

Роль хламидийных инфекций в патологии органов дыхания

А.В. Аверьянов

История вопроса

В 1907 г. микробиологи L. Halberstaedter и S. von Prowazek, изучавшие эпидемию **трахомы** на острове Ява, обнаружили у больных в эпителиальных клетках конъюнктивы цитоплазматические вакуоли, содержащие множество мелких включений. Так впервые был описан возбудитель грозного заболевания, получивший название *Chlamydozoa* (от греч. *khlamus* – мантия, плащ).

В 1929–1930 годах в мире наблюдались вспышки тяжело и атипично протекающей пневмонии, связанные с контактом с птицами. Coles и Lillie удалось тогда выделить в легочной ткани больных людей и у птиц-переносчиков характерные внутриклеточные колонии неизвестных микроорганизмов. Несколько позже они были названы *Vedsoniae* по имени микробиолога, описавшего полный цикл их развития и установившего сходство между возбудителями трахомы и **орнитоза**.

Термин “**Chlamydia**” был введен в 1945 г. и стал общепризнанным для обозначения семейства [4]. Долгое время хламидии относили к вирусам из-за их малого размера, облигатного внутриклеточного существования, отсутствия роста на обычных питательных средах и резистентности к пенициллинам и сульфаниламидам. Однако с появлением метода электронной микроскопии было доказано, что хламидии обладают всеми признаками бактерий – содержат два типа нуклеиновых кислот, рибосомы, имеют характерную клеточную стенку.

До начала 1980-х годов актуальными для патологии человека считались

Александр Вячеславович Аверьянов – канд. мед. наук, зам. директора НИИ пульмонологии Минздрава России.

лишь ***Chlamydia trachomatis***, вызывающая воспалительные поражения глаз и органов мочеполовой системы, и ***Chlamydia psittaci*** – возбудитель орнитоза (пситтакоза). Однако в 1983–1985 годах при изучении респираторных патогенов у некоторых студентов Вашингтонского университета в мазках из зева были обнаружены хламидиеподобные микроорганизмы [5]. Этот вид получил название **TWAR** (Taiwan Acute Respiratory), поскольку ранее он уже был выделен из конъюнктивы детей в Тайване, но не считался тогда вирулентным. В 1989 г. вид был переименован в *Chlamydia pneumoniae* [6], а с 1999 г. после введения новой таксономической классификации хламидий отнесен к роду *Chlamydophila* [7]. Таким образом, согласно современной трактовке этот вид носит название ***Chlamydophila pneumoniae***.

Активное изучение хламидий подтвердило их участие в **патогенезе многих заболеваний**, в том числе хронических с неизвестной этиологией (таблица).

Цикл развития хламидий

Хламидии имеют уникальный, отличный от остальных бактерий, цикл развития (рис. 1). Они являются облигатными внутриклеточными паразитами, живущими за счет энергии клеток организма хозяина. Хламидии суще-

ствуют в двух основных формах, переходящих друг в друга – это **элементарные тельца** (ЭТ) и **ретикулярные тельца** (РТ).

ЭТ более мелкие (0,25–0,35 мкм), они обладают инфекционными свойствами, способны передаваться от одного хозяина к другому, проникать в клетку, но не могут самостоятельно размножаться. Кроме того, в отличие от РТ, они не чувствительны к антибиотикам. Попадая в клетку, ЭТ преобразуются в РТ, которые начинают расти и размножаться. В процессе созревания из РТ образуется множество ЭТ нового поколения.

При освобождении ЭТ из клетки происходит ее разрушение, в таком случае развивается местная воспалительная реакция. Хламидии могут покидать клетку и без повреждения клеточной стенки – путем экзоцитоза, при этом возможно бессимптомное течение инфекции [4].

Полный цикл развития хламидий занимает 48–72 ч, что необходимо учитывать при назначении антибактериальной терапии, продолжительность которой должна составлять не менее 2 циклов, т.е. не менее 6 дней.

Диагностика хламидийных инфекций

Диагностика хламидийных инфекций при патологии органов дыхания

Заболевания, ассоциированные с различными видами хламидий

Микроорганизм	Ассоциированные заболевания
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Урогенитальные воспалительные процессы Трахома, конъюнктивиты Артрит Пневмонии новорожденных
<i>Chlamydophila psittaci</i>	Орнитоз
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Фарингит, бронхит, пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, атеросклероз, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз
<i>Chlamydophila abortus</i>	Аборты у женщин-животноводов
<i>Chlamydophila felis</i>	Конъюнктивиты владельцев кошек

представляет собой непростую задачу не только из-за недостаточного технического оснащения лечебных учреждений нашей страны, но и вследствие проблем с интерпретацией полученных результатов.

Культуральный метод диагностики хламидийных инфекций основан на заражении здоровых клеток материалом, полученным у больного (мазок, соскоб, аспират) и ценен тем, что позволяет определять присутствие жизнеспособных хламидий. Он находит довольно ограниченное применение из-за сложности, дороговизны и трудоемкости.

Значительно более распространены **методы выявления видоспецифических антител** – иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G к хламидиям в сыворотке крови и других биологических жидкостях методами иммуноферментного анализа, микроиммунофлуоресценции. В случаях острой инфекции (например, пневмонии) эти методы достаточно надежны. При длительном персистировании микроорганизма чувствительность серодиагностики значительно снижается, а оценка результатов серьезно затруднена. Диагностические титры составляют для IgG >1 : 512, для IgM >1 : 8, для IgA >1 : 16. Появление в крови IgM изолированно или в сочетании с другими антителами может служить доказательством острой хламидийной инфекции. При реинфекции и персистенции возбудителя обычно повышается уровень IgA. Что касается IgG к хламидиям, то их титр редко превышает 1 : 8–1 : 16. Такой уровень может свидетельствовать как о ранее перенесенной, так и о хронической хламидийной инфекции. Чтобы связать текущее заболевание с хламидиями при низком титре IgG, необходимо исследовать парные сыворотки. Доказательством такой связи служит прирост титра антихламидийных IgG в 4 раза в течение 2–4 нед.

Еще одним иммунологическим методом диагностики хламидийных инфекций является **метод прямой иммунофлуоресценции** (ПИФ). Он основан на взаимодействии полученного от больного клеточного материала с

моноклональными антителами к антигенам хламидий, связанными с флуоресцентными метками. Чувствительность метода напрямую зависит от количества хламидий в исследуемом образце. Поэтому ПИФ находит широкое применение в гинекологической и офтальмологической практике, где легко получить мазок или соскоб со слизистой. При исследовании мокроты вероятность ложноотрицательных результатов значительно возрастает из-за малого содержания клеточных элементов.

Значительный прогресс в диагностике хламидийных инфекций достигнут с внедрением в клиническую практику **полимеразной цепной реакции** (ПЦР). Ее преимуществом является очень высокая чувствительность – для получения положительного результата достаточно присутствия одной клетки микроорганизма. Обратная сторона – высокие требования к организации лаборатории, технологии сбора, доставки и хранения материала, так как даже минимальная контаминация приводит к появлению ложноположительных тестов. Кроме того, положительная ПЦР свидетельствует лишь о присутствии генетического материала в исследуемом субстрате, а вопрос о жизнеспособности микроорганизма остается открытым. Даже после гибели хламидий “обломки” их ДНК могут выделяться с мокротой в течение нескольких месяцев. Наконец, положительная ПЦР на хламидии в мазке со слизистой оболочки носа или задней стенки глотки может свидетельствовать о колонизации, а не об активном инфекционном процессе.

Таким образом, каждый из методов диагностики хламидийных инфекций имеет свои преимущества и недостатки. Некоторые авторы считают, что достоверный диагноз хламидиоза возможен лишь при подтверждении двумя различными методами [1].

Проблемы оценки роли хламидийной инфекции в патогенезе воспали-

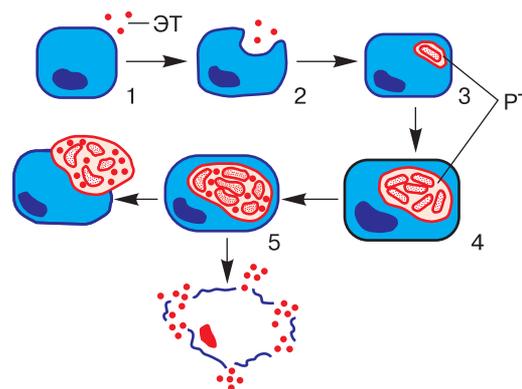


Рис. 1. Схема жизненного цикла хламидий. Объяснение в тексте.

тельных заболеваний дыхательных путей обусловлены сложностью диагностики, недостаточной чувствительностью и специфичностью, а нередко и противоречивостью результатов всех распространенных методов диагностики. В одной из работ среди 55 обследованных больных бронхиальной астмой (БА) у 18 присутствовали серологические доказательства инфекции *S. pneumoniae*, у 7 была положительной ПЦР, но только у 3 пациентов оба метода дали положительный результат. При этом культуральный метод не выявил роста хламидий ни в одном случае [8].

Хламидии и поражения органов дыхания

Среди хламидий, способных вызывать поражения органов дыхания, в настоящее время фигурируют *S. trachomatis* – как этиологический фактор пневмоний новорожденных и *S. psittaci* – давно известная причина орнитозных пневмоний. Но особенно интересной представляется роль *S. pneumoniae*. Исследования, проведенные в течение последних 15 лет, свидетельствуют о прямом или косвенном участии этого возбудителя в развитии как острых воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей (синусит, фарингит, бронхит, пневмония), так и хронических – бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В ряде работ показано достоверное возрастание риска рака легкого у пациентов с персистирующей хламидийной инфекцией [9].

Бронхиальная астма

О возможном влиянии хламидийной инфекции на возникновение и течение БА упоминалось еще до полной идентификации вида *S. pneumoniae*. В эпидемиологическом исследовании, проведенном в Финляндии в 1980-х годах, прослеживалась очевидная корреляционная связь между ростом уровня родоспецифических антител к хламидиям и возрастом распространности БА в популяции [10]. В одной из первых работ, посвященных данной проблеме, была показана роль острой инфекции *S. pneumoniae* в **дебюте БА** и возникновении бронхиальной обструкции у больных бронхитом [11]. В дальнейшем были получены многочисленные доказательства как участия *S. pneumoniae* в развитии обострений БА, так и значительного влияния на клиническую картину и характер течения болезни в случае персистенции возбудителя [12–16].

При обследовании школьников, страдающих БА, выяснилось, что у детей с частыми **обострениями БА** (≥ 4 случаев в год) уровень секреторного IgA к *S. pneumoniae* был почти в 7 раз выше, чем у детей с редкими обострениями. При этом периоды обострения и ремиссии значимо не различались по частоте выявления хламидий в назальном аспирате методом ПЦР. Эти данные свидетельствуют о преимущественном значении персистирующей, нежели острой инфекции *S. pneumoniae* для рецидивирования симптомов БА [17]. В другом исследовании уровень антител к *S. pneumoniae* коррелировал с тяжестью течения БА – частотой возникновения и выраженностью симптомов, а также степенью бронхиальной обструкции (по объему форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁) [15]. Столь многочисленные факты присутствия хламидий у больных БА позволили некоторым авторам даже поставить вопрос о том, не является ли БА инфекционным заболеванием [18].

Противоречивы данные, касающиеся связи хламидийной инфекции с дозами **ингаляционных глюкокортикостероидов** (ИГКС). Одни работы

свидетельствуют о большей частоте обнаружения хламидий у лиц, получающих высокие дозы ИГКС [15], а в других не найдено подобной зависимости [19].

Еще одним доказательством значеня *S. pneumoniae* в патогенезе БА служит положительное влияние на симптомы заболевания **терапии макролидными антибиотиками**, проводимое у лиц с подтвержденной инфекцией [20–23]. Так, терапия кларитромицином в течение 6 нед привела к достоверному улучшению легочной функции у больных БА, у которых методом ПЦР была подтверждена инфекция *S. pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. В группе с отрицательной ПЦР к данным возбудителям (как и в группе плацебо) динамики ОФВ₁ не наблюдалось [24]. Особый интерес представляет исследование, выполненное у пожилых пациентов со стероидозависимой БА. Длительное (в течение 3–6 мес) лечение кларитромицином в дозе 500 мг/сут привело к снижению суточной дозы системных глюкокортикостероидов или полной их отмене [25]. Этот феномен можно объяснить не только противовоспалительными эффектами макролидов, но и элиминацией *S. pneumoniae* [26].

Логичным выводом из приведенных данных является необходимость диагностики хламидийной инфекции у больных БА, прежде всего в случаях ее тяжелого течения или частых обострений.

ХОБЛ

Значительное количество исследований было посвящено определению роли хламидий как этиологического агента при **обострении ХОБЛ**. Частота выявления хламидий варьировала в достаточно широком диапазоне – от 4 до 34% [27, 28].

Большой интерес представляют работы, свидетельствующие о влиянии хронической хламидийной инфекции на **течение ХОБЛ**. С одной стороны, частота выявления хламидий коррелирует с тяжестью обструкции, а с другой стороны, у лиц с положительной ПЦР на хламидии частота обостре-

ний ХОБЛ за 2 года наблюдения была значительно выше, чем у ПЦР-негативных пациентов (2,03 против 1,43 обострения) [29]. При 5-летнем наблюдении за больными ХОБЛ, у которых были диагностические титры антител к *S. pneumoniae*, средний уровень IgG (1 : 32–1 : 64) коррелировал с более медленными темпами падения ОФВ₁, а уровень IgA >1 : 16 (признак хронической инфекции) ассоциировался с более быстрым падением ОФВ₁ [30].

При электронной микроскопии в большинстве образцов резецированной легочной ткани, полученных от больных с **эмфиземой** легких, в участках паренхиматозной деструкции обнаруживались элементарные тельца хламидий [31]. Эти данные согласуются с результатами работ, говорящих о влиянии хламидийных антигенов на выработку альвеолярными макрофагами матриксных металлопротеиназ, которые играют важную роль в развитии эмфиземы [32].

Патогенетические механизмы участия хламидийной инфекции в прогрессировании ХОБЛ и БА окончательно не установлены, однако известно, что внедрение хламидий повышает уровни цитокинов: интерлейкинов 1, 8 и 10, фактора α некроза опухолей, γ -интерферона [33]. Такая реакция иммунной системы направлена на подавление острой хламидийной инфекции, однако она не всегда приводит к успеху из-за “ускользания” возбудителя внутрь клеток. Длительная персистенция хламидий, имеющих поверхностный антиген – белок теплового шока-60, приводит к постоянной стимуляции моноцитов и макрофагов к выработке цитокинов, являющихся патогенетическими факторами воспалительного процесса при БА и ХОБЛ [34].

Еще одним возможным механизмом прогрессирования хронических обструктивных болезней легких может быть влияние *S. pneumoniae* на **целиарную активность**. Заражение реснитчатых эпителиальных клеток культурой *S. pneumoniae* приводило к достоверному замедлению движения ресничек, в то время как *S. trachomatis* такого эффекта не оказывала [35].

Пневмония

Роль хламидийной инфекции как этиологического фактора внебольничных пневмоний изучена наиболее глубоко. Наибольшая частота хламидийных пневмоний зафиксирована в Финляндии, где среди госпитализированных больных серологические доказательства острой инфекции *S. pneumoniae* присутствовали в 43% случаев – или как единственного возбудителя, или в сочетании с другими патогенами [36]. Однако большинство ученых оценивают вклад *S. pneumoniae* в этиологическую структуру пневмоний гораздо скромнее – 3,4–22,1% [37, 38].

В целом хламидийные пневмонии отличаются более легким течением и благоприятным прогнозом, нежели вызванные иными распространенными возбудителями [2, 3]. Данное положение не относится к орнитозным пневмониям, как правило, сопровождающимся выраженным интоксикационным синдромом, плевральными реакциями и сравнительно высокой летальностью (до 10%). Несмотря на распространенное мнение о преобладании хламидийных пневмоний у молодых, при тяжелых пневмониях у пожилых и лиц с хроническими сердечно-легочными заболеваниями *S. pneumoniae* обнаруживается с той же частотой, что и пневмококк [39].

Скудная клиническая симптоматика, частые рентгеногегативные изменения в легочной ткани (рис. 2), отсутствие лабораторных возможностей для диагностики этой инфекции в большинстве лечебных учреждений ставят диагноз хламидийной (как и микоплазменной) пневмонии в разряд казуистических, особенно на амбулаторном этапе. Затяжное течение пневмонии с длительным сохранением симптомов (субфебрильной лихорадки, кашля, недомогания) нередко бывает следствием персистенции внутриклеточных возбудителей. Традиционное назначение β -лактамов антибиотиков как препаратов первой линии при бактериальных инфекциях нижних дыхательных путей может не принести результата из-за нечувстви-

тельности к ним хламидий или микоплазм, в совокупности удерживающих второе место в этиологическом спектре внебольничных пневмоний.

Лечение

Лечение инфекции *S. pneumoniae* в настоящее время не является серьезной проблемой. Фактически лишь **макролиды, новые фторхинолоны и тетрациклины** наиболее активны против этого возбудителя.

Тетрациклины применялись для лечения хламидийных инфекций более 20 лет, преимущественно при трахоме и поражениях урогенитального тракта. В настоящее время в силу значительных нежелательных эффектов их назначение минимизировано. В качестве препарата резерва при легком течении заболевания может рассматриваться лишь доксициклин.

Широкое назначение в отечественной практике ципрофлоксацина для лечения хламидиоза не является обоснованным из-за низкой активности этого фторхинолона в отношении хламидий. Из данной группы антибиотиков наиболее эффективны против хламидийных инфекций левофлоксацин и моксифлоксацин. Сохраняют свое значение офлоксацин и спарфлоксацин.

Антибиотиками выбора для лечения респираторных заболеваний, вызванных хламидиями, в последние годы заслуженно считаются **новые макролиды** (азитромицин, кларитромицин) благодаря не только высокой антихламидийной активности, но также хорошей переносимости, наличию иммуномодулирующих и противовоспалительных эффектов.

Продолжительность курса лечения респираторного хламидиоза определяется конкретной клинической ситуацией, но в любом случае назначение множества последовательно сменяющих друг друга антибиотиков и иммуномодуляторов (особенно широко распространенное в гинекологии) не является обоснованным. К счастью, резистентность хламидий к перечисленным антибактериальным препаратам является минимальной, поэтому при ост-

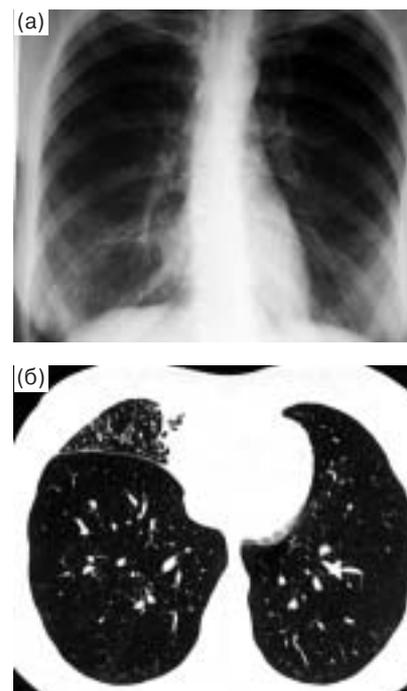


Рис. 2. Хламидийная пневмония в средней доле правого легкого: а – рентгенограмма грудной клетки (усиление легочного рисунка в проекции нижней и средней долей, реакция плевры, инфильтрат не определяется); б – компьютерная томограмма (в области правого кардио-диафрагмального угла в средней доле – неоднородные, сливающиеся между собой субплевральные инфильтративные тени, реакция междолевой плевры).

рой инфекции бывает достаточно одного курса антибиотика в адекватной дозировке (обычно – 6–7 дней, для азитромицина – 3–4 дня).

Суточные дозы антибиотиков для лечения острого респираторного хламидиоза (кратность приема в сутки):

азитромицин	500 мг (1 раз в сутки)
кларитромицин	1000 мг (2 раза)
доксициклин	200 мг (2 раза)
левофлоксацин	500 мг (1 раз)
моксифлоксацин	400 мг (1 раз)
спарфлоксацин	400 мг (в 1-й день, затем по 200 мг 1 раз в сутки)
офлоксацин	400 мг (2 раза)

В случае **хронической инфекции** многие авторы рекомендуют после обычного курса макролидов (как при острой инфекции) продолжать их длительный прием в малых дозах для реа-

лизации противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств. Еще 15–20 лет назад было отмечено, что применение тропеомицина при тяжелом течении БА снижает бронхиальную гиперреактивность, улучшает функциональные показатели, уменьшает количество госпитализаций и стероидную зависимость [40–42]. Более поздние работы выявили такой же эффект у рокситромицина, кларитромицина [43, 44]. Длительные курсы лечения низкими дозами новых макролидов (азитромицин, кларитромицин) приводят к увеличению толерантности к физическим нагрузкам, уменьшению выраженности респираторных симптомов и частоты обострений у больных ХОБЛ [29, 45]. Рекомендуются дозы составляют для азитромицина 1000 мг в неделю в 1–2 приема, для кларитромицина – по 250 мг 3–4 раза в неделю при длительности лечения не менее 8 нед. Дальнейшие исследования, вероятно, более четко определяют показания, дозы и продолжительность таких курсов лечения.

Заключение

Несмотря на сравнительно короткую историю изучения роли хламидийных инфекций в респираторной патологии, накопилось достаточно данных, чтобы утверждать, что хламидии (прежде всего *C. pneumoniae*) служат одним из важных этиопатогенетических факторов развития и прогрессирования наиболее распространенных болезней органов дыхания. Об этом необходимо помнить практическому врачу, особенно если он при-

нимает решение о выборе антибактериального препарата или сталкивается с клинической ситуацией, когда традиционное лечение (например, бронхиальной астмы или ХОБЛ) не приносит ожидаемых результатов.

Список литературы

1. Тартаковский И.С. // Клинический микробиологический журнал. 2000. Т. 2. № 1. С. 60.
2. Чучалин А.Г. и др. Пневмония. М., 2002.
3. Мусалимова Г.Г. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
4. Collier L.H. Chlamydia. L., 1990.
5. Grayston J.T. et al. // N. Engl. J. Med. 1986. V. 315. № 3. P. 161.
6. Grayston J.T. et al. // Intern. J. Systematic Bacteriol. 1989. V. 39. P. 88.
7. Kalman S. et al. // Nature Genetics. 1999. V. 21. P. 385.
8. Martin R.J. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. V. 107. P. 595.
9. Jackson L.A. et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevention. 2000. V. 9. P. 1263.
10. Puolakkinen M. et al. // Epidemiol. Infect. 1989. V. 102. P. 287.
11. Hahn D.L. et al. // JAMA. 1991. V. 266. P. 225.
12. Von H.L. et al. // Scand. J. Infect. Dis. 2002. V. 34. P. 22.
13. Gencay M. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 163. P. 1097.
14. Brinke A. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. V. 107. P. 449.
15. Black P.N. et al. // Eur. Respir. J. 2000. V. 15. P. 254.
16. Mills G.D. et al. // Int. J. Epidemiol. 2000. V. 29. P. 280.
17. Cunningham A. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1996. V. 97. P. 305.
18. Lecture T.A., Lemanske R.F. // Chest. 2003. V. 123. Suppl. P. 385.
19. Biscione G.L. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 24. P. 745.
20. Black P.N. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 164. P. 536.
21. Amayasu H. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2000. V. 84. P. 594.
22. Ekici A. et al. // J. Asthma. 2002. V. 39. P. 181.
23. Black P.N. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 164. P. 536.
24. Kraft M. et al. // Chest. 2002. V. 121. P. 1782.
25. Garey K.W., Rubinstein I. // Chest. 2000. V. 118. P. 1826.
26. Kroegel C. et al. // Chest. 2001. V. 120. P. 1035.
27. Blasi F. et al. // Eur. Respir. J. 1993. V. 6. P. 19.
28. Karnak D. et al. // Respir Med. 2001. V. 95. P. 811.
29. Blasi F. et al. // Thorax. 2002. V. 57. P. 672.
30. Strachan D.P. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. P. 493.
31. Theegarten D. et al. // Virchows Arch. 2000. V. 437. P. 190.
32. Kol A. et al. // Circulation. 1998. V. 98. P. 300.
33. Halme S. et al. // Infection Immunity. 2000. V. 68. № 12. P. 7156.
34. Redecke V. et al. // Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1998. V. 19. № 5. P. 721.
35. Shemer-Avni Y., Lieberman D. // Infect. Dis. 1995. V. 171. № 5. P. 1274.
36. Kauppinen M.T. et al. // Infect. Dis. 1995. V. 172. № 5. P. 1330.
37. Gaydos C.A. et al. // Clin. Infect. Dis. 1994. V. 19. № 1. P. 157.
38. File T.M. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 1997. V. 41. P. 1965.
39. Cosentini R. et al. // Respiration. 1996. V. 63. № 2. P. 61.
40. Wald J.A. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1986. V. 78. P. 36.
41. Kamada A.K. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1993. V. 91. P. 873.
42. Siracusa A. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1993. V. 92. P. 677.
43. Shimizu T. et al. // Chest. 1994. V. 106. P. 458.
44. Amayasu H. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2000. V. 84. P. 594.
45. Banerjee D. et al. // Eur. Respir. J. 2001. V. 18. P. 94. ●



АТМОСФЕРА

Atmosphere

Посетите наш сайт!

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию нашего журнала, а также журналов “Астма и Аллергия”, “Лечебное дело”, “Атмосфера. Кардиология”, “Легкое сердце”, “Атмосфера. Нервные болезни”, “Нервы”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ), Стандарты (ATS/ERS) по диагностике и лечению больных ХОБЛ.