

Ю. І. Фещенко, М. М. Островський, І. Я. Макоїда, О. І. Варунків КОМОРБІДНІСТЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ: ТРУДНОЩІ ЛІКУВАННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ

ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

КОМОРБИДНОСТЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ: ТРУДНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

Ю. И. Фещенко, Н. Н. Островский, И. Я. Макоїда, А. И. Варункив
Резюме

Проблема сочетания бронхиальной астмы (БА) и туберкулеза (ТБ) является актуальной в пульмонологии и фтизиатрии. Снижение активности Т-лимфоцитов, фагоцитоза и лимфопоэза, торможение продукции антител под влиянием длительной гормональной терапии астмы БА может привести к суперинфекции извне при контакте с большим туберкулезом или вызвать реактивацию ТБ вследствие разрушения фиброзной капсулы старых очагов. ТБ легких, возникший у больных, лечившихся кортикостероидными гормонами называют «стероидным» туберкулезом, который характеризуется лимфогенным распространением инфекции, склонностью к формированию очагов с массивным казеозом.

Коморбидность БА и ТБ негативно влияет как на течение и прогноз обоих заболеваний, существенно затрудняет лечение. Необходимость прекратить прием или хотя бы уменьшить дозу гормонального препарата для успешного лечения ТБ наталкивается на резкое ухудшение состояния пациента, сопровождается тяжелым обострением БА.

В статье рассматриваются возможности снижения концентрации ингаляционного кортикостероида путем уменьшения дисперсности аэрозоля на примере применения препарата Флютиксон (Адамед, Польша), в состав которого входит флутиказона пропионат с доставкой устройством Циклохалер нового поколения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, туберкулез легких, коморбидность, флутиказона пропионат, дисперсность аэрозоля.

Укр. пульмонол. журнал. 2017, № 4, С. 39–42.

Фещенко Юрій Іванович

Директор ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

Академік НАМН України, професор

10, вул. М. Амосова, 03680, Київ,

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

ASTHMA AND TUBERCULOSIS COMORBIDITY: TREATMENT CHALLENGES AND PERSPECTIVE SOLUTIONS

Yu. I. Feshchenko, M. M. Ostrovsky, I. Y. Makoida, A. I. Varunkiv
Abstract

Asthma and tuberculosis comorbidity remains a topical problem of pulmonology and phthisiology nowadays. A decrease of activity of T-lymphocytes, phagocytosis, lymphopoesis, deceleration of antibody production under the influence of long-term steroid therapy of asthma may lead to superinfection, caused by tuberculosis contact or re-activation of tuberculosis from old lesions. A case of tuberculosis in patients, treated with corticosteroids, is often called «steroid tuberculosis». This form of tuberculosis is characterized by lymphogenic spread of infection and the tendency to formation of massive caseous lesions.

Asthma and tuberculosis comorbidity negatively influences the course and prognosis of both conditions, significantly compromising the effectiveness of therapy. The need to decrease a dose of corticosteroid to reduce the risk of tuberculosis is frequently opposed by the development of severe exacerbation of asthma.

The authors of current review consider the benefits of low-dose inhaled corticosteroid medication Flutixon (Adamed, Poland), which contains fluticasone propionate, delivered via new generation inhaler Cyclohaler.

Key words: asthma, pulmonary tuberculosis, comorbidity, aerosol dispersion, fluticasone propionate.

Ukr. Pulmonol. J. 2017; 3:39–42.

Yurii I. Feshchenko

Director of National Institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovskii National Academy of medical sciences of Ukraine

Academician of NAMS of Ukraine, professor

03680, Kyiv, 10, M. Amosova str.

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

Бронхіальна астма (БА) — проблема глобального масштабу. Клінічно вона проявляється сукупністю респіраторних симптомів: свистяче дихання, скутість у грудній клітці та кашель, типові напади експіраторної ядухи, які варіюють із часом та по інтенсивності, а також варіабельним обмеженням повітряного потоку в дихальних шляхах [1]. Провокативними чинниками загострень є вдихання алергенів, емоційні та психологічні перенапруження, забруднення навколишнього середовища, професійні фактори, респіраторні інфекції.

В світі налічується близько 334 млн осіб, хворих на цю недугу, з яких щорічно 250 тис. помирає [2]. За даними ВОЗ число пацієнтів із діагнозом «бронхіальна астма» стрімко зростає, а до 2025 р. експерти прогнозують приєднання до них ще 100 млн. Проте, хочемо зазначити, що астма — це не вирок, а захворювання, яке при належному медикаментозному контролі не стає на заваді активного, повноцінного життя. Наприклад, Томас

Долан, який народився в 1975 році, плавець, дворазовий олімпійський чемпіон, переможець чемпіонатів світу, більшу частину своєї кар'єри страждав тяжкою формою астми. Також видатних результатів досягла плавчиня Ребекка Едлінгтон, котра, будучи астматиком, стала олімпійською чемпіонкою на дистанції 800 метрів вільним стилем. З відомим діагнозом можна не тільки по-олімпійськи плавати, але і бігати, як ефіопський марафонець, Хайле Гебреселассіє, котрий неодноразово ставав чемпіоном світу в бігу на дистанції в десять тисяч метрів. БА виявили у чотирикратної чемпіонки світу лижниці Маріт Бйорген. Більшість цих людей жили і досягали успіхів ще в той період, коли новітніх ефективних засобів для лікування не існувало. Сьогодні у пацієнта з астмою є можливість лікувати і контролювати своє захворювання завдяки сучасним високотехнологічним доставковим пристроям та препаратам під контролем фахівців у пульмонологічних клініках держави.

Про контрольованість БА можна говорити в тому випадку, коли хворий відмічає відсутність нічних і денних симптомів, немає необхідності або є знижена потре-

ба в швидкодіючих симптоматичних засобах (β_2 -агоністах), зберігається нормальна життєва активність, показники функції зовнішнього дихання знаходяться в межах норми чи вірогідно не відрізняються від неї [4].

Складний механізм розвитку захворювання полягає у специфічному алерго-імунологічному характері процесу. Активовані Т-лімфоцити, контролюючи IgE-відповідь, спричинюють активацію лейкоцитів, зокрема еозинофілів. Відбувається імбібіція клітинами запалення слизової оболонки бронхів, що в подальшому призводить до набряку і uszkodження епітелію. Оголення рецепторного апарату бронхів формує синдром гіперреактивності дихальних шляхів. Принципове значення має положення, що ознаки запалення зберігаються навіть при відсутності загострення БА, що потребує практично постійного контролю [3].

Реверсивність патологічного процесу може забезпечити тільки адекватна, перманентна терапія препаратами з впливом на обидві ланки патогенезу. І хоча вилікувати БА повністю поки що неможливо, але досягнути контролю над захворюванням та надати пацієнту шанс жити повноцінним життям давно вже до снаги і в нашій державі. Проте потрібно зазначити, що відсутність або неналежна терапія захворювання призводить до незворотних змін дихальних шляхів, які пов'язані з ремоделюванням бронхів.

Визначення контрольованості астми та ефективності лікування проводиться із застосуванням опитувальників: астма-контроль тест (ACT) та визначення контролю астми (ACQ). Останні редакції GINA чітко окреслюють циклічний підхід до ведення хворих на астму, який передбачає своєчасну корекцію терапії на основі регулярної переоцінки ступеня тяжкості захворювання. Кінцевими цілями лікування хворих на БА є контроль клінічних проявів захворювання протягом тривалого часу з урахуванням безпеки лікування, потенціалу для розвитку небажаних проявів, вартості лікування [5].

Хронічний запальний процес бронхіального дерева потребує терапії, що впливатиме на широкий спектр патогенетичних процесів. Оскільки, патологічний процес локалізується в дихальних шляхах то найбільш ефективним способом застосування лікарських препаратів є інгаляційний. При цьому нівелюється, так званий, ефект «first pass» (першого проходу) та зниження активності препарату в печінці [6]. Інгаляційні кортикостероїди (ІКС) розглядаються сьогодні, як препарати першого ряду в подоланні даного захворювання, оскільки вони зменшують кількість комплексів антиген-антитіло, пригнічують продукцію антитіл, утворення вільного гістаміну, призводять до релаксації гладкої мускулатури бронхів. Регулярне застосування ІКС у низьких дозах рекомендовано:

- за наявності симптомів більше 2 разів на місяць;
- у разі прокидань вночі внаслідок симптомів БА більше одного разу на місяць;
- за наявності будь-яких симптомів БА та будь-якого фактора ризику розвитку загострень (наприклад, потреба в пероральних КС упродовж останніх 12 місяців, низький ОФВ₁, лікування БА у відділенні інтенсивної терапії).

Якщо захворювання починається у вигляді тяжкої неконтрольованої БА або загострення, призначають

короткий курс пероральних КС і розпочинають контролюючу терапію (високі дози ІКС) [7].

Проте потрібно зазначити наявність побічних дій та серйозних порушень, що можуть виникнути при тривалому їх застосуванні: знижується активність Т-лімфоцитів, гальмується утворення антитіл, знижується фагоцитоз і лімфопоез, пригнічується формування елементів активної мезенхіми і рубцевої тканини.

Ці порушення сприяють поживленню і генералізації мікрофлори в організмі. І тут на першому плані, у дотичності до ситуації, що склалась, постає надзвичайно велика проблема — туберкульоз (ТБ) [8]. Бактерії, що викликають ТБ мають ідеальну стратегію розповсюдження і виживання. У світі майже кожну секунду з'являється новий хворий. Як правило, несвоєчасне виявлення, неправильна діагностика, відсутність адекватного контролю за амбулаторним етапом лікування — це ті причини, що призводять до росту захворюваності у всьому світі й особливо в Україні.

У квітні 1993 року ВООЗ оголосила про епідемію ТБ, як про глобальну небезпеку та окреслила мотиваційні складові необхідності фінансування боротьби з цією недугою на державному рівні. Проте різні соціальні передумови та не завжди успішний розвиток країн, де рівень ТБ був високим, призвело до недостатнього результату. Послаблення боротьби з туберкульозом було передчасним, оскільки ця хвороба не ліквідована в жодній країні [9].

Сьогодні мікобактеріями інфіковано третину населення Землі. Нажаль, Україна не стала винятком у цій сумній статистиці. У час розвитку нанотехнологій та високоточних методів дослідження і лікування, проблема сухот, як називали це захворювання наші предки, набуває все більш небезпечного характеру і прирівнюється до пандемії. ТБ вже давно перестав бути хворобою соціально незахищених прошарків населення, алкоголіків і безхатьків [10]. Сприятливими чинниками поширення захворювання слугують невирішені соціально-економічні проблеми, високий рівень інфікування населення мікобактеріями, недостатнє впровадження заходів щодо профілактики останнього. Туберкульоз залишається однією з 10 основних причин смерті у всьому світі [11].

ТБ у хворих на БА виникає частіше, ніж хворі на ТБ занедужують на БА, що, як правило, пов'язане із тривалим лікуванням кортикостероїдами [13]. Проте, серед хворих із підозрою на коморбідну патологію потрібно проводити ретельний диференційний діагноз між істинною БА та астматичними симптомами, викликаними органічною бронхолегеневою патологією.

Пригнічення захисних сил організму при тривалій гормональній терапії може призвести до суперінфекції ззовні при контакті з бактеріовиділювачем чи викликати реактивацію процесу внаслідок руйнування фіброзної капсули старих вогнищ [12]. Туберкульоз легень, що виник у хворих, які лікувалися кортикостероїдними гормонами, називають «стероїдним» туберкульозом. «Стероїдний» туберкульоз характеризується лімфогенним поширенням інфекції, схильністю до формування вогнищ із масивним казеозом [13, 15].

Коморбідність, що виникає у даному випадку, негативно впливає, як на перебіг та прогноз обох захворювань, так і суттєво ускладнює лікування. Необхідність припинити прийом або хоча б зменшити дозу гормонального препарату для успішного лікування ТБ нашоується на різке погіршення стану пацієнта, що супроводжується тяжким загостренням БА [14]. Нажаль, факт необхідності хіміопротекції препаратом ізоніазид у хворих, що тривало приймають кортикостероїди, не береться до уваги. Чисельна когорта пацієнтів із латентним ТБ піддаються великій ймовірності активації процесу на фоні гормональної терапії [16].

Лікар, розпочинаючи терапію, повинен усвідомлювати усю складність ситуації, що виникає у випадку поєднання двох вищезгаданих нозологічних одиниць. Стратегія використання ІКС при БА зводиться до титрування найменшої дози, що буде ефективною для лікування недуги. Тобто, нам потрібно знизити максимально дозу ІКС, при цьому утримуючи контроль над астмою. У випадку ж перебігу астми на тлі туберкульозу легень, ця проблема ще біль загострюється і лікарю необхідно знайти «золоту» середину в можливості використання ІКС та попередження подальшої локальної імуносупресії в бронхах. Необхідно вибрати, власне той препарат, що при найнижчій дозі матиме достатній терапевтичний ефект контролю БА та не призведе до деструкції легеневої тканини та прогресування ТБ [17, 18].

Серед усіх відомих на світовому фармацевтичному ринку інгаляційних кортикостероїдів в Україні представлено тільки флутиказону пропіонат, будесонід та беклометазон. Флутиказону пропіонат (ФП), будучи лідером за даними призначень і продаж серед ІКС при лікуванні БА, може бути препаратом вибору і в ситуації перебігу БА на тлі ТБ легень. При інгаляційному застосуванні ФП має виражену протизапальну дію, зменшує частоту приступів БА, що суттєво впливає на якість життя пацієнтів [20]. Препарат нормалізує функцію легень незалежно від віку і статі хворого, має високу афінність до внутрішньоклітинних кортикостероїдних рецепторів, у зв'язку з чим має більш виражену та довготривалу дію на слизову оболонку бронхів [20].

Але при виборі препарату для лікування окрім хімічної структури молекули, не менш важливу роль відіграє вид доставкового пристрою, що дозволяє лікувальній речовині потрапити до місця призначення в дихальній системі.

Середина XIX сторіччя ознаменувалась започаткуванням розвитку сучасної інгаляційної терапії із створення скляних інгаляторів — перших пристроїв, здатних утворювати штучні аерозолі. При використанні інгаляторів препарат потрапляє безпосередньо в *locus morbi*, проте кількість препарату, що туди потрапить залежить

від багатьох чинників. Перш за все, частина аерозолу осідає на стінках пристрою. Далі все залежить від швидкості вдиханні препарату, тривалості та правильності виконання вдиху пацієнтом, певний відсоток препарату залишається в ротовій порожнині та горлі. Не менш важливе значення для успішного введення адекватної дози препарату має конструкція камери аерозолізації, що формує повітряний потік при вдиху та впливає на опірний потік повітря. Крім того, відсоток терапевтичного ефекту залежить від дисперсності препарату (розміру частинок). Вважається, що для найкращого проникнення в дихальні шляхи розмір частинок препарату повинен становити менше 5 мкм [21].

Так, нещодавно проведене дослідження групою вчених на чолі з проф. Т. Сосновським у Варшавському технологічному університеті довело, що при використанні флутиказону пропіонату, розсіяного за допомогою інгалятора Циклохалер нового покоління (ЦНП), отримано більш високий відносний відсоток дрібних частинок, що вказує на меншу масу активної речовини вигляді «грубих» аерозольних частинок розміром понад 5 мкм [22]. Так, капсули порошкового інгалятора в дозі 125 мкг та 250 мкг інноваційного флутиказону пропіонату, доставленого через ЦНП, виявилася еквівалентна 250 мкг та 500 мкг стандартного флутиказону пропіонату, доставленого через дискус, відповідно [22]. Високоєфективні аерозольні частинки менше 5 мкм є найкращими при інгаляційному лікуванні, бо дають змогу використовувати менші дози препарату. Більший відсоток дрібних корпускул в аерозолі нового складу означає, що маса препарату, котрий осів у верхніх дихальних шляхах, зменшиться. Крім того, при використанні ФП через ЦНП вдалося зменшити кількість часток розміром менше 3 мкм, що означає зниження кількості препарату, введеного до легеневої альвеол, а отже — зведення до мінімуму побічних ефектів гормонотерапії при бронхіальній астмі. А при поєднанні БА з ТБ даний факт є не менш важливим досягненням.

Отже, завдяки застосуванню препарату Флутіксон фармацевтичної компанії «Адамед» (Польща), до складу якого входить інноваційний флутиказону пропіонат із доставковим пристроєм ЦНП, вдалося суттєво знизити концентрацію інгаляційного кортикостероїду [20, 22], що у випадку перебігу БА на тлі ТБ легень є безумовно сприятливим фактором.

В цілому, хочемо відзначити, що для випадку поєднання БА та ТБ, пріоритетне застосування Флутіксону («Адамед», Польща) є, можливо, тим рятувальним колом для пацієнта та лікаря, що допоможе контролювати БА без впливу на перебіг ТБ, проте дане твердження потребує більш детального вивчення та проведення досліджень із залученням відповідних когорт пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко ЮІ, Яшина ЛО, Полянська МО, та ін. Бронхіальна астма у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, лікування Національна угода. Укр. Пульмонолог. журн. 2013;(3):13–19.
2. The Global Asthma Report 2014. Auckland, NewZealand: Global Asthma Network. 2014. Available at: http://www.globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2014.pdf
3. Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. *Mutation Research*. 2010;690(1–2):24–39.
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма» Наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013. Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>

REFERENCES

1. Feshchenko Yul, Yashyna LO, Polyanska MO, et al. *Bronchialna astma u doroslykh osob: etiologiya, patohenez, klasyfikatsiya, diahnostyka, likuvannya. Natsionalna ugod* (Bronchial asthma in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, treatment. National agreement). *Ukr. Pulmonol. Zhurn*. 2013;(3):13–19.
2. The Global Asthma Report 2014. Auckland, NewZealand: Global Asthma Network. 2014. Available at: http://www.globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2014.pdf
3. Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. *Mutation Research*. 2010;690(1–2):24–39.

5. Фещенко ЮІ. Нові підходи до діагностики та лікування бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень. Астма та алергія. 2016;(4):30–44.
6. Сухан ВС. Небулайзерна терапія як метод інгаляційної аерозольної терапії у лікуванні хворих на бронхіальну астму. Науковий вісник Ужгородського національного університету. 2015;51:279 — 283.
7. GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Published August 2014. Available at: <http://www.ginasthma.org>
8. Hu JX, Thomas CE, Brunak S. Network biology concepts in complex disease comorbidities. *Nat. Rev. Genet.* 2016;17(10):615–629.
9. Фещенко ЮІ. Борьба с туберкулезом в Украине: достижения и проблемы. *Здоровья України.* 2015; 32(4):51–55.
10. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2016.* Geneva: WHO, 2016.
11. Zumla L, Raviglione M, Hafner R, Reyn F. Tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 2013;368:745–755.
12. Getahun H, Matteelli A, Chaisson R, Raviglione M. Latent Mycobacterium Tuberculosis Infection *N. Engl. J. Med.* 2015;372:2127–2135.
13. Kuklina G, Shmelev E. Influence of basic therapy of bronchial asthma (BA) on respiratory symptoms in patients with pulmonary TB associated with bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 2014;44:P2652.
14. Maula F, Suleman A, Yasin M, Zaman M. Frequency of bronchial asthma in post-tuberculosis patients. *Pak. J. Chest. Med.* 2014;20(3):86–88
15. Bragina EY, Tiys ES, Freidin MB, et al. In sights into pathophysiology of dystropy through the analysis of gene networks: an example of bronchial asthma and tuberculosis. *Immunogenetic s.* 2014;66:457–465.
16. Вольницька ХІ, Ільницький ІГ, Костик ОП, Білозір ЛІ. Імунологічні критерії верифікації хронічного обструктивного захворювання легень і бронхіальної астми у хворих з бронхообструктивним синдромом після завершення лікування туберкульозу або пневмонії. Львівський клінічний вісник. 2014;7:34–38.
17. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз». Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014. Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>
18. Ільницький ІГ, Костик ОП, Вольницька ХІ. Бронхообструктивний синдром у хворих після перенесеного туберкульозу або пневмонії. Матеріали наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». Львів, 2014;165–168.
19. Гармаш НС. Використання препарату Флутіксон у лікуванні бронхіальної астми. Астма та алергія. 2015;(4):69–72.
20. Kupris-Lipinska I. Эффективность и безопасность 12-недельного курса терапии новой лекарственной формой флутиказона пропионата в дозировке 125 и 250 мкг дважды в сутки с использованием Циклохалера нового поколения. Астма та алергія. 2013;(4):88–97.
21. Ткачова ТМ, Охотникова ОМ. Основи інгаляційної терапії. Пристрої, що доставляють лікарські засоби в дихальні шляхи. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2017;99(2):18–31.
22. Сосновський ТР. Оцінка нового складу порошку для інгаляції, що містить флутиказону пропіонат. *Укр. пульмонологічний журн.* 2014;(3):37–41.
4. *Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtryynnoyi (spetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy «Bronkhialna astma» Nakaz MOZ Ukrainy № 868 vid 08.10.2013* (Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical aid «Bronchial asthma». Decree of the Ministry of Health of Ukraine No. 868 from 10.08.2013). Available at: <http://www.moz.gov.ua>
5. Feshchenko Yul. *Novi pidkhody do diagnostyky ta likuvannya bronkhialnoyi astmy ta khronichnogo obstruktyvnoho zakhvoryuvannya legen* (New approaches to the diagnosis and treatment of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease). *Astma ta alerhiya.* 2016;(4):30–44.
6. Sukhan VS. *Nebulayzerna terapiya yak metod ingalyatsynoyi aerezolterapiyi u likuvanni khvorykh na bronkhialnu astmu* (Nebulizer therapy as a method of inhalation aerosol therapy in the treatment of patients with bronchial asthma). *Naukovyy visnyk Uzhgorodskogo natsionalnogo universytetu.* 2015;51:279 — 283.
7. GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Published August 2014. Available at: <http://www.ginasthma.org>
8. Hu JX, Thomas CE, Brunak S. Network biology concepts in complex disease comorbidities. *Nat. Rev. Genet.* 2016;17(10):615–629.
9. Feshchenko Yul. *Borotba z tiberkulozom v Ukraini: dosyagnennya i problemy* (TB control in Ukraine: achievements and challenges). *Zdorovya Ukrainy.* 2015;32(4):51–55.
10. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2016.* Geneva: WHO, 2016.
11. Zumla L, Raviglione M, Hafner R, Reyn F. Tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 2013;368:745–755.
12. Getahun H, Matteelli A, Chaisson R, Raviglione M. Latent Mycobacterium Tuberculosis Infection *N. Engl. J. Med.* 2015;372:2127–2135.
13. Kuklina G, Shmelev E. Influence of basic therapy of bronchial asthma (BA) on respiratory symptoms in patients with pulmonary TB associated with bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 2014;44:P2652.
14. Maula F, Suleman A, Yasin M, Zaman M. Frequency of bronchial asthma in post-tuberculosis patients. *Pak. J. Chest. Med.* 2014;20(3):86–88
15. Bragina EY, Tiys ES, Freidin MB, et al. In sights into pathophysiology of dystropy through the analysis of gene networks: an example of bronchial asthma and tuberculosis. *Immunogenetic s.* 2014;66:457–465.
16. Volnytska Khl, Ilnytskyi IH, Kostyk OP, Bilozir LI. *Imunologichni kryteriyyi verifikatsiyi khronichnogo obstruktyvnoho zakhvoryuvannya legen i bronkhialnoyi astmy u khvorykh z bronkhoobstruktyvnyym syndromom pislya zavershennya likuvannya tiberkulozu abo pnevmoniyi* (Immunological criteria for the verification of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma in patients with broncho-obstructive syndrome after the completion of treatment for tuberculosis or pneumonia). *Lvivskyy klinichnyy visnyk.* 2014;7:34–38.
17. *Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtryynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy «Tiberkuloz».* Nakaz MOZ Ukrainy № 620 vid 04.09.2014 (Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical aid “Tuberculosis”. Decree of the Ministry of Health of Ukraine No. 620 from 04.09.2014). Available at: <http://www.moz.gov.ua>
18. Ilnytskyi IH, Kostyk OP, Volnytska Khl. *Bronkhoobstruktyvnyy syndrom u khvorykh pislya perenesenoho tiberkulozu abo pnevmoniyi* (Broncho-obstructive syndrome in patients after tuberculosis or pneumonia). *Materialy nauk.-prakt. konf. «Suchasni problemy epidemiologiyi, mikrobiologiyi, gigiyeny ta tiberkulozu».* Lviv, 2014;165–168.
19. Harmash NS. *Vykorystannya preparatu Flutikson u likuvanni bronkhialnoyi astmy* (Use of Flutecoxone in the treatment of bronchial asthma). *Astma ta alerhiya.* 2015;(4):69–72.
20. Kupris-Lipinska I. *Effektivnost i bezopasnost 12-nedel'nogo kursa terapii novoy lekarstvennoy formy flutikazona propionata v dozirovke 125 i 250 mkg dvazhdy v sutki s ispolzovaniem Tsiklokhlera novogo pokoleniya* (Efficacy and safety of a 12-week course of therapy with a new drug form of fluticasone propionate at a dosage of 125 and 250 µg twice daily using a new generation of Cyclochaler). *Astma ta alerhiya.* 2013;(4):88–97.
21. Tkachova TM, Okhotnykova OM. *Osnovy inhalyatsynoyi terapiyi. Prystroyi, shcho dostavlyayut likarski zasoby v dykhalni shlyakhy* (Basics of inhaled therapy. Devices delivering drugs to the respiratory tract). *Klinichna imunohiyya. Alerholohiyya. Infektolohiyya.* 2017;99(2):18–31.
22. Sosnovskyy TR. *Otsinka novogo skladu poroshku dlya ingalyatsiyi, shcho mistyt flutykazonu propionat* (Evaluation of a new powder composition for inhalation containing fluticasone propionate). *Ukr. Pulmonol. Zhurn.* 2014;(3):37–41.