

УДК 616.24-007.271-036.11/.12:622-051
DOI: 10.26435/UC.V013(32).297

О.Ю. Николенко, Д.О. Ластков

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ПРИЧИНЫ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ГОРНОРАБОЧИХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ, РЕАБИЛИТАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

В настоящее время, в связи с развитием промышленности, органы дыхания стали основным путем поступления антигенов в организм. Факторами, вызывающими хронические воспалительные реакции в легких, могут быть микробы, вирусы, грибы, микрочастицы, образующиеся при добыче ископаемых, табакокурение и т.д. [1].

Индикатором неблагоприятного влияния техногенных факторов на здоровье людей являются профессиональные болезни. Это может быть связано с тем, что комбинированное, комплексное, сочетанное действие производственных факторов, характерное для современного производства, определяет полисистемное поражение организма [2].

Угольные шахты, эксплуатируемые в Донецкой Народной Республике, являются наиболее риск-опасными предприятиями. В структуре профессиональных заболеваний первое ранговое место занимают болезни органов дыхания пылевой этиологии – 53% (в том числе хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 29%, антракосиликатоз – 24%) [3].

Известно, что в развитии пылевых заболеваний органов дыхания исходной точкой является прямое активирующее действие на макрофаги пылевых частиц [4].

Уровень профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний в угольной отрасли остается наиболее высоким и связан с комплексом негативных факторов, ведущим из которых является воздействие угольно-породной пыли на органы дыхания работающих [5].

Бактериальные и вирусные инфекции вызывают большую часть обострений ХОБЛ. Бактериальная инфекция может вызывать обострение ХОБЛ на любой стадии заболевания. Частота бактериального обострения ХОБЛ оценивается в пределах 50-80%, а при отсутствии

такого признака, как гнойная мокрота, – 15% [6-8]. Спектр основных этиологически значимых инфекционных возбудителей обострения ХОБЛ включает следующие микроорганизмы: *H.influenzae*, *H.parainfluenzae*, *S.pneumoniae*, *M.cattarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*, *S.aureus*, реже встречаются другие энтеробактерии, включая *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli* и вирусы гриппа А и В, риновирусы [9-12].

При нетяжелых формах заболевания в качестве основных возбудителей обострения (> 60%) выступают грамотрицательные микроорганизмы – *H.influenzae*, *M. catarrhalis* и, реже *Enterobacteriaceae* [8, 9, 13]. При лечении глюкокортикоидами *Mycobacterium marinum* может вызвать большую деструкцию ткани легких у пациентов с ХОБЛ [14]. Небольшое значение в этиологии обострения нетяжелых ХОБЛ отводится *S.pneumoniae*. В то же время, с последним ассоциируется наибольшее количество случаев такого обострения ХОБЛ, как пневмония [15]. Выделение патогенных бактерий при стабильной ХОБЛ следует рассматривать как форму хронической инфекции, а не колонизации [16].

При ХОБЛ профессиональной этиологии первоочередным условием качественной реабилитации является выведение больного из опасных условий труда вне контакта с фактором, который вызвал заболевание. Среди медикаментозных методов необходимо проводить бронходилатационную, муколитическую, антиоксидантную и иммунокорректирующую терапию. Антибактериальные средства у больных ХОБЛ используются при наличии обострения этого заболевания [17].

Инфекции нижних дыхательных путей (НДП)

представляют ведущую причину смерти во всем мире и обуславливают существенное использование ресурсов здравоохранения [18]. При назначении эмпирической антибактериальной терапии больному ХОБЛ в фазе обострения патологического процесса необходимо учитывать возможность наличия у него бактериальной колонизации НДП в стабильной фазе. При выборе антибактериального препарата необходимо ориентироваться на региональную чувствительность и резистентность патогенов не только 1-й (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, очень редко *M.catarrhalis*), но и 2-й (*K.pneumoniae*, *E.coli*, *Enterobacter spp.*, *S.aureus*, *P.aeruginosa*) линии [19].

Эритромицин является макролидным антибиотиком и снижает хроническое воспаление через механизмы, независимые от его антибактериальной активности [20]. Ингаляционные макролиды вызывают улучшение только при их использовании на протяжении трех месяцев (уменьшение отделения мокроты, отсутствие обострений) [21].

Ципрофлоксацин характеризуется следующими свойствами:

1) оказывает бактерицидное действие в отношении большинства возбудителей (бактерицидный титр ципрофлоксацина в 5 раз выше, чем у других фторхинолонов);

2) имеет наименьший среди фторхинолонов потенциал удлинения интервала QT, который определяет риск внезапной коронарной смерти;

3) позволяет назначать его пожилым пациентам, а также может использоваться у больных с почечной и печеночной недостаточностью;

4) минимально влияет на микрофлору кишечника по сравнению с другими фторхинолонами [22].

Гемифлоксацин 320 мг per os каждый день эквивалентен или даже является лучшим по сравнению с другими антибиотиками по эффективности и безопасности [23]. Исследование клинической эффективности перорального цефалоспорины I поколения цефалексина (Лексин) показало его эффективность в 98,7% случаев. Высокая эффективность обусловлена тем, что для исследования были выбраны инфекции с наибольшей вероятностью грамположительной этиологии заболевания [24].

На сегодня среди β -лактамовых антибиотиков, используемых амбулаторно, защищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат) соответствуют всем условиям, необходимым для эрадикации возбудителей респираторных инфекций. Комбинация амоксицилина с клавулановой кислотой обладает высо-

кой активностью в отношении *H.influenzae* и *M.catarrhalis*, которые продуцируют лактамазы, а также в отношении других грамотрицательных микроорганизмов (кроме *P.aeruginosa*), благодаря чему комбинированный препарат может использоваться в терапии тяжелых обострений ХОБЛ. У пациентов пожилого возраста необходимо использовать диспергируемую форму антимикробных препаратов, которая меньше влияет на микробиоту кишечника и, таким образом, снижает вероятность клинически значимых нарушений резистентности [6].

Макролиды (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин, азитромицин) обладают иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Азитромицин уменьшает частоту обострений при тяжелом течении ХОБЛ, вызванном *P.aeruginosa*, улучшает качество жизни, в небольшом проценте вызывает ухудшение слуха [25-27].

Известно, что хелатирующий агент трилон Б связывает двухвалентный металл (Ca^{2+} , Mg^{2+}), что приводит к разрушению полисахаридного комплекса мембраны бактериальной клетки. В результате увеличивается проницаемость клеточной стенки для различных веществ, в том числе и антимикробных. Установлено, что при одновременном применении соединения KBM-86 и трилона Б повышается чувствительность бактерий к адамантансодержащему веществу [28]. Бактериальные лизаты – сильные индукторы иммунного ответа против бактериальных инфекций, но механизмы их действия не полностью изучены. Очевидно, они снижают уровень бактериального носительства в дыхательных путях [29].

Противогриппозная вакцинация может почти в три раза сокращать частоту обострений ХОБЛ. Рекомендованы к использованию вакцины, назначаемые однократно (осень) или двукратно (осень и зима) каждый год. В настоящее время предложены к использованию три типа инактивированных вакцин против гриппа: цельновирионные, расщепленные (сплит-вакцины) и субъединичные. Все они содержат три штамма вируса гриппа (два – типа А и один – типа В), антигенная структура которых каждый год меняется в соответствии с рекомендациями ВОЗ [11].

Нами была создана модель хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии на крысах, которая в дальнейшем позволит разрабатывать новые меры реабилитации ХОБЛ горнорабочих угольных шахт [30]. Для создания модели ХОБЛ на крысах было использовано двукратное интратрахеальное введение суспензии угольно-породной пыли на 40%

этиловом спирте из расчета 50 мг пыли на одну крысу, в корень хвоста крысе вводили полный адьювант Фрейнда 0,5 мл с содержанием 0,5 мг вакцины БЦЖ, которая обеспечивает развитие вторичного иммунного ответа. Вводили цитостатик – азатиоприн в дозе 50 мг / кг, который вызывает в такой дозе гибель лимфоцитов во время их максимального деления, прежде всего Т-лимфоцитов-супрессоров, с молоком вводили иммуностимулятор (метилурацил) в дозе 0,2 г / кг для стимуляции и усиления иммунного ответа. Созданная модель включала морфологические изменения, характерные для ХОБЛ. В бронхах у экспериментальных крыс развивалась лимфоцитарная инфильтрация, спазм бронхов, склероз сосудов, выявляется перибронхиальная клеточная инфильтрация, склероз стенок бронхов. В легких экспериментальных крыс происходили такие морфологические изменения [31], как эмфизема легких, клеточная инфильтрация в межальвеолярных перегородках, склероз в ме-

жальвеолярных перегородках, слущенный альвеолярный эпителий и эритроциты в просвете.

Выводы

1. Обострения ХОБЛ могут вызвать как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы, а также вирусы. Нужно правильно выявлять возбудителей, вызывающих обострения ХОБЛ, и вовремя проводить реабилитационные мероприятия.

2. В качестве реабилитационных мер против обострений ХОБЛ могут использоваться такие антибиотики, как макролиды, респираторные фторхинолоны, цефалоспорины, аминогликозиды.

3. Для профилактики обострений ХОБЛ используют вакцинацию против гриппа.

4. Нами была создана модель ХОБЛ профессиональной этиологии на крысах для дальнейшей разработки методов реабилитации больных ХОБЛ горнорабочих угольных шахт.

О. Ю. Николенко, Д.О. Ластков

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ПРИЧИНЫ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ГОРНОРАБОЧИХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ, РЕАБИЛИТАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

Обострение хронической обструктивной болезни легких у горнорабочих угольных шахт могут вызывать как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии, а также вирусы. Для реабилитации используют бронходилатационную, муколитическую, антиоксидантную и иммунокорректирующую терапию. У больных с обострением хронической обструктивной болезни легких используют такие антибиотики: макролиды, респираторные фторхинолоны,

цефалоспорины, аминогликозиды. Для профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких используют вакцинацию против гриппа. Для поиска новых методов реабилитации создана модель хронической обструктивной болезни легких на крысах.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, горнорабочие угольных шахт, реабилитация, профилактика.

O.Yu. Nikolenko, D.O. Lastkov

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

CAUSES OF EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN COAL MINERS, REHABILITATION AND PREVENTION (ANALYTICAL REVIEW)

Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in coal miners can cause both gram-positive and gram-negative bacteria and viruses. For rehabilitation, bronchodilation, mucolytic, antioxidant and immunocorrecting therapy is used. In patients with acute chronic obstructive pulmonary disease, such antibiotics are used: macrolides, respiratory fluoroquinolones, cepha-

losporins, aminoglycosides. To prevent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, influenza vaccination is used. To find new methods of rehabilitation, a model of chronic obstructive pulmonary disease in rats was created.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, coal miners, rehabilitation, prevention.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кругликов Г.Г., Суслов В.Б., Лихачева Л.М. Структурные особенности хронических воспалительных реакций в легких. Вестник РГМУ. 2012; 6: 58-62.
2. Крючкова Е.Н., Сааркоппель Л.М., Яцына И.В. Особенности иммунного ответа при хроническом воздействии промышленных аэрозолей. Гигиена и санитария. 2016; 95 (11): 1058-1061.
3. Ветров С.Ф., Андрейченко К.В. О состоянии профессиональной заболеваемости и мерах по ее профилактике среди работников предприятий Донецкой Народной Республики. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2018; 22 (2): 60-61.
4. Павловская Н.А. Патогенетические аспекты воздействия фиброгенной пыли на организм человека. Микроэлементы в медицине. 2009; 10 (3-4): 23-30.
5. Захаренков В.В., Панев Н.И., Михайлова Н.Н., Горохова Л.Г., Фоменко Д.В., Бугаева М.С., Жданова Н.Н., Жукова А.Г. Медико-биологические исследования развития профессиональной пылевой патологии легких. Бюллетень. 2013; 48: 16-21.
6. Andrijević I., Povazan D., Andrijević L., Povazan A, Milutinov S. Treatment effects of co-amoxiclav (Amoxiclav 2x) in acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease: clinical evaluation. Med. Pregl. 2011; 64 (3-4): 178-182.
7. Mammen M.J., Sethi S. Macrolide therapy for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. Pol. Arch. Med. Wewn. 2012; 122 (1-2): 54-59.
8. Aydemir Y., Aydemir Ö., Kalem F. Relationship between the GOLD combined COPD assessment staging system and bacterial isolation. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014; 27 (9): 1045-51.
9. Abdillahi S.M., Bober M., Nordin S., Hallgren O., Baumgarten M., Erjefält J., Westergren-Thorsson G., Bjermer L., Riesbeck K., Egesten A., Mörgelin M. Collagen VI Is Upregulated in COPD and Serves Both as an Adhesive Target and a Bactericidal Barrier for Moraxella catarrhalis. J. Innate. Immun. 2015;7 (5): 506-517.
10. Chang C., Zhu H., Shen N., Chen Y., He B., Zhao J., Yao W. Bacterial infection, airway and systemic inflammation and clinical outcomes before and after treatment of AECOPD, a longitudinal and cross-sectional study. COPD. 2015; 12 (1): 19-30.
11. Figueira-Gonçalves J.M., Bethencourt-Martín N., Pérez-Méndez L.I., Díaz-Pérez D., Guzmán-Sáenz C., Viña-Manrique P., Pedrero-García A.J. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate polysaccharide vaccination in exacerbations rate of COPD patients with moderate to severe obstruction. Rev. Esp. Quimioter. 2017; 30 (4): 269-275.
12. Garcia-Nuñez M., Marti S., Puig C., Perez-Brocal V., Millares L., Santos S., Ardanuy C., Moya A., Liñares J, Monzó E. Bronchial microbiome, PA biofilm-forming capacity and exacerbation in severe COPD patients colonized by P. aeruginosa. Future Microbiol. 2017; 12: 379-392.
13. Klapdor B., Ewig S. Antimicrobial treatment of patients with severe acute exacerbation of COPD. Med. Klin. Intensivmed. Notfmed. 2012; 107 (3): 179-184.
14. Buttafuoco F., Peché R., Vander Elst B., Van Meerhaeghe A. Mycobacterium marinum infection causing extensive tissue destruction in a hypoxic COPD patient. Acta. Clin. Belg. 2011; 66 (4): 315-407.
15. File T.M. Jr, Monte S.V., Schentag J.J., Paladino J.A., Klugman K.P., Lavin B., Yu V.L., Singer M.E., Adelman M.H. A disease model descriptive of progression between chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and community-acquired pneumonia: roles for underlying lung disease and the pharmacokinetics/pharmacodynamics of the antibiotic. International journal of antimicrobial agents. 2009; 33(1): 58-64.
16. Matkovic Z., Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? Respir. Med. 2013; 107 (1): 10-22.
17. Ніколенко О.Ю. Епідеміологія, лікування та

REFERENCES

1. Kruglikov G.G., Suslov V.B., Likhacheva L.M. Strukturnye osobennosti khronicheskikh vospalitel'nykh reaktivnykh [Structural features of chronic inflammatory reactions in the lungs]. Vestnik RGMU. 2012; 6: 58-62 (in Russian).
2. Kryuchkova E.N., Saarkoppel' L.M., Yatsyna I.V. Osobennosti immunnogo otveta pri khronicheskom vozdeistvii promyshlennykh aerorozolei [Features of the immune response in chronic exposure to industrial aerosols]. Gigena i sanitariya. 2016; 95 (11): 1058-1061 (in Russian).
3. Vetrov S.F., Andreichenko K.V. O sostoyanii professional'noi zabolevaemosti i merakh po ee profilaktike sredi rabotnikov predpriyatii Donetskoi Narodnoi Respubliki [On the state of occupational morbidity and measures for its prevention among employees of enterprises of the Donetsk people's Republic]. Vestnik gigeny i epidemiologii. 2018; 22 (2): 60-61 (in Russian).
4. Pavlovskaya N.A. Patogeneticheskie aspekty vozdeistviya fibrogennoi pyli na organizm cheloveka [Pathogenetic aspects of fibrogenic dust impact on the human body]. Mikroelementy v meditsine. 2009; 10 (3-4): 23-30 (in Russian).
5. Zakharenkov V.V., Panev N.I., Mikhailova N.N., Gorokhova L.G., Fomenko D.V., Bugaeva M.S., Zhdanova N.N., Zhukova A.G. Mediko-biologicheskie issledovaniya razvitiya professional'noi pylevoi patologii legkikh [Medical and biological studies of the development of professional dust pathology of the lungs]. Byulleten'. 2013; 48: 16-21 (in Russian).
6. Andrijević I., Povazan D., Andrijević L., Povazan A, Milutinov S. Treatment effects of co-amoxiclav (Amoxiclav 2x) in acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease: clinical evaluation. Med. Pregl. 2011; 64 (3-4): 178-182.
7. Mammen M.J., Sethi S. Macrolide therapy for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. Pol. Arch. Med. Wewn. 2012; 122 (1-2): 54-59.
8. Aydemir Y., Aydemir Ö., Kalem F. Relationship between the GOLD combined COPD assessment staging system and bacterial isolation. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014; 27 (9): 1045-51.
9. Abdillahi S.M., Bober M., Nordin S., Hallgren O., Baumgarten M., Erjefält J., Westergren-Thorsson G., Bjermer L., Riesbeck K., Egesten A., Mörgelin M. Collagen VI Is Upregulated in COPD and Serves Both as an Adhesive Target and a Bactericidal Barrier for Moraxella catarrhalis. J. Innate. Immun. 2015;7(5): 506-517.
10. Chang C., Zhu H., Shen N., Chen Y., He B., Zhao J., Yao W. Bacterial infection, airway and systemic inflammation and clinical outcomes before and after treatment of AECOPD, a longitudinal and cross-sectional study. COPD. 2015; 12 (1): 19-30.
11. Figueira-Gonçalves J.M., Bethencourt-Martín N., Pérez-Méndez L.I., Díaz-Pérez D., Guzmán-Sáenz C., Viña-Manrique P., Pedrero-García A.J. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate polysaccharide vaccination in exacerbations rate of COPD patients with moderate to severe obstruction. Rev. Esp. Quimioter. 2017; 30 (4): 269-275.
12. Garcia-Nuñez M., Marti S., Puig C., Perez-Brocal V., Millares L., Santos S., Ardanuy C., Moya A., Liñares J, Monzó E. Bronchial microbiome, PA biofilm-forming capacity and exacerbation in severe COPD patients colonized by P. aeruginosa. Future Microbiol. 2017; 12: 379-392.
13. Klapdor B., Ewig S. Antimicrobial treatment of patients with severe acute exacerbation of COPD. Med. Klin. Intensivmed. Notfmed. 2012; 107 (3): 179-184.
14. Buttafuoco F., Peché R., Vander Elst B., Van Meerhaeghe A. Mycobacterium marinum infection causing extensive tissue destruction in a hypoxic COPD patient. Acta. Clin. Belg. 2011; 66 (4): 315-407.
15. File T.M. Jr, Monte S.V., Schentag J.J., Paladino J.A., Klugman K.P., Lavin B., Yu V.L., Singer M.E., Adelman M.H. A disease model descriptive of progression between chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and commu-

- профілактика хронічних обструктивних захворювань легень у робітників вугільної промисловості (огляд). Вісник гігієни та епідеміології. 2011; 15 (2): 231-236.
18. Blasi F., Bocchino M., Di Marco F., Richeldi L., Aliberti S. The role of biomarkers in low respiratory tract infections. *Eur. J. Intern. Med.* 2012; 23 (5): 429-435.
 19. Перцева Т. О., Конопкіна Л. І. Особливості регіональної чутливості патогенів: оптимізація ведення хворих на ХОЗЛ. Медичні перспективи. 2009; 14 (3): 1-8.
 20. Zhou Y., Tan X., Kuang W., Liu L., Wan L. Erythromycin ameliorates cigarette-smoke-induced emphysema and inflammation in rats. *Transl. Res.* 2012; 159 (6): 464-472.
 21. Rademacher J., Welte T. Bronchiectasis--diagnosis and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2011; 108 (48): 809-815.
 22. Юдина Л. В. Рациональная антибиотикотерапия обострений хронического обструктивного заболевания легких. *Ліки України.* 2010; 143 (7): 84-87.
 23. Zhang L., Wang R., Falagas M.E., Chen L.A., Liu Y.N. Gemifloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia and acute exacerbation of chronic bronchitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2012; 125 (4): P. 687-695.
 24. Марушко Ю.В., Лісоченко О. О. Дослідження ефективності застосування препарату Лексин в педіатричній практиці. *Современная педиатрия.* 2009; 27 (5): 114-118.
 25. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C., Casaburi R., Cooper J.A. Jr, Criner G.J., Curtis J.L., Dransfield M.T., Han M.K., Lazarus S.C., Make B., Marchetti N., Martinez F.J., Madinger N.E., McEvoy C., Niewoehner D.E., Porsasz J., Price C.S., Reilly J., Scanlon P.D., Scirba F.C., Scharf S.M., Washko G.R., Woodruff P.G., Anthonisen N.R. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (8): 689-698.
 26. Pomares X., Montón C., Espasa M., Casabon J., Monsó E., Gallego M. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and Repeated Exacerbations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011; 6: 449-456.
 27. Zarogoulidis P., Papanas N., Kioumis I., Chatzaki E., Maltzozos E., Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 68 (5): P. 479-503.
 28. Єгорова А. В., Міщенко О. В. Шляхи оптимізації антимікробної активності адаматавмісної сполуки КВМ-86. Актуальні питання фарм. і мед. науки та практики. 2011; 24 (1): 87-88.
 29. Cazzola M., Capuano A., Rogliani P., Matera M.G. Bacterial lysates as a potentially effective approach in preventing acute exacerbation of COPD. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2012; 12 (3): 300-308.
 30. Ніколенко О.Ю., Ніколенко В.Ю., Василенко І.В., Кудря А.В. Морфологічні зміни в моделі хронічного обструктивного захворювання легень. Вісник гігієни та епідеміології. 2012; 16 (1): 65-68.
 31. Ніколенко О.Ю., Ніколенко В.Ю., Кудря А.В. Патент Укр. №77399; 2013.
 - nity-acquired pneumonia: roles for underlying lung disease and the pharmacokinetics/pharmacodynamics of the antibiotic. *International journal of antimicrobial agents.* 2009; 33(1): 58-64.
 16. Matkovic Z., Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir. Med.* 2013; 107 (1): 10-22.
 17. Nikolenko O.Ju. Epidemiologija, likuvannja ta profilaktyka hronichnyh obstruktyvnyh zahvorjuvan' legen' u robotnykiv vugil'noi' promyslovosti (ogljad) [Epidemiology, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease in coal industry workers (review)] . *Visnyk gigijeny ta epidemiologii.* 2011; 15 (2): 231-236 (in Ukrainian).
 18. Blasi F., Bocchino M., Di Marco F., Richeldi L., Aliberti S. The role of biomarkers in low respiratory tract infections. *Eur. J. Intern. Med.* 2012; 23 (5): 429-435.
 19. Perceva T. O., Konopkina L. I. Osoblyvosti regional'noi' chutlyvosti patogeniv: optymizacija vedennja hvoryh na HOZL [Characteristics of regional sensitivity of the pathogens: to optimize the management of patients with COPD]. *Medychni perspektyvy.* 2009; 14 (3): 1-8 (in Ukrainian).
 20. Zhou Y., Tan X., Kuang W., Liu L., Wan L. Erythromycin ameliorates cigarette-smoke-induced emphysema and inflammation in rats. *Transl. Res.* 2012; 159 (6): 464-472.
 21. Rademacher J., Welte T. Bronchiectasis--diagnosis and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2011; 108 (48): 809-815.
 22. Yudina L.V. Ratsional'naya antibiotikoterapiya obostrenii khronicheskogo obstruktyvnogo zabolevaniya legkikh [Rational antibiotic therapy of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Liky Ukrainy.* 2010; 143 (7): 84-87.
 23. Zhang L., Wang R., Falagas M.E., Chen L.A., Liu Y.N. Gemifloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia and acute exacerbation of chronic bronchitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin. Med. J.* 2012; 125 (4): P. 687-695.
 24. Marushko Yu.V., Lisochenko O. O. Doslidzhennia efektyvnosti zastosuvannia preparatu Leksyn v pediatrichnii praktysi [Study of the effectiveness of the drug Lexin in pediatric practice]. *Sovremennaia pedyatryia.* 2009; 27 (5): 114-118 (in Ukrainian).
 25. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C., Casaburi R., Cooper J.A. Jr, Criner G.J., Curtis J.L., Dransfield M.T., Han M.K., Lazarus S.C., Make B., Marchetti N., Martinez F.J., Madinger N.E., McEvoy C., Niewoehner D.E., Porsasz J., Price C.S., Reilly J., Scanlon P.D., Scirba F.C., Scharf S.M., Washko G.R., Woodruff P.G., Anthonisen N.R. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (8): 689-698.
 26. Pomares X., Montón C., Espasa M., Casabon J., Monsó E., Gallego M. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and Repeated Exacerbations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011; 6: 449-456.
 27. Zarogoulidis P., Papanas N., Kioumis I., Chatzaki E., Maltzozos E., Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 68 (5): P. 479-503.
 28. Iehorova A. V., Mishchenko O. V. Shliakhy optymizatsii antymikrobnii aktyvnosti adamatavmisnoi spoluky KVM-86 [Optimization of the antimicrobial activity of aromatase connection KVM-86]. *Aktualni pytannia farm. i med. nauky ta praktyky.* 2011; 24 (1): 87-88 (in Ukraine).
 29. Cazzola M., Capuano A., Rogliani P., Matera M.G. Bacterial lysates as a potentially effective approach in preventing acute exacerbation of COPD. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2012; 12 (3): 300-308.
 30. Nikolenko O.Ju., Nikolenko V.Ju., Vasylenko I.V., Kudrja A.V. Morfologichni zminy v modeli hronichnogo obstruktyvnogo zahvorjuvannja legen' [Morphological changes in the model of chronic obstructive pulmonary disease]. *Visnyk gigijeny ta epidemiologii.* 2012; 16 (1): 65-68 (in Ukrainian).
 31. Nikolenko O.Ju., Nikolenko V.Ju., Kudrja A.V. Patent UA №77399; 2013 (in Ukrainian).