эффективности терапии заболевания периодически проводится исследование функции легких до и после приема бронхолитического препарата. Согласно рекомендациям Американского торакального общества по лечению астмы периодическая оценка эффективности бронхолитической терапии является обязательной [20]. Положительная проба с бронходилататором проявляется:

- в увеличении объема и потока форсированного выдоха,
- в изменении формы кривой поток-объем, полученной во время спирометрии,
- в уменьшении сопротивления дыхательных путей, измеренного техникой прерываний или бодиплетизмографии.

При оценке бронходилатационного ответа у взрослых отмечалось увеличение, по меньшей мере на 12% от показателей $ОФВ_1$ и $ФЖЕЛ$ до приема бронхолитика. Разница показателей до и после приема лекарственного препарата в абсолютных цифрах составила 200 мл [4]. В то же время нет окончательных данных по показателю бронхолитической чувствительности (БЛЧ) у детей, хотя есть данные о 9% увеличении $ОФВ_1$, что превышает процент повторяемости [4].

Только половина детей дошкольного возраста способна выполнить форсированную спирометрию хотя бы для получения базовых измерений. Если проведение стандартной спирометрии до и после приема бронходилататора невозможно, то измерение сопротивления техникой прерывания потенциально является альтернативным методом оценки бронхолитической чувствительности у детей данной группы.

Специфичность и чувствительность R_{int} при оценке БЛЧ составили, согласно имеющимся данным, 80 и 76% соответственно, т.е. соотношение R_{int} больных с ранее установленным диагнозом и больных со вновь определенной астмой составило 1,22 для детей дошкольного возраста. Это означает, что 4 из 5 детей были правильно идентифицированы как астматики и 1 из 5 — неправильно [16]. Не были выявлены только 13% больных астмой, т.е. коэффициент БЛЧ составил менее 1,22.

Для диагностики бронхиальной астмы требуется проведение объективного теста оценки функции легких. Показатель R_{int} (как и другие основные спирометрические показатели) сам по себе недостаточен, но использование его для фиксирования изменений в

работе легких после приема бронхолитика может быть объективным дополнительным методом для диагностики бронхиальной астмы.

За и против R_{int}

В отличие от спирометрии определение сопротивления R_{int} требует минимальной кооперации с пациентом. Основным неудобством R_{int} является то, что в момент проведения исследования ребенок должен быть спокоен. Однако в условиях шума и наличия источников отвлечения внимания, а также боязнь процедуры мешают добиться спокойного дыхания у детей раннего возраста. Изменчивость положения шеи и верхних дыхательных путей вместе с меняющимся потоком и объемом воздуха, участием голосовой щели при крике или плаче ребенка не дают возможности упорядочить или откорректировать процедуру тестирования. Отсюда большой разброс полученных результатов [16]. Однако, если положение верхних дыхательных путей фиксируется (поддержание щек), то техника R_{int} обеспечивает надежные результаты сопротивления дыхательных путей [1]. Если разброс показателей в рамках одного тестирования достаточно низок, то разброс показателей между несколькими тестированиями высок, даже у здоровых детей. Это отнюдь не умаляет достоинств данной техники для диагностики астмы, но делает ее менее пригодной для наблюдения за состоянием ребенка на протяжении времени.

Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод, что оценка сопротивления дыхательных путей является информативной при диагностике бронхиальной астмы, но ничем не лучше показателя ОФВ₁, важного для наблюдения за течением болезни. При проведении исследования реакции группы детей на лекарственную терапию или оценки эпидемиологических показателей R_{int} занимает свое достойное место как простая и доступная методика [8,14].

Техника осцилляции

Техника осцилляции лежит в основе двух методов измерения сопротивления дыхательных путей — техники форсированной осцилляции (ТФО) и системы импульсной осцилляции (СИО).

В основе методов ТФО и СИО лежит соотношение между волнами давления (например, звуковыми волнами), воздействующими на дыхательную систему извне, и результирующей реакцией в форме воздушного потока.

Применение в клинических условиях

Результаты оценки чувствительности дыхательных путей 5-летних детей на метахолин (МХ) показали, что метод ТФО не был надежен, так как результаты измерений были технически неудовлетворительны и противоречивы [21]. Следует, однако, отметить, что при использовании оборудования ТФО по правилам методики требуется спокойное дыхание в течение 12–16 с до фиксации показателей.

В недавнем исследовании проводилась оценка степени нарушения проходимости бронхов, а также частота рецидивов у детей больных астмой в возрасте старше 3 лет при проведении провокационных тестов [5]. При использовании СИО у 20 из 23 маленьких детей были зафиксированы краткосрочные нарушения проходимости дыхательных путей [5] после введения МХ.

Системы осцилляции в целом больше по габаритам и стоимости в сравнении с системами прерывания, а их работа требует большей технической подготовки. Система ТФО применима для изучения различий между группами, но, как и в случае с R_{int} , их повторное использование день за днем не очень подходит в качестве контроля за течением заболевания. Техника осцилляции нуждается в стандартизации для использования у взрослых и детей, специальная группа Европейского респираторного сообщества сейчас рассматривает этот вопрос.

Другие специальные тесты

Плетизмография — метод оценки сопротивления дыхательных путей у детей 2–5 лет, при котором ребенок сидит на коленях у взрослого внутри плетизмографической камеры [6]. Вместе с тем стоимость, размеры и сложность оборудования делают этот метод неприменимым вне специализированных центров.

Такие методы, как измерение объема легких разведением гелия, определение маркеров воспаления дыхательных путей в индуцированной мокроте и выдыхаемом оксиде азота, в целом рассматриваются как неподходящие для детей в возрасте до 7 лет.

Чрескожное определение уровня кислорода в крови использовалось целым рядом исследователей и показало себя чувствительным индикатором бронхоспазма в ходе сравнительных тестов. Однако датчику требуется около 20 мин для приведения в рабочее состояние. Также датчик сильно подвержен влиянию фактора движения, поэтому данная методика не годится для обычного использования у маленьких детей.

Перспективы на будущее

Весьма обнадеживает перспектива метода вымывания инертного газа для оценки неоднородности вентиляции и объема легких. При этом методе необходимо пассивное участие больного, поэтому у данного метода есть потенциал для обследования детей с астмой [19].

Техника прерывания для измерения сопротивления дыхательных путей проста при работе с детьми дошкольного возраста. У нее есть будущее как у метода диагностики. При проведении диагностических мероприятий этот метод лучше использовать вместе с другими для дифференциальной диагностики бронхообструктивных состояний.

В настоящее время в нашей лаборатории мы проводим работы по созданию прибора, способного дифференцировать больных с рецидивом респираторного

заболевания и здоровых индивидуумов и таким образом определять "вероятность" наличия астмы у отдельных людей. Надеемся представить результаты нашей работы в будущем году.

Выводы

1. Разрабатываются методы диагностики, позволяющие оценивать функцию легких у детей дошкольного возраста вне специализированных медицинских учреждений.
2. Специальные программы и предварительное обучение могут улучшить показатели спирометрических исследований у маленьких детей.
3. Техника прерываний для измерения сопротивления имеет хорошие характеристики при определении бронхолитической чувствительности у детей с ранее установленной одышкой. Оборудование компактно и недорого, с легкостью применяется у детей 2–5 лет, однако методика нуждается в дальнейшей стандартизации.
4. Все измерения параметров функции легких должны проводиться обученным персоналом, знающим особенности техники и умеющим интерпретировать результаты.
5. Контрольные показатели должны проверяться на группах здоровых детей из числа тех, кто приходит для проведения спирометрии. Это дает дополнительные гарантии того, что опубликованные данные могут быть применимы для населения различных популяций [17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bates J.H.T., Sly P.D., Kochi T., Martin J.G. The effect of a proximal compliance on interrupter measurements of resistance. *Respir. Physiol.* 1987; 70: 301–312.
2. Beydon N., Amsallem F., Bellet M. Pre/Postbronchodilator interrupter resistance values in healthy young children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1388–1394.
3. Cane R.S., Ranganathan S.C., McKenzie S.A. What do parents of wheezy children understand by "wheeze"? *Arch. Dis. Child* 2000; 82: 327–332.
4. Dales R.E., Spitzer W.O., Tousignant P. Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator: epidemiologic considerations. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 317–320.
5. Delacourt C., Lorino H., Herve-Guillot M. Use of the forced oscillation technique to assess airway obstruction and reversibility in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 730–736.
6. Klug B., Bisgaard H. Measurement of the specific airway resistance by plethysmography in young children accompanied by an adult. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1599–1605.
7. Klug B., Bisgaard H. Specific airway resistance, interrupter resistance, and respiratory impedance in healthy children aged 2–7 years. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 25: 322–331.
8. Klug B., Bisgaard H. Lung function and short-term outcome in young asthmatic children. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 1185–1189.
9. Knudson R.J., Lebowitz M.D., Holberg C.J., Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow volume curve with growth and aging. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127: 725–734.
10. Lombardi E., Sly P.D., Concutelli G. Reference values of interrupter respiratory resistance in healthy preschool white children. *Thorax* 2001; 56: 691–695.
11. McKenzie S.A., Bridge P.D., Healy M.J. Airway resistance and atopy in preschool children with wheeze and cough. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 833–838.
12. McKenzie S.A., Chan E., Dundas I. et al. Airway resistance measured by the interrupter technique: normative data for 2–10 year olds of three ethnicities. *Arch. Dis. Child.* 2002; 87: 248–251.
13. Merkus P.J., Mijnsbergen J.Y., Hop W.C., de Jongste J.C. Interrupter resistance in preschool children: measurement characteristics and reference values. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1350–1355.
14. Pao C.S., McKenzie S.A. Randomized controlled trial of fluticasone in preschool children with intermittent wheeze. *Ibid.* 2002; 166: 945–949.
15. Phagoo S.B., Watson R.A., Pride N.B., Silverman M. Accuracy and sensitivity of the interrupter technique for measuring the response to bronchial challenge in normal subjects. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 996–1003.
16. Phagoo S.B., Wilson N.M., Silverman M. Evaluation of a new interrupter device for measuring bronchial responsiveness and the response to bronchodilator in 3 year old children. *Ibid.* 1996; 9: 1374–1380.
17. Quanjer P.H., Stocks J., Polgar G. Compilation of reference values for lung function measurements in children. *Ibid.* 1989; 2 (suppl.4): 184s–261s.
18. Quanjer P.H., Borsboom G.J.J.M., Brunekreef B. et al. Spirometric reference values for white European children and adolescents: Polgar revisited. *Pediatr. Pulmonol.* 1995; 19: 135–142.
19. Stromberg N.O., Gustafsson P.M. Ventilation inhomogeneity assessed by nitrogen washout and ventilation-perfusion mismatch by capnography in stable and induced airway obstruction. *Ibid.* 2000; 29: 94–102.
20. US Department of Health and Human Services. National asthma education program: executive summary: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Publication № 91–3042A. Bethesda, MA, NIH; 1991.
21. Wilson N.M., Bridge P., Phagoo S.B., Silverman M. The measurement of methacholine responsiveness in 5 year old children: three methods compared. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 364–370.

Поступила 24.03.03