

## В. А. Ячник СПЕКТР ТА РОЛЬ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗБУДНИКІВ ПРИ ЗАГОСТРЕННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

### СПЕКТР И РОЛЬ ИНФЕКЦИОННЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПРИ ОБОСТРЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В. А. Ячник

Резюме

Осложнения течения бронхиальной астмы (БА) и развитие обострения возникают вследствие контакта с факторами внешней среды. Респираторной инфекции как ведущему триггеру обострения БА в последнее время уделяют все больше внимания. Бронхиальную обструкцию и обострение астмы могут вызвать различные вирусные возбудители. Поэтому определение спектра инфекционных возбудителей при обострении БА на территории Украины (г. Киев) является актуальным вопросом отечественной пульмонологии, что дает возможность при необходимости подобрать адекватное этиотропное лечение.

В ходе работы использовались современные вирусологические методы: простые/быстрые тесты на основе иммунохроматографического анализа (ИХА) и метод мультиплексной полимеразной цепной реакции с фиксацией результата в реальном времени (realtime-PCR) и бактериологическое исследование.

Результаты вирусологических и микробиологических исследований доказывают, что у 60 (51,7 %) обследованных больных из 116 инфекционное обострение БА было вызвано вирусными этиопатогенами, у 21 (18,1 %) — бактериями и у 10 (8,6 %) пациентов одновременно обнаружены вирусный и бактериальный возбудители. Целью работы было определение спектра бактериальных возбудителей у больных БА, установление наиболее распространенных возбудителей обострения бронхиальной астмы среди бактерий.

Бактериологическое исследование позволило определить в этиологически значимом титре: *H. influenzae* — в (38,1 ± 10,6) % случаев, *S. pneumoniae* — в (38,1 ± 10,6) %, *M. catarrhalis* — в (14,3 ± 7,6) %, *E. coli* и *S. aureus* — в (0,9 ± 0,9) % каждый. Уровень резистентности среди основных полученных бактериальных возбудителей (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*) к антибактериальным препаратам (бета-лактамам) был в пределах от 12,5 до 22,0 %, что свидетельствует о ее клиническом значении и требует дальнейшего микробиологического мониторинга.

Полученные в ходе исследования результаты необходимы как для оценки роли инфекционных возбудителей при обострении бронхиальной астмы, так и для оптимизации диагностики инфекционной обострения этой болезни, а также выбора эффективной терапии.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, инфекционное обострение, вирусы, бактерии, спектр.

**Укр. пульмонолог. журнал. 2014, № 2, С. 44–47.**

Ячник Віталій Анатолійович

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології

ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Молодший науковий співробітник

10, ул. М. Амосова, Київ, 03680

Тел.: +380976586226, yachvit@mail.ru

### SPECTRUM AND ROLE OF INFECTIOUS AGENTS IN ACUTE ASTHMA EXACERBATION

V. A. Iachnyk

Abstract

Complications of bronchial asthma (BA) and the development of its exacerbation are caused by exposure to environmental factors. Respiratory infection as the leading trigger of asthma exacerbations lately attracts more attention. Bronchial obstruction and exacerbation of asthma are caused by variety of viral pathogens, and depend on the region of residence and time of year. Therefore, the determination of the spectrum of infectious agents during exacerbation of asthma in Ukraine (Kiev) is a topical issue of domestic pulmonology, which allows to choose adequate etiotropic treatment.

In the course of study modern virological techniques were used: simple / rapid tests based immunochromatographic assay (IHA), multiplex real time polymerase chain reaction (realtime-PCR) and bacteriological examination.

The results of our virological and microbiological studies have clearly demonstrated that in vast majority of patients with asthma the infectious exacerbation was triggered by viruses. In 60 (51.7%) of 116 patients an infectious exacerbation of asthma was caused by viruses in 21 (18.1%) — bacteria and in 10 (8.6%) patients — both viral and bacterial pathogens.

Bacteriological tests allowed to determine in etiologically significant titer: *H. influenzae* — in (38,1 ± 10,6) % of cases, *S. pneumoniae* — in (38,1 ± 10,6) %, *M. catarrhalis* — in (14,3 ± 7,6) %, *E. coli* and *S. aureus* — in (0,9 ± 0,9) % each.

The findings of the study are very important, both for the evaluation of the role of infectious agents in exacerbation of asthma, and for optimization of the diagnosis of infectious exacerbation of the disease, as well as for the choice of effective therapy.

**Key words:** bronchial asthma, infectious exacerbation, viruses, bacteria, spectrum.

**Ukr. Pulmonol. J. 2014; 2:44–47.**

Vitaliy A. Iachnyk

SO "National institute of phthisiology and pulmonology

named after F. G. Yanovskiy NAMS of Ukraine"

research assistant

10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine

Тел.: +380976586226, yachvit@mail.ru

Бронхіальна астма (БА) є одним із найпоширеніших хронічних захворювань органів дихання. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я на БА у світі страждають близько 300 млн. людей різного віку. Розповсюдженість БА в різних країнах світу коливається від 1 до 18 %. Значну кількість пацієнтів щорічно госпіталізують з приводу тяжкого інфекційного загострення БА. Щорічно це захворювання забирає життя більше 250 тис. чоловік у всьому світі. [1].

Ускладнення перебігу бронхіальної астми і розвиток її загострення виникає внаслідок контакту з факторами зовнішнього середовища [1, 2, 3].

Серед розмаїття провокуючих факторів в останні роки виникнення та загострення БА пов'язують зі складною взаємодією факторів навколишнього середовища на тлі генетичної схильності, особливе значення приділяється респираторній інфекції, зокрема вірусній, яка відіграє значну роль у реалізації впливу навколишнього середовища на розвиток і перебіг БА [4–7].

Отже, обґрунтовано виділяють, так зване, інфекційне загострення (ІЗ) БА, що потребує відповідного діагностичного та терапевтичного підходу.

Про віруси, як про одні із основних тригерів загострення астми почали говорити з 1960-х років. У 1990-х роках до медичної практики увійшов новий молекулярний метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), який дав можливість остаточно підтвердити роль респіраторних вірусів при загостренні БА [8, 9].

Бронхіальну обструкцію та загострення астми можуть викликати різні віруси: риновірус, респіраторно-синциціальний вірус (РС-вірус), віруси грипу А і В, аденовірус, вірус парагрипу, коронавірус, метапневмовірус та інші [4–6, 10]. Ряд клініко-епідеміологічних даних підтверджують, що приблизно у 80–85 % всіх випадків загострень БА у дітей та у 60–75 % — у дорослих, в якості основних тригерів виступають респіраторні віруси [6, 7, 11].

За даними численних експериментальних досліджень встановлено, що один із основних патогенетичних механізмів БА — розвиток гіперреактивності дихальних шляхів (посилення як чутливості, так і потужності відповіді бронхів на різні подразники), який виникає на тлі «еозинофільного» запалення [10–13], але загалом механізми розвитку інфекційного загострення (ІЗ) БА складні та недостатньо вивчені [7, 10]. Одним із суттєвих факторів патогенного впливу гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) є погіршення стану мукоциліарного кліренсу і пригнічення фагоцитарної активності альвеолярних макрофагів [3, 4, 10]. Це створює оптимальні умови для приєднання бактеріальної інфекції та формування вірусно-бактеріальних асоціацій. Найчастіше при ГРВІ виявляється інфікування *M. pneumoniae* та *S. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis*, що призводить до більш тривалого і тяжкого перебігу загострення БА [12].

Для більш успішного етіотропного лікування хворих з інфекційним загостренням БА важливо визначити провідні етіологічні збудники і виявити їх спектр.

Ці обставини обумовили *мету роботи* — визначення основних інфекційних збудників при загостренні бронхіальної астми.

### Матеріал і методи

Об'єктом дослідження були хворі з ІЗ БА та отриманий від них біологічний матеріал — мазки з слизової носової порожнини, мокротиння. В дослідження включали хворих лише за умови їх добровільної згоди з метою та об'ємом запланованих обстежень.

Робота виконувалась за кошти держбюджету.

Критерії включення пацієнтів у дослідження були: вік пацієнтів 18 років та більше; наявність у хворих загострення БА відповідно до критеріїв наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 [2]; підтверджений за результатами клінічного та/або лабораторного методів дослідження інфекційний характер загострення БА.

Критеріями виключення були: неінфекційний характер загострення бронхіальної астми; проведення противірусної та/або антибактеріальної терапії впродовж останніх 2 міс. з приводу будь-якого захворювання; наявність у хворого тяжких супутніх захворювань (туберкульозу, онкологічних захворювань, ВІЛ/СНІДу, алкогольної та/або наркотичної залежності, декомпенсованої серцевої, печінкової, ниркової недостатності та ін.); вагітність або лактація; відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Відповідно до наведених критеріїв у дослідження було включено 116 хворих з ІЗ БА: 52 (44,8 %) чоловіка і 64 (55,2 %) жінки у віці 20–82 років (середній вік —  $50,4 \pm 1,5$  років), які обстежувались та лікувались в амбулаторних умовах ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (НІФП НАМН) з січня 2011 до квітня 2013 року. Пацієнти були жителями м. Києва та Київської області. Хворим проводили загальні методи обстеження згідно наказу МОЗ України № 128. Оцінювались анамнестичні дані, клінічні дані, дані функціонального обстеження легень до та після застосування бронхолітиків короткої дії.

Матеріалом для мікробіологічного дослідження були мазки із носової порожнини і мокротиння. При відборі проб у кожному випадку враховували особливості інфекційного процесу, місце максимальної локалізації збудника, шляхи та термін його виділення в оточуюче середовище. Матеріал відбирали у найбільш ранні терміни — 1–3 доба від початку захворювання. Під час забору проб суворо дотримувались запобіжних заходів щодо зараження медичного персоналу, обмеження контамінації матеріалу та збереження життєздатності збудника [13, 14].

Основною умовою подальшої мікробіологічної лабораторної діагностики була інформативність отриманого матеріалу, яку оцінювали згідно критеріїв наказу МОЗ України № 30 від 09.02.98 та № 128 від 19.03.2007 р., а також Наказу МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985, який адаптований у відповідності до правил GLP [13, 14].

Для ідентифікації вірусів в роботі використовували комплекс методичних підходів, що включали в себе сучасні експрес-методи індикації вірусів та вірусних антигенів в клінічному матеріалі — прості / швидкі тести на основі імунохроматографічного аналізу та полімеразну ланцюгову реакцію з фіксацією результату або в реальному часі — real-time-PCR, або з використанням агарозного гелю та забарвлення зразків ДНК бромідом етідію [10]. Результати вірусологічного дослідження наведені у попередній роботі [15].

Для бактеріологічного дослідження використовували мокротиння, отримане з нижніх дихальних шляхів при глибокому відкашлюванні до прийому їжі. Матеріал збирали до початку лікування в стерильні контейнери і транспортували до лабораторії Головного військово-медичного клінічного центру „Головний військовий клінічний госпіталь” МО України (начальник клініки лабораторної діагностики, канд. мед. наук Костенко І. Г.). Термін зберігання матеріалу від забору до подальшого дослідження не перевищував 1 — 2 год при кімнатній температурі.

Перед початком дослідженням зразок мокротиння мікроскопували в нативному стані для визначення доцільності подальшого проведення мікробіологічного аналізу. Мазок мокротиння, пофарбованого за Грамом, вважали інформативним за наявності не менше 25 лейкоцитів та не більше 10 епітеліальних клітин в полі зору ( $\times 100$ ) [10].

Кількісну оцінку мікробної популяції в мокротинні проводили кількісним методом за Dixon та Miller в модифікації Л. Г. Селіної шляхом засіву на відповідні щільні поживні середовища. Діагностично значущими вважали результати дослідження мокротиння у разі виявлення потенційного патогену в титрі не нижче  $10^6$  колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл [14].

Виділенні культури мікроорганізмів ідентифікували за допомогою тест-систем API виробництва фірми «bioMérieux», Франція.

Чутливість отриманих мікроорганізмів до антибіотиків визначали дискодифузійним методом на поживних середовищах Мюллер-Хінтон агар виробництва «bioMaría», Франція, диски фірм-виробників Росії та США (BBL). Для визначення чутливості використовували контрольні штами NCCLS (*S. pneumoniae* ATCC 49619, *H. influenzae* ATCC 49247, *S. aureus* ATC 25923, *E. coli* ATC 25922, *P. aeruginosae* ATC 27953 та ін.).

### Результати та обговорення

За даними скринінгового лабораторного обстеження 116 хворих — у 60 ((51,7 ± 4,6) %) із них ідентифікували вірусний етіопатоген, у 21 ((18,1 ± 3,6) %) хворого — бактеріальний і у 10 ((8,6 ± 2,6) %) із них — одночасно виявили вірусний та бактеріальний збудники (рис. 1).

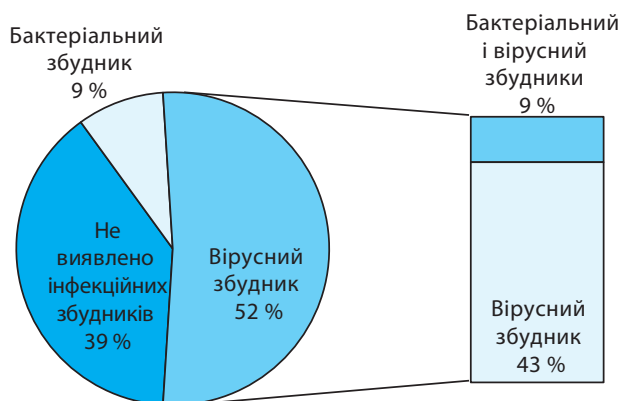


Рис. 1. Частота виявлення інфекційних збудників при загостренні БА.

Мікробіологічне дослідження мокротиння було проведено за умови її відповідності критеріям інформативності у 42 ((26,1 ± 3,5) %) хворих із 116 обстежених. У решти хворих мокротиння було відсутнє взагалі, або не відповідало критеріям, що було обумовлено неправильним забором матеріалу, тому і не досліджувалось. В результаті у 21 ((18,1 ± 3,6) %) хворого із обстежених виявили штами бактеріальних етіопатогенів. В етіологічно значущому титрі визначили: *H. influenzae* — в (38,1 ± 10,6) % випадків, *S. pneumoniae* — в (38,1 ± 10,6) %, *M. catarrhalis* — в (14,3 ± 7,6) %, *E. coli* і *S. aureus* — в (0,9 ± 0,9) % кожний (табл. 1, рис. 2).

Таблиця 1

### Частота виявлення бактеріальних збудників у пацієнтів з ІЗ БА за даними бактеріологічного дослідження мокроти, яким проводили вірусологічне дослідження, (M ± m) %

Збудник	Кількість штамів	Поширеність	
		серед хворих, % (n = 116)	серед мікробних штамів, % (n = 21)
<i>H. influenzae</i>	8	6,9 ± 2,4	38,1 ± 10,6
<i>S. pneumoniae</i>	8	6,9 ± 2,4	38,1 ± 10,6
<i>M. catarrhalis</i>	3	2,6 ± 1,5	14,3 ± 7,6
<i>E. coli</i>	1	0,9 ± 0,9	4,8 ± 4,6
<i>S. aureus</i>	1	0,9 ± 0,9	4,8 ± 4,6
Всього	21	18,1 ± 3,6	100

Рівень резистентності серед основних отриманих бактеріальних збудників (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*) до антибактеріальних препаратів (бета-лактамів) був в межах від 12,5 до 22,0 %, що може свідчати про її клінічну значущість та потребує подальшого мікробіологічного моніторингу (табл. 2).

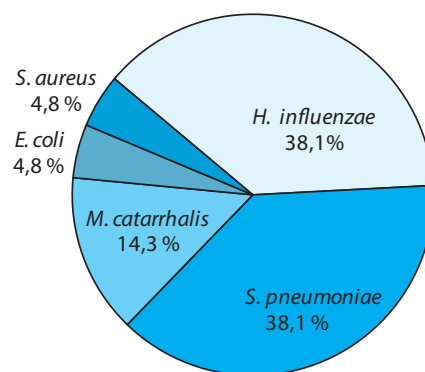


Рис. 2. Частота виявлення бактеріальних збудників у хворих із загостренням БА

Таблиця 2

### Резистентність бактеріальних збудників ІЗ БА до антибактеріальних препаратів, %

Антибіотик	Мікроорганізм				
	<i>H. influenzae</i> (n = 8)	<i>S. pneumoniae</i> (n = 9)	<i>M. catarrhalis</i> (n = 4)	<i>S. aureus</i> (n = 4)	<i>K. pneumoniae</i> (n = 3)
Пеніцилін	12,5	22,2	50,0	100,0	–
Ампіцилін	12,5	0	50,0	100,0	100,0
Оксацилін	–	–	–	0	–
Карбеніцилін	12,5	0	50,0	0	100,0
Ампіцилін/Сульбактам	0	0	0	0	0
Амоксицилін/Клавуланат	0	0	0	0	0
Хлорамфенікол	37,5	33,3	50,0	0	0
Еритромицин	–	0	50,0	0	–
Рокситромицин	0	0	0	0	–
Азитромицин	0	0	0	0	–
Гентаміцин	25,0	–	50,0	–	0
Тобраміцин	0	–	0	–	0
Амікацин	0	–	0	–	0
Лінкоміцин	0	–	–	0	–
Кліндаміцин	0	–	–	0	–
Рифампіцин	0	0	0	0	0
Цефалексин	12,5	0	0	100,0	–
Цефазолін	12,5	0	0	100,0	–
Цефокситин	0	0	0	100,0	0
Цефуросим	0	0	0	0	0
Цефоперазон	0	0	0	0	0
Цефотаксим	0	0	0	0	0
Цефтазидим	0	0	0	0	0
Цефтриаксон	0	0	0	0	0
Ципрофлоксацин	0	0	0	0	0
Офлоксацин	0	0	0	0	0
Норфлоксацин	0	–	0	–	0
Левовфлоксацин	0	0	0	0	0
Іміпенем	0	0	0	0	0
Ванкоміцин	–	0	–	0	–

### Висновок

Результати вірусологічних і мікробіологічних досліджень наочно доводять, що у 60 (51,7 %) обстежених хворих із 116 інфекційне загострення БА було викликано вірусними етіопатогенами, у 21 (18,1 %) із них хворих — бактеріями і у 10 (8,6 %) пацієнтів — одночасно виявили вірусний та бактеріальний

збудники. Не менш важливим було визначення спектру бактеріальних збудників ІЗ БА, встановлення найбільш поширених збудників загострення бронхіальної астми серед бактерій (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* і *M. catarrhalis*).

Практичне значення мають і дані про чутливість і резистентність основних виділених бактеріальних збудників (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*) при ІЗ БА до антибактеріальних пре-

паратів (бета-лактамів), яка складає від 12,5 до 22,0 %, що слід враховувати у терапевтичній практиці.

Отримані в ході дослідження дані та результати важливі, як для оцінки ролі інфекційних збудників при загостренні бронхіальної астми, так і для оптимізації діагностики ІЗ БА, а також вибору ефективної терапії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2012) [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.ginasthma.org>.
2. Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пulьмонологія». — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua>.
3. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD [Text] / D. Kurai [et al.] // Front Microbiol. — 2013. — Vol. 4. — P. 293.
4. Dulek Daniel, E. Viruses and asthma [Text] / E. Daniel Dulek, R. Monroe Carell // Jr. Biochimica et Biophysica Acta. — 2011. — Vol. 2. — P. 1–10.
5. Viral epidemiology of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. [Text] / G. Dimopoulos [et al.] // Pulm Pharmacol Ther. — 2012. — Vol. 25(1). — P. 8–12.
6. Busse, W. W. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations [Text] / William W. Busse, R. F. Lemanske, J. E. Gern // The Lancet. — 2010. — Vol. 376, № 9743. — P. 826–834.
7. Guilbert, T. W. Role of infection in the development and exacerbation of asthma [Text] / T. W. Guilbert, L. C. Denlinger // Expert Rev. Respir. Med. — 2010. — Vol. 4, № 1. — P. 71–83.
8. Выявление респираторных вирусов человека в биологических образцах методом мультиплексной ПЦР [Текст] / А. А. Никонова [и др.] // Актуал. вопр. епидемиол. инфекц. бол. — 2006. — № 8. — С. 737–741.
9. Полімеразна ланцюгова реакція в лабораторній діагностиці інфекційних хвороб [Текст] : навчально-методичний посібник / І. В. Дзюблик [та ін.] ; Державна установа «Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України». — К. : НМАПО, 2012. — 200 с.
10. Clare, S. M. Allergens, viruses and asthma exacerbations [Text] / S. Murray Clare, A. Simpson, A. Custovic // Proceedings of the American Thoracic Society. — 2004. — Vol. 1, № 2. — P. 99–104.
11. Gern J. E. Infectious triggers of pediatric asthma [Text] / Gern J. E., Lemanske R. F. // Pediatr Clin North Am. — 2003. — Vol. 50, № 3. — P. 555–575.
12. Dulek, D. E. Bacteria and asthma: more there than we thought. [Text] / D. E. Dulek, R. S. Peebles // Expert Rev Respir Med. — 2011. — Vol. 5, № 3. — P. 329–332.
13. Посібник з медичної вірусології [Текст] / В. М. Гирін [та ін.] ; за ред. В. М. Гиріна — Київ : Здоров'я, 1995. — 368 с.
14. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія [Текст] : підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. / за ред. В. П. Ширококова. — Видання 2-е. — Вінниця : Нова книга, 2011. — 953 с.
15. Ячник, В. А. Алгоритм діагностики інфекційного загострення бронхіальної астми вірусної етіології [Текст] / В. А. Ячник // Укр. пульмонолог. журн. — 2014. — № 1. — С. 31–38.

## REFERENCES

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2012). Available at: <http://www.ginasthma.org>.
2. Nakaz MOZ Ukrainy vid 19.03.2007 № 128. Pro zatverdzhennya klinichnykh protokoliv nadannya medychnoy dopomogi za spetsialnistyu "Pulmonologiya". (Ministry of health of Ukraine. Approval of clinical protocols for provision of medical care. Decree # 128 dated 19.03.2007). Available at: <http://www.ifp.kiev.ua>.
3. Kurai D, et al. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD. Front. Microbiol. 2013;4:293.
4. Dulek Daniel E, Monroe Carell R. Viruses and asthma. Jr. Biochimica et Biophysica Acta. 2011;2:1–10.
5. Dimopoulos G, et al. Viral epidemiology of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Pulm Pharmacol Ther. 2012;25(1):8–12.
6. Busse WW, Lemanske RF, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. The Lancet. 2010;376(9743):826–834.
7. Guilbert TW, Denlinger LC. Role of infection in the development and exacerbation of asthma. Expert Rev. Respir. Med. 2010;4(1):71–83.
8. Nikonova AA, et al. Vyyavleniye respiratornykh virusov cheloveka v biologicheskikh obratzakh metodom multiplexnoy PCSR (Identifying of respiratory viruses in biologically human specimens by multiplex PCR). Aktual. vopr. epidemiol. infekts. bol. 2006;8:737–741.
9. Dzyublyk IV, et al. Polimerazna lantsyugova reaktsiya v laboratorniy diagnostytsi infektsiynykh khvorob (Polymerase chain reaction in the laboratory diagnostics of infectious diseases). Kyiv. NMAPO, 2012;200p.
10. Clare SM, Simpson A, Custovic A. Allergens, viruses and asthma exacerbations. Proceedings of the American Thoracic Society. 2004;1(2):99–104.
11. Gern JE, Lemanske RF. Infectious triggers of pediatric asthma. Pediatr Clin North Am. 2003;50(3):555–575.
12. Dulek DE, Peebles RS. Bacteria and asthma: more there than we thought. Expert Rev Respir Med. 2011;5(3):329–332.
13. Gyrin VM, et al. Posibnyk z medychnoy virusologiyi (Manual of Medical Virology). Kyiv. Zdorovya, 1995;368p.
14. Shyrobokov VP. Medychna mikrobiologiya, virusologiya ta imunologiya (Medical Microbiology, virology and immunology). Vinnytsya. Nova knyga, 2011;953p.
15. Yachnyk VA. Algoritm diagnostyky infektsynogo zagostrennya bronkhialnoyi astmy virusnoyi etiologiyi (Algorithm of diagnosing of virus-induced asthma infectious exacerbation). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2014;1:31–38.