

AEROIONIZAREA FORȚATĂ A AERULUI DIN ÎNCĂPERE CA ALTERNATIVĂ ADJUVANTĂ ÎN TERAPIA ASTMULUI ȘI A BRONȘITEI CRONICE

Prof.dr. V TUDORACHE*, Șt. MIHĂICUȚĂ*, Rodica POTRE*, Anca KIGYOSI**

*Clinica de Pneumoftiziologie; **Catedra de Informatică medicală – U.M.F. TIMIȘOARA

REZUMAT

Obiectiv: Evaluarea impactului aeroionizării (*NaCl*) forțate a aerului din încăperea, ca terapie adjuvantă în bronșita cronică și astm, folosindu-se un aparat de producție autohtonă.

Protocol: Studiu placebo controlat cu durata de 12 luni. Localizare: bolnavi din evidența ambulatorului clinicii de pneumologie și de la un cabinet de medicină de familie.

Participanți: 30 de bolnavi (9 F și 21 M) suferind de bronșită cronică simplă (11) și astm bronșic (19) asociat cu rinită alergică. Bolnavii au fost repartizați în 2 loturi, lotul I (*studiu*), care a inclus 17 pacienți și lotul II (*placebo*), care a cuprins ceilalți 13 pacienți cu distribuție pe vârstă, profil patologic și tratament standard comparabile.

Variabile măsurate: Parametrii spirometrici bazali (*VEMS, CVF*), numărul de recurențe, necesitatea medicației simptomatice, indici de calitate a vieții.

Rezultate: La lotul de control s-a observat o minimă ameliorare a *VEMS* (creșteri cu 11%), ameliorarea scorurilor clinice (*diminuarea tusei, cantității de spută, congestiei nazale, pruritului ocular etc*). Efectul acestor modificări s-a reflectat în îmbunătățirea calității vieții, reducerea internărilor și diminuarea apelului la medicație simptomatică.

Concluzii: Ca tratament adjuvant, aeroionizarea forțată a aerului, deși nu îmbunătățește semnificativ funcția pulmonară, ameliorează totuși calitatea vieții bolnavilor și diminuează rata internărilor anuale. De remarcat facilitatea metodei: fără riscuri, ieftină și adaptată la spațiul de locuit.

INTRODUCERE

Creșterea morbidității persoanelor care suferă de o boală inflamatorie a plămânului, precum astmul sau bronșita, este asociată cu creșterea poluării particulare. Una din ipoteze, presupune că particulele aeropurtate inhalate pot amplifica inflamația tractului respirator prezentă în aceste boli, înrăutățind simptomatologia. Dar penetrabilitatea unui agent inhalat depinde de tipul de specificație (*aerosol, pulbere uscată*), caracteristicile agentului (*concentrație/tonicitate, diametru aerodinamic*), condițiile de aerosolizare (*nebulizator ultrasonic, sau cu IPP etc*), precum și de gradul obstrucției bronșice prezente în momentul inhalării aerosolului (*BARRY P, FOUROUX B - 2000*). Plecându-se de la aceste considerente, în valorificarea căii aeriene au făcut carieră diverse dispozitive (*MDI, diskhalere, turbohalere*) și substanțe (*bronhodilatatoare și antiinflamatorii, culminând cu corticoizii*) (*BOE J, DENNIS J - 2000*). Dar prețul ridicat al acestor medicamente și manevrabilitatea dispozitivelor de inhalare, a repus în discuție și alternative adjuvante prin care agenți fiziologici (*soluții normotonice de NaCl*), sau farmacologici (*sulfat de magneziu, manitol, furosemid*) ieftini și administrați prin metode simple (*speleoterapia, inhalarea din nebulizatoare, cu sau fără mască, simple vaporizatoare, etc*), vizează aceleași obiective: diminuarea inflamației, a hiperreactivității bronșice, revigorarea clearanceului muco-ciliar etc (*KUGELMAN A, DURAND M - 1997*). Pornind de la beneficiile incontestabile ale speleoterapiei (*utilizarea minelor de sare în tratamentul sindroamele obstructive bronșice*), s-a căutat crearea unor microclimate care să „simuleze” condițiile din mină. Studiul nostru se înscrie în această ultimă categorie, unde sarea din mină este plasată într-un aparat care o vehiculează în mediul ambiental.

MATERIAL ȘI METODĂ

Obiectivul studiului a fost evaluarea impactului aeroionizării forțate a aerului din încăperea, folosindu-se un aparat de producție autohtonă: [Salin](#), produs de Biotehnic SA BUZĂU.

Principiul de funcționare al aparatului constă în trecerea forțată a aerului printre plăci cu depunere microcristalină de sare, ceea ce conduce la modificări în compoziția și calitatea aerului datorită fenomenului de sublimare a sării.

Participanți: 30 de bolnavi (9 F și 21 M) suferind de bronșită cronică simplă (11) și astm bronșic (19) asociat cu rinită alergică. Bolnavii au fost repartizați în 2 loturi, lotul I (*studiu*), care a inclus 17 pacienți și lotul II (*de control, placebo*), care a cuprins 13 pacienți cu distribuție pe vârstă și profil patologic comparabil (*tabelul I*). La lotul I, aeroionizarea a fost asociată tratamentului standard și s-a realizat în camera de zi sau dormitor, iar la lotul II, aparatul a funcționat fără introducerea plăcilor de sare, bolnavii rămânând numai cu tratament convențional (*studiu placebo controlat*).

Au fost incluși numai bolnavi aflați în stadiul II și III de astm. Am procedat la o astfel de selectare cu scopul de a limita cât mai mult erorile care pot fi induse de caracterul intens fluctuant al formelor intermitente sau ușoare (*stadiu I*), cât și de subaprecierile datorate fenomenului de toleranță clinică mai frecvent în stadiile IV-V. Din aceleași motive s-au selectat numai bolnavii aflați în stadiul II de bronșită (*conform clasificării Internaționale de la Stockholm-1999*), adică bronșita cronică simplă, cu funcție pulmonară moderat alterată (*VEMS > 50%*), fără comorbiditate, malnutriție, sau uz cronic de steroizi, fără colonizare bronșică cu germeni intens patogeni (*enterobacteriacee, Ps aeruginosa*) și frecvente exacerbări (*tabelul I*).

Tabelul I. Structura loturilor de studiu

| Loturile de bolnavi | Lotul I (studiu): 17 | | Lotul II (placebo): 13 | |
|----------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|
| Număr pacienți | AB: 10 | Bronșită: 7 | AB: 9 | Bronșită: 4 |
| Vârstă (ani) | 34 ± 7,7 | 46 ± 9,2 | 36 ± 11,8 | 43 ± 8,3 |
| Sex M | 7 | 6 | 6 | 3 |
| F | 4 | 1 | 3 | 1 |
| Durata bolii | 5-25 | 6 -14 | 3-22 | 8 -11 |
| Stadiu /severitatea | 7 st II, 3 st. III (clasificarea GINA) | Bronșită cronică simplă* | 7 st. II, 2 st. III (clasificarea GINA) | Bronșită cronică simplă * |

* Stadiul II din clasificarea Internațională a Bronșitelor (STOCKHOLM, 1999)

Localizare: bolnavii au provenit din evidența ambulatorului clinicii de pneumologie și de la un cabinet de medicină de familie.

Protocol de studiu: diagnosticul și monitorizarea au fost efectuate de către un medic pneumolog. Urmărirea de rutină s-a efectuat la fiecare 2 luni (*cu excepția spirometriei care s-a efectuat la start, la 6 și la 12 luni*), cât și ori de câte ori acest lucru era solicitat de pacienți sau de medicul generalist. Durata totală studiului a fost de 12 luni.

Aparatul a fost amplasat lângă patul bolnavului, la o distanță nu mai mare de 1 m, cu fereastra de exhalare orientată spre capul bolnavului. Durata de funcționare a fost de minimum 8-10 ore/zi, la treapta ultimă (12) sau penultimă (9) de intensitate, cel puțin pe durata nopții; camera a fost menținută cât mai închisă (*uși, ferestre*); toate acestea având scopul de a crește cât mai mult concentrația aerosolilor de Na. La fiecare 3-4 luni, s-a schimbat setul de plăcuțe din interiorul aparatului (*inclusiv placebo*).

Durata de observație lungă de 12 luni ne-a permis să apreciem cât mai corect recidivele, deoarece ambele boli, dar mai ales astmul este cunoscut ca având o evoluție fluctuantă importantă, modulată de variați factori: expunerea la antigene, sezonul, poluarea atmosferică, statusul vaccinal etc.

Variabile măsurate: parametrii spirometrici bazali (*VEMS, CVF*), PEF, numărul de recurențe, necesitatea medicației simptomatice, indici de calitate a vieții.

Aeroionizarea forțată în terapia astmului și a bronșitei

S-a aplicat un chestionar de evaluare a scorului clinic, - obstrucția bronșică, semnele de rinită, - modificat după Elisabeth JUNIPER (*JUNIPER E, O'BYRNE P et al., 1999 și 2000*). (tabelul II).

Tabelul II.

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (a) Frecvența trezirilor nocturne (T) 0 – niciodată 1 – maxim 1- 2 ori pe lună 2 – maxim odată pe săptămână 3 – de câteva ori pe săptămână 4 – continue | (b) Intensitatea simptomelor matinale (M) 0 – absente 1 – foarte ușoare 2 – ușoare 3 – moderate 4 – destul de severe 5 – severe 6 – foarte severe |
| (c) Limitarea efortului fizic (E) 0 – absentă 1 - foarte ușoară 2 – ușoară 3 – moderată 4 - foarte limitată 5 - extrem de limitată 6 – limitată total | (d) Intensitatea și durata dispneei (D) 0 – absentă 1 - foarte mică 2 – mică 3 – moderată 4 - destul de mare 5 – mare 6 – foarte mare |
| (e) Durata wheezing-ului (W) 0 – absentă 1 - aproape absentă 2 - perioadă scurtă de timp 3 - perioadă moderată de timp 4 - o mulțime de timp 5 – majoritatea timpului 6 - tot timpul | (f) Necesarul de β_2-agoniști (nr. pufuri/zi) (B2) 0 – absent 1 - pufuri/zi = 1-2 2 - pufuri/zi = 3-4 3 - pufuri/zi= 5-8 4 - pufuri/zi = 9-12 5 - pufuri/zi = 13-16 6 - pufuri/zi > 16 |
| (g) Producția de spută (S) 0 absentă 1. prezentă intermitent 2. prezentă permanent: < 30 ml/zi 3. prezentă permanent: 30 – 50 ml/zi 4. prezentă permanent: > 50 ml/zi 5. caracter franc purulent | (h) Rinită alergică sau cu componentă alergică (R) 0 absente 1 Nas înfundat intermitent 2 Nas înfundat permanent 3 Rinoree apoasă ± strănut ± lăcrimare, intermitent 4 Rinoree apoasă ± strănut ± lăcrimare, quasipermanent 5 Dispariția mirosului + cel puțin 2 elemente de la 1 la 4 |
| (i) Scorul Pef-ului 0 > 95% din cel prezis 1 - 95-90% 2 - 89-90% 3 - 79-70% 4 - 69-60% 5 - 59-50% 6 < 50% din cel prezis. | (j) Scorul VEMS 0 > 95 % din cel prezis 1 - 95-90% 2 - 89-90% 3 - 79 –70% 4 - 69-60% 5 - 59-50% 6 - < 50% din cel prezis |

Pentru stabilirea scorurilor și clasarea în diferite stadii, în prima lună a studiului s-au urmărit exclusiv parametrii clinici, iar în ultima săptămână a primei luni s-a întrerupt tratamentul specific antiastmatic/bronșitic, monitorizarea clinică fiind dublată și de cea funcțională, prin asocierea PEF-metriei (*valoarea PEF a fost raportată procentual la valoarea ideală*).

Aceste variabile au fost analizate la start, iar monitorizarea clinico-funcțională la fiecare 2 luni, a vizat evaluarea scorurilor clinice, necesitatea de β_2 -agoniști, funcția pulmonară (*PEF ± VEMS*), recidivele anuale.

Bolnavii au primit tratamentul de fond standard, corespunzător treptei de severitate (*în astm*), cât și cel convențional al bronșitei cronice, inclusiv vaccinările (*antigripală și antipneumococică*).

REZULTATE

Procedura este bine tolerată, doar 3 bolnavi au amintit de zgomotul de fond pe care-l emite aparatul; deși discret disconfortant, nu a determinat pe nimeni să renunțe la tratament. Aparatul este facil de manipulat și extrem de ieftin: plăcuțele au fost înlocuite de 2 ori pe an, iar consumul de curent zilnic este nesemnificativ.

Dintre simptomele înregistrate atât la astmatici cât și la bronșitici, tusea a fost cea mai frecventă: 74%, respectiv 84%. Tusea predominant matinală a avut un caracter iritativ la astmatici sau adesea productiv, în cazul bronșiticilor. Trezirile nocturne, atunci când le-am întâlnit au fost apanajul astmaticilor (48%). Dispneea a fost prezentă la 61% iar wheezing-ul

și limitarea efortului la 48% dintre pacienți. Calcularea scorului clinic mediu are un aport mai bun decât frecvența simptomelor, corespunzând mult mai bine treptei de severitate aferente clasificării GINA.

Urmărind dinamica simptomatologiei observăm la lotul de astmatici o ameliorare semnificativă pentru scorurile privind simptomele matinale (*Figura 1*), trezirile nocturne (*Figura 2*) și pentru simptomatologia aferentă rinitei alergice (*Figura 3*), iar pentru lotul pacienților cu bronșită, semnificația a fost doar în ceea ce privește dispneea (*Figura 4*). Pentru celelalte scoruri, modificările nu sunt semnificative. Deoarece evaluarea scorurilor la momentul T₁₂ este numai un instantaneu ni s-a părut mai potrivit să comparăm scorurile la start cu medianele scorurilor intermediare, încât T₁₂ din figurile respective, reprezintă mediana valorilor T₄ – T₁₂.

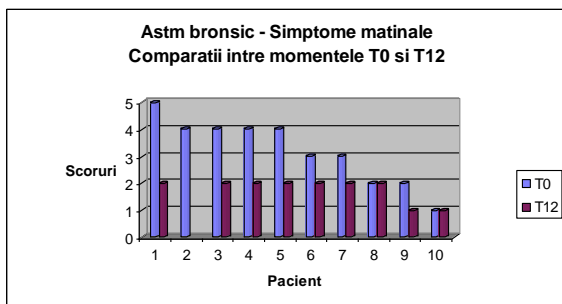


Figura 1

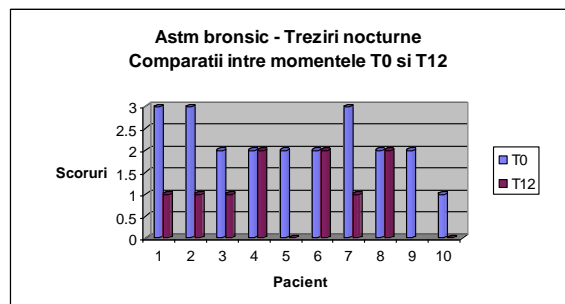


Figura 2

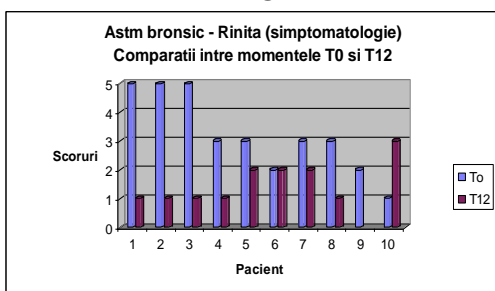


Figura 3

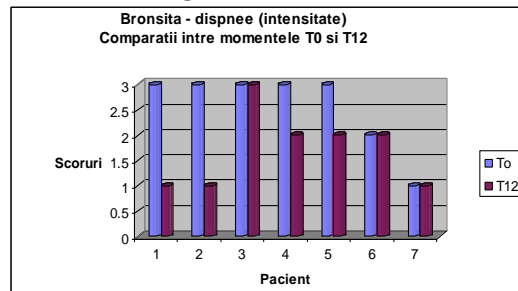


Figura 4

Astfel în cadrul fiecărui lot (*atât cu astm cât și cu bronșite*) am aplicat testul neparametric WILCOXON (*semnul rangurilor*) și am obținut rezultatele (*Tab. 3 și 4*):

| Astm | <i>p-level</i> | <i>Semnific.</i> |
|--------|----------------|------------------|
| T* | 0.0499 | S |
| M* | 0.0076 | FS |
| E* | 0.0277 | S |
| W* | 0.0431 | S |
| D* | 0.9 | NS |
| B2* | 0.2249 | NS |
| R* | 0.0499 | S |
| global | < 0.001 | ES |

Tabelul 3

| Bronșită | <i>p-level</i> | <i>Semnific.</i> |
|----------|----------------|------------------|
| M* | 0.138 | NS |
| E* | 0.0678 | NS |
| D* | 0.0179 | S |
| W* | 0.9 | NS |
| B2* | 0.3613 | NS |
| S* | 0.1088 | NS |
| global | < 0.001 | ES |

Tabelul 4

La comparația scorurilor dintre loturile de studiu cu cele de control, am aplicat testul neparametric MANN-WHITNEY suma rangurilor, obținând următoarele rezultate (*tab 5 și 6*):

| Astm | p-level | Semnific. |
|--------|---------|-----------|
| T* | 0.0067 | FS |
| M* | 0.3285 | NS |
| E* | 0.5098 | NS |
| W* | 0.6347 | NS |
| D* | 0.6569 | NS |
| B2* | 0.4082 | NS |
| R* | 0.2376 | NS |
| global | 0.0022 | FS |

T, M, E,... reprezintă abreviațiile simptomelor din tab. I T, M, E,... reprezintă abreviațiile simptomelor din tab. I

Tabelul 5

| Bronșită | p-level | Semnific. |
|----------|---------|-----------|
| M* | 0.2505 | NS |
| E* | 0.2733 | NS |
| D* | 0.1342 | NS |
| W* | 0.308 | NS |
| B2* | 0.1837 | NS |
| S* | 0.308 | NS |
| global | 0.0026 | FS |

Tabelul 6

Faptul că aprecierea globală a tuturor simptomelor între cele 2 loturi (*de studiu și de control*) are o semnificație mult diferită de semnificațiile obținute pe fiecare simptom în parte, se datorează numărului insuficient de cazuri.

Monitorizarea funcției pulmonare atât la astmatici cât și la bronșitici nu a indicat o ameliorare semnificativă: la astmatici VEMS: $74,54 \pm 4,35\%$ la T0 și $77,12 \pm 6,13\%$ la T12m, la bronșitici $76,18 \pm 12,14\%$ la T0 și $74,45 \pm 4,67\%$ la T12m.

Luând ca număr acceptabil de recidive/an cifra 2, atât pentru lotul cu astm cât și pentru lotul cu bronșită, grafic evidențiat în figurile 5 și 6, am comparat cu testul Z de semnificație, proporțiile 4 din 10 indivizi (*astm, lotul I, de studiu*) cu 8 din 9 indivizi (*astm, lotul II, de control*) și am obținut valoarea $p = 0.0414$ (*diferențe semnificative*); analog, proporțiile 1 din 7 indivizi (*bronșită, lotul I, de studiu*) cu 3 din 4 indivizi (*bronșită, lotul II, de control*) și am obținut valoarea $p = 0.0749$ (*diferențe semnificative la limită, având în vedere numărul mic de subiecți investigați*).

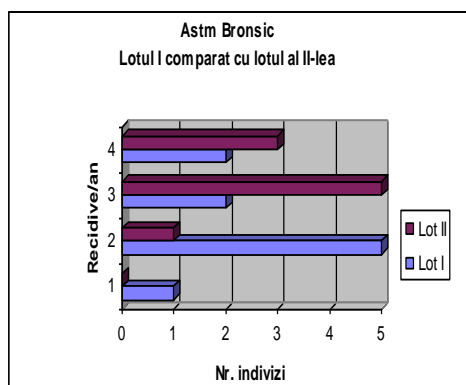


Figura 5

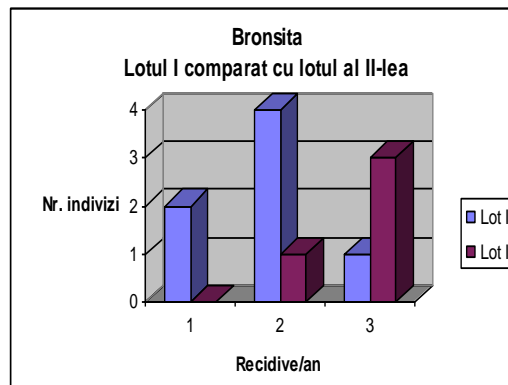


Figura 6

La un chestionar simplu privind evaluarea a calității vieții, majoritatea bolnavilor (67%) au afirmat o îmbunătățire, 30% nu au sesizat vreo ameliorare, iar 1 (3%) înrăutățire.

DISCUȚII

Transportul de sare și apă prin spațiile alveolare și epiteliiu căilor aeriene distale este în curs de descifrare, alterările acestuia fiind implicate în generarea unor boli grave: fibroza chistică, pseudoaldosteronism. Studiile moleculare, celulare, și pe animale au demonstrat că reabsorbția fluidului din spațiile aeriene distale ale plămânului este un fenomen dirijat de un transport activ al sodiului. Mai multe studii in vivo, in situ, sau pe plămân izolat au identificat mecanisme catecolamin-dependente, cât și alte mecanisme independente care modulează transportul de fluide prin activarea pompelor de Na, K-ATPaze, sau prin creșterea uptake-ului apical datorită deschiderii unor „canale pentru apă” (*numite și aquaporine, de 30 kDa*). (MATTHAY M FOLKESSON H., - 1996). Din acest motiv, intervenții care caută să modifice osmolaritatea fluidului bronșic periciliar pot avea consecințe importante asupra homeostaziei locale și funcționalității pulmonului.

Aeroionizarea forțată în terapia astmului și a bronșitei

ANDERSON SD, SPRING J (1997) într-un studiu extrem de riguros, a comparat efectul inhalării aerosolilor umezi de NaCl 4,5 % cu cel al inhalării lor sub formă de pulbere uscată, în cantități variabile (5, 10, 20 sau 40 mg/capsulă). Rezultatele au fost superpozabile și reproductibile, concluzionând că pulberea uscată poate substitui NaCl sub forma de aerosoli umezi (soluție) în testele de provocare sau evaluare a hiperreactivității bronșice. Penetrabilitatea ar fi determinată în primul rând de magnitudinea bronhoconstricției în momentul inhalării (Laube B, Swift D - 1986) și apoi de tonicitatea aerosolului (Phipps P, Gonda - 1994) în sensul că soluțiile hipotone pătrund mai adânc.

Studii numeroase au acreditat ideea că aerosolii hipertoni (4,5%) de NaCl induc hiperreactivitate bronșică, motiv pentru care sunt folosiți în clinică la testele de provocare alături de histamină, metacholină, după unii autori (RIEDLER J, READE T - 1994) având chiar o mai mare specificitate și valoare predictivă decât primele. Aerosolii izotoni nu au însă efecte nocive.

Totuși, concentrațiile de aerosoli non-izotone, fie ele hiper sau hipo, prin modificarea osmolarității fluidului periciliar bronșic pot precipita o criză bronhospastică (BASIR R - 1995, SMITH C 1987); există dovezi că modificarea osmolarității fluidului din căile aeriene cauzează eliberarea unor mediatori din celulele inflamatorii bronșice.

Pe de altă parte, speleoterapia oferă un exemplu natural de impact benefic asupra majorității bolilor pulmonare cronice. Speleoterapia se referă la utilizarea mediilor subterane (în special minele de sare) în tratamentul bolilor pulmonare obstructive cronice. Puțin cunoscută în USA și Anglia, procedeul a cunoscut o utilizare largă în EUROPA CENTRALĂ și de EST. Totuși și în VEST, autori precum SADOUL P (1981) o menționează ca având efecte benefice la peste 90% din astmaticii care au apelat și la această alternativă terapeutică.

CHERNOVA O, MATIUSHINA S (1996) au arătat capacitatea speleoterapiei din minele de sare de a scădea contaminarea microbiană a căilor respiratorii superioare (în special cu stafilococi), la copii cu alergii respiratorii. Capacitatea bactericidă ar fi explicată prin efectele imunomodulatorii complexe pe care le induce procedura: creșterea numărului și a activării limfocitelor T, normalizarea numărului de limfocite B, creșterea nivelului IgA (Simionka I, Chonka I - 1989). ABDULLAEV A și GADZHIEV K (1993) demonstrează pe 216 copii cu astm atopic, eficiența speleoterapiei în diminuarea sindromului obstructiv. Ulterior, GORBENKO P și ADAMOVA I (1996) pe 18 pacienți cu astm bronșic atestă efectul de scădere a hiperreactivității bronșice consecutiv expunerii la haloterapie. În aceeași perioadă, BORISENKO L și CHERVINSKAIA (1995), precizează concentrația de ioni de NaCl aerodispersați sub formă de pulbere uscată cu valoare terapeutică, ca fiind cuprinsă între $1 - 5 \text{ mg/m}^3$.

Plecând de la asemenea considerente, metoda propusă de noi a fost gândită ca o **micro-speleoterapie artificială**.

Am realizat o aerosolizare continuă de pulbere uscată de NaCl, care dispersată într-un mediu ambiental larg, cum este incinta unei camere, am presupus că nu ar realiza niciodată în timp de 8-12 ore o concentrație hipertona, ci din contra. Totuși, necunoașterea cantității de ioni livrată/min în mediu și/sau concentrația/ m^3 , reprezintă niște limite ale studiului de față. În viitor, posibilitatea cuantificării acestora ar oferi certitudinea evitării realizării unor concentrații de aerosoli non-izotone.

Numai un singur pacient, un astmatic, a acuzat o înrăutățire a stării generale după introducerea aeroionizării cu [Salin](#); nu știm dacă este vorba de o pură impresie subiectivă sau de realizarea unei concentrații atmosferice a Na care crește HRB, deoarece a refuzat efectuarea testului de bronhoprovocare cu metacolină.

Deși funcția pulmonară nu apare modificată, ameliorarea unor simptome precum senzația de „gât umed” cu acuze de impurități/secreții stagnante pe faringe-trahee, creșterea permeabilității nazale (*nas desfundat*), cu dispariția uneori a sforăitului, rărirea tusei, scăderea cantității de spută și facilitarea evacuării ei, revenirea mirosului (2/5), au asigurat bolnavilor

Aeroionizarea forțată în terapia astmului și a bronșitei

noapți mai liniștite, cu simptomatologie matinală atenuată, cu fenomene de rinită mult mai rare și mai puțin disconfortante, toate acestea reflectându-se în ameliorarea calității vieții.

CONCLUZII

Ca tratament adjuvant, aeroionizarea forțată a aerului, deși nu îmbunătățește semnificativ funcția pulmonară, ameliorează totuși calitatea vieții bolnavilor și diminuează rata internărilor anuale. De remarcat și facilitatea metodei: fără riscuri, ieftină și adaptată la spațiul de locuit.

BIBLIOGRAFIE

ANDERSON SD., SPRING J., MOORE B. and colab., The effect of inhaling a dry powder of sodium chloride on the airways of asthmatic subjects, *Eur. Respir. J.* 1997 Nov; 10(11): 2465-73
Related articles, Books. ABDULAEV AA., GADZHIEV KM., EIUBOVA AA., The efficacy of speleotherapy in salt mines in children with bronchial asthma based on the data from immediate and late observations, *Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult.* 1993 Sept-oct: (5): 25-8; BARRY P., FOUROUX B., PEDERSEN S et al., Nebulizers in childhood., *Eur Respir Rev.*, 2000; 10:76, 527-535.
BASIR R., LEHRMAN SG., DE LORENZO LJ. AND COLAB., Lack of significant bronchial reactivity to inhaled normal saline in subjects with methacoline challenge test, *J Asthma* 1995; 32 (1): 63-7; BOE J, DENNIS J, O'DRISCOLL B., ERS nebulizers guidelines: clinical aspects., *Eur Respir Rev* 2000, 10:76, 495-496. BORISHENKO LV., CHERVINSKAIA AV., STEPANOVA NG., The use of halotherapy for the rehabilitation of patients with acute bronchitis and a protracted and recurrent course, *Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult.* 1995 Jan-Feb.; (1) : 11-5; CHERNOVA OP., MATIUSHINA SB., VOLIANIK MN. and colab., The dynamics of the persistence characteristics of staphylococci under the action of the microclimate of a speleotherapy mine, *Zh. Mikrobiol Immunobiol.* 1996 May-Jun: (3): 78-80; GORBENKO PP., ADAMOVA IV., SINITSYNA TM., Bronchial hyperreactivity to inhalation of hypo- and hyperosmolar aerosols and its correction by halotherapy, *Ter. Arkh.* 1996; 68(8): 24-8. JUNIPER EF., O'BYRNE, GUYATT G et al, Development and validation of a questionnaire to measure asthma control., *Eur Respir J* 1999; 14: 902-907. JUNIPER EF., O'BYRNE, FERRIE P et al., Measuring asthma control: clinic questionnaire or daily diary ? *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 163:1330-1334. KUGELMAN A, DURAND M, GARG M et al., Pulmonary effect of inhaled furosemide in ventilated infants with severe bronchopulmonary dysplasia., *Pediatrics.*, 1997, 71-75. LAUBE BL., SWIFT DL., WAGNER HN. Jr. and colab., The effect of bronchial obstruction on central airway deposition of a saline aerosol in patients with asthma, *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986 May, 133 (5): 740-3. MATHAY MA, FOLKESSON HG, VERKMAN AS., Salt and water transport across alveolar and distal airway epithelia in the adult lung, *Am. J. Physiol.* 1996 Apr. 270 (4 Pt 1): L487-503; PHIPPS PR., GONDA I., ANDERSON SD. and colab., Regional deposition of saline aerosols of different tonicities in normal and asthmatic subjects, *Eur. Respir. J.* 1994, Aug.; 7(8): 1474-82; RIEDLER J., READE T., ROBERTSON CF., Repeatability of response to hypertonic saline aerosol in children with mild to severe asthma, *Pediatr. Pulmonol.* 1994 nov, 18(5) : 330-6. SADOUL P., *Maladies chroniques des bronches.*, edite par PIL., pg., 195-196., 1982. SIMIONKA IUM., CHONKA IAV, POP IL., Effect of the microclimate of salt mines on T- and B- lymphocyte function in bronchial asthma patients, *Vrach Delo* 1989 Mar.; (3): 57-9;