

Ю. І. Фещенко, І. П. Турчина, Л. М. Курик, С. В. Миронченко ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ У ФАЗІ ЗАГОСТРЕННЯ

Державна установа "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України"

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЕРХНИХ ДИХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ФАЗЕ ОБОСТРЕНИЯ

Ю. И. Фещенко, И. П. Турчина, Л. М. Курик, С. В. Миронченко

Резюме

Целью данной работы было изучение характера колонизирующей микрофлоры верхних дыхательных путей у 100 пациентов с бронхиальной астмой в фазу обострения.

В результате установлено, что у больных бронхиальной астмой при обострении выявляется массивная колонизация дыхательных путей условно-патогенными микроорганизмами и дрожжеподобными грибами. Определяются колонии условно-патогенной микрофлоры не только в мокроте, но также в носовой полости и в зева. В составе микробиоценоза верхних дыхательных путей выявлено более 10 представителей семейств микроорганизмов. Кроме нормальной микрофлоры (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *Str. viridans*) у значительного количества пациентов было выявлено *S. aureus*, *Candida spp.*, их ассоциация. Также нередко высевались грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Klebsiellae spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* Достоверно установлено, что при обострении БА у 85 % больных наблюдается рост условнопатогенной микрофлоры в носовой полости, у 78,2 % в зева и у 80,7 % в мокроте. Таким образом, при обострении бронхиальной астмы наблюдаются значительные нарушения в микробиоценозе дыхательных путей. В дальнейшем необходимо учитывать полученные данные для определения роли дисбаланса микрофлоры в патогенезе астмы. Это поможет разработать новые методы профилактики обострений БА и улучшить качество жизни больных.

Ключевые слова: бронхиальная астма, условно-патогенная микрофлора

Укр. пульмонол. журнал. 2014, № 2, С. 40–43.

Фещенко Юрій Іванович

Директор ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України

Академік НАМН України, професор

10, вул. М. Амосова, 03680, Київ,

Tel.: 380 44 275-04-02, fax: 380 44 275-21-18, admin@ifp.kiev.ua

UPPER RESPIRATORY TRACT MICROBIOCENOSIS IN PATIENTS WITH ASTHMA EXACERBATION

Yu. I. Feshchenko, I. P. Turchyna, L. M. Kuryk, S. V. Mironchenko

Abstract

The aim was to study the nature of the microflora, colonizing the upper respiratory tract in 100 patients with asthma in exacerbation phase.

It was demonstrated that in patients with exacerbation of asthma there had been massive colonization of the respiratory tract by opportunistic microorganisms and yeast-like fungi. The colonies of opportunistic microflora were found not only in the sputum, but in the nasal cavity and pharynx discharge as well. More than 10 representatives of different families of microorganisms were revealed. Beside normal microflora (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *Str. viridans*) in many patients we found *S. aureus*, *Candida spp.* and their association. Gram-negative microorganisms such as *H. influenzae*, *Klebsiellae spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* were also isolated frequently. It was proved that in exacerbation of asthma the opportunistic bacteria were isolated from nasal cavity smears in 85 % of patients; from pharyngeal smear — in 78,2 %, and from sputum — in 80,7 % of cases. Thus, during exacerbation of asthma a significant disturbance in microbiocenosis of respiratory tract occurs. Further, it is crucial to consider this fact in the pathogenesis of asthma. This will help to develop new methods for prevention of asthma exacerbations and improve quality of life of the patients.

Key words: asthma, opportunistic microflora.

Ukr. Pulmonol. J. 2014; 2: 40–43.

Yurii I. Feshchenko

Director of National Institute of phthiology and pulmonology named after F. G. Yanovskii

National Academy of medical sciences of Ukraine

Academician of NAMS of Ukraine, professor

03680, Kyiv, 10, M. Amosova str.

Tel.: 380 44 275 0402, fax: 380 44 275 2118, admin@ifp.kiev.ua

Бронхіальна астма (БА) є одним із найбільш частих і важких хронічних захворювань респіраторної системи у світі [1]. В Україні захворюваність на БА продовжує збільшуватись, що свідчить про неповне розуміння проблеми та недосконалість існуючих методів її лікування та профілактики [7].

Постійне застосування інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) у якості базисної терапії бронхіальної астми сприяє пригніченню місцевого імунного захисту дихальних шляхів. Світові дослідження показали, що у хворих, які протягом тривалого часу отримують парентеральні / інгаляційні кортикостероїди, можлива колонізація умовно-патогенною та патогенною мікробною та грибовою флорою.

Відома надзвичайно важлива роль нормальної мікрофлори дихальних шляхів у підтриманні гомеостазу організму. Верхні відділи дихальних шляхів несуть високе мікробне навантаження, оскільки їх слизова оболонка першою протистоїть дії різноманітних факторів навколишнього середовища. При цьому саме мікрофлора захищає організм від патогенних

мікроорганізмів, забезпечуючи так званий «колонізаційний імунітет», тобто резистентність слизових оболонок до більш агресивного мікробного зараження, і перешкоджає закріпленню бактерій та інших збудників на поверхні слизових оболонок [9, 17].

У більшості хворих на астму визначаються порушення системного імунітету. Ослаблення захисного бар'єру бронхолегеневої системи на фоні ятрогенного втручання може призводити до надмірного розмноження умовнопатогенних бактерій і грибової флори з формуванням у дихальних шляхах носійства (носійство – присутність мікроорганізму в організмі хазяїна без клінічних проявів інфекції або, іноді, без ознак якої-небудь імунної відповіді) або колонізації (наслідок носійства й наступного розмноження або заселення певної ділянки органа або тканини при відсутності уражень тканин і клінічних ознак інфекції). Грань між нейтральними колонізаційними процесами та інвазією дуже тонка й легко порушується при наявності дисбалансу імунної системи. Вважають, що інфекційне ураження грибовою флорою є найбільш характерним для тих хворих, які одержують тривалий час системні чи інгаляційні

форми кортикостероїдних ліків [2, 3, 8].

Дотепер залишається невизначеною роль колонізації патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою у патогенезі бронхіальної астми. Невідомі дані щодо мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів у хворих на астму його зміни в залежності від фази захворювання. Невизначеним залишається вплив колонізуючої мікрофлори дихальних шляхів на клініко-функціональний перебіг БА. З'ясування ролі колонізації дихальних шляхів хворих бактеріями та мікроміцетами у виникненні загострень бронхіальної астми має надзвичайно важливе значення і допоможе розробити нові методи профілактики.

Мета дослідження – визначення характеру колонізуючої мікрофлори верхніх дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму в фазі загострення.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні приймало участь 100 хворих на БА середнього ступеня тяжкості віком в середньому ($51,20 \pm 0,03$) роки під час загострення, а також 15 здорових добровольців без супутньої тяжкої патології в анамнезі, у віці в середньому ($45,00 \pm 0,02$) роки. Перед початком проведення дослідження розподіл хворих за ступенем тяжкості БА та призначення лікування проводився відповідно Наказу МОЗ України від 28.10.2003 р. № 499 «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень» [10]. Всі пацієнти проходили лікування на базі відділення бронхообструктивних захворювань легень Національного інституту фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України. Було враховано наявність супутньої патології в стані ремісії. Всі хворі отримували стандартну базисну терапію періоду загострення, що включала застосування парентеральних та інгаляційних кортикостероїдних препаратів, а також бета-2-агоністу короткої дії для зменшення симптомів астми. У 38,5 % хворих був легкий персистуючий перебіг захворювання, у 61,5 % обстежуваних — середній ступінь бронхіальної астми. Давність захворювання складала в середньому ($9,2 \pm 0,8$) роки, частота загострень БА — ($1,8 \pm 0,1$) разів/рік. Жоден з обстежуваних не палив і не мав історії паління в минулому та не мав профшкідливості в минулому. Тяжкої супутньої патології не спостерігалося у жодного з обстежуваних. Останній раз пацієнти отримували антибактеріальну терапію в середньому ($10,17 \pm 0,47$) місяці тому, всі обстежувані приймали лише 1 вид антибіотика. Всі хворі регулярно приймали інгаляційні кортикостероїдні препарати, тривалість прийому інгаляційних кортикостероїдів складала в середньому ($5,31 \pm 0,12$) роки. Середня ОФВ₁ становила ($65,8 \pm 0,57$) %, ФЖЄЛ — ($90,9 \pm 2,7$) %, ПШВ — ($77,25 \pm 1,2$) %. Робота виконана за державні кошти.

Основні методи дослідження включали:

- **загально-клінічні:** збирання анамнезу, огляд хворого.
- **цитологічні:** фарбування мазків із харкотиння за Грамом.
- **мікробіологічні:** для вивчення мікрофлори дихальних шляхів були використані загальноновживані методи (згідно наказу № 535 від 22.04.1985 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследований, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений) з посівом харкотиння на поживні середовища (колумбійський агар, шоколадний агар, агар Макконки, жовточно-сольовий агар, середовище Сабуро, сусло-агар, та ін.). Враховувалась кількість виділених штамів сапрофітних бактерій (*Neisseria* spp., *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* і *S. sanguis*, *S. oralis*, *S.*

intermedius, *S. viridans*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. pyogenes* і ін.) та умовнопатогенних бактерій (*S. aureus*, грам-негативні бактерії «кишкової» групи та ін.) у титрі бактерій 10^3 Од/мл та вище, дріжджових (*Candida* spp.) та пліснявих мікроміцетів (*Aspergillus* spp., *Penicillus* spp. та ін.) [4, 5, 6].

- **статистичні:** статистична обробка матеріалу проводилась за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2000, ліцензія Russian Academic OPEN NO LEVEL № 17016297 на персональному комп'ютері Intel Celeron у програмі Excel. Для перевірки нормальності розподілу даних використовували методику Лапач С.Н. та ін. (2001) (функція NORMSAMP-1, яка вбудовується в середовище Excel). Для оцінки достовірності відмінностей середніх значень показників у вибірках із нормальним розподілом використовувався двохсторонній *t*-критерій Ст'юдента (для залежних та незалежних вибірок). За рівень вірогідності приймалося значення показника вірогідності між групами (*p*), які дорівнювали або були меншими за 0,05. При відсутності нормальності розподілу для обчислювання вірогідності різниці середніх показників застосовувався критерій Уїлкоксона, оцінка якого проводилась при порівнюванні з максимальним та мінімальним критеріальними значеннями. Кореляційні зв'язки між вибірками обчислювались за допомогою методів параметричної кореляції Пірсона або непараметричної кореляції Спірмена. Значимість коефіцієнту кореляції обчислювалась за допомогою критерію Ст'юдента *t*, з подальшим порівнюванням значення *t* із критеріальним значенням. Перевірка наявності зв'язку між вибірками з якісними параметрами оцінювалась методом часток та пропорцій із застосуванням таблиць спряженості за допомогою критерію χ^2 і порівнюванні його з критеріальним значенням або при обчисленні відношення шансів (ВШ) та його довірчого інтервалу [9].

Результати та їх обговорення

У складі мікрофлори мокроти хворих на бронхіальну астму у фазі загострення було виявлено представників більш ніж 10 родин – *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. aureus*, *Str. viridans*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Str. agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiellae* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Penicillus* spp., а також асоціацію *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans* у значно відсотку хворих. Більшість із вищевказаних мікроорганізмів також були виділені із носової порожнини та зіва. Відсоток хворих із ізольованими штамми *S. haemolyticus*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Str. agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiellae* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Aspergillus* spp., *Penicillus* spp., був незначний. Тому діагностичними вважались лише ізоляти *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* та їх асоціація у кількості 10^3 Од/мл та вище.

В результаті проведених досліджень встановлено наступне.

При загостренні бронхіальної астми із 100 хворих в носовій порожнині 85 % хворих спостерігався ріст нормальної та умовно-патогенної мікрофлори, у 15 % пацієнтів росту мікрофлори не було.

В анамнезі жоден з обстежуваних не мав скарг на закладений ніс, наявність виділень із носової порожнини, тощо. Отже персистенція умовно-патогенної мікрофлори відбувалась фак-

тично бессимптомно, не привертала увагу лікаря та хворого, які не приділяли цьому належної уваги.

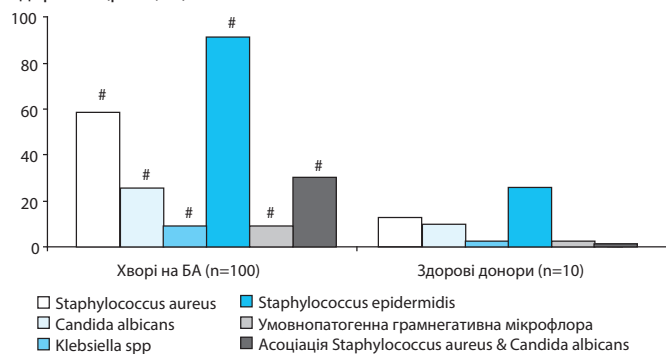
У більшості випадків були виявлені колонії *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* та грамнегативні бактерії: *Haemophilus influenzae*, *Klebsiellae* spp., *Citrobacter* spp. Ізоляти *Candida albicans* висівались у 20,0 % обстежених, *Staphylococcus aureus* у 54,1 % хворих, *Staphylococcus epidermidis* у 87,05 %, грамнегативна мікрофлора — у 4,7 % пацієнтів. Асоціація *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans* була виявлена у 25,8 % хворих. Більш детальна інформація представлена у таблиці 1 та відображена на рисунку 1.

Таблиця 1

Характер мікрофлори носової порожнини у хворих на персистою бронхіальну астму у фазі загострення ($M \pm m$)

Висяний мікроорганізм	Хворі на БА (n = 100)		Здорові донори (n=10)
	кількість	%	%
<i>Candida albicans</i>	17	20,0 ± 0,5 [#]	5,6 ± 0,1
<i>Klebsiella</i> spp	3	3,52 ± 1,5 [#]	0,6 ± 0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	46	54,1 ± 0,5 [#]	6,8 ± 0,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	74	87,05 ± 1,1 [#]	21,6 ± 0,2
Асоціація <i>Staphylococcus aureus</i> та <i>Candida albicans</i>	22	25,8 ± 0,5 [#]	1,2 ± 0,1
Грамнегативна мікрофлора	4	4,7 ± 0,5 [#]	0,2 ± 0,1

Примітка. # — статистично достовірна відмінність порівняно з групою здорових ($p < 0,05$).

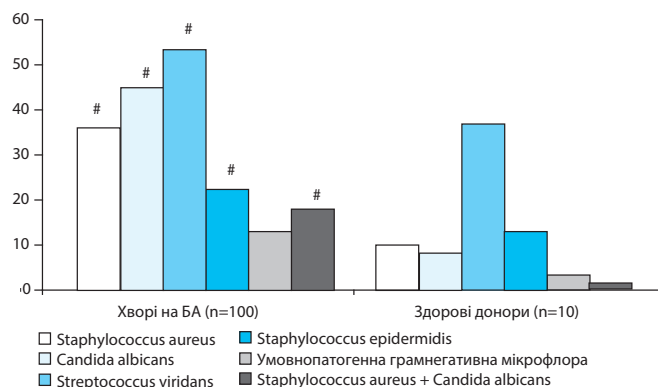


Примітка. # — статистично достовірна відмінність порівняно з групою здорових ($p < 0,05$).

Рис. 1. Характер мікрофлори носової порожнини у хворих на персистою бронхіальну астму при загостренні захворювання.

При дослідженні мікробіологічного пейзажу зіва було визначено, що умовно-патогенна мікрофлора висівалася у 78,2 % обстежених. При огляді у 84,5 % хворих виявлено незначну гіперемію слизової задньої стінки глотки та дужок піднебіння. Але при цьому жоден із обстежуваних не мав скарг на першіння, закладеність горла, тощо. В анамнезі ніхто не отримував лікування з приводу орофарингеального кандидозу.

Нормальна мікрофлора представлена *Staphylococcus epidermidis* у 23,1 % обстежених та *Streptococcus viridans* у 53,8 %. Умовно-патогенну флору було виявлено: *Staphylococcus aureus* у 35,9 % обстежених, ріст *Candida albicans* спостерігався у 46,2 %. Грамнегативна мікрофлора: *Klebsiellae* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp. висівалась у 3,8 % хворих. Асоціація *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans* виділялась у 17,9 % обстежених (рис. 2).



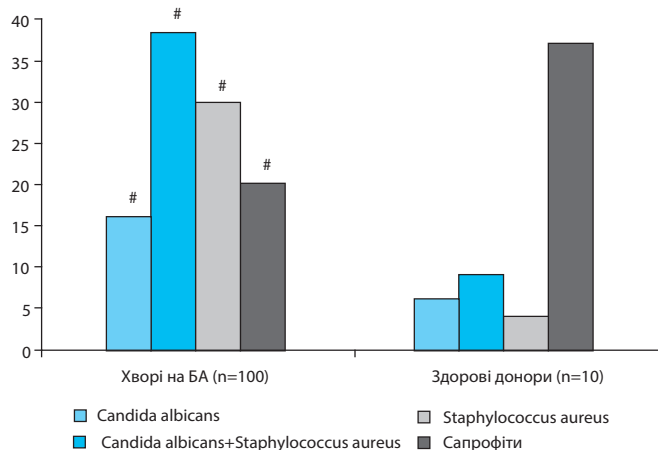
Примітка. # – статистично достовірна відмінність порівняно з групою здорових ($p < 0,05$).

Рис. 2. Характер мікрофлори зіва у хворих на персистою бронхіальну астму при загостренні захворювання.

Мікробіологічне дослідження мокроти у хворих на бронхіальну астму при загостренні встановило наступне.

У всіх обстежених хворих виділялась мокрота в середньому ($16,0 \pm 0,9$) мл на добу. Слизова мокрота була у 53,8 % хворих, слизово-гнійна мокрота у 46,1 %, гнійної мокроти не спостерігалось.

При загостренні БА із мокроти виділялася сапрофітна флора у 19,2 % обстежених, *Staphylococcus aureus* – 36,8 % хворих, *Candida albicans* – 15,2 %, асоціація *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans* у 28,8 % пацієнтів (рис. 3). Таким чином, було встановлено, що у хворих на бронхіальну астму при загостренні спостерігається інтенсивна бактеріальна колонізація дихальних шляхів.



Примітка. # – статистично достовірна відмінність порівняно з групою здорових ($p < 0,05$).

Рис. 3. Характер мікрофлори мокроти у хворих на персистою бронхіальну астму у фазі загострення.

Висновки

Постійне застосування інгаляційних кортикостероїдів у якості базисної терапії бронхіальної астми сприяє пригніченню місцевого імунного захисту дихальних шляхів. Внаслідок виснаження окремих механізмів системного й місцевого імунітету, а також імуносупресивної дії інгаляційних кортикостероїдів втрачається ефективність інфекційного контролю у хворих на БА. Це обумовлює надмірне розмноження та подальшу масивну колонізацію дихальних шляхів пацієнтів умовно-патогенними бактеріями та грибовою флорою.

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що у більшості хворих на бронхіальну астму при загостренні відбувається масивна колонізація верхніх дихальних шляхів умовно-патогенними бактеріями та дріжджоподібними грибами (роду *Candida*). Виявлено умовно-патогенну мікрофлору не тільки у мокроті, але й в носовій порожнині та зіві. У складі мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів визначено представників 10 головних родин мікроорганізмів. Крім представників нормальної мікрофлори (стрептококів та ін.) присутній значний відсоток *S. aureus*, грибів роду *Candida*, грамнегативна флора, а також асоціації *S. aureus* та кандіди у

значного відсотку пацієнтів. Достовірно встановлено, що при загостренні БА у 85 % хворих спостерігається ріст умовно-патогенної мікрофлори у носовій порожнині, у 78,2 % в зіві та у 80,7 % у мокроті.

Таким чином, при загостренні БА спостерігаються значні порушення у мікробіоценозі дихальних шляхів. У подальшому, необхідно враховувати отримані дані для визначення ролі дисбалансу мікрофлори в патогенезі астми. Це допоможе розробити нові методи профілактики виникнення загострень БА та покращити якість життя хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко, Ю. І. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2006–2007 рр. [Текст] / Ю. І. Фещенко – Київ : ДУ "Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України", 2008 р. – 48 с.
2. Вплив комплексного лікування на стан місцевого імунітету хворих на тяжку персистуючу бронхіальну астму [Текст] / Ю. І. Фещенко [и др.] // Международная научно-практическая конференция «Креативные направления в диагностике патогенезе и лечении внутренних болезней». – Запоріжжя, 2008. – С. 34–35.
3. Рекалова, Е. М. Взаимосвязь микрофлоры дыхательных путей с клиническими особенностями хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Е. М. Рекалова // Укр. пульмонол. журн. – 2005. – № 3. – С. 23–26.
4. Поздеев, О. К. Медицинская микробиология : учебник для ВУЗов [Текст] / под ред. О. К. Поздеева, В. И. Покровского. – Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 765 с.
5. Воробьев, А. А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология (2-е изд.) [Текст] / под ред. А. А. Воробьева. – Москва : «Медицинское информационное агентство», 2006. – 704 с.
6. Вишнякова, Л. А. Микробиологические методы обследования пульмонологических больных : метод. рекомендации / под ред. Л. А. Вишняковой. – Ленинград, 1981. – 23 с.
7. Фещенко, Ю. И. Ингаляционные стероиды в современной концепции противовоспалительной терапии бронхиальной астмы [Текст] / Ю. И. Фещенко // Астма та алергія. – 2002. – № 2. – С. 65–68.
8. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis: use of protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients [Text] / Fagon, J. Y. [et al.] // Am. Rev. Resp. Dis. – 1990. – № 142. – P. 1004–1008.
9. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / Під ред. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Киев : Морион, 2000. – 320 с.
10. Наказ № 499 від 28.10.2003. «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень» Інструкція про діагностику, клінічну класифікацію та лікування хронічних обструктивних захворювань легень. – С. 50–58.

REFERENCES

1. Feshchenko Yul. Porivnyalni dani pro rozpovsyudzenist khvorob organiv dykhannya i medychnu dopomogu khvorym na khvoroby pulmonologichnogo ta alergologichnogo profilyu v Ukraini 2006–2007 rr (Comparative data about the prevalence of respiratory diseases and medical care for patients with diseases of pulmonary and allergy profile in Ukraine for 2006-2007). Kyiv. 2008;48p.
2. Feshchenko Yul, et al. Vplyv kompleksnogo likuvannya na stan mistsevoogo immunitetu khvorykh na tyazhku persystuyuchu bronkialnu astmu. Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Kreativnyye napravleniya v diagnostike patogeneze i lechenii vnutrennikh bolezney" (Effect of complex treatment on the state of local immunity of patients with severe persistent asthma. International scientific-practical conference "Creative trends in the diagnosis and pathogenesis of internal medicine"). Zaporizhzhya. 2008;34–35.
3. Rekalova EM. Vzaimosvyaz mikroflory dykhatelynykh putey s klinicheskimi osobennostyami khronicheskogo obstruktyvnogo zaboлевaniya legkikh (Correlation between respiratory tract microflora with features of chronic obstructive pulmonary disease). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2005;No 3:23–26.
4. Pozdeev OK, Pokrovskiy VI. Meditsinskaya mikrobiologiya : uchebnik dlya vuzov (Medical microbiology: a textbook for higher educational institutions). Moscow : GEOTAR-MED. 2001;765p.
5. Vorobyev AA. Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya (Medical microbiology, virology and immunology). Moscow : Medical informational agency. 2006;704p.
6. Vishnyakova LA. Mikrobiologicheskiye metody obsledovaniya pulmonologicheskikh bolnykh : metodicheskkiye rekomendatsii (Microbiological methods of examination of pulmonary patients: guidelines). Leningrad. 1981;23p.
7. Feshchenko Yul. Ingalyatsionnyye steroidy v sovremennoy kontseptsii protivovospalitelnoy terapii bronkhalnoy astmy (Inhaled steroids in the modern concept of anti-inflammatory treatment of asthma). Astma ta alergiya. 2002;No 2:65–68.
8. Fagon JY, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis: use of protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. Am. Rev. Resp. Dis. 1990;142:1004–1008.
9. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statisticheskkiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniyem Excel (Statistical methods in biomedical research using the Excel). Kyiv : Morion. 2000;320p.
10. Nakaz № 499 vid 28.10.2003. «Pro zatverdzhennya instruktsiy shchodo nadannya dopomogy khvorym na tuberkuloz i nespetsifichni zakhvoryuvannya legen». Instruktziya pro diagnostyku, klinichnu klasyfikatsiyu ta likuvannya khronichnykh obstruktyvnykh zakhvoryuvan legen (Decree № 499 from 28.10.2003. "On approval of instructions to assist patients with tuberculosis and nonspecific lung disease". Manual on the diagnosis, clinical classification and treatment of chronic obstructive pulmonary disease).