

© видання для лікаря-практика



Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія

Сучасні аспекти протимікробної терапії при запальних процесах інфекційної природи

Мукозний імунітет і транслокація бактерій

Міжнародний консенсус (ICON): алергічні реакції на вакцини

ЕМОПІУМ
з перших днів життя



Комплексний догляд за сухою, схильною до подразнення та atopічних змін шкірою*

* Адаптовано із даних, вказаних на упаковках, Висновки державної санітарно-епідеміологічної експертизи МОЗ України: Емопіум Емульсія для купання №05.03.02 – 03/35168 від 27.05.2014; Емопіум Спеціальна емульсія для тіла № 05.03.02-03/35169 від 27.05.2014.



ЗМІСТ

Подія

Конференція молодих дерматовенерологів 5

Актуальна тема

Сучасні аспекти протимікробної терапії при запальних процесах інфекційної природи
Л.Д. Тодоріко 6

Огляд

Мукозний імунітет і транслокація бактерій
А.Г. Дьяченко, К.М. Горобченко 10

Погляд фахівця

Переваги роздільної комбінованої терапії бронхіальної астми
О.А. Побережець, Г.В. Побережець, О.Ф. Бугай та ін. 17

Рекомендації

Міжнародний консенсус (ICON): алергічні реакції на вакцини
Stephen C. Dreskin, Neal A. Halsey, John M. Kelso et al. 22

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Атопічний дерматит» 37

Положення міжнародного консенсусу з алергології та ринології: фокус на риносинусити
Richard R. Orlandi, MD, Todd T. Kingdom, MD, Peter H. Hwang, MD et al. 46

Клінічні випадки

ANCA-асоційовані системні васкуліти в практиці пульмонолога
О.К. Яковенко, Т.Л. Яковенко 56

Нотатки клініциста

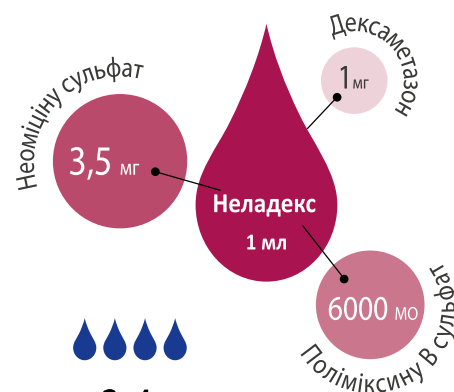
Можливості діагностики IgE-залежних респіраторних хвороб у вінницькому Алерго-імунологічному центрі
О.Б. Бондарчук, Б.А. Стремедловський, О.Л. Бобело 64

Неладекс

краплі вушні, очні

Від 18 років

Емпірична місцева а/б терапія в ЛОР- та офтальмо-практиці



3-4 рази на день



При наружному отиті (без перфорації)

НЕЛАДЕКС. Склад: діючі речовини: 1 мл препарату містить дексаметазону 1 мг, неоміцину сульфату 3,5 мг, поліміксину В сульфату 6000 МО. **Лікарська форма.** Краплі очні/вушні. **Фармакопералейтна група.** Засоби, що застосовуються в офтальмології. Кортикостероїди у комбінації з протимікробними препаратами. Код АТС S01CA01. **Показання.** Гострі хронічні зовнішні отити, гострий середній отит без перфорації барабанної перетинки. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату; грибові захворювання очей та вух; вірусні захворювання вух; туберкульоз. Препарат не призначають дітям. **Побічні реакції.** При застосуванні препарату можуть спостерігатися побічні реакції, спричинені як дексаметазоном, так і антибактеріальними компонентами, а також їхнім поєднанням: свербіж, припухлість повік, почервоніння кон'юнктиви. Реакція гіперчутливості, як правило, уповільненого типу, часто має місце при місцевому лікуванні неоміцином. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «ЕПІЛКО», Єгипет. **Завивник.** «УОРЛД МЕДІСІН», Велика Британія. **ЗАТВЕРДЖЕНО** Наказ МОЗ України №914 від 29.12.2015 р. РП №ЦА/11179/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



За додатковою інформацією звертайтеся за тел.: (044) 495 25 30
e-mail: info@wm-ophthalmics.com.ua



Д.м.н, професор
Л.Д. Тодоріко

Л.Д. Тодоріко, д.м.н, професор
зав. кафедри фтизіатрії та пульмонології
ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Сучасні аспекти протимікробної терапії при запальних процесах інфекційної природи

Цього року ВООЗ запропонувала для глобальної реалізації проект «Антибіотики: використовуйте обережно!». Слід зазначити, що зростаюча стійкість до антимікробних препаратів (АП) є однією з найсерйозніших загроз у сфері глобальної охорони здоров'я. Вона зростає до небезпечно високих рівнів у всіх частинах світу, негативно впливаючи на можливості лікування більшості інфекційних захворювань і зводячи нанівець багато досягнень медицини. В окремих випадках антибіотикорезистентність є причиною формування стійких до лікування інфекційних процесів. До прикладу, мова йде про серйозну загрозу поширення резистентного туберкульозу, і зокрема мульти- та з розширеною резистентністю [9, 11]. Отже, проблема раціональної антибіотикотерапії при запальних процесах інфекційної природи належить до числа найактуальніших у сучасній медицині.

Варто зауважити, що ретельний відбір пацієнтів, які дійсно потребують антибактеріальної терапії (АБТ), особливо важливий в амбулаторній практиці сімейного лікаря при інфекційних процесах, зокрема бронхолегеневої системи, які часто маніфестують в осінньо-зимовий період. Часто лікар виходить з помилкової точки зору, що слизисто-гнійні виділення з носа є незаперечною ознакою бактеріальної інфекції. Однак при гострих респіраторних вірусних інфекціях антибактеріальні протимікробні препарати, що не впливають на віруси, просто не показані.

Антибіотики (АБ) застосовують лише у випадках виникнення бактеріальних ускладнень або при загостренні хронічних процесів (хронічний бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легень), коли є значний ризик формування інфекційної природи загострення на тлі пригнічення імунної активності вірусними агентами [1, 4, 5, 19]. Результати численних досліджень засвідчили непотрібність застосування АБ у багатьох випадках при запаленні середнього вуха. Помилковою визнана тривала терапія тетрациклінами або макролідами пацієнтів із вуграми. Селективна деконтамінація шлунково-кишкового тракту, яка набула поширення в пацієнтів відділень інтенсивної терапії, як свідчать результати останніх досліджень, не тільки не покращує результати лікування, а й призводить до поширення антибіотикорезистентних грампозитивних мікроорганізмів. Тому її необхідно використовувати суто за суворими показаннями [18]. Надто широко, на думку багатьох фахівців [6, 20], використовують АБ і для профілактики інфекцій у хірургії. Як свідчить нещодавно опублікований аналіз, у США за останні 15 років призначення їх з цією метою у 40–75% випадків було необґрунтованим.

На сьогодні помилковою вважається антибіотикопрофілактика у таких випадках:

- при проведенні УЗД-контрольованої трансректальної біопсії простати;
- при проведенні ендоскопічної ретроградної холецистопанкреатографії;

- для профілактики менінгіту при переломах основи черепа;
- за наявності постійного катетера сечового міхура у дітей;
- при неускладнених ранах;
- при передчасних пологах;
- при лікуванні дітей з інфекціями верхніх дихальних шляхів;
- при лікуванні гострих бронхітів у дорослих без супутньої патології тощо.

При деяких гострих інфекціях у разі їх легкого перебігу (наприклад, при гастроентериті) надають перевагу симптоматичному лікуванню, тому що призначення АБ може сприяти формуванню носійства.

Таким чином, варто ще раз зупинитися на **основних принципах раціональної АБТ**:

- призначати АБ тільки у разі встановлення бактеріальної природи інфекційного запального процесу;
- лікування слід починати своєчасно;
- вибір має бути на користь препаратів, активних щодо ймовірних або визначених збудників захворювання;
- призначати препарати з доведеною клінічною ефективністю при інфекціях даної локалізації;
- враховувати локальні та регіональні особливості резистентності збудників;
- застосовувати адекватні дози препарату (бажано з розрахунку на кг маси тіла);
- тривалість курсу має бути оптимальною;
- обов'язковою є оцінка ефективності стартової АБТ через 48–72 год після її початку;
- оптимальним має бути співвідношення вартість/ефективність;
- використовувати ресурсозберігаючі технології;
- забезпечувати контроль за станом мікробіоценозу кишечника, імунним статусом.

Таким чином, запорукою позитивного результату є своєчасна діагностика та адекватна АБТ запальних захворювань з доведеною інфекційною складовою згідно з державними узгоджувальними документами, що проводиться в комплексі з патогенетичною терапією із застосуванням фармакологічних препаратів, що мають доказову базу. Раціональне використання АБ дасть змогу ефективніше їх застосовувати [8, 15, 16].

Препарати, що є найефективнішими при певному виді інфекції, до яких чутлива більшість штамів даного збудника, називають препаратами першого вибору (першого ряду, першої групи). Альтернативні препарати (другого ряду) призначають тоді, коли препарати першої групи неефективні або коли штам виділеного збудника найчутливіший саме до них. Препарати резерву використовують лише у крайніх випадках (при неефективності першої та другої груп АБ); як правило, вони спричинюють багато побічних ефектів [2, 7, 10].

Перед початком лікування, до першого введення АБ, необхідно взяти матеріал для бактеріологічного дослідження (кров, екскрети тощо) – провести ідентифікацію збудника та визначення його чутливості до АП (тест медикаментозної чутливості, антибіотикограма). Результати аналізу численних досліджень показали, що якщо забір матеріалу здійснено навіть після одного введення АБ або іншого АП, справжнього збудника визначити часто не вдається. В окремих випадках вибір

АБ повністю ґрунтується на клінічному діагнозі [3, 8, 17]. Це є можливим у випадках, коли мікроорганізм, що спричинює захворювання, є типовим для даної патології, до прикладу: при крупозній пневмонії в осіб молодого віку це найчастіше пневмокок; при скарлатині, бешиховому запаленні – гемолітичні стрептококи тощо.

Слід зауважити, що до сьогодні актуальною залишається проблема емпіричного призначення АП, особливо при інфекціях з тяжким перебігом, коли неможливо відкласти початок призначення АБ до отримання результатів тесту медикаментозної чутливості. При цьому цільовий АБ обирають, ґрунтуючись на найчастішій етіології інфекцій різної локалізації і на узагальнених даних щодо чутливості збудників інфекційних захворювань до АБ.

Найкращі результати лікування досягають у випадках, коли одночасно враховують дані етіологічної структури захворювань та резистентності мікроорганізмів у даному регіоні, ще оптимальніше – у конкретному лікувальному закладі. Надзвичайно важливою є оцінка цих факторів у терапії госпітальних інфекцій.

Результати окремих метааналізів показують, що найоптимальнішим у таких випадках є варіант, при якому перше введення АБ проводиться одразу після встановлення діагнозу. Така тактика дає змогу істотно зменшити відсоток летальності [12, 14].

Починаючи з 1990-х років у багатьох країнах Західної Європи і Північної Америки розробляються й широко популяризуються національні рекомендації з лікування пневмоній, покликані, з одного боку, забезпечити високоефективну медичну допомогу, а з іншого – мінімізувати вартість лікування.

На даний час необхідність впровадження в повсякденну лікарську практику фармакоеконімічних підходів стало очевидним і для вітчизняної медицини.

Численні фармакоеконімічні дослідження довели: вартість лікування хворого визначається не ціною АБ. Значно більшою мірою вона залежить від термінів одужання і витрат на лікування ускладнень.

Фармакоепідеміологічні дослідження дають змогу отримати відомості про використання АБ при різних запальних захворюваннях інфекційної природи загалом по Україні і в окремих регіонах [2, 7]. Результати такого аналізу свідчать про те, що в стаціонарі необхідно мати локальний паспорт антибіотикорезистентності та розроблений на її основі з урахуванням фармакоеконімічних показників бланк АБ. Як показує практика, фармакоеконіміка дає можливість знайти нові підходи до найбільш раціонального витрачання коштів. Рекомендується активніше застосовувати пероральні АБ, запроваджувати покровоку терапію. Ще одна перевага формулярів АБТ – це можливість планувати і своєчасно поповнювати запас препаратів в аптеці, уникати стресових ситуацій, пов'язаних з відсутністю того чи іншого АБ для лікування конкретного хворого, а також можливість різко скоротити перелік необхідних АП для даного медичного закладу.

Важливість запровадження в клінічну практику раціонально складеного списку АБ пов'язана

з необґрунтовано високою частотою їх призначення. Основою побудови формуляра є нозологічна структура пацієнтів, мікробний пейзаж збудників інфекції, характер і рівень резистентності їх до АБ, результати таких досліджень з порівняльної оцінки ефективності АП, фармакоекономічний аналіз, а також реальні можливості бюджету, фондів обов'язкового медичного страхування і самих пацієнтів.

Серед інфекційних захворювань бронхолегеневі посилають провідне місце за загальним обсягом препаратів, що призначаються, і фінансових витрат на їх придбання, при цьому більше 30% АБ вживається при лікуванні хвороб нижніх відділів дихальних шляхів. При призначенні препаратів слід також враховувати вартість лікування і надавати перевагу економічно доцільним схемам АБТ, які чітко прописані в уніфікованих клінічних протоколах та національних рекомендаціях.

Після того як здійснено клінічний вибір АБ, його дози, ритму і способу застосування, намічають **критерії оцінки ефективності лікування**. Так, до прикладу, при пневмонії це: характер температурної кривої, ступінь інтоксикації, лейкоцитарна формула, кількість лейкоцитів у мокротинні (ступінь його гнійності), динаміка клінічних та рентгенологічних проявів.

Разові та добові дози АБ в абсолютній більшості випадків мають бути середньотерапевтичними без будь-яких знижень дозувань у зв'язку з літнім віком.

Інфекційний процес може бути пригнічений тільки при створенні оптимальних інгібуючих концентрацій хіміотерапевтичного препарату. Зменшення дозувань може бути виправдане лише при вираженій нирковій недостатності. Якщо через 48 год (рідше – 72 год) робиться висновок про неефективність проведеної терапії, проводиться корекція лікування.

Вибір АБ другого ряду є не менш відповідальним і найчастіше здійснюється за клінічними даними, оскільки в ці терміни збудник зазвичай культурально не виявляється. У випадку, коли збудник виділено і АБ першого ряду не відповідав біологічній чутливості мікроорганізму, найпростіше рішення – призначення препарату відповідного спектру дії. Складніше

вирішується питання, якщо встановлений збудник входить до спектру дії АБ, але терапевтичний ефект не отриманий. Варіантами рішень можуть бути: збільшення дози АБ, що застосовувався; призначення препарату іншої групи, але подібного спектру дії; використання АБ з інгібіторами β-лактамаз.

Певною мірою вибір наступного препарату полегшується тим, що відомий неефективний препарат і спектр його дії. Тому лікар-клініцист повинен добре знати терапевтичний діапазон АБ, тенденції набутої резистентності в регіоні, особливо перехресної резистентності деяких мікроорганізмів.

Мала ефективність АБТ може бути обумовлена розвитком ускладнень (наприклад, абсцедування або емпієма плеври).

Іноді корекція АБТ необхідна не через неефективність препарату, а у зв'язку з розвитком побічних ефектів (див. таблицю). Скасування застосовуваного АБ є необхідним у всіх випадках розвитку алергійних реакцій. Якщо в цей період продовження хіміотерапії залишається необхідним (нерідко алергійні реакції виникають на 6–7-й день лікування), то слід продовжувати лікування препаратами інших груп. При токсичних побічних ефектах проводиться заміна препарату на АБ, яким не властиві відмічені небажані явища. Якщо проведена терапія інфекційного запального процесу ефективна, і є необхідність її продовжувати, то скасовувати АБ не слід. Зазвичай, залежно від конкретних обставин, призначають протигрибкові препарати або засоби, які нормалізують мікрофлору кишечника.

Слід зазначити, що практика АБТ постійно вдосконалюється. З'явилося нове поняття – постантибіотичний ефект. Деякі АБ (макроліди, фторхінолони) створюють виключно високі концентрації в легеневій паренхімі, і після відміни препарату дія його триває. Постантибіотичний ефект тривалістю 3–4 дні доведений для азитроміцину, що дозволило використовувати цей АБ п'яти- і навіть триденними курсами терапії.

Прагнення забезпечити високу ефективність лікування при зменшенні його вартості і скороченні

Клінічні ситуації і корекція АБТ

Варіанти клінічних ситуацій. Ефект від АБ відсутній	Можливі рішення
Недостатня доза	Збільшення дозування
Природна резистентність збудника	Призначається препарат іншого спектру дії
Набута резистентність збудника	Призначають АБ з інгібіторами β-лактамаз або препарати, аналогічні за спектром дії, але які належать до інших груп
Клінічні ознаки бактеріємії і/або гемокультура	Внутрішньовенне застосування АБ в максимальній дозі з використанням препарату ширшого спектру дії
Розвиток гнійних ускладнень (абсцес, емпієма)	Інфузійна терапія АБ широкого спектру дії. Евакуація гною. Місцеве застосування АБ (?)
Розвиток ниркової недостатності	Заміна нефротоксичних АБ (аміноглікозидів, цефалоспоринів, фторхінолонів) на інші препарати
Підвищення вмісту трансфераз АСТ, АЛТ більше ніж у два рази	Відміна АБ або його заміна на препарати, які не чинять гепатотоксичної дії
Розвиток агранулоцитозу	Відміна левоміцетину, ко-тримоксазолу (бісептолу)
Розвиток алергійної реакції	Відміна препарату, що застосовувався. При необхідності подальшої АБТ призначають препарати інших груп

числа ін'єкцій призвело до створення програм **покрокової (stepdown) терапії**. При використанні цієї методики лікування починається з парентерального застосування АБ. Після досягнення клінічного ефекту через 2–3 дні від початку терапії ін'єкційне вживання препарату замінюється пероральним прийомом АБ. При високій ефективності подібної методики вона вирізняється меншою вартістю не тільки внаслідок різної ціни на парентеральні і таблетовані препарати, але і за рахунок зменшення витрат шприців, крапельниць, стерильних розчинів.

Така терапія легше переноситься пацієнтами і рідше супроводжується побічними ефектами. Принципово, що при покровою терапії може призначатися не лише один АБ в різних лікарських формах, а й різні препарати з однаковим спектром дії. Переважною, однак, видається тактика монотерапії. Якщо внутрішньовенне застосування АБ забезпечило клінічний ефект і не супроводжувалося побічною дією, природно очікувати хорошу ефективність і переносимість пероральної форми того самого препарату. За цією методикою можуть використовуватись ампіцилін, амоксицилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам, офлоксацин, ципрофлоксацин, спірамідин, еритроміцин, левоміцетин, деякі цефалоспорины [6, 12, 19].

Ніхто на сьогодні не заперечує аксіому, що АБТ є основою лікування запальних процесів інфекційної природи. Від її ефективності залежить перебіг і результат захворювання. Водночас єдиним завданням хіміотерапії є пригнічення інфекційного агента. Тому в програмі лікування мають також використовуватись протизапальні засоби, відхаркувальні і бронхолітики, препарати інших груп. Оптимальна АБТ має на увазі правильний вибір АБ, його дозування і тривалості лікування. Зайва інтенсивна і тривала терапія небажана, тому що вона майже завжди створює ризик суперінфекції і призводить до сенсibiлізації хворих.

Таким чином, основою лікування запальних процесів інфекційної природи є адекватна АБТ: облік відповідності призначуваного АБП виділеному або передбачуваному збуднику; оптимальне дозування; оптимізація шляхів введення препарату; облік ускладнень захворювання та супутньої патології; профілактика можливих побічних ефектів від застосування препаратів; обґрунтована тривалість лікування; облік вартості препарату.

Література

1. Авраменко І.В. Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії / І.В. Авраменко // Клінічна медицина. – 2015. – № 3. – С. 47–52.
2. Негоспітальна та госпітальна (нозокоміальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичний посібник) / Київ, 2013. – 122 с.

3. Протокол надання медичної допомоги хворим на негоспітальну та нозокоміальну (госпітальну) пневмонію у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія. Затверджений наказом МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128.

4. Тодорико Л.Д. Патологические причины развития критических состояний при воспалительных заболеваниях легких различного генеза / Л.Д. Тодорико // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2016. – № 1. – С. 18–22.

5. Тодорико Л.Д. Хронічне обструктивне захворювання легень: погляди на діагностику та диференційовану фармакотерапію / Л.Д. Тодорико // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2013. – № 1. – С. 27–32.

6. Фещенко Ю.І. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов). Частина I [Текст] / Ю.І. Фещенко, О.А. Голубовська, К.А. Гончаров, О.Я. Дзюблик [та ін.] // Укр. пульмон. ж. – 2012. – № 4. – С. 5–17.

7. Фещенко Ю.І. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія в дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія / Ю.І. Фещенко, О.Я. Дзюблик // Здоров'я України. – 2015. – С. 34–38.

8. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. – М., 2010. – 106 с.

9. Юдина Л.В. Антибактериальная терапия при внегоспитальной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста: акценты на главном / Л.В. Юдина. – Therapia. – 2012. – № 2. – С. 69–72.

10. Brar N.K. Management of community acquired pneumonia: a review and update / N.K. Brar, M.S. Niederman. – Ther. Adv. Respir. Dis. – 2011. – 5. – 61–78.

11. Butt S. Treatment of communityacquired pneumonia in an ambulatory setting / S. Butt, E.Swiatlo // Am. J. Med. – 2011. – 124 (4). – 297–300.

12. Capelastegui A. On behalf of Poblational Study of Pneumonia (PSoP) Group / A. Capelastegui, P.P. Espa a, A. Bilbao, J. Gamazo, F. Medel // J. Infect. – 2010. – 61. – P. 364–371.

13. Corrales-Medina V.F. Acute pneumonia and the cardiovascular system / V.F. Corrales-Medina, D.M. Musher, S.Shachkina, J.A. Chirinos // Lancet. – 2013. – P. 496–505.

14. Di Yacovo S. Clinical features, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus / S. Di Yacovo, C. Garcia-Vidal, D. Viasus [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2013. – 92 (1). – P. 42–50.

15. Endeman H. Systemic cytokine response in patients with community acquired pneumonia / H. Endeman, S.C.A. Meijvis, G.T. Rijkers, H. van Velzen Blad, C.H.M. van Moorsel, J.C. Grutters [et al.] // Eur. Respir. J. – 2011. – № 37. – P. 1431–1438.

16. Fung H.B. Communityacquired pneumonia in the elderly / H.B. Fung, M.O. Montegudo // Am. J. Geriatr. Pharmacother. – 2010. – № 8. – P. 47–62.

17. Ishiguro T. Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia / T. Ishiguro, N. Takayanagi, S. Yamaguchi [et al.] // Intern. Med. 2013. – 52. – P. 317–324.

18. Jenkins T.C. Risk factors for drug-resistant Streptococcus pneumoniae and antibiotic prescribing practices in outpatient community-acquired pneumonia / T.C. Jenkins, J. Sakai, B.C.Knepper, [et al.] // Acad. Emerg. Med. – 2012. – 19 (6). – P. 703–706.

19. Welte T. Clinical and economic burden of community acquired pneumonia among adults in Europe / T. Welte, A. Torres, D. Nathwani // Thorax. – 2012. – № 67. – P. 71–79.

20. Yende S. The influence of pre-existing diabetes mellitus on the hostimmune response and outcome of pneumonia: analysis of two multicentre cohort studies / S. Yende, T. van der Poll, M. Lee [et al.] // Thorax. – 2010. – Vol. 65. – P. 870–877.