

**О. Я. Дзюблик, Н. М. Недлінська, В. А. Ячник, О. О. Мухін, Р. Є. Сухін,  
Г. Б. Капітан, В. Я. Клягін, О. В. Денисова**  
**ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ І ЙОГО ЗАГОСТРЕННЯ: ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ**

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

**ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ И ЕГО ОБОСТРЕНИЕ: ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ**

**А. Я. Дзюблик, Н. Н. Недлинская, В. А. Ячник, А. А. Мухин, Р. Е. Сухин,  
Г. Б. Капитан, В. Я. Клягин, О. В. Денисова**

*Резюме*

Хронический бронхит (ХБ) — одно из наиболее распространенных болезней среди хронических неспецифических заболеваний органов дыхания. В ближайшие годы прогнозируется дальнейшее увеличение заболеваемости ХБ в связи с ухудшением экологической ситуации. Характерной чертой течения ХБ и одной из наиболее частых причин обращения пациентов за медицинской помощью является развитие обострений заболевания. Пациенты с ХБ в среднем переносят от одного до четырех обострений в течение года, при этом их частота возрастает с увеличением тяжести течения заболевания. Именно частота обострений ХБ является одним из наиболее важных факторов, которые обуславливают качество жизни пациентов.

При всем разнообразии провоцирующих факторов инфекцию верхних дыхательных путей рассматривают в качестве основной причины обострения ХБ. Согласно данным большинства исследователей, инфекция обуславливает 60–80 % случаев всех обострений. При этом респираторным вирусам принадлежит важная роль, поскольку они способствуют поддержанию воспалительного процесса в бронхиальном дереве, и, как следствие, являются причиной более пролонгированного и осложненного течения воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхов.

**Ключевые слова:** хронический бронхит, обострение, респираторные вирусы.

**Укр. пульмонол. журнал. 2015, № 3, С. 44–48.**

*Дзюблик Олександр Ярославович*

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

*Завідувач відділення технологій лікування*

*Д. мед. н., професор*

*10, вул. М. Амосова, Київ, 03680, Україна*

*Тел., факс: 38044 270-35-61, olexandr@pulm.kiev.ua*

**CHRONIC BRONCHITIS AND ITS EXACERBATION: A VIEW ON A PROBLEM**

**A. Ya. Dziublyk, N. N. Nedlinska, V. A. Yachnik, A. A. Mukhin,  
R. E. Sukhin, G. B. Kapitan, V. Ya. Klyagin, O. V. Denisova**

*Abstract*

Among non-specific lung diseases chronic bronchitis (CB) is one of most prevalent conditions. Increasing morbidity due to CB is expected in the nearest future due to worsening of environmental situation. One of typical features and most common reason for medical care seek is an exacerbation of CB. In average 1 to 4 exacerbations of CB are registered in each CB patient per year. A number of exacerbations increases along with CB progression. Exacerbations of CB determine the quality of patients life.

Despite variety of factors, causing CB exacerbation, an infection of upper respiratory tract is considered the major one. According to available scientific data an infection is responsible for 60–80 % of all exacerbations. Respiratory viruses play an important role, keeping bronchial tree inflammation on, prolonging and complicating the course of disease.

**Key words:** chronic bronchitis, exacerbation, respiratory viruses.

**Ukr. Pulmonol. J. 2015; 3:44–48.**

*Olexandr Ya. Dziublyk*

*SI "National institute of phthysiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine"*

*Chief of technologies of treatment of nonspecific lung diseases department*

*Doctor of medicine, professor*

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

*Tel., fax: 38044 270-35-61, olexandr@pulm.kiev.ua*

За визначенням ВООЗ, стан при наявності продуктивного кашлю тривалістю 3 або більше місяців протягом 2 років при відсутності інших захворювань, які можуть викликати зазначені симптоми, необхідно розглядати як хронічний бронхит (ХБ) [5, 11, 12]. Про хронічний бронхит говорять тоді, коли пацієнт не визначає задишки. Типовою рисою ХБ є сезонність (рання весна, пізня осінь) загострень. Причому фази загострення і ремісії при хронічному бронхіті досить чітко розмежовані [3, 14, 34].

Хронічний бронхит — одне із найбільш поширених захворювань серед хронічних неспецифічних хвороб легень, що має тенденцію до зростання [5, 8, 15–19]. Серед поширеності хвороб органів дихання першість належить хронічному бронхіту. Порівняно з 2013 роком у 2014 році цей показник зменшився на 6,0 %, або з 2869,9 до 2697,6 на 100 тис. дорослого населення, що є значно заниженими через низьке звернення до лікарів таких пацієнтів [8]. В найближчі роки прогнозується подальше зростання захворюваності на ХБ через погіршення екології та появи інших провокуючих факторів [11, 12, 19, 22–26].

Захворюваність на хронічний бронхит в Україні у 2013 році, у порівнянні з 2012 роком, знизилась на 5,3 % (з 192,8 у 2012 р. до 182,5 на 100 тис. дорослого населення), що також пов'язано із низьким рівнем звернення пацієнтів із цим захворюванням до лікарів [8].

У хворих на хронічний бронхит захворювання триває практично все життя, хоча в більшості випадків воно не чинить істотного впливу на якість життя і працездатність [5, 7, 17, 10]. Проте слід враховувати, що пацієнти з хронічним бронхітом особливо схильні до дії несприятливих погодних і професійних факторів, мають підвищений ризик виникнення гострих, респираторних вірусних інфекцій, бактеріальних та вірусно-бактеріальних пневмоній [1, 15–17, 30, 32–34]. У частині випадків хворі з функціонально нестабільним перебігом хронічного бронхіту, особливо з гнійним ендобронхітом, з часом можлива трансформація захворювання в хронічний обструктивний бронхит з прогресуванням бронхообструктивного синдрому, дихальної недостатності, виникнення легеневої артеріальної гіпертонії і легеневого серця [12, 26, 30, 37].

Хронічний бронхит розвивається під впливом так званих факторів ризику, що запускають механізми формування даної

© Дзюблик О. Я., Недлінська Н. М., Ячник В. А., Мухін О. О., Сухін Р. Є., Капітан Г. Б., Клягін В. Я., Денисова О. В., 2015

легеневої патології [5, 12, 22–24, 39, 40] та, зазвичай, пов'язані зі станом навколишнього середовища, умовами праці, а також деякими генетичними особливостями пацієнта.

До зовнішніх факторів ризику належать:

— довготривале паління (індекс паління — 10–20 пачко-років);

— промислові та побутові шкідливі викиди (аерополітанти, гази й пари хімічних сполук, продукти згоряння біоорганічного палива та ін.);

— інфекції (перенесені дитячі інфекції з тяжким перебігом, часті респіраторні інфекції);

Внутрішніми факторами ризику є:

— генетично обумовлені порушення стану дихальних шляхів (особливості слизової та ін.);

— гіперреактивність бронхів (пов'язана з тривалим палінням та ін.);

Характерною рисою перебігу ХБ та однією із найбільш частих причин звернення пацієнтів за медичною допомогою є виникнення загострень цієї недуги [4, 7, 13, 17, 21, 30].

Встановлено, що пацієнти з ХБ в середньому переносять від одного до чотирьох і більше загострень протягом року, причому їх частота прогресивно збільшується із зростанням тяжкості перебігу захворювання [13, 26, 41]. Саме частота загострень ХБ є одним із найбільш важливих факторів, що зумовлюють якість життя хворих [1, 12, 13–15, 18, 22, 24, 39].

На сьогодні визначені основні причини загострення ХБ [11, 13, 17, 23, 39]:

— інфекція трахеобронхіального дерева;

— вплив екзогенних пошкоджуючих факторів.

При всьому розмаїтті провокуючих факторів саме інфекцію верхніх дихальних шляхів розглядають як основну причину загострення ХБ, яка за даними більшості авторів зумовлює 60,0–80,0 % випадків усіх загострень [11–13, 16, 18, 20–22, 29]. Інфекційне загострення (ІЗ) ХБ потребує відповідного діагностичного та терапевтичного підходу. Воно може бути визначено як епізод респіраторної декомпенсації, що непов'язаний із об'єктивно документованими іншими причинами і перш за все з пневмонією [12, 22, 24, 39].

На сьогодні у світі проведена велика кількість досліджень, присвячених вивченню збудників інфекційного загострення бронхообструктивних захворювань, в тому числі ХБ. Більшість авторів виділяють три найбільш часті бактеріальні збудники загострення ХБ — *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* [1, 6, 10, 20, 22, 27].

За даними ряду досліджень [15–17, 10, 26] *H. influenzae* в середньому виявляється приблизно у 30,0 % хворих із інфекційним загостренням ХБ, *M. catarrhalis* у 25,0–30,0 % випадків, *Streptococcus pneumoniae* — у 10,0 % випадків.

Значно рідше при ІЗ ХБ виділяють *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae*, *Legionella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *P. aeruginosa* [1, 11, 22, 26].

Останнім часом все більше уваги привертає роль вірусної інфекції у загостренні ХБ. Вважається, що у 15–40 % випадків інфекційне загострення ХБ зумовлене вірусними або вірусно-бактеріальними етіопатогенами [6, 11, 12, 20, 22, 26, 28], на долю лише бактеріальних збудників випадає найчастіше 60–70 % випадків ІЗ ХБ. Безперечно, що у виникненні та підтримці запального процесу у бронхіальному дереві вірусна інфекція

посідає досить значне місце.

Питання щодо домінуючої ролі певних вірусів у загостренні ХБ залишається суперечним та неоднозначно трактується різними дослідниками. Так, за даними ряду вчених, провідне місце (приблизно до 30 % випадків) займає риновірусна інфекція [2–4, 6, 9, 10, 20, 24, 28, 29, 31, 35, 36, 42]. Інші ж дослідники підкреслюють, що провідне місце у загостренні ХБ відіграють віруси грипу А (28 %) [18, 20]. Також багатьма вченими надається вагоме місце вірусу грипу В, парагрипу 1, 2, 3 типів, аденовірусу та респіраторно-синцитіального вірусу у виникненні інфекційного загострення ХБ [19], про що свідчить значно вища частота ідентифікації цих вірусів при загостренні ХБ у порівнянні із стабільним перебігом захворювання.

Досить рідко зустрічаються посилання на вірус простого герпесу, як етіопатогену ІЗ ХБ [20]. Останні дослідження показали, що пікорнавіруси, коронавіруси [14, 20] та нещодавно ідентифікований метапневмовірус [14, 20] також можуть бути етіопатогенами ІЗ ХБ. Однак, роль цих патогенів при загостренні ХБ залишається до кінця нез'ясованою. Така варіабельність даних, ймовірно, пояснюється тим, що у певну пору року виникають піки захворюваності різними вірусними інфекціями.

Вірусні загострення ХБ завжди супроводжуються застудою та більш частим виникненням відповідної симптоматики з боку респіраторного тракту, причому більш тяжкої у порівнянні із загостреннями не вірусної етіології [20]. Вірусна інфекція може сприяти подальшій бактеріальній колонізації або ж збільшувати кількість бактеріальної флори, вже присутньої у дихальних шляхах. Також вірусна інфекція може бути первинною, впливаючи на імунний статус макроорганізму і спричиняє пошкоджуючу дію на різні ланки системи місцевого захисту легень, а саме на клітинні та гуморальні ланки імунітету та на мукоциліарний кліренс, що сприяє приєднанню та наступній колонізації вторинної бактеріальної інфекції, яка ймовірно подовжуватиме загострення [6, 10, 20, 42]. Проте, чи викликає вірусна інфекція сама по собі загострення, чи сприяє появі вторинної бронхіальної флори та її здатності впливати на клінічний перебіг і прогноз захворювання, остаточно залишається нез'ясованим [11, 20, 26]. Однак, віруси самі по собі можуть сприяти загостренню через запальні процеси, які вони потенційно генерують. Тим не менш, істинна роль вірусів може бути визначена, коли буде доступна специфічна протівірусна терапія [11–13].

На теперішній час патогенетичні уявлення щодо механізмів виникнення інфекційного загострення ХБ пояснюються гіпотезою згідно із якою при ХБ у зв'язку із порушенням мукоциліарного кліренсу та впливом несприятливих факторів, в тому числі вірусної інфекції, трахеобронхіальне дерево піддається хронічній колонізації умовно-патогенними мікроорганізмами, що сприяє посиленню порушень миготливого епітелію та посилює хронічну запальну відповідь, призводячи до формування хибного кола у патогенезі ХБ [21, 26, 27, 31]. Бактеріальні антигени у дихальних шляхах індукують гіперчутливість та розвиток еозинофільного запалення, сприяючи формуванню гіперреактивності дихальних шляхів. Поступове підвищення концентрації мікроорганізмів у дихальних шляхах індукує перехід ХБ від ремісії до загострення [6, 11, 12, 14].

Важливим фактором, що зумовлює часті загострення захворювання, є пригнічення антиінфекційного імунітету, яке виражається у зниженні Ig G, пригніченні фагоцитозу та низькій концентрації Ig A як в період загострення, так і у період ремісії [9, 11, 18]. При цьому спостерігається підвищення концентрації

ендотеліну-1 у харкотинні [15–18, 26]. Ендотелін-1 — сильний бронхоконстриктор, який продукується бронхіальними епітеліальними клітинами, підвищує продукцію інтерлейкіну-6. Інтерлейкін-6 — прозапальний цитокін, який активує лімфоцити, а також підвищує продукцію ендотеліну-1, створюючи тим самим потенційоване «коло» між цими двома протеїнами [27].

При загостренні ХБ у хворого найбільше проявляються два основних синдроми захворювання: легеневий та інтоксикаційний [7, 12, 13, 22–26]. Саме їх вираженість визначає ступінь погіршення самопочуття хворого. Інтоксикаційний синдром проявляється симптомами загального характеру: підвищення температури, загальна слабкість, пітливість, головний біль, зниження працездатності, підвищена втомлюваність, нездужання. Часто загострення ХБ супроводжується симптомами з боку верхніх дихальних шляхів: біль у горлі, нежить. Може спостерігатися загострення хронічних хвороб носоглотки [4, 5, 12, 13].

Легеневий синдром проявляється зазвичай кашлем, зміною характеру та кількості мокротиння: мокротиння набуває гнійного характеру, кількість його збільшується, з'являється задишка. При появі обструктивних порушень кашель стає малопродуктивним і надсадним, мокротиння виділяється у невеликій кількості. Клінічною ознакою появи бронхоспазму є утруднення дихання, що виникає при фізичному навантаженні, підсилення кашлю при переході з теплого в холодне приміщення, іноді поява його в нічний час [4, 5].

Тяжкість загострення зазвичай відповідає вираженості клінічних проявів захворювання. Так, у пацієнтів з легким або середньотяжким перебігом ХБ загострення, як правило, характеризується посиленням кашлю та збільшенням об'єму харкотиння, що дозволяє проводити лікування таких хворих в амбулаторних умовах. Навпаки, у хворих із тяжким перебігом ХБ загострення досить часто супроводжується розвитком дихальної недостатності, появою свистячих хрипів [5, 7, 17, 21].

Заслужує на увагу встановлений взаємозв'язок між ступенем тяжкості загострення ХБ та мікробним спектром його збудників. Так, при неускладненому загостренні захворювання частіше виділяються *H. influenzae*, *S. pneumoniae* і *M. catarrhalis*, для яких характерний природний рівень чутливості до антибактеріальних препаратів. У хворих з ускладненим загостренням ХБ значно зростає етіологічна роль грамнегативних мікроорганізмів, зокрема *Enterobacteriaceae* і *Pseudomonas spp.*, частіше виділяються пеніцилінрезистентні *S. pneumoniae*, лактамазопродукуючі штами *H. influenzae* [1, 14, 19, 27].

Приведені дані наводять на думку, що мікрофлора, яка висівається на ранніх стадіях ХБ, поступово створює умови для послаблення імунітету. Це сприяє колонізації грамнегативними збудниками та підтримує хронічне запалення стінок бронхів [1, 13, 27].

Діагностика інфекційного загострення ХБ [12, 13] складається, з одного боку, із діагностики самого загострення, а з іншого — визначення ролі інфекції у розвитку загострення та верифікації інфекційного агента, а саме базується на результатах аналізу:

- динаміки клінічних ознак (посилення кашлю, збільшення кількості й зміни характеру харкотиння, підвищення температури тіла, загострення супутньої патології тощо);
- функціональних досліджень: погіршення показників функції зовнішнього дихання (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЄЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ);
- аналізів крові (виявлення лейкоцитозу, паличкоядерно-

го зсуву вліво, прискорення ШОЕ);

- цитологічного дослідження харкотиння;
- бактеріологічного дослідження харкотиння.

Отже, в клініці загострення ХБ основні симптоми загострення: посилення кашлю, збільшення кількості харкотиння, зміною його кольору та/або збільшенням його в'язкості і лихоманкою. Слід зазначити, що загострення також може супроводжуватися рядом неспецифічних скарг, таких як тахікардія або тахіпноє, загальне нездужання, безсоння, виснаження, депресія та розгубленість. Зниження толерантності до фізичного навантаження, лихоманка та/або нові рентгенологічні зміни, що передбачають легенеve захворювання, також можуть вказувати на загострення ХБ. Збільшення об'єму харкотиння та його гнійності вказує на бактеріальну етіологію [11, 12, 17].

Переконливо доведено діагностичне значення кольору і характеру харкотиння для визначення природи загострення [6, 10]. Показано, що мікробіологічне дослідження гнійного харкотиння супроводжувалося виділенням культури бактеріального патогена у 84,0 % випадків, у той час як бактеріологічна результативність дослідження слизистого харкотиння складала лише 38,0 %. Таким чином, наявність гнійного харкотиння з високою ймовірністю свідчить про бактеріальну природу загострення. Зникнення гнійного харкотиння корелює із динамікою інших симптомів загострення захворювання [6, 9].

Слід зазначити, що фізикальне обстеження хворих, рутинна лабораторна діагностика, інструментальні методи досліджень та рентгенографія органів грудної клітки не є досить інформативними щодо діагностики загострення ХБ.

Так, дослідження вентиляційної функції легень дозволяє лише підтвердити наявність у пацієнта бронхіальної обструкції і визначити її ступінь. Дотепер не отримані чіткі докази взаємозв'язку між транзиторним зниженням спірометричних показників і тяжкістю загострення ХБ [13]. Як показали результати проведених досліджень, ступінь бронхообструктивних порушень недостатньо корелює із вираженістю задишки і кількістю харкотиння, яке виділялося [11, 12, 17, 21], тому згідно деяких сучасних рекомендацій проведення спірометрії під час загострення захворювання не є обов'язковим.

Функція зовнішнього дихання у хворих із хронічним бронхітом в більшості випадків залишається нормальною як у фазі ремісії, так і у фазі загострення. Виняток становить невелика категорія пацієнтів з хронічним бронхітом, у яких під час вираженого загострення захворювання можна виявити незначне зниження ОФВ<sub>1</sub> та інших показників у порівнянні із належними величинами. Ці порушення вентиляції легень є мінущими і викликані наявністю в'язкого мокротиння в просвіті дихальних шляхів, а також гіперреактивністю бронхів і схильністю до помірного бронхоспазму, які повністю зникають після зменшення активності запального процесу в бронхах [13].

Хворі з функціонально нестабільним бронхітом повинні бути віднесені до групи ризику, оскільки з часом у них набагато частіше розвиваються обструктивні порушення вентиляції легень [5, 11–13]. Не виключено, що в основі гіперреактивності бронхів і їх функціональної дестабілізації у період загострення бронхіту лежить персистуюча вірусна інфекція (грип, РС-вірусна або аденовірусна інфекція).

Дослідження харкотиння при загостренні ХБ, включаючи бактеріоскопію мазків, пофарбованих за Грамом, та мікробіологічне дослідження, нерідко дають суперечливі та неоднозначні результати. Це часто обумовлене труднощами отри-



манья харкотиння та суперечливою оцінкою етіологічної ролі виділених з неї збудників. Тим не менш при дотримуванні усіх технічних правил забору харкотиння результати дослідження можуть надати суттєву допомогу у виборі адекватного антибактеріального препарату, особливо при відсутності ефекту лікування загострення ХБ [6, 10]. Критеріями правильності забору матеріалу та приналежності його до харкотиння є наявність менше 10 епітеліальних клітин та понад 25 нейтрофільних лейкоцитів у полі зору. Наявність у мазках макрофагів, які присутні лише в легеневій тканині, також підтверджує приналежність матеріалу до харкотиння. Фарбування харкотиння за Грамом дозволяє ідентифікувати більшість основних мікроорганізмів, які відіграють етіологічну роль при загостренні ХБ. Однак, необхідно відмітити, що дані бактеріоскопії мазків харкотиння та результати її мікробіологічного дослідження часто не корелюють між собою. Культуральне дослідження харкотиння має низьку чутливість, патогени виділяються лише у 30-40 % хворих [10]. Слід зазначити, що мікробіологічне дослідження мокротиння також має обмежену діагностичну цінність у зв'язку із наявністю у пацієнтів з ХБ хронічної колонізації дихальних шляхів бактеріальною мікрофлорою. Відповідно до сучасних рекомендацій [22, 26, 27, 30] мікробіологічне дослідження показане лише за наявності у пацієнта частих загострень ХБ (4 і більш протягом року), хронічній продукції гнійного харкотиння (збільшується ймовірність виділення антибіотикорезистентних мікроорганізмів та розширюється спектр потенційних збудників), а також у випадку тяжкого загострення захворювання [27, 28].

У західних авторів в контексті дослідження вірусних збудників при інфекційному загостренні ХБ в основному лише перераховуються деякі методики їх ідентифікації. Багато досліджень надають лише непрямі докази вірусної етіології загострень ХБ так як вони спираються виключно на наявність серологічних маркерів вірусної інфекції [2-4, 22-26]. Крім того, у деяких дослідженнях використовують більш надійні методи-

ки, такі як дослідження вірусів в культурі клітин [2-4, 9, 11, 17] та ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція), яка дозволяє ідентифікувати вірусні РНК та ДНК [20, 26, 27, 31]. Матеріалом для цих досліджень є назофарингеальні змиви, харкотиння або сироватка крові. Заслугує на увагу врахування чутливості приведених вище методик. Так, при проведенні культурально-го та серологічного досліджень вірусна інфекція при загостренні ХБ була виявлена лише у 20 % випадків, в той час як при проведенні ПЛР — у 40 % [6, 9, 10].

Відсутні роботи щодо мікробіологічної діагностики ІЗ ХБ із застосуванням сучасного високоінформативного експрес-методу діагностики бактерій і респіраторних вірусів — імунохроматографічному аналізу (ІХА), який також має назву «прости/швидкі» ІХА-тести.

Незважаючи на приведені вище дані щодо ролі вірусів у загостренні ХБ та методи їх визначення, жодні сучасні вірусологічні методи діагностики, в тому числі високоінформативні експрес-методи, на жаль не знайшли свого відображення у зарубіжних і вітчизняних рекомендаціях.

Отже, оптимізація діагностики інфекційного загострення ХБ залишається актуальною проблемою пульмонології, оскільки основні чинники цього процесу мало або недостатньо вивчені, а по ряду питань даної проблематики існують дуже суперечливі дані. Це стосується перш за все частоти інфекційних загострень ХБ, викликаних вірусними і бактеріальними збудниками, в тому числі змішаною бактеріально-вірусною інфекцією, а також спектру збудників. Встановлення конкретних збудників (вірусів і бактерій) за допомогою сучасних високоєфективних методів є основою діагностики і запорукою ефективного лікування ІЗ ХБ. Необхідне чітке визначення оптимальних методів вірусологічних досліджень для діагностики загострення ХБ вірусної етіології. При цьому приймаючи до уваги такі критерії даних методів, як максимальна інформативність, простота виконання, швидкість отримання результатів дослідження та невисока вартість [38].

## ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. Роль бактериальной инфекции и выбор антибиотиков при обострении хронического бронхита [Текст] / С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Consilium. — 2000. — № 2. — С. 418-426.
2. Выявление респираторных вирусов человека в биологических образцах методом мультиплексной ПЦР [Текст] / А. А. Никонова [и др.] // Актуал. вопр. эпидемиол. инфекц. бол. — 2006. — № 8. — С. 737-741.
3. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия [Текст] / Под ред. О. И. Киселева. — Санкт-Петербург : Медицина, 2003. — 245 с.
4. Зайцева, О. В. Острые респираторные инфекции у детей с аллергией [Текст] / О. В. Зайцева // Практика педиатра. — 2009. — № 12. — С. 2-5.
5. Кокосов, А. Н. Определение и классификация хронического бронхита. В: Хронические obstructивные болезни легких. Под ред. А. Г. Чучалина. Москва : ЗАО «Издательство БИНОМ», 1998.
6. Лабинская, А. С. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований [Текст] / А. С. Лабинская, Л. П. Блинова, А. С. Ещина. — Москва : Медицина, 2005. — С. 432 — 461.
7. Овчаренко, С. И. Кашель: симптом легочных и внелегочных заболеваний [Текст] / С. И. Овчаренко // Врач. — 2012. — № 2. — С. 2-5.
8. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2011-2013 рр. [Текст] / В. Г. Матусевич [та ін.] // Збірник за ред. Ю. І. Фещенко. — К., 2014. — 52 с.
9. Посібник з медичної вірусології [Текст] / В. М. Гирин [та ін.]; за ред. В. М. Гиріна. — Київ : Здоров'я, 1995. — 368 с.
10. Практические аспекты современной клинической микробиологии [Текст] / Л. З. Скала [и др.] — М.: ТОО «ЛАБИНФОРМ», 1997. — 184 с.
11. Фенелли, К. П. Хронический бронхит [Текст] / К. П. Фенелли, М. С. Стулбарг // Пульмонология. — 2004. — Т. 2. — С. 6-13.
12. Фещенко, Ю. І. Хвороби респіраторної системи (довідниковий посібник) / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, І. Г. Ільницький — Київ-Львів: Атлас, 2008. — 407 с.
13. Юдина, Л. В. Інфекційне загострення хронічного бронхіту [Текст] / Л. В. Юдина // Українська медична газета. — 2006. — № 2. — С. 26.

## REFERENCES

1. Avdeyev SN, Chuchalin AG. Rol bakterialnoy infektsii i vybor antibiotikov pri obostrenii khronicheskogo bronkhita (The role of bacterial infection and the choice of antibiotics in exacerbations of chronic bronchitis). Consilium. 2000;No 2:418-426.
2. Nikonorova AA, et al. Vyyavleniye respiratornykh virusov cheloveka v biologicheskikh obratzakh metodom multiplikatsionnoy PTSR (Detection of respiratory viruses in human biological samples by multiplex PCR). Aktual. vopr. epidemiol. infekts. bol. 2006;No 8:737-741.
3. Kiselev OI. Gripp i drugiye respiratornyye virusnyye infektsyy: epidemiologiya, profilaktika i terapiya (Influenza and other respiratory viral infections: epidemiology, prevention, diagnosis and therapy). SPb: Meditsina. 2003;245 p.
4. Zaytseva OV. Ostryye respiratornyye infektsii u detey s allergiyey (Acute respiratory infections in children with allergy). Praktika peditra. 2009;12:2-5.
5. Chuchalin AG, Kokosov AN. Khronicheskiye obstructivnyye zabolevaniya legkikh. Opredeleniye i klasifikatsiya khronicheskogo bronkhita (Chronic obstructive pulmonary diseases. Definition and classification of chronic bronchitis). Moscow: ZAO "Izdatelstvo BINOM". 1998.
6. Labinskaya AS Bilinkova LP, Yeshchina AS. Chastnaya meditsinskaya mikrobiologiya s tekhnikoy mikrobiologicheskikh issledovaniy (Private medical microbiology microbiological research with technology). Moscow: Meditsina. 2005;432 — 461.
7. Ovcharenko SI. Kasha: simptom legochnykh i vnelegochnykh zabolevaniy (Cough symptom of pulmonary and extrapulmonary disease). Vrach. 2012;2:2-5.
8. Feshchenko Yul, Matusevich VG, et al. Porivnyalni dani pro rozposvyudzenist khvorob organiv dykhannya i medychnu dopomogu khvorym na khvoroby pulmonologicheskogo ta alergologichnogo profilyu v Ukraini za 2011-2013 rr (Comparative data on the prevalence of respiratory diseases and medical assistance to patients with pulmonary disease and allergy profile in Ukraine for 2011 — 2013). Kyiv. 2014;52 p.
9. Gyryn VM, et al. Posibnyk z medychnoyi virusologiyi (Manual of Medical Virology). Kyiv: Zdorovya. 1995;368 p.
10. Skala LZ, et al. Praktichekiye aspekty sovremennoy klinicheskoy mikrobiologii (Practical aspects of modern clinical microbiology). M: TOO "LABINFORM". 1997;184 p.
11. Fenelli KP, Stulbarg MS. Khronicheskyy bronkhit (Chronic bronchitis). Pulmonologiya. 2004;2: 6-13.
12. Feshchenko Yul, Melnyk VM, Illytsky IG. Khvoroby respiratornoyi systemy (dovidnykovyy

14. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis [Text] / P. Ball, [et al.] // *Am. J. Med.* — 1995. — Vol. 88. — P. 61–68.
15. Albertson, T. E. The diagnosis and treatment of elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis [Text] / T. E. Albertson, S. Louie, A. L. Chan // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2010. — Vol. 3. — P. 570–579.
16. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus [Text] / P. A. Wark [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2005. — Vol. 201, № 6. — P. 937–947.
17. Characterisation of exacerbations of chronic bronchitis and COPD in Europe: the GIANT study [Text] / M. Miravittles [et al.] // *Ther. Adv. Respir. Dis.* — 2009. — Vol. 6. — P. 267–277.
18. Ciprandi, G. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children [Text] / G. Ciprandi, M. A. Tosca, L. Fasce // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2006. — Vol. 17, № 5. — P. 389–391.
19. COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis [Text] / O. P. Kurmi [et al.] // *Thorax.* — 2010. — Vol. 65, № 3. — C. 221–228.
20. Foxman, E. F. Genome-virome interactions: examining the role of common viral infections in complex disease [Text] / E. F. Foxman, A. Iwasaki // *Nature reviews Microbiology.* — 2011. — Vol. 9, № 4. — P. 254–264.
21. Hayes D. Acute exacerbations of chronic bronchitis in elderly patients: pathogenesis, diagnosis and management. [Text] / D. Hayes, K. C. Meyer // *Drugs Aging.* — 2007. — Vol. 7. — P. 555–572.
22. Healthcare utilization and costs among chronic bronchitis patients treated with maintenance medications from a US managed care population [Text] / A. Abu Dagga [et al.] // *J. Med. Econ.* — 2013. — Vol. 3. — P. 421–429.
23. Heredity of chronic bronchitis: A registry-based twin study [Text] / H. Meteran [et al.] // *Respir. Med.* — 2014. — Vol. 108 (9). — P. 1321–1326.
24. Holgate, S. Rhinoviruses in the pathogenesis of asthma: the bronchial epithelium as a major disease target [Text] / S. Holgate // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 118, № 3. — P. 587–590.
25. Holm, M. Incidence of chronic bronchitis : a prospective study in a large general population [Text] / M. Holm, K. Torén, E. Andersson // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2014. — Vol. 18 (7). — P. 870–875.
26. Holm, M. Incidence of chronic bronchitis: a prospective study in a large general population [Text] / M. Holm, K. Torén, E. Andersson // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2014. — Vol. 7. — P. 870–875.
27. Hui, D. S. A multicentre surveillance study on the characteristics, bacterial aetiologies and in vitro antibiotic susceptibilities in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis [Text] / D. S. Hui, M. Ip, T. Ling [et al.] // *Respirology.* — 2011. — Vol. 3. — P. 532–539.
28. Human rhinovirus C: a newly discovered human rhinovirus species [Text] / S. K. Lau [et al.] // *Emerg. Health. Threats. J.* — 2010. — № 3. — P. 2.
29. Khaitov M. R. Respiratory virus induction of alpha-, beta- and lambda-interferons in bronchial epithelial cells and peripheral blood mononuclear cells [Text] / M. R. Khaitov // *Allergy.* — 2009. — Vol. 64, № 3. — P. 375–386.
30. Kim, V. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease [Text] / V. Kim, G. J. Criner // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 187, № 3. — P. 228–237.
31. Kling, S. Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children [Text] / S. Kling // *Clin. Exp. Allergy.* — 2005. — Vol. 35, № 5. — P. 672–678.
32. Kumar, Amit. The role of viruses in the development and exacerbation of atopic disease [Text] / Amit Kumar, Mitchell H. Grayson // *Asthma & Immunology.* — 2009. — Vol. 103, № 3. — P. 181–187.
33. Leigh, R. Human rhinovirus infection enhances airway epithelial cell production of growth factors involved in airway remodeling [Text] / R. Leigh, W. Oyelusi, S. Wiehler // *Pediatr. Pulmonol.* — 2007. — Vol. 42, № 12. — P. 1125–1233.
34. Martinez, C. H. The clinical impact of non-obstructive chronic bronchitis in current and former smokers [Text] / C. H. Martinez, V. Kim, Y. Chen [et al.] // *Respir. Med.* — 2014. — Vol. 108 — P. 491–499.
35. Modulation of the epithelial inflammatory response to rhinovirus in an atopic environment [Text] / M. Xatzipsalti [et al.] // *Contrib. Microbiol.* — 2007. — Vol. 14. — P. 33–41.
36. Relationship of upper and lower airway cytokines to outcome of experimental rhinovirus infection [Text] / J. E. Gern [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 162, № 6. — P. 2226–2231.
37. Responsiveness of the cough and sputum assessment questionnaire in exacerbations of COPD and chronic bronchitis [Text] / B. U. Monz [et al.] // *Respir. Med.* — 2010. — № 104, Vol. 4. — P. 534–541.
38. Treatment cost of acute exacerbations of chronic bronchitis [Text] / M. Niederman, [et al.] // *Clin. Ther.* — 1999. — Vol. 21. — P. 576–591.
39. Vestbo, J. Chronic bronchitis: so much more than just a smoker's cough [Text] / J. Vestbo // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2014. — Vol. 18 (7). — P. 760.
40. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma [Text] / G. Folkerts [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 151, № 5. — P. 1666–1673.
41. Weinstein, C. Comparative Effectiveness and Health Care Spending — Implications for Reform Milton [Text] / C. Weinstein, A. Jonathan, N. Skinner // *Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362. — P. 460–465.
42. Wos, M. The presence of rhinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma [Text] / M. Wos, M. Sanak, J. Soja // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 177, № 10. — P. 1082–1089.
- posibnyk) (Diseases of the respiratory system (reference manual)). Kyiv-Lviv: Atlas. 2008;407 p.
13. Yudina LV. *Infektsiynne zagostrennyya khronichnogo bronkhitu* (The infectious exacerbation of chronic bronchitis). *Ukrayinska medychna gazeta.* 2006;No 2:26.
14. Ball P, et al. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Am. J. Med.* 1995;88:61–68.
15. Albertson TE, Louie S, Chan AL, Albertson TE. The diagnosis and treatment of elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2010;3:570–579.
16. Wark PA, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J. Exp. Med.* 2005;201(6):937–947.
17. Miravittles M, et al. Characterisation of exacerbations of chronic bronchitis and COPD in Europe: the GIANT study. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009;6:267–277.
18. Ciprandi G, Tosca MA, Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2006;17(5):389–391.
19. Kurmi OP, et al. COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2010;65(3):221–228.
20. Foxman EF, Iwasaki A. Genome-virome interactions: examining the role of common viral infections in complex disease. *Nature reviews Microbiology.* 2011;9(4):254–264.
21. Hayes D, Meyer KC. Acute exacerbations of chronic bronchitis in elderly patients: pathogenesis, diagnosis and management. *Drugs Aging.* 2007;7:555–572.
22. Abu Dagga A, et al. Healthcare utilization and costs among chronic bronchitis patients treated with maintenance medications from a US managed care population. *J. Med. Econ.* 2013;3(16):421–429.
23. Meteran H, et al. Heredity of chronic bronchitis: A registry-based twin study. *Respir. Med.* 2014;108(9):1321–1326.
24. Holgate S. Rhinoviruses in the pathogenesis of asthma: the bronchial epithelium as a major disease target. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006;118(3):587–590.
25. Holm M, Torén K, Andersson E. Incidence of chronic bronchitis : a prospective study in a large general population. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014;18(7):870–875.
26. Holm M, Torén K, Andersson E. Incidence of chronic bronchitis: a prospective study in a large general population. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014;7:870–875.
27. Hui DS, Ip M, Ling T, et al. A multicentre surveillance study on the characteristics, bacterial aetiologies and in vitro antibiotic susceptibilities in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respirology.* 2011;3:532–539.
28. Lau SK, et al. Human rhinovirus C: a newly discovered human rhinovirus species. *Emerg. Health. Threats. J.* 2010;3:2.
29. Khaitov MR. Respiratory virus induction of alpha-, beta- and lambda-interferons in bronchial epithelial cells and peripheral blood mononuclear cells. *Allergy.* 2009;64(3):375–386.
30. Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;187(3):228–237.
31. Kling S. Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children. *Clin. Exp. Allergy.* 2005;35(5):672–678.
32. Kumar A, Grayson MH. The role of viruses in the development and exacerbation of atopic disease. *Asthma & Immunology.* 2009;103(3):181–187.
33. Leigh R, Oyelusi W, Wiehler S. Human rhinovirus infection enhances airway epithelial cell production of growth factors involved in airway remodeling. *Pediatr. Pulmonol.* 2007;42(12):1125–1233.
34. Martinez CH, Kim V, Chen Y, et al. The clinical impact of non-obstructive chronic bronchitis in current and former smokers. *Respir. Med.* 2014;108:491–499.
35. Xatzipsalti M, et al. Modulation of the epithelial inflammatory response to rhinovirus in an atopic environment. *Contrib. Microbiol.* 2007;14:33–41.
36. Niederman M, et al. Treatment cost of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Clin. Ther.* 1999;21:576–591.
37. Vestbo J. Chronic bronchitis: so much more than just a smoker's cough. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014;18(7):760.
38. Folkerts G, et al. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;151(5):1666–1673.
39. Weinstein C, Jonathan A, Skinner N. Comparative Effectiveness and Health Care Spending — Implications for Reform Milton. *Engl. J. Med.* 2010;362:460–465.
40. Wos M, Sanak M, Soja J. The presence of rhinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;177(10):1082–1089.