

**О. Я. Дзюблик, І. В. Дзюблик, М. І. Гуменюк, Н. М. Недлінська, Г. Б. Капітан, Р. Є. Сухін,
О. О. Мухін, Л. В. Чечель, О. В. Кукало, О. В. Денисова, В. А. Ячник, Т. М. Багин**
**ДОСЛІДЖЕННЯ СПЕКТРУ ТА ЧАСТОТИ ВІРУСНИХ ЗБУДНИКІВ
ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ ЗАГОСТРЕННІ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ**

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика

**ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРА И ЧАСТОТЫ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ
ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО
БРОНХИТА**

**А. Я. Дзюблик, И. В. Дзюблик, Н. И. Гуменюк, Н. Н. Недлинская,
Г. Б. Капитан, Р. Е. Сухин, А. А. Мухин, Л. В. Чечель, О. В. Кукало,
О. В. Денисова, В. А. Ячник, Т. М. Багин**

Резюме

Несмотря на доказанную роль вирусной инфекции в этиологии, развитии и течении хронического бронхита (ХБ), вопросы диагностики на сегодняшний день остаются актуальными.

Цель исследования — провести изучение частоты и спектра вирусных возбудителей у больных с инфекционным обострением хронического бронхита.

Материал и методы исследования. Обследовано 100 пациентов с инфекционным обострением хронического бронхита в возрасте от 18 до 75 лет (44 мужчины и 56 женщин), у которых для вирусологического исследования проводили забор биоматериала в виде мазка со слизистой оболочки носовой полости. Лабораторная диагностика вирусной инфекции проводилась с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты. Вирусные возбудители при инфекционном обострении хронического бронхита были обнаружены у 36 % пациентов. Чаще всего причиной инфекционного обострения хронического бронхита среди выявленных агентов был риновирус (29,3 %) и вирус парагриппа (21,9 %); аденовирус обнаружили в 14,6 % случаев, метапневмовирус — в 9,8 %, бокавирус — в 7,3 %, респираторно-синтициальная инфекция — в 7,3 %, вирус гриппа А — в 4,9 %, вирус гриппа В — в 4,9 %.

Выводы. Результаты исследования показывают, что наиболее этиологически значимым в инфекционном обострении ХБ является риновирус, в меньшей степени — вирус парагриппа. Частота выявления вирусных патогенов тем выше, чем раньше от начала обострения проведено обследование больного, она совпадает с сезонностью острых респираторных вирусных инфекций.

Ключевые слова: инфекционное обострение хронического бронхита, вирусный спектр.

Укр. пульмонол. журнал. 2016, № 3, С. 11–14.

Дзюблик Олександр Ярославович
ДУ «Національний інститут фтизіатрії 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, olexandrd@pulm.kiev.ua

**SURVEY OF FREQUENCY AND SPECTRUM OF VIRAL PATHOGENES
IN ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC
BRONCHITIS**

**O. Ya. Dziublyk, I. V. Dziublyk, M. I. Gumenyuk, N. M. Nedlinska,
G. B. Kapitan, R. E. Sukhin, O. O. Mukhin, L. V. Chechel, O. V. Kukalo,
O. V. Denysova, V. A. Iachnyk, T. M. Bagyn**

Abstract

Despite the proven role of viral infection in etiology and course of chronic bronchitis, there are some unresolved issues, considering microbiological diagnostics of this condition.

The aim was to study the frequency and spectrum of viral pathogens, identified in patients with infectious exacerbation of chronic bronchitis.

Material and methods. 100 patients with infectious exacerbation of chronic bronchitis aged 18 to 75 years, 44 men and 56 women were enrolled in the study. For virological test the nasal smears were collected. Laboratory diagnosis of viral infection was performed by polymerase chain reaction (PCR).

Results. Viruses were identified in 36 % of patients. The most common pathogens of infectious exacerbation of chronic bronchitis were rhinoviruses (29,3 %) and parainfluenza virus (21,9 %). Adenovirus was found identified in 14,6 %; metapneumovirus — in 9,8 %; bokavirus — in 7,3%; respiratory syncytial virus — in 7,3%; influenza A virus — in 4,9 %; influenza B virus — in 4,9 % of cases.

Conclusion. Current survey demonstrated higher incidence of rhinovirus and parainfluenza virus as a causative agent of acute exacerbation of chronic bronchitis. The detection rate of viral pathogens is higher soon after the onset of disease, correlating with seasonal variation of acute respiratory viral infections.

Key words: infectious exacerbation of chronic bronchitis, viral spectrum.

Ukr. Pulmonol. J. 2016; 3:11–14.

Olexandr Ya. Dziublyk
SO "National institute of phthisiology and pulmonology
named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine"
Chief of nonspecific lung diseases treatment
technologies dept.
Doctor of medicine, professor
10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine
Tel., fax: 38044 270-35-61, olexandrd@pulm.kiev.ua

Хронічний бронхіт (ХБ) — найпоширеніша нозологія серед хронічних неспецифічних захворювань легень, що має тенденцію до зростання [2, 4]. В найближчі роки прогнозується подальший ріст цієї недуги в результаті погіршення екології та накопичення інших провокуючих факторів.

За визначенням ВООЗ, стан при наявності продуктивного кашлю тривалістю три або більше місяців протягом двох років підряд при відсутності інших захворю-

вань, що можуть викликати зазначений симптом, необхідно розглядати як ХБ [1, 3, 7].

ХБ триває все життя, хоча в більшості випадків не чинить істотного впливу на якість життя хворого і працездатність. Слід враховувати, що пацієнти з хронічним бронхітом особливо чутливі до дії несприятливих погодних та професійних факторів і мають підвищений ризик виникнення гострих респираторних вірусних інфекцій та пневмонії бактеріальної або вірусно-бактеріальної етіології [5, 7, 8, 11]. У хворих з нестабільним перебігом ХБ, особливо з гнійним ендобронхітом, можлива трансформація захворювання в зтяжний перебіг з прогресуванням бронхообструктивного синдрому [7, 11].

Однією із найбільш частих причин звернення пацієнтів за медичною допомогою є виникнення загострень ХБ [5, 6, 7, 11]. 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. Саме частота загострень ХБ є одним із найбільш важливих факторів, що зумовлюють якість життя хворих.

На сьогодні визначені основні причини загострення ХБ — інфекція трахеобронхіального дерева та вплив екзогенних пошкоджуючих факторів.

При всьому розмаїтті провокуючих факторів саме інфекції дихальних шляхів розглядають як основну причину загострення ХБ, яка за даними більшості авторів складає від 60 до 80 % випадків усіх загострень. За даними літературних джерел, останнім часом все більше уваги привертає роль вірусних збудників у розвитку загострення ХБ [7, 13]. Вважається, що від 15 до 40 % випадків інфекційного загострення ХБ зумовлені вірусними або вірусно-бактеріальними етіопатогенами, а на долю лише бактеріальних збудників припадає від 60 до 70 % [12, 13].

Вірусні загострення ХБ завжди супроводжуються симптомами застуди, з ураженням верхніх дихальних шляхів, які є «воротами» для вірусної інфекції, що передається повітряно-краплинним шляхом. Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) щорічно вражають значну кількість людей в усьому світі. За даними ряду дослідників, частота цих інфекцій складає не менше половини усіх випадків гострих захворювань [12]. Кожна людина протягом одного року декілька разів хворіє на ГРВІ, тож стає зрозумілою роль та значення цієї недуги у виникненні загострень ХБ.

Питання щодо домінуючої ролі певних вірусів у загостренні ХБ залишається суперечливим і неоднозначно трактується різними дослідниками [8, 9, 12, 13].

Незважаючи на доведену роль інфекційного процесу, зокрема вірусної етіології, в розвитку та перебігу хронічного бронхіту питання діагностики вірус-індукованого загострення хронічного бронхіту остаточно не вирішені [9, 10]. ГРВІ залишаються неконтрольованими інфекціями, що пов'язано з широким спектром збудників, їх високою контагіозністю, відсутністю для більшості з них вакцинопрофілактики, а також резистентністю до медикаментозних препаратів [11].

Обстеження хворих з інфекційним загостренням ХБ складне та недостатньо стандартизоване в міжнародних та національних протоколах.

Інфекційний (вірусний) характер захворювання в загальній терапевтичній практиці встановлюють, як правило, за наявності у хворого клінічних проявів гострого інфекційного процесу дихальних шляхів (гострої респіраторної вірусної інфекції), який діагностують за підвищенням температури тіла, симптомами інтоксикації та катаральними явищами у носоглотці. Однак ці симптоми не є специфічними.

До недавнього часу, незважаючи на досягнення у питанні діагностики вірусів, істотна частина інфекцій органів дихання залишалася етіологічно невстановленою [12, 13, 14]. Це, перед усім, пов'язано зі складнощами діагностики вірусних інфекцій.

У сучасній лабораторній діагностиці полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) займає особливе місце. Метод ПЛР підняв клінічну лабораторну діагностику на принципово інший рівень — виявлення ДНК/РНК, що дозволяє провести пряме визначення інфекційного агента або генетичної мутації в будь-якому біотичному або абіотичному середовищі. При цьому вказаним методом можна виявити навіть тільки одну молекулу ДНК/РНК серед мільйонів інших молекул [13, 14, 15].

Принцип полімеразної ланцюгової реакції полягає у багаторазовому повторенні циклів синтезу специфічної послідовності ДНК за допомогою термостабільного ферменту Taq ДНК-полімерази та двох специфічних затраток — праймерів [14, 15]. В сучасних умовах є можливість використання відразу декількох пар видоспецифічних праймерів в одній реакційній пробірці для одночасної ампліфікації генетичного матеріалу різних збудників. Така модифікація отримала назву множинної ПЛР (multiplex PCR). Множинна ПЛР може бути використана для виявлення етіологічної ролі різних мікроорганізмів, що викликають певне захворювання.

Такі властивості ПЛР, як швидкість і висока продуктивність (можливість паралельного аналізу великої кількості зразків) є безперечними перевагами даного методу. Стандартні процедури виділення мікробної ДНК/РНК з клінічного матеріалу або чистої культури і подальшої ПЛР-ампліфікації зазвичай вимагають для свого завершення не більше кількох годин. Продукти ПЛР можуть бути ідентифіковані за допомогою простих методів (гель-електрофорез, гібридизація) приблизно за той же час. Таким чином, весь процес ПЛР-аналізу — від моменту надходження зразка в лабораторію до отримання кінцевого результату — займає не більше одного робочого дня.

Важлива властивість ПЛР — її висока специфічність, що визначається, насамперед, унікальністю генетичного матеріалу кожного виду мікроорганізмів. Тому при використанні праймерів, комплементарних певній «видоспецифічній» послідовності нуклеїнової кислоти, і дотриманні оптимального температурного режиму реакції тільки ДНК/РНК, яку визначають, піддається багатократному копіюванню навіть у присутності великої кількості іншої, «баластної» генетичної інформації [15].

Крім високої оперативності (швидкості) і специфічності, ПЛР відрізняється надзвичайно високою чутливістю. Теоретично для здійснення реакції достатньо всього однієї ДНК (РНК) послідовності в досліджуваному матеріалі. Отже, визначення одного мікроорганізму в пробі цілком реальне завдання для ПЛР, що дозволяє використовувати її навіть у тих випадках, коли серологічні та бактеріологічні методи дослідження не дають позитивного результату внаслідок вкрай низького мікробного титру [12, 13].

Отже, оптимізація етіологічної діагностики ІЗ ХБ за допомогою сучасних методів ідентифікації вірусів є актуальним, та недостатньо вивченим питанням пульмонології.

Матеріали та методи

У дослідження включили 100 пацієнтів: 56 (56 %) жінок і 44 (44 %) чоловіків віком 18–75 років. Середній вік

хворих становив $(39,8 \pm 1,3)$ року. Обстеження та лікування пацієнтів проводили у відділенні технологій лікування неспецифічних захворювань легень Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» переважно в амбулаторних умовах. Серед препаратів, які найчастіше використовували в лікуванні загострення ХБ до звертання за медичною допомогою були нестероїдні протизапальні засоби — 34 %, муколітики — 67 %, топічні назальні деконгестанти — 71 %. Пацієнти, які при самолікуванні теперішнього загострення використовували антибіотики і противірусні препарати, у дослідження не включались.

Для вірусологічного обстеження в усіх хворих проводили забір біоматеріалу у вигляді мазку із слизової оболонки носової порожнини. Біологічний матеріал відбирали сухими стерильними тампонами з велюру. Після взяття матеріалу тампон (робочу частину зонда з тампоном) в стерильній одноразовій мікропробірці з 500 мкл стерильного транспортного середовища для респіраторних патогенів транспортували до лабораторії у контейнерах з холодоагентом при температурі $+4^\circ\text{C}$.

Вірусологічні дослідження проводили в лабораторії кафедри вірусології ДУ «Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України» (завідувачка кафедри — проф. І. В. Дзюблик). Для детекції та ідентифікації респіраторних вірусів та бактеріальних збудників інфекційного загострення ХБ використовували метод полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі мультиплексного формату (P4-ПЛР-МТ) на чотирьох панелях. Метод засновано на новій технології TOCE-tm, яка робить виявлення декількох патогенів в одному флуоресцентному каналі. Дослідження було проведено за допомогою тест-системи Anuplex TM Respiratory (Південна Корея), що дозволило ідентифікувати 19 респіраторних вірусів та 7 бактеріальних збудників. Панель 1 дозволяє проводити одномоментну ампліфікацію мішені нуклеїнової кислоти у 7 респіраторних вірусів: *Influenza A virus* (FluA), *Influenza B virus* (FluB), *Human respiratory syncytial virus A* (RSVA), *Human respiratory syncytial virus B* (RSV B), FluA-H1, Flu A-H1pdm09, Flu A-H3. Панель 2 дозволяє проводити одномоментну ампліфікацію мішені нуклеїнової кислоти у 7 респіраторних вірусів: *Human adenovirus* (AdV), *Human enterovirus* (HEV), *Human parainfluenza virus 1* (PIV1), *Human parainfluenza virus 2* (PIV2), *Human parainfluenza virus 3* (PIV3), *Human parainfluenza virus 4* (PIV4), *Human metapneumovirus* (MPV). Панель 3 розрахована на одномоментну ампліфікацію нуклеїнової кислоти у 5 респіраторних вірусів: *Human bocavirus* (HBoV), *Human rhinovirus 229 E* (229E), *Human rhinovirus NL 63* (NL63), *Human rhinovirus OC43* (OC43). Панель 4 розрахована на одномоментну ампліфікацію нуклеїнової кислоти у 7 бактеріальних збудників респіраторних інфекцій: *Mycoplasma pneumonia* (MP), *Chlamydia pneumonia* (CP), *Legionella pneumonia* (LP), *Haemophilus influenzae* (HI), *Streptococcus pneumonia* (SP), *Bordetella pertussis* (BP), *Bordetella parapertussis* (BPP). Нуклеїнові кислоти екстрагували з кожного зразка з подальшою двохстадійною детекцією у реальному часі. Для виявлення респіраторних вірусів використовували комплект реагентів побудованих за принципом TOCE-

tm, який робить можливим виявлення декількох патогенів в одному флуоресцентному каналі. Полімеразна реакція відбувалась автоматично в програмованому ампліфікаторі, що може нагрівати та охолоджувати пробірки за дуже короткий час. Принцип реакції полягає у її ланцюговому характері внаслідок наростаючої участі в циклах синтезованої *denovo* ДНК з програмним забезпеченням Cyclic-Catcher Melting Temperature Analysis. На кінцевій стадії ПЛР амплікони ідентифікували методом детекції декількох патогенів від 8 до 16 в одному флуоресцентному каналі.

Результати та обговорення

За результатами дослідження (таблиця 1) вірусні збудники при інфекційному загостренні хронічного бронхіту були виявлені у 36 % пацієнтів, причому у 4 % пацієнтів визначили 2 і більше вірусів. Тобто, у 36 пацієнтів було отримано 41 зразок генетичного матеріалу.

Таблиця 1

Вірусні збудники при інфекційному загостренні хронічного бронхіту

Збудник	Пацієнтів (n = 100)		Позитивних зразків	Штамів
			36	41
			Поширеність	Спектр
MPV	4	$4,0 \pm 3,1$	$11,1 \pm 5,3$	$9,8 \pm 4,7$
HBoV	3	$3,0 \pm 2,7$	$8,3 \pm 4,7$	$7,3 \pm 4,1$
AdV	6	$6,0 \pm 3,8$	$16,7 \pm 6,3$	$14,6 \pm 5,6$
PIV	9	$9,0 \pm 4,5$	$25,0 \pm 7,3$	$22,0 \pm 6,5$
RSVA+B	3	$3,0 \pm 2,7$	$8,3 \pm 4,7$	$7,3 \pm 4,1$
HRV	12	$12,0 \pm 5,1$	$33,3 \pm 8,0$	$29,3 \pm 7,2$
FluA	2	$2,0 \pm 2,2$	$5,6 \pm 3,9$	$4,9 \pm 3,4$
FluB	2	$2,0 \pm 2,2$	$5,6 \pm 3,9$	$4,9 \pm 3,4$
Усього		41,0	113,9	100,0

Слід відмітити, що у хворих з інфекційним загостренням хронічного бронхіту вірусні патогени були виявлені в основному в період з вересня по листопад — 50,6 %, та з березня по травень — 44,6 %, що збігається з сезонним збільшенням захворюваності на гострі респіраторні

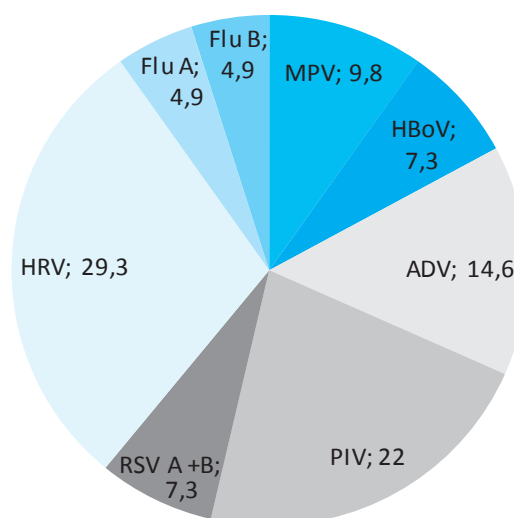


Рис. Спектр вірусних збудників у хворих із ІЗ ХБ.

вірусні інфекції. В ході дослідження зареєстрованої епідемії грипу не зафіксовано. Найбільш часто у наших хворих у виникненні інфекційного загострення хронічного бронхіту приймав участь риновірус (hRV) — у (29,3 ± 7,2) % випадків. Другим по частоті був вірус парагрипу (hPV) — (21,9 ± 6,5) %. Набагато рідше причиною загострення хронічного бронхіту були аденовірус (hAdV) — (14,6 ± 5,6) %; метапневмо вірус (hMPV) — (9,8 ± 4,7) % та бокавірус (hBoV) — (7,3 ± 4,1) %. Крім того, респіраторно-синцитіальний вірус (RSV) визначався у (7,3 ± 4,1) % позитивних зразків, а вірус грипу А та В у (4,9 ± 3,4) % випадків відповідно (рис).

Частота виявлення вірусних патогенів у матеріалі пацієнтів з інфекційним загостренням хронічного бронхіту наступна: у перші 3 дні захворювання рівень виявлення вірусних патогенів був 80,4 %, з 4 по 7-й день — 19,6 %, на 8-й день і пізніше жоден з вірусних збудників виявлений не був. Це свідчить що забір матеріалу потрібно проводити в перші 3–4 дні від початку загострення.

У 7 % обстежених пацієнтів за допомогою методу ПЛР в мазках з носу було виявлено такі бактеріальні збудники: *Streptococcus pneumoniae* (SP) у 4 %, *Haemophilus influenzae* (HI) — у 2 % обстежених, *Legionella pneumoniae*

(LP) — у 1 % з усіх обстежених хворих з інфекційним загостренням ХБ.

Висновки

За результатами проведеного дослідження встановлено, що інфекційне загострення хронічного бронхіту у 36 % пацієнтів викликане вірусними збудниками. Доцільно проводити забір матеріалу у хворих із інфекційним загостренням хронічного бронхіту у перші три дні від початку загострення, оскільки рівень виявлення вірусних патогенів був 80,4 %. Застосування для етіологічної діагностики методу полімеразної ланцюгової реакції в мультиплексному форматі у реальному часі дозволяє прискорити термін діагностики респіраторних вірусів, у тому числі вірусів грипу, до однієї доби. Серед виявлених вірусних патогенів найбільш етіологічно значущими є риновірус (29,3 ± 7,2) % та вірус парагрипу (21,9 ± 6,5) %. Таким чином, проблема вірус-індукованого загострення хронічного бронхіту залишається надзвичайно актуальною, що вимагає подальшого вивчення ролі вірусних збудників у перебігу хронічного бронхіту за допомогою сучасних і високоточних методів діагностики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кокосов, А. Н. Определение и классификация хронического бронхита [Текст] // Хронические обструктивные болезни легких. Под ред. А. Г. Чучалина. — М. : ЗАО «Издательство БИНОМ», 1999. — 512 с.
2. Фенелли, К. П. Хронический бронхит [Текст] / К. П. Фенелли, М. С. Стулбарг // Пульмонология. — 2004. — Т. 2. — С. 6–13.
3. Фещенко, Ю. І. Хвороби респіраторної системи (довідниковий посібник) [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, І. Г. Ільницький. — Київ–Львів : Атлас, 2008. — 407 с.
4. Characterization of exacerbations of chronic bronchitis and COPD in Europe: the GIANT study [Text] / M. Miravittles [et al.] // Ther. Adv. Respir. Dis. — 2009. — Vol. 6, № 3 — P. 267–277.
5. Healthcare utilization and costs among chronic bronchitis patients treated with maintenance medications from a US managed care population [Text] / A. Abu Daggia [et al.] // J. Med. Econ. — 2013. — Vol. 16, № 3. — P. 421–429.
6. Vestbo, J. Chronic bronchitis: so much more than just a smoker's cough [Text] / J. Vestbo // Int. J. Tuberculous Lung Disease. — 2014. — Vol. 18, № 7 — P. 760.
7. 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, № 24. — P. 555–572.
8. 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. 58, № 3. — P. 570–579.
9. Human rhinovirus C: a newly discovered human rhinovirus species [Text] / S. K. Lau [et al.] // Emerg. Health. Threats. J. — 2010. — № 3. — P. 2.
10. Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children [Text] / J. Bizzintino [et al.] // Eur. Respir. J. — 2011. — Vol. 37, № 5. — P. 1037–1042.
11. 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.
12. 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.
13. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis [Text] / P. Ball, [et al.] // Am. J. Med. — 1995. — Vol. 88, № 1. — P. 61–68.
14. Посібник з медичної вірусології [Текст] / В. М. Гирин [та ін.] ; за ред. В. М. Гиріна. — Київ : Здоров'я, 1995. — 368 с.
15. Выявление респираторных вирусов человека в биологических образцах методом мультиплексной ПЦР [Текст] / А. А. Никонова [и др.] // Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней. — 2006. — № 8. — С. 737–741.

REFERENCES

1. Chuchalin AG, Kokosov AN. *Khronicheskiye obstruktivnyye bolezni legkikh. Opredeleniye i klassifikatsiya khronicheskogo bronkhita* (Chronic obstructive pulmonary diseases. Definition and classification of chronic bronchitis). Moscow: ZAO «Izdatelstvo BINOM». 1999;512 p.
2. Fenelli KP, Stulberg MS. *Khronicheskiy bronkhit* (Chronic bronchitis). *Pulmonologiya*. 2004;No 2:6–13.
3. Feshchenko Yul, Melnyk VM, Ilnytsky IG. *Khvoroby respiratornoyi systemy (dovidkovyy posibnyk)* (Diseases of the respiratory system (reference manual)). Kyiv–Lviv: Atlas. 2008;407 p.
4. Miravittles M, et al. Characterization of exacerbations of chronic bronchitis and COPD in Europe: the GIANT study. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009;6(3):267–277.
5. Daggia AA, et al. Healthcare utilization and costs among chronic bronchitis patients treated with maintenance medications from a US managed care population. *J. Med. Econ.* 2013;16(3):421–429.
6. Vestbo J. Chronic bronchitis: so much more than just a smoker's cough. *Int. J. Tuberculous Lung Disease.* 2014;18(7):760.
7. Hayes D, Meyer KC. Acute exacerbations of chronic bronchitis in elderly patients: pathogenesis, diagnosis and management. *Drugs Aging.* 2007;7(24):555–572.
8. Albertson TE, Louie S, Chan AL. The diagnosis and treatment of elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2010;58(3):570–579.
9. Lau SK, et al. Human rhinovirus C: a newly discovered human rhinovirus species. *Emerg. Health. Threats. J.* 2010;3:2.
10. Bizzintino J, et al. Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children. *Eur. Respir. J.* 2011;37(5):1037–1042.
11. 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.
12. 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.
13. Ball P, et al. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Am. J. Med.* 1995;88(1):61–68.
14. Gyrin VM, et al. *Posibnyk z medychnoy virusologiyi* (Manual of medical virology). Kyiv: Zdorovya. 1995;368 p.
15. Nikonova AA, et al. *Vyavleniye respiratornykh virusov cheloveka v biologicheskikh obraztsakh metodom multipleksnoy PITSR* (Detection of respiratory viruses in human biological samples by multiplex PCR). *Aktualnyye voprosy epidemiologii infeksionnykh bolezney.* 2006;No 8:737–741.