О. А. Коваленко та ін. *Пластична, реконструктивна і естетична хірургія.* 2018. № 1-2. С. 48-61.

6. Місце ліпофілінгу в комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози: історичні аспекти та власний досвід / І. І. Смоланка та ін. *Клиническая онкология.* 2015. Т. 19, № 3. С. 40-44.

7. Мяделец О. Д., Соболевская И. С., Мяделец В. О. Гистофизиология жиросодержащих структур кожи: пособие. Витебск: ВГМУ, 2015. 291 с.

8. Слєсаренко С. В., Баранов І. В., Нор Н. М., Циганков К. В. Реорганізація тканинної структури рубців шкіри при застосуванні ліпофілінгу. *Пластична, реконструктивна і естетична хірургія*. 2019. № 3-4. С. 22-31.

9. Brewin M. P., Homer S. J. The lived experience and quality of life with burn scarring-the results from a large-scale online survey. *Burns*. 2018. Vol. 44. P. 1801-1810. DOI: https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.04.007

10. Endothelial differentiated adipose-derived stem cells improvement of survival and neovascularization in fat transplantation / W. M. Harris et al. *Aesthetic surgery journal.* 2018. Vol. 39, No. 2. P. 220-232. DOI: https://doi.org/10.1093/asj/sjy130

11. Gal S., Ramirez J. I., Maguina P. Autologous fat grafting does not improve burn scar appearance: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, pilot study. *Burns*. 2017. Vol. 43, No. 3. P. 486-489. DOI: https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.09.019

12. Lipofilling influence on the tissue structure of the skin scars / P. Badiul et al. *European Journal Burn Care.* 2020. No. 1. P. 150.

13. Roger K., Khouri, Jr. Roger, Khouri K. Current Clinical Applications of Fat Grafting. *Plastic Reconstructive Surgery.* 2017. No. 3. P. 466-486. DOI: https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000003648

14. Seo B. F., Jung S. N. The immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells in prevention or treatment of excessive scars. Stem cells international. 2016. DOI: https://doi.org/10.1155/2016/6937976

15. Studies in fat grafting: Part IV. Adipose-derived stromal cell gene expression in cell-assisted lipotransfer / R. M. Garza et al. *Plastic Reconstructive Surgery*. 2015. No. 135. P. 1045-1055.
DOI: https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001104

Стаття надійшла до редакції
09.04.2020

УДК 616.233-007.64-008.8-076-053.8(477.63) https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214823

К.Ю. Гашинова,
К.С. Суська,
В.В. Дмитриченко

МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ МОКРОТИННЯ У СТАБІЛЬНИХ ДОРОСЛИХ ХВОРИХ НА БРОНХОЕКТАЗІЮ В ДНІПРОВСЬКОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра професійних хвороб та клінічної імунології
(зав. – д. мед. н., проф. К.Ю. Гашинова)
вул. Ближня, 31, Дніпро, 49102, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of occupational diseases and clinical immunology
Blyzhnia str., 31, Dnipro, 49102, Ukraine
e-mail: ocdiclim@dma.dp.ua

Цитування: Медичні перспективи. 2020. Т. 25, № 3. С. 104-110
Cited: Medicni perspektivi. 2020;25(3):104-110

Ключові слова: *бронхоектазія, бронхоектази, мокротиння, антибіотикорезистентність, Pseudomonas aeruginosa*
Ключевые слова: *бронхоэктазия, бронхоэктазы, мокрота, антибиотикорезистентность, Pseudomonas aeruginosa*
Key words: *bronchiectasis, sputum, drug resistance, Pseudomonas aeruginosa*

На умовах ліцензії CC BY 4.0

Реферат. Микробиологический профиль мокроты у стабильных взрослых больных бронхоэктазией в Днепровском регионе Украины. Гашинова К.Ю., Суська К.С., Дмитриченко В.В. *Хроническая инфекция дыхательных путей и рецидивирующие обострения ухудшают качество и снижают продолжительность жизни пациентов с бронхоэктазией. Целью данной работы было выявление спектра патогенов и определение их профиля антибиотикорезистентности в мокроте пациентов с бронхоэктазией Днепровского региона. Мокрота 60 пациентов в стабильной фазе с подтвержденной бронхоэктазией подлежала микробиологическому исследованию и определению антибиотикочувствительности согласно общепринятым рекомендациям CLSI. По результатам исследования установлено, что 70% пациентов имеют колонизацию мокроты патогенными возбудителями в стабильной фазе заболевания, а наиболее частыми возбудителями являются Pseudomonas aeruginosa и Haemophilus influenzae, что соответствует мировой тенденции. Haemophilus influenzae была чувствительна к препаратам ампициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефепим, ципрофлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин в ста процентах случаев. Однако более половины штаммов Pseudomonas aeruginosa оказались резистентными к одному и более препаратам с антисинегнойной активностью, в частности, самый высокий уровень резистентности выявлен к препаратам имипенем, азтреонам, цефтазидим. Проблема антибиотикорезистентности настораживает и в очередной раз указывает на необходимость регулярного микробиологического исследования мокроты пациентов с бронхоэктазией даже в стабильной фазе с целью последующего рационального назначения антибактериальной терапии.*

Abstract. Microbiological profile of sputum in stable adult patients with bronchiectasis in the Dnipro region of Ukraine. Gashynova K.Yu., Suska K.S., Dmytrychenko V.V. *Chronic respiratory tract infection and relapsing exacerbations worsen the quality and reduce the life expectancy of patients with bronchiectasis. This work aimed to identify the spectrum of pathogens and to determine their profile of antibiotic resistance in the sputum of patients with bronchiectasis in the Dnipro region. Sputum of 60 patients in a stable phase with confirmed bronchiectasis was a subject to microbiological examination and determination of antibiotic sensitivity according to generally accepted CLSI recommendations. According to the results of the study, it was found that 70% of patients have sputum colonization by pathogens in the stable phase of the disease, and the most common pathogens are Pseudomonas aeruginosa and Haemophilus influenzae, which is in line with the global trend. Haemophilus influenzae was sensitive to ampicillin, amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, piperacillin/tazobactam, cefuroxime, ceftriaxone, cefotaxime, cefepime, ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin in a hundred percent of cases. However, more than half of the strains of Pseudomonas aeruginosa were resistant to one or more drugs with anti-Pseudomonas activity. In particular, the highest level of resistance was identified to such drugs as imipenem, aztreonam, ceftazidime. The problem of antibiotic resistance is alarming and once again indicates the need for the regular microbiological examination of the sputum of patients with bronchiectasis even in a stable phase for subsequent rational administration of antibacterial therapy.*

Бронхоектазія (БЕ) – хронічне респіраторне захворювання, що характеризується клінічним синдромом кашлю, продукцією мокротиння, хронічною інфекцією дихальних шляхів та рентгенологічно аномальним постійним розширенням бронхів [11]. Поширеність БЕ в Європі та Північній Америці коливається від 67 до 566 на 100 000 населення, у той час як у Китаї вона становить 1200 на 100 000 осіб [12]. Хронічна інфекція дихальних шляхів, запалення та загострення – це основні компоненти альтераційного порочного кола, що призводить до пошкодження бронхіальних стінок та тканини легень [12]. Нейтрофільне запалення займає ключову позицію в імунній відповіді організму на інфекцію; у свою чергу, нейтрофільні протеази призводять до подальшого пошкодження тканин дихальних шляхів та запускають каскад патофізіологічних реакцій [11]. Одним з основних викликів для науковців та клініцистів є ідентифікація етіологічних чинників розвитку БЕ, що пов`язано з гетерогенністю різних аспектів захворювання [10]. З клінічної точки зору, класичний пацієнт з БЕ щодня страждає на продуктивний кашель з періодичними загостреннями, проте існує популяція хворих, в яких БЕ можуть бути виявлені випадково під час обстеження з приводу пневмонії або гемоптизису. У свою чергу, деякі пацієнти можуть мати практично асимптоматичний перебіг хвороби. З функціональної точки зору, пацієнти можуть мати як нормальну функцію зовнішнього дихання, так і обструктивні чи рестриктивні порушення [8].

Загострення БЕ є ключовою мішенню для терапії, оскільки вони пов'язані зі зростанням вираженості місцевого й системного запалення та прогресуючим пошкодженням легень [16]. Обмежені дані вказують на те, що під час загострень хворі на БЕ часто виділяють саме ті бактеріальні види, які, як правило, колонізують мокротиння в стабільній фазі [4]. Виявлення патогену під час загострення може бути як наслідком бактеріального зростання раніше існуючого мікроорганізму, так і може бути пов'язане з надбанням нових штамів [15]. Існуючі на сьогодні рекомендації ведення хворих на БЕ пропонують

вивчати культуру мокротиння хворих щонайменше один раз на рік у стабільній фазі [5, 11].

Найбільш поширеними бактеріями, що виявляються в мокротинні та бронхо-альвеолярному лаважі хворих на БЕ, на сьогодні вважаються *Pseudomonas aeruginosa* та *Haemophilus influenzae,* але інші патогени, у тому числі гриби, мікобактерії та віруси, також можуть колонізувати дихальні шляхи пацієнтів [12]. Відомо, що мікробіологічний профіль мокротиння та чутливість виявлених збудників до антибіотиків у хворих з БЕ залежить від багатьох факторів, зокрема географічного розташування [12]. У той же час існують лише поодинокі дані стосовно стану цієї проблеми в Україні [2, 3, 14].

Мета роботи - вивчити мікробіологічний профіль мокротиння хворих на БЕ в стабільній фазі та профіль антибіотикорезистентності в Дніпровському регіоні України.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Хворі на БЕ (мешканці Дніпропетровської області) були проспективно включені в дослідження на базі кафедри професійних хвороб та клінічної імунології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» з жовтня 2018 року по жовтень 2019 року. Критерії включення: дорослі чоловіки та жінки з БЕ, яку підтверджено комп'ютерною томографією високої роздільної здатності на підставі таких радіографічних критеріїв: 1) відсутність звуження бронхів у напрямку з центру до периферії; 2) внутрішній діаметр бронхів більший, ніж діаметр відповідної легеневої артерії або 3) візуалізація периферичних бронхів з інтервалом в один сантиметр від поверхні вісцеральної плеври [6]. Стабільна фаза БЕ (відсутність зміни симптомів та терапевтичного режиму протягом принаймні 8 тижнів) була обов`язковою. Критерії виключення: муковісцидоз, активний туберкульоз, злоякісне новоутворення в анамнезі, вагітність та період лактації.

Зразки мокротиння визнавалися придатними для оцінювання, якщо вони містили < 10 клітин плоского епітелію в полі зору при мікроскопії. Мікробіологічне дослідження зразків мокротиння виконувалося загальноприйнятими бактеріологічними методами зростання на живильних середовищах [9]. Мокротиння отримували методом спонтанної експекторації, у хворих із непродуктивним кашлем планувалося досліджувати індуковане мокротиння. Чутливість до антибактеріальних препаратів визначалась до допомогою диско-дифузійного методу згідно зі стандартами [7, 13].

Статистичний аналіз проводили за допомогою «STATISTICA 6.1» (StatSoft Inc., США, № AGAR909 E415822FA). Дані були представлені як середнє значення (стандартне відхилення, SD) у випадку кількісних змінних, або як абсолютні числа та відсоткове відношення (n, %) у разі якісних змінних. Розподіл змінних аналізували за допомогою тесту Шапіро-Вілка. Критерій хі-квадрат застосовувався для порівняння двох незалежних бінарних вибірок. Інтервал довіри 95% був розрахований для незалежних змінних, при цьому $p \leq 0,05$ вважався значущим [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

60 хворих на БЕ в стабільній фазі були включені в дослідження. Середній вік хворих 52,9±14,3 року (від 23 до 74 років), 15 з них чоловіки (25%). Пацієнти переважно не мали анамнезу паління – 46 хворих (76,7%) ніколи не палили. У 52 (86,7%) хворих мокротиння отримано під час спонтанної експекторації. Патогени було виявлено в мокротинні 43 хворих (71,7%), вісім з яких мали комбінацію патогенів (13,3%). Найчастіше виявлялися *Pseudomonas aeruginosa* (n=15), з них шість – мукоїдного штаму (40%), та *Haemophilus influenzae* (n=15). Результати виділення збудників представлені на рисунках 1 та 2.

Серед комбінацій збудників зустрічались комбінації Haemophilus influenzae з Candida albicans (n=2), з Escherichia coli (n=1), з Klebsiella pneumoniae (n=1) та з Aspergillus spp (n=1); комбінації Pseudomonas aeruginosa з Haemophilus influenzae (n=1), з Aspergillus niger (n=1); комбінація Escherichia coli з Candida albicans (n=1).

Серед 15 клінічних ізолятів *Pseudomonas aeruginosa* сім (46,7%) виявилися чутливими до таких антибактеріальних препаратів, як тікарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам, азтреонам, цефтазидим, цефепім, іміпенем, меропенем, ципрофлоксацин, левофлоксацин, гентаміцин, амікацин, тобраміцин, три (20%) - були резистентні до одного з препаратів (левофлоксацин, гентаміцин, іміпенем) та п`ять ізолятів (33,3%) виявилися полірезистентними. Серед тих, що мають резистентність, переважали немукоїдні клінічні ізоляти – шість з дев`яти немукоїдних (66,7%) та два з шести мукоїдних (33,3%) виявилися резистентними до одного чи декількох антибактеріальних препаратів, однак статистично різниця виявилася незначущою ($p=0,9$ за критерієм хі-квадрат). Згідно з даними, представленими на рисунку 3, *Pseudomonas aeruginosa* в цієї популяції хворих була найбільш стійка до іміпенему (33,3%), азтреонаму (26,7%) та цефтазидиму (26,7%). У свою чергу, більшість клінічних ізолятів виявилися чутливими до

На умовах ліцензії CC BY 4.0

тікарциліну/клавуланату (93,3%), піперациліну/тазобактаму (93,3%) та левофлоксацину (93,3%). До цефепіму, меропенему, гентаміцину та тобраміцину резистентність виявлена у 20% ізолятів *Pseudomonas aeruginosa,* до ципрофлоксацину та амікацину – у 13,3%.

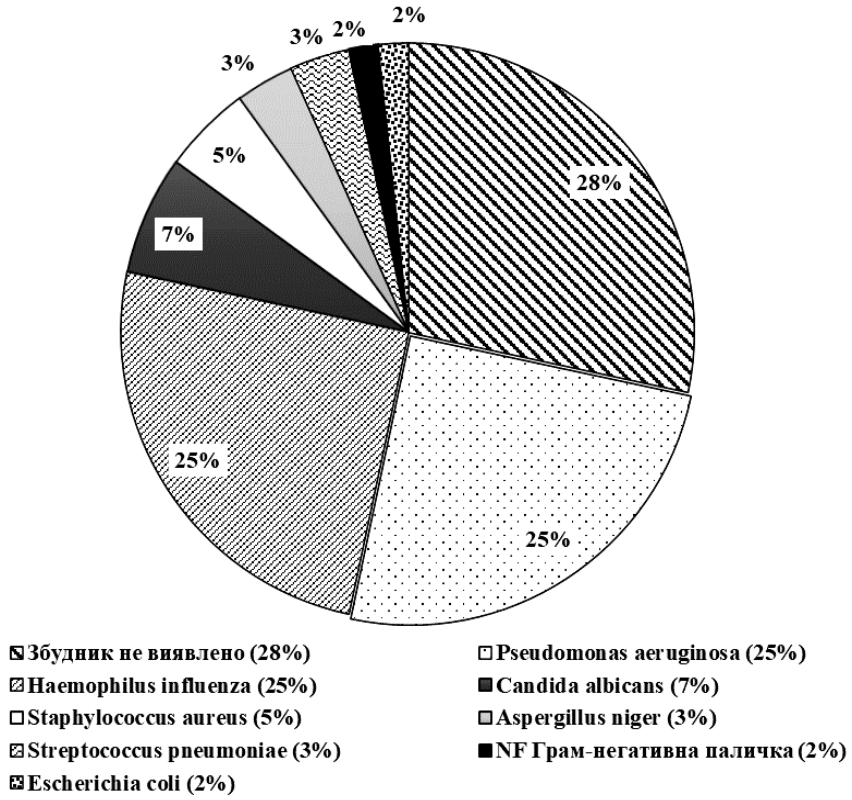

Рис. 1. Профіль мікробіологічних збудників, виявлених у мокротинні хворих на БЕ в стабільну фазу

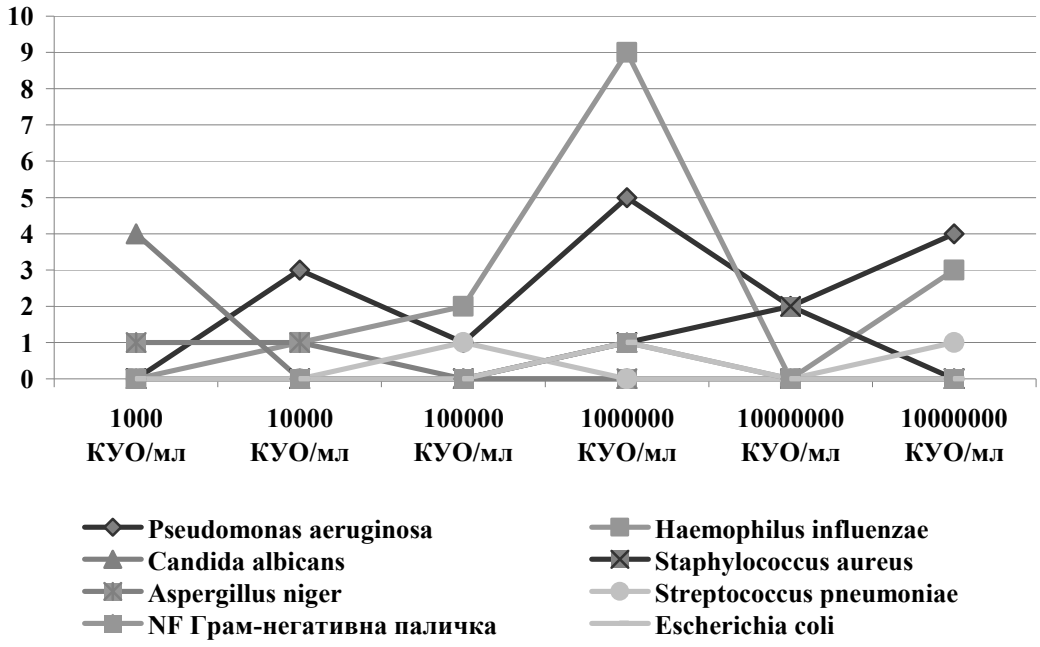

Рис. 2. Кількісні показники виділених мікроорганізмів у хворих на БЕ в стабільну фазу

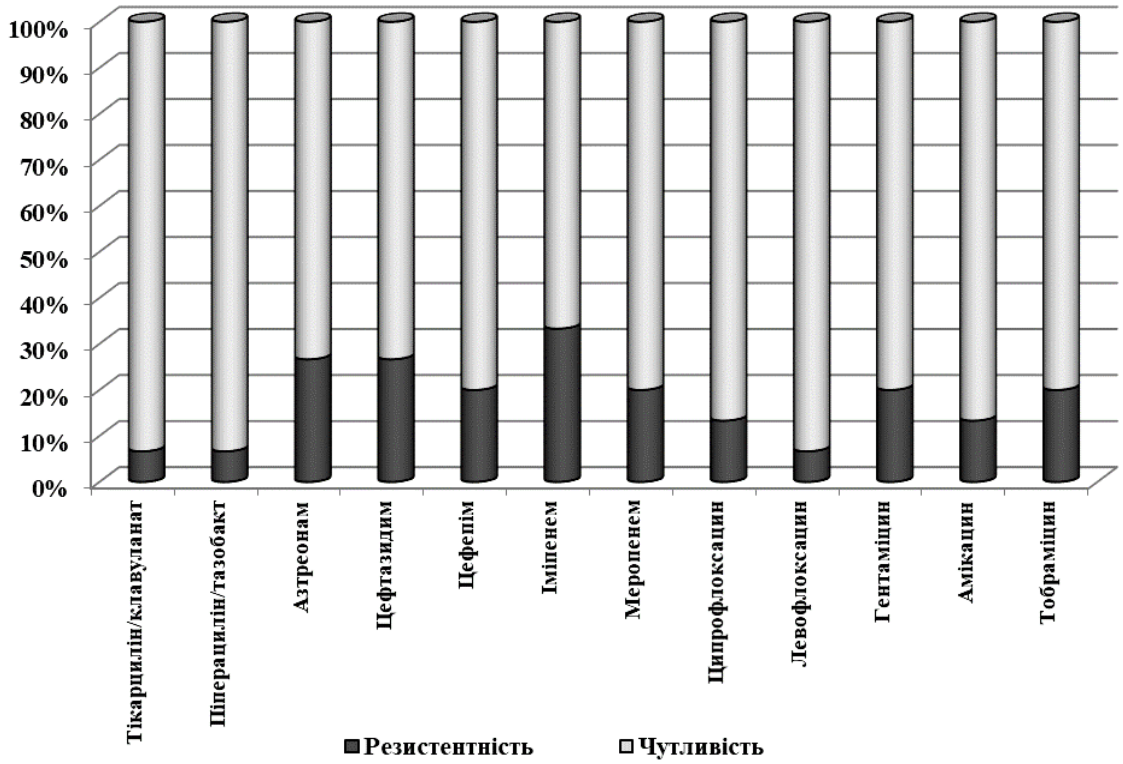

Рис. 3. Фенотип резистентності *Pseudomonas aeruginosa* до антибактеріальних препаратів

Всі клінічні ізоляти *Haemophilus influenzae* (n=15) були чутливими до таких препаратів, як ампіцилін, амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам, цефуроксин, цефтриаксон, цефотаксим, цефепім, ципрофлоксацин, левофлоксацин та моксифлоксацин.

Серед інших збудників також виявилась резистентність двох ізолятів *Staphylococcus aureus* (66,7%) та одного ізоляту *Streptococcus pneumoniae* (50%) до препаратів з групи макролідів (еритроміцин, азитроміцин) та до кліндаміцину.

Серед усіх клінічних ізолятів, що мали резистентність щонайменше до одного з антибактеріальних препаратів, тільки один ізолят мав комбінацію з іншим мікроорганізмом – полірезистентна *Pseudomonas aeruginosa* (мукоїдний штам) з *Aspergillus niger* (9,1%).

ВИСНОВКИ

1. Майже 87% пацієнтів у стабільній фазі захворювання виробляють мокротиння та в 70% пацієнтів виявлені патологічні збудники за допомогою бактеріологічних методів дослідження мокротиння. Переважали *Pseudomonas aeruginosa* та *Haemophilus influenzae*.

2. Існує проблема полірезистентності *Pseudomonas aeruginosa* до антибактеріальних препаратів, зокрема більше чверті штамів виявилися резистентними до іміпенему, азтреонаму та цефтазидиму. У той же час не виявлено статистично значущої різниці між чутливістю до антибактеріальних препаратів між мукоїдними та немукоїдними штамами Pseudomonas aeruginosa. Наявність додаткового фактора патогенності, такого як мукоїдний фенотип, потребує подальшого вивчення.

3. *Haemophilus influenzae* в цієї популяції хворих була в ста відсотках випадків чутлива до пеніцилінів та захищених пеніцилінів, цефалоспоринів другого, третього та четвертого поколінь, фторхінолонів другого та третього поколінь. У свою чергу, Staphylococcus aureus та Streptococcus pneumoniae показали надзвичайно високий рівень резистентності до макролідів та лінкозамідів, однак поширеність цих патогенів у цій популяції низька, тож потребуються подальші спостереження та вивчення проблематики.

4. Ґрунтуючись на отриманих результатах, у хворих з БЕ в Дніпровському регіоні вважаємо доцільним моніторування мікробіологічного профілю мокротиння пацієнтів у стабільну фазу. А для лікування хворих, що мають часті загострення, доцільно призначати антибіотик згідно з профілем резистентності.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

На умовах ліцензії CC BY 4.0

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. 2-е изд. Київ: МИЦ «Мединформ», 2018. 579 с. URL: https://www.olx.ua/.../antomonov-m-yumonografya

2. Перцева Т. О., Гашинова К. Ю., Дмитриченко В. В., Суська К. С. Бронхоектатичная хвороба: сучасний стан проблеми та клінічний випадок. *Медичні перспективи*. 2018. Т. 23, № 3(1). С. 153-161. DOI: https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3(part1).142360

3. Фещенко Ю. І., Гаврисюк В. К., Дзюблик І. В., Дзюблик О. Я. Інфекційне загострення хронічного обструктивного захворювання легень: місце і роль респіраторних вірусних збудників. *Медичні перспективи.* 2019. Т. 24, № 4. С. 30-35. DOI: https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.4.189191

4. Antimicrobial peptides and airway bacterial colonization in bronchiectasis/ Vidal OS et al. *Eur Respir J.* 2018. Vol. 53. Suppl. 62. P. OA4948. DOI: https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.OA4948

5. British Thoracic Society guideline for bronchiectasis in adults / A. T. Hill et al. *Thorax*. 2019. Vol. 74. S. 1. P. 1-69. DOI: https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212463

6. Bronchoarterial ratio in never-smokers adults: implications for bronchial dilation definition/ AA. Diaz et al. *Respirology*. 2017. Vol. 22, No. 1. P. 108-13. DOI: https://doi.org/10.1111/resp.12875

7. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI M100 S27:2017. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. 27th edn. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2017.

8. A comprehensive approach to lung function in bronchiectasis/ D. Radovanovic et al. *Respir Med*. 2018. Vol. 145. P. 120-129. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.10.031

9. Cornaglia, Giuseppe, René Courcol, Jean-Louis Herrmann. *European Manual of Clinical Microbiology*. 2012. Print.

10. Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation to disease severity/ S. Lonni et al. *Ann Am Thorac Soc*. 2015. Vol. 12. P. 1764-1770. DOI: https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201507-472OC

11. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis / E. Polverino et al. *Eur Respir J.* 2017. Vol. 50. P. 1700629. DOI: https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017

12. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis/ R. Chandrasekaran et al. *Bmc Pulmonary Medicine*. 2018. Vol. 18, No. 1. P. 14. DOI: https://doi.org/10.1186/s12890-018-0638-0

13. Matuschek E, Brown DFJ, Kahlmeter G. Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. *Clin Microbiol Infect*. 2014. Vol. 20. P. 255-266. DOI: https://doi.org/10.1111/1469-0691.12373

14. Microbiome landscape and disease duration role in allergy in adult patients with bronchiectasis/ K Gashynova et al. *Eur Respir J.* 2019. Vol. 54. Suppl. 63. PA2763. DOI: https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA2763

15. Pneumonic and non-pneumonic exacerbations in bronchiectasis: clinical and microbiological differences / E. Polverino et al. *J Infect*. 2018. No. 77. P. 99-106. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.04.006

16. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study/ JD. Chalmers et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014. No. 189. P. 576-585. DOI: https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1575OC

REFERENCES

1. Antomonov MYu. [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. 2-e izd. Kyiv: Medinform; 2018. p. 579. Russian. Available from: https://www.olx.ua/.../antomonov-m-yu-monografya.

2. Pertseva TO, Gashynova KYu, Dmytrychenko VV, et al. Bronchoectatic disease: the state of art and the clinical case. Medicni perspektivi. 2018;23(3):153-61. Ukrainian. doi: https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3(part1).142360

3. Feshchenko YI, Gavrisyuk VK, Dziublyk IV, Dziublyk OYa. [Infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: place and role of respiratory viral pathogens.]. Medicni perspektivi. 2019;24(4):30-35. doi: https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.4.189191

4. Vidal OS, Perea L, Cantó E, et al. Antimicrobial peptides and airway bacterial colonization in bronchiectasis. Eur Respir J. 2018;53(Suppl62):OA4948. doi: https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.OA4948

5. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society guideline for bronchiectasis in adults. Thorax. 2019;74(Suppl. 1):1-69. doi: https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212463

6. Diaz AA, Young TP, Maselli DJ, et al. Bronchoarterial ratio in never-smokers adults: implications for bronchial dilation definition. Respirology. 2017;22(1):108-13. doi: https://doi.org/10.1111/resp.12875

7. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI M100 S27:2017. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. 27th edn. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.

8. Radovanovic D, Santus P, Blasi F, et al. A comprehensive approach to lung function in bronchiectasis. Respir Med 2018;145:120-9. doi: https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.10.031

9. Cornaglia G, Courcol R and Herrmann J-L. European Manual of Clinical Microbiology; 2012.

10. Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, et al. Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation to disease severity. Ann Am Thorac Soc 2015;12:1764-70.
doi: https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201507-472OC

11. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J. 2017;50:1700629.
doi: https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017

12. Chandrasekaran R, Mac Aogain M, Chalmers JD, Elborn SJ, Chotirmall SH. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. Bmc Pulmonary Medicine. 2018;18:14.
doi: https://doi.org/10.1186/s12890-018-0638-0

13. Matuschek E, Brown DFJ and Kahlmeter G. Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. Clin Microbiol Infect. 2014;20:O255-66.
doi: https://doi.org/10.1111/1469-0691.12373

14. Gashynova K, Suska K, Dmytrychenko V. Microbiome landscape and disease duration role in allergy in adult patients with bronchiectasis. Eur Respir J. 2019;54(Suppl63):PA2763.
doi: https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA2763

15. Polverino E, Rosales-Mayor E, Benegas M. Pneumonic and non-pneumonic exacerbations in bronchiectasis: clinical and microbiological differences. J Infect. 2018;77:99-106.
doi: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.04.006

16. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:576-85.
doi: https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1575OC

Стаття надійшла до редакції
08.01.2020

На умовах ліцензії CC BY 4.0