

УДК 616.248–036.65–022.7:616.992.28

І. П. Турчина

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського» НАМН України, м. Київ

Особливості клінічного перебігу бронхіальної астми у хворих з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою

Ключові слова: бронхіальна астма, умовно-патогенна мікрофлора, мікробіоценоз.

В останні десятиліття було досягнуто значного успіху в лікуванні хворих на бронхіальну астму (БА). Згідно з міжнародними рекомендаціями, що стосуються принципів діагностики та лікування БА, контроль над симптомами захворювання є пріоритетним завданням для практичних лікарів [7]. Під контролем астми розуміють: відсутність (або наявність не більше двох на тиждень) денних симптомів, відсутність обмеження фізичної активності протягом дня та нічних симптомів БА, а також необхідності у використанні інгаляцій β_2 -агоністів короткої дії (або потреба не більше ніж двічі на тиждень), нормальні або близькі до норми показники легеневої функції, відсутність загострень захворювання. При повному контролі БА пацієнт, виконуючи всі необхідні рекомендації та застосовуючи базисну терапію, може відчувати себе практично здоровим [7]. І навпаки, при недостатньому контролі астми хворі не можуть жити повноцінним життям — спілкуватися з друзями та сім'єю, виконувати роботу по дому, займатися спортом. Майже 2/3 пацієнтів з неконтрольованим перебігом прокидаються вночі не менше одного разу на тиждень; беруть більше, ніж в 2 рази, лікарняних листів з приводу загострення астми; звертаються за медичною допомогою або госпіталізуються в два рази частіше [3]. Незважаючи на поглиблення уявлень про захворювання, розробку та широке впровадження сучасних методів та схем лікування, рівень досягнення контролю над БА залишається досить низьким: за даними GINA 57 % хворих на БА, що мешкають в Європі, не контролюють своє захворювання, 77 % пацієнтів продовжують, як і раніше,

приймати швидкодіючі препарати 2–3 і більше разів щотижня [1, 3]. Крім неадекватної терапії, причинами недостатнього контролю астми можуть бути: постійний вплив сенсibiliзуючих факторів (таких як звичайні алергени, респіраторна інфекція, професійні фактори або речовини з високим рівнем подразників, наприклад тютюновий дим); тяжка форма астми, яку часто пов'язують з вираженим запальним процесом; а також неврахована супутня патологія, наприклад риносинусити, хронічні інфекції [3, 7]. Так, концепція «єдиних дихальних шляхів» передбачає, що наявність запальних процесів у верхніх і нижніх дихальних шляхах, наприклад астма та риніт, має єдині корені. Характер запалення при цих захворюваннях схожий, обидва захворювання впливають один на одного, можливо — за рахунок системного запального ефекту. Проблеми, пов'язані з ринітом, призводять до астматичного запалення і навпаки. Наявність риніту може знизити рівень контролю БА. Що стосується хронічного синуситу, було виявлено, що у 90 % пацієнтів з легкою та помірною астмою і майже у 100 % пацієнтів з тяжкою формою астми є різні аномалії в пазухах носа. Хронічний риносинусит, як правило, пов'язаний з більш тяжко контролюваною формою астми [3, 7, 8].

Роль респіраторних інфекцій в загостренні астми було доведено давно. Вплив насамперед вірусів і риновірусів пов'язаний зі збільшенням випадків госпіталізації у хворих на БА. Респіраторні віруси можуть діяти синергічно з іншими факторами, такими як алергени, і бути причиною загострення астми. Виявлено, що такі

мікроорганізми, як *Mycoplasma pneumoniae* і *Chlamydia pneumoniae*, також причетні до загострення астми, а в довгостроковій перспективі — до зниження легеневої функції [7–9].

Зазвичай загострення БА пов'язане з посиленням запалення у дихальних шляхах. Вивчення особливостей мікробіоценозу слизової оболонки верхніх дихальних шляхів (ВДШ) у хворих з БА розширило знання про фактори, які можуть впливати на запалення у бронхах, сприяти загостренню та втраті контролю над астмою. Як відомо, нормальна мікрофлора забезпечує «колонізаційний імунітет» та перешкоджає закріпленню патогенних мікробів на слизовій оболонці бронхів [5]. Проте у значної кількості пацієнтів з астмою в умовах ослаблення захисного бар'єра респіраторної системи під впливом постійного застосування інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) та періодичного використання системних кортикостероїдів — при загостренні захворювання — може бути порушений баланс мікроорганізмів слизової оболонки дихальних шляхів у бік надмірного розмноження умовно-патогенної мікрофлори, в тому числі дріжджоподібних грибів роду *Candida* [4–6]. Існує зв'язок між станом імунної системи та активацією умовно-патогенної мікрофлори. Порушення з боку мікробіоценозу ВДШ на фоні зниження опірності імунної системи створює умови для частих респіраторно-вірусних інфекцій [5, 6].

Пам'ятаємо, що структурно та функціонально верхній і нижній відділи респіраторної системи є єдиним цілим. Тому, безумовно, запалення у ВДШ підтримує аналогічний процес і у нижніх відділах і навпаки — стимулює прогресування запалення обох ділянок бронхолегеневої системи [5, 7]. Цікавим є те, що наявність культури грам-позитивних бактерій у порожнині носа корелює з вираженістю нейтрофільного запалення у нижніх дихальних шляхах при стерильному бронхоальвеолярному лаважі [4].

Концепція «універсальної присутності» умовно-патогенної мікрофлори на слизовій оболонці ВДШ хоча і є питанням дискусії вчених, але не може не враховуватися у пацієнтів з хронічними захворюваннями, зокрема з БА. Слід пам'ятати, що умовно-патогенні інфекційні агенти за певних умов можуть трансформуватися в патогенні, а отже — здатні впливати на перебіг БА. Результати численних досліджень свідчать про те, що у хворих на астму постійно присутній мінімальний рівень запалення, навіть за повної відсутності симптомів [4]. Інтенсивне розмноження та колонізація умовно-патогенними мікроорганізмами слизової дихальних шляхів у поєднанні з порушеннями в системах місцевого (зниження життєздатності та поглинальної спроможності альвеолярних макрофагів) та системного імунного захисту може сприяти підтримці та періодичній активації вже існуючого мінімального запалення у бронхах. Патологічні зміни у ВДШ, підтримуючи запалення у бронхах, призводять до зниження контролю астми, а в подальшому — провокують загострення хвороби. Значна кількість досліджень показала, що тривалий вплив індукуючих факторів зумовлює більш тяжкий перебіг БА [4, 5].

Беручи до уваги вищезазначене, порушення мікробіоценозу ВДШ у хворих на БА безперечно необхідно враховувати при оцінці рівня контролю астми. Зокрема доведено, що більше ніж одне супутнє захворювання може певною мірою вплинути на перебіг астми. Тому з'ясування впливу колонізації ВДШ умовно-патогенними мікроорганізмами у хворих з БА на перебіг захворювання має важливе значення для внесення коректив у рекомендації з лікування БА.

Метою дослідження було вивчити особливості клінічного перебігу БА у хворих з колонізацією ВДШ умовно-патогенною мікрофлорою.

Матеріали та методи дослідження

Роботу виконано за державні кошти.

У дослідженні брали участь 120 хворих на БА середнього ступеня тяжкості у фазі загострення та протягом періоду ремісії. Вік хворих становив від 25 до 71 року (в середньому $53,2 \pm 1,9$) року, серед них 41 чоловік та 79 жінок. Середній об'єм форсованого видиху за першу секунду ($ОФВ_1$) дорівнював $(65,8 \pm 0,57) \%$, форсована життєва ємність легень ($ФЖЄЛ$) — $(90,9 \pm 2,7) \%$, пікова об'ємна швидкість видиху ($ПОШ_{вид}$) — $(77,25 \pm 1,2) \%$.

У всіх хворих було встановлено діагноз БА, підтверджений клінічно та функціонально (за допомогою спірометрії та тесту на зворотність бронхообструкції з бронхолітиком). Розподіл хворих за ступенем тяжкості та призначення лікування проводилося відповідно до наказу МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія».

Усі пацієнти проходили лікування на базі відділення бронхообструктивних захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського» НАМН України. Враховувалася наявність супутньої патології. Усі хворі отримували стандартну базисну терапію періоду загострення та ремісії, що включала застосування парентеральних та інгаляційних кортикостероїдних препаратів, а також β_2 -агоністів короткої дії для зменшення симптомів астми.

На початку дослідження відбір хворих проводили під час фази загострення, тяжкість БА відповідала II та III ступеням: наявність денних симптомів, загострення в середньому кожні 3–4 місяці, часті нічні симптоми, часткове обмеження фізичної активності, зумовлене БА, $ОФВ_1$ 60–80 % від належних, добові коливання $ПОШ_{вид} > 15 \%$, збільшення частоти використання β_2 -агоністів короткої дії до 8 інгаляцій на добу, прийому пероральних ГКС під час загострення 1–2 рази на рік.

Хворих з БА II ступеня було 50 (41,6 %) осіб, III ступеня — 70 (58,3 %). Давність захворювання становила $(10,2 \pm 0,8)$ року, частота загострень БА — $(2,3 \pm 0,1)$ разів на рік. Жоден із пацієнтів на момент обстеження не палив, не мав паління чи профшкідливостей в анамнезі. Тяжкої супутньої патології не спостерігалось у жодного з обстежуваних. Останній раз пацієнти отримували антибактеріальну терапію в середньому $(6,1 \pm 0,47)$ місяця тому, всі обстежені приймали лише

один вид антибіотика. У 43 (35,8 %) пацієнтів перебіг БА був неконтрольованим, у решти 77 (64,2 %) — захворювання було частково контрольованим. Інгаляційні кортикостероїди отримували усі 120 (100 %) хворих. Тривалість прийому ІКС становила в середньому ($5,31 \pm 0,12$) року. Останній раз отримували пероральні/парентеральні кортикостероїди в середньому ($6,8 \pm 0,04$) місяця тому. Давність останнього загострення БА, спровокованого ГРВІ чи переохолодженням, становила ($4,3 \pm 0,5$) місяця тому.

Усім пацієнтам проводилося загальне клінічне обстеження (збирання анамнезу, огляд). Усім хворим видавали пікфлоуметри (для визначення ранкової та вечірньої ПОШ_{вид} та її добової варіабельності) і щоденники само-спостереження (для реєстрації щоденних симптомів астми).

Усі пацієнти протягом терміну дослідження вели щоденники самоспостереження, в яких відмічали у балах нічні прояви астми (кількість пробуджень протягом ночі з приводу респіраторних симптомів), ранкову скутість у грудній клітці, денні симптоми, кашель протягом дня та задишку. Оцінка цих симптомів за попередні 7 днів складала сумарний (загальний) астма-рахунок. Також хворі відмічали добову потребу в застосуванні інгаляцій β_2 -агоністів короткої дії (сальбутамолу).

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводилося за допомогою комп'ютерної обробки показників спірографії, кривої «потік—обсяг» форсованого видиху з використанням апаратів Пневмоскрин (Німеччина).

Стан мікрофлори ВДШ (носової порожнини, зіву та мокроти) у хворих на БА оцінювали двічі — в період загострення астми та через 3 місяці базисної терапії.

Мікробіологічні дослідження видового складу мікробіоценозу ВДШ проводили у лабораторії мікробіології НІФП за допомогою загальноприйнятих методів (згідно з наказу МОЗ СРСР від 22.04.1985 р. № 535) з посівом харкотиння на поживні середовища (колумбійський агар, шоколадний агар, агар Макконки, жовточно-сольовий агар, середовище Сабуро, сусл-агар та ін.). Зразки харкотиння збиралися зранку, після санації ротової порожнини, у стерильні контейнери та доставлялися в мікробіологічну лабораторію не пізніше 2 годин. Проводилася мікроскопія мазків для оцінки якості матеріалу. Зразки харкотиння вважалися репрезентативними, якщо кількість нейтрофілів була більше 25, а епітеліальних клітин — менше 10 в одному полі зору. Після мікроскопії проводили бактеріологічне дослідження харкотиння. Враховували кількість виділених штамів сапрофітних бактерій (*St. epidermidis*, *St. saprophiticus*, *S. sanguis*, *S. oralis*, *S. intermedius*, *S. viridans*, *S. haemoliticus*, *S. pyogenes* та ін.) та умовно-патогенних бактерій (*St. aureus*, грам-негативні бактерії «кишкової» групи та ін.) — у титрі 10^3 Од/мл та вище, а також кількість умовно-патогенних дріжджових грибів (*Candida spp.*).

За допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2000 (ліцензія Russian Academic OPEN NO LEVEL № 17016297

на персональному комп'ютері IBM Atlon у програмі Excel), проводили статистичну обробку отриманих даних [2]. Для перевірки нормальності розподілу даних в окремих вибірках використовували функцію NORMSAMP-1, вбудовану в середовище Excel. Для оцінки достовірності відмінностей показників користувалися двостороннім t-критерієм Стьюдента. За рівень вірогідності приймали значення показників вірогідності (p) $\leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

Для визначення впливу колонізації ВДШ умовно-патогенною мікрофлорою на перебіг БА було проведено аналіз анамнестичних, клінічних особливостей перебігу БА залежно від колонізації дихальних шляхів хворих сапрофітною та умовно-патогенною мікрофлорою (*Candida spp.*, *S. aureus*, грам-негативна флора та їх асоціації).

Для аналізу хворих було розподілено на дві групи: I група (18 осіб) — хворі, у яких не було виявлено росту умовно-патогенної мікрофлори у ВДШ, II група (102 особи) — пацієнти, які мали ріст умовно-патогенної мікрофлори (*Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, грам-негативні бактерії, асоціації мікро-організмів).

До початку лікування в фазу загострення всі хворі скаржилися на задишку, приступи ядухи 2–4 рази на добу, збільшення кількості інгаляцій β_2 -агоністів короткої дії в середньому до 5–6 разів на добу, кашель з відходженням харкотиння слизового або слизово-гнійного характеру протягом дня, ранкову скутість грудної клітки та нічні симптоми 2–3 рази на тиждень. У всіх обстежених на початку лікування виділялося харкотиння, в середньому ($16,0 \pm 0,9$) мл на добу. Слизове харкотиння визначалося у 53,8 % хворих, слизово-гнійне — у 46,1 %, гнійного харкотиння не спостерігалось. Показники клінічних проявів БА в обох групах незначно відрізнялися між собою (табл. 1).

Таблиця 1 Клінічні прояви БА у групах хворих за даними щоденників самоспостереження за тиждень, період загострення ($M \pm m$)		
Показник	I група (n = 18)	II група (n = 102)
Нічні пробудження, бали	$1,8 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1$
Ранкова скутість, бали	$1,2 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$
Денні симптоми, бали	$2,3 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1$
Кашель, бали	$1,8 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$
Задишка, бали	$3,2 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,3$
Загальний астма-рахунок, бали	$10,3 \pm 0,8$	$10,9 \pm 0,8$
Кількість застосування β_2 -агоністів короткої дії за добу	$5,6 \pm 0,6$	$5,8 \pm 0,7$
Примітка: статистично значимих відмінностей не виявлено.		

Курс базисної комплексної терапії в період загострення проводився всім хворим із застосуванням системних антибактеріальних препаратів (за наявності слизово-гнійного харкотиння), системних кортикостероїдів (при потребі), небулайзерної терапії з використанням бронхолітичних та протизапальних засобів.

При аналізі щоденників самоспостереження у хворих I групи до початку лікування виявлено: денні симптоми — $(2,0 \pm 0,1)$ бала; ранкова скутість — $(0,9 \pm 0,1)$; нічні пробудження через симптоми БА — $(1,8 \pm 0,1)$; кашель — $(1,8 \pm 0,1)$; задишка — $(3,2 \pm 0,2)$; кількість інгаляцій β_2 -агоністів $(5,6 \pm 0,6)$ інгаляцій; середній астма-рахунок у групі становив $(9,7 \pm 0,8)$ бала за тиждень.

Через 3 місяці терапії спостерігалось достовірне покращення таких показників: зменшення нічних пробуджень через симптоми БА з $(1,8 \pm 0,1)$ до $(0,6 \pm 0,1)$ бала ($p < 0,05$), денних симптомів — з $(2,3 \pm 0,1)$ до $(0,7 \pm 0,1)$; кашлю — з $(1,8 \pm 0,1)$ до $(0,4 \pm 0,1)$; ранкової скутості — з $(1,2 \pm 0,1)$ до $(0,5 \pm 0,1)$; задишки — з $(3,2 \pm 0,2)$ до $(1,7 \pm 0,2)$; кількості застосування β_2 -агоністів короткої дії — з $(5,6 \pm 0,6)$ інгаляцій на добу до $(2,1 \pm 0,5)$ на тиждень; загального астма-рахунку — з $(10,3 \pm 0,8)$ до $(3,9 \pm 0,6)$ бала (табл. 2).

Таблиця 2 Динаміка клінічних проявів БА у хворих I групи за даними щоденника самоспостереження за тиждень ($M \pm m$)		
Показник	Термін спостереження	
	до лікування	через 3 місяці
Нічні пробудження, бали	$1,8 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1^{\#}$
Ранкова скутість, бали	$1,2 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1^{\#}$
Денні симптоми, бали	$2,3 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1^{\#}$
Кашель, бали	$1,8 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,2^{\#}$
Задишка, бали	$3,2 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,3^{\#}$
Загальний астма-рахунок, бали	$10,3 \pm 0,8$	$3,9 \pm 0,6^{\#}$
Кількість застосування β_2 -агоністів короткої дії за добу	$5,6 \pm 0,6$	$0,1 \pm 0,1^{\#}$
Примітка: $\#$ – статистично достовірна відмінність показника порівняно з таким до лікування ($p < 0,05$).		

Таким чином, за даними щоденників самоспостереження 17 (94,4 %) хворих I групи, які не мали порушень з боку мікробіоценозу ВДШ, досягли стану контрольованої БА. Тільки один пацієнт через 3 місяці лікування мав недостатній контроль астми, що було пов'язано з порушенням режиму проведення базисної терапії. У жодного з хворих за 3 місяці спостереження не спостерігалось загострення БА.

У пацієнтів II групи до початку лікування нічні пробудження через симптоми БА становили $(2,1 \pm 0,1)$ бала, ранкова скутість — $(1,1 \pm 0,1)$, денні симптоми —

$(2,2 \pm 0,1)$, кашель — $(2,1 \pm 0,2)$, задишка — $(3,4 \pm 0,3)$, застосування β_2 -агоністів короткої дії — до $(5,8 \pm 0,7)$ інгаляцій на добу, середній астма-рахунок — $(10,9 \pm 0,8)$ балів за тиждень.

Динаміку клінічних проявів у хворих на БА II групи, пацієнтів, що мали ріст умовно-патогенної мікрофлори у ВДШ (*Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, грам-негативні бактерії, асоціації мікроорганізмів), до лікування та через 3 місяці лікування представлено у таблиці 3.

Таблиця 3 Динаміка клінічних проявів БА у хворих II групи за даними щоденників самоспостереження за тиждень ($M \pm m$)		
Показник	Термін спостереження	
	до лікування	через 3 місяці
Нічні пробудження, бали	$2,1 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1^{\#}$
Ранкова скутість, бали	$1,1 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$
Денні симптоми, бали	$2,2 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1^{\#}$
Кашель, бали	$2,1 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,2$
Задишка, бали	$3,4 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,3$
Загальний астма-рахунок, бали	$10,9 \pm 0,8$	$8,6 \pm 0,6^{\#}$
Кількість застосування β_2 -агоністів короткої дії за добу	$5,8 \pm 0,7$	$2,1 \pm 0,2^{\#}$
Примітка: $\#$ – статистично достовірна відмінність показника порівняно з таким до лікування ($p < 0,05$).		

Із даних, представлених у таблиці 3, видно, що у хворих II групи з порушенням мікробіоценозу ВДШ через 3 місяці базисної терапії відмічалось достовірне зменшення нічних пробуджень через симптоми БА та денних симптомів — до $(1,3 \pm 0,1)$ та $(1,6 \pm 0,1)$ бала відповідно, але ранкова скутість залишилася на тому самому рівні — $(1,0 \pm 0,1)$, задишка та кашель зменшилися недостовірно — до $(2,9 \pm 0,3)$ та $(1,8 \pm 0,2)$ відповідно. Загальний астма-рахунок та застосування β_2 -агоністів короткої дії також достовірно зменшилися до $(8,6 \pm 0,6)$ та $(2,1 \pm 0,2)$ відповідно. Таким чином, у хворих з порушенням мікробіоценозу ВДШ контролю астми через 3 місяці досягнуто лише частково: зі 102 пацієнтів повний контроль отримано у 27 (26,5 %) осіб, неповний контроль — у 66 (64,7 %), неконтрольований перебіг — у 9 (8,8 %). За 3 місяці спостереження у 5 (4,9 %) хворих II групи було загострення астми, що у 2 випадках призвело до госпіталізації.

За даними щоденників самоспостереження, пікфлоуметрії, дослідження ФЗД та клінічного обстеження хворих через 3 місяці спостереження зі 120 пацієнтів з БА повного контролю (відсутність денних та нічних симптомів, обмеження активності, потреба у невідкладних препаратах становить 1–2 рази на тиждень) досягли 44 (36,7 %) особи; у 76 (63,3 %) хворих контроль астми

був частковим або недостатнім (денні симптоми – 3–5 разів на тиждень та більше, нічні симптоми – 1 раз на тиждень, іноді обмеження активності, потреба у невідкладній терапії 3–4 рази на тиждень). В процесі обстеження було з'ясовано: у групі хворих з повним контролем астми нормальна мікрофлора у ВДШ висівалася у 38 (86,4 %) обстежених (з носової порожнини та зіву); в інших 6 (13,6 %) пацієнтів отримано умовно-патогенну мікрофлору з носової порожнини та зіву. Взагалі у хворих цієї групи харкотиння не виділялося. У групі з частково контрольованою БА у 76 (63,3 %) осіб при обстеженні виявлено колонізацію умовно-патогенною мікрофлорою ВДШ, із них у носовій порожнині – 43 (56,57 %), в зіві – 39 (51,3 %), у харкотинні – 32 (42,1 %). Більш детальна інформація представлена в таблиці 4.

Із 76 хворих II групи 33 (43,4 %) пацієнти мали у носовій порожнині нормальну мікрофлору – *Staphylococcus epidermidis*, інші 43 (56,6 %) – умовно-патогенну, з якої у більшості випадків було виявлено колонії *Staphylococcus aureus* – 76,7 %, *Candida spp.* та асоціації – 16,2 %, грам-негативні бактерії (*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*) – 9,3 % (табл. 5).

Таким чином, порушення колонізаційної резистентності носової порожнини, що проявляється наявністю умовно-патогенної мікрофлори, виявлено у значній кількості (56,6 %) хворих з частково контрольованою БА. У 76,7 % із них у носовій порожнині присутній

Staphylococcus aureus, ізоляти *Candida spp.*, асоційовані з *Staphylococcus aureus* та грам-негативною флорою. Інші 33 обстежених з групи частково контрольованої астми мали в порожнині носа нормальну мікрофлору (*Staphylococcus epidermidis*).

У хворих II групи з частково контрольованою астмою умовно-патогенні мікроорганізми за локалізацією розподілялися таким чином: тільки у носовій порожнині – 17 (22,36 %) пацієнтів, у зіві – 13 (17,10 %), у харкотинні – 14 (18,42 %), у носовій порожнині та в зіві одночасно – 14 (18,42 %), зів та харкотиння – 5 (6,57 %), ніс та харкотиння – 6 (7,8 %), а також 8 (10,5 %) пацієнтів, у яких було виявлено умовно-патогенну мікрофлору одночасно у харкотинні, зіві та носовій порожнині. Більш детальна інформація представлена у таблиці 6.

При обстеженні хворих з частковим контролем астми (II група) в зіві у 39 із 76 осіб (51,3%) було отримано ріст умовно-патогенної мікрофлори, у інших 37 (48,7 %) – нормальної флори. *Staphylococcus aureus* висівався у 16 (21,1%) пацієнтів, ізоляти *Candida spp.* – у 6 (7,9 %), асоціації *Staphylococcus aureus* з *Candida spp.* та грам-негативною флорою – у 17 (22,3 %). Загалом *Staphylococcus aureus* було виявлено у 23 (30,3 %) осіб, *Candida spp.* – у 11 (14,5 %), грам-негативну флору – у 13 (17,1 %). Більш детальна інформація представлена в таблиці 7.

Розподіл умовно-патогенної мікрофлори за місцем локалізації у ВДШ хворих на персистуючу БА в фазі ремісії (M ± m)

Таблиця 4

Локалізація умовно-патогенної мікрофлори	Хворі з частково контрольованою БА (n = 76)		Хворі з контрольованою БА (n = 44)	
	абс.	%	абс.	%
Носова порожнина	43	56,6 ± 1,2	4	9,09 ± 0,4
Зів	39	51,3 ± 1,4	3	13,63 ± 0,5
Харкотиння	32	42,1 ± 1,2	–	–

Характер мікрофлори носової порожнини у хворих з частково контрольованою БА в фазі ремісії (M ± m)

Таблиця 5

Висіяний мікроорганізм	Кількість хворих на БА (n = 76)		Здорові донори (n = 25)
	абс.	%	%
<i>Candida spp.</i>	1	1,3 ± 0,1	4,2 ± 0,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	33	43,4 ± 2,1 [#]	20,2 ± 1,1
<i>Staphylococcus aureus</i> та <i>Candida spp.</i>	5	6,6 ± 0,5 [#]	0 ± 0,0
Грам-негативна мікрофлора	2	2,6 ± 0,2 [#]	0 ± 0,0
Грам-негативна мікрофлора, <i>S. aureus</i> та <i>Candida spp.</i>	2	2,6 ± 0,2 [#]	0 ± 0,0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	33	43,4 ± 2,4 [#]	76,1 ± 3,1

Примітка: # – статистично достовірна відмінність порівняно з групою здорових осіб (p < 0,05).

Таблиця 6

Розподіл умовно-патогенної мікрофлори по локалізації у хворих на БА в фазі ремісії (М ± m)

Локалізація умовно-патогенної мікрофлори	Хворі з частково контрольованою БА (n = 76)		Хворі з контрольованою БА (n = 44)	
	абс.	%	абс.	%
Носова порожнина	17	22,36 ± 1,1	3	6,8 ± 0,5
Зів	13	17,10 ± 1,0	2	4,5 ± 0,4
Харкотиння	14	18,42 ± 1,1	–	–
Носова порожнина та зів	14	18,42 ± 1,1	1	2,3 ± 0,4
Зів та харкотиння	5	6,57 ± 0,5	–	–
Носова порожнина та харкотиння	5	6,57 ± 0,5	–	–
Харкотиння, носова порожнина та зів	8	10,5 ± 0,6	–	–

Таблиця 7

Характер мікрофлори зіву хворих з частково контрольованою БА в фазі ремісії (М ± m)

Висіаний мікроорганізм	Кількість хворих на БА (n = 76)		Здорові донори (n=25)
	абс.	%	%
<i>Candida spp.</i>	6	7,9 ± 0,5 [#]	4,3 ± 0,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	16	21,1 ± 1,2 [#]	16,2 ± 0,8
<i>Staphylococcus aureus</i> та <i>Candida spp.</i>	4	5,3 ± 0,2 [#]	0 ± 0,0
Грам-негативна мікрофлора	9	11,8 ± 0,8 [#]	2,1 ± 0,1
Грам-негативна мікрофлора, <i>S. aureus</i> та <i>Candida spp.</i>	1	1,3 ± 0,1 [#]	0 ± 0,0
Грам-негативна мікрофлора та <i>S. aureus</i>	3	3,9 ± 0,2 [#]	0 ± 0,0
Нормально мікрофлора	37	48,7 ± 2,5 [#]	77,1 ± 3,2

Примітка: # – статистично достовірна відмінність порівняно з групою здорових осіб (p < 0,05).

Таким чином, у половини хворих з частковим контролем астми в період ремісії спостерігалася досить інтенсивна колонізація зіву умовно-патогенною флорою, що могло підтримувати запальний процес у бронхах як вогнище хронічної інфекції в організмі, а в подальшому також впливати на кількість загострень БА.

При обстеженні хворих II групи було отримано харкотиння у 32 із 76 осіб (42,1 %), у інших 44 (57,9 %) – харкотиння не виділялося. Всі 32 пацієнти у харкотинні мали ріст умовно-патогенної мікрофлори, а саме: *Staphylococcus aureus* висівався у 14 (43,8 %), *Candida spp.* – у 19 (59,4 %), грам-негативна мікрофлора – у 17 (53,1 %). Майже у половини (15 осіб; 46,9 %) хворих у харкотинні було виявлено ріст асоціацій мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, грам-негативна флора). Більш детальна інформація представлена у таблиці 8.

Аналізуючи дані, отримані в процесі обстеження хворих на БА в фазу загострення та ремісії, слід зазначити: зі 120 хворих на БА харкотиння з наявністю

умовно-патогенної мікрофлори в ньому при загостренні астми було виявлене у 78 (65 %) хворих, а в фазу ремісії – у 32 (26,7 %).

Цікавим виявився мікробіологічний склад харкотиння при загостренні та в період ремісії. Кількість хворих з *Candida spp.* в період ремісії значно зменшилася порівняно з загостренням, що пов'язано з проведенням базисного комплексного лікування БА (табл. 8). Відсоток хворих з асоціацією *Candida spp.* та *Staphylococcus aureus* теж знизився під впливом протизапальної терапії. Що стосується *Staphylococcus aureus*, грам-негативної флори та їх асоціації, слід відмітити незначне підвищення відсотка хворих з наявністю цих мікроорганізмів в період ремісії астми. Цей факт можна пояснити порушеннями з боку системного та місцевого імунітету, яке виникає внаслідок виснаження їх окремих ланок та імуносупресивної дії інгаляційних кортикостероїдів та антибактеріальних препаратів, через що в подальшому втрачається ефективність інфекційного контролю на слизовій оболонці дихальних шляхів.

Таблиця 8

Мікробіологічний пейзаж харкотиння у хворих на БА з умовно-патогенною мікрофлорою (М ± m)

Висіаний мікроорганізм	Кількість хворих на БА в період ремісії (n = 32)		Кількість хворих на БА в період загострення (n = 78)	
	абс.	%	абс.	%
<i>Candida spp.</i>	6	18,8 ± 1,1 [#]	31	39,7 ± 2,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	15,6 ± 1,1 [#]	9	11,5 ± 0,8
<i>Staphylococcus aureus</i> та <i>Candida spp.</i>	4	12,5 ± 0,8 [#]	20	25,6 ± 1,2
Грам-негативна мікрофлора	6	18,8 ± 1,1 [#]	7	8,9 ± 0,6
Грам-негативна мікрофлора, <i>S. aureus</i> та <i>Candida spp.</i>	3	9,3 ± 0,6 [#]	2	2,5 ± 0,2
Грам-негативна мікрофлора та <i>S. aureus</i>	3	9,3 ± 0,6 [#]	1	1,3 ± 0,1

Примітка: # – статистично достовірна відмінність порівняно з групою здорових (p < 0,05).

Висновки

В результаті проведеної роботи встановлено, що навіть при дотриманні хворими базисної терапії не завжди вдається досягти повного контролю астми. У 63,3 % хворих на БА недостатній контроль був пов'язаний з персистенцією у ВДШ потенційно патогенної мікрофлори (*Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, грам-негативна флора та мікробні асоціації), яка підтримує постійне запалення в бронхах, створює умови для частих респіраторних вірусних інфекцій, провокує загострення захворювання, а отже – знижує ефект базисної терапії та контроль астми. Тому при оцінці рівня контролю астми слід враховувати можливість порушення мікробіоценозу ВДШ у хворих на БА та проводити пошук ефективних методів корекції балансу мікроорганізмів.

Список літератури

1. Жестков, А. В. Проблемы контроля бронхиальной астмы в первичном звене здравоохранения Самарской области [Текст] / А. В. Жестков, Д. А. Нагаткин // Вестник современной клин. медицины. – 2014. – № 7 (2). – С. 15–18.
2. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
3. Перцева, Т. А. Бронхиальная астма: лечение и контроль над заболеванием [Текст] / Т. А. Перцева // Здоров'я України. – 2011. – № 4. – С. 12–15.
4. Феценко, Ю. І. Особливості перебігу бронхіальної астми у хворих з інфікованістю нижніх дихальних шляхів умовно-патогенними бактеріями [Текст] / Ю. І. Феценко [и др.] // Астма та алергія. – 2007. – № 1–2. – С. 187–188.
5. Феценко, Ю. І. Особливості колонізуючої мікрофлори верхніх дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму [Текст] / Ю. І. Феценко [та ін.] // Астма та алергія. – 2010. – № 1–2. – С. 46–49.
6. Феценко, Ю. І. Динаміка колонізуючої мікрофлори верхніх дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму в процесі лікування [Текст] / Ю. І. Феценко [та ін.] // Астма та алергія. – 2011. – № 3. – С. 5–8.
7. Юдина, Л. В. Недостаточный контроль бронхиальной астмы. В чем причина? [Текст] / Л. В. Юдина, Ю. В. Рачко // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 4 (309). – С. 25–32.
8. Harju, T. N. Pathogenic bacteria and viruses in induced sputum or pharyngeal secretions of adults with stable asthma [Text] / T. N. Harju [et al.] // Torax. – 2011. – Vol. 15. – P. 75–79.
9. Wood, L. G. Potentially pathogenic bacteria cultured from the sputum of stable asthmatics are associated with increased 8-isoprostane and airway neutrophilia [Text] / L. G. Wood [et al.] // Eur. Resp. J. – 2010. – Vol. 40. – P. 146–154.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У БОЛЬНЫХ С КОЛОНИЗАЦИЕЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРОЙ

И. П. Турчина

Резюме

Цель исследования. Изучить особенности клинического течения бронхиальной астмы (БА) у больных с колонизацией верхних дыхательных путей условно-патогенной микрофлорой.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 120 пациентов с БА средней степени тяжести, которых обследовали в период обострения и ремиссии. Всем пациентам проводилось клиническое обследование (анамнез, осмотр, оценка жалоб), оценка симптомов астмы по дневникам самонаблюдения за неделю, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), микробиологическое исследование видового состава микробиоценоза верхних дыхательных путей. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета Microsoft Office Professional 2000.

Результаты. У больных БА с колонизацией верхних дыхательных путей условно-патогенной микрофлорой контроль астмы (по дневникам самонаблюдения, данным пикфлоуметрии и ФВД) через 3 месяца базисной терапии получен только у 26,5 % пациентов, неполный контроль – у 64,7 %, неконтролируемое течение астмы наблюдалось у 8,8 % человек. В группе больных БА без нарушений микробиоценоза верхних дыхательных путей статистически достоверно достигнут полный контроль БА у 94,4 % пациентов. В течение 3 месяцев базисной терапии у пациентов I группы (с нормальной микрофлорой) не было ни одного обострения заболевания, во II группе больных БА (с наличием условно-патогенной микрофлоры) напротив – обострение астмы произошло у 5 (4,9 %) человек и у 2 пациентов обострение БА привело к госпитализации.

Выводы. В результате исследования особенностей клинического течения БА у больных с колонизацией дыхательных путей условно-патогенной микрофлорой доказано, что недостаточный контроль астмы у 63,3 % пациентов связан с персистенцией потенциально патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, грам-отрицательная флора и микробные ассоциации) на слизистой оболочке верхних дыхательных путей. Нарушенный баланс микрофлоры дыхательных путей поддерживает в бронхах воспалительный процесс, что проявляется наличием симптомов астмы, повышенной потребностью в использовании короткодействующих ингаляторов, склонностью к респираторным вирусным инфекциям

и частыми обострениями заболевания. Учитывая полученные результаты, у пациентов с БА необходимо проводить коррекцию нарушений микробиоценоза верхних дыхательных путей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, условно-патогенная микрофлора, микробиоценоз.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2014, № 3

И. П. Турчина

мл. научн. сотр., отделение пульмонологии,

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии

им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»,

ул. Амосова, 10, Киев, 03680

тел.: +38(063)473-57-10

e-mail: turchyna1973@gmail.com

CLINICAL FEATURES OF ASTHMA IN PATIENTS WITH PATHOGENIC MICROFLORA COLONIZATION OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT

I. P. Turchina

Summary

The aim. Explore the clinical features of asthma in patients with colonization of the upper respiratory tract with pathogenic microflora.

Materials and methods. The study involved 120 patients with bronchial asthma (BA) of moderate severity, which were examined in the period of exacerbation and remission. All patients underwent clinical examination (history, physical examination, evaluation of complaints), assessment of asthma symptoms according to weekly diary of self-observation, a study of respiratory function, microbiological study of the species composition of the upper respiratory tract microbiocenosis. Statistical analysis of data was held using the package Microsoft Office Professional 2000.

Results. After 3 months of basic therapy only 26,5 % of BA patients with pathogenic microflora upper respiratory tract colonization received

asthma control (according to weekly diary of self-observation, peak flow data and ERF), partial control — in 64,7 %, uncontrolled asthma was observed in 8,8 % of them. In the group of patients with asthma without violations microbiocenosis of upper airways 94,4 % of patients achieved full control of asthma symptoms. Within 3 months of basic therapy in patients of the I group (normal microflora), there was no exacerbation, in the II group of patients with asthma (with the presence of pathogenic microflora) on the contrary — exacerbation of asthma occurred in 5 patients (4,9 %) and in 2 cases the exacerbation of asthma has led to hospitalization.

Conclusions. The study of the clinical course of asthma in patients with pathogenic microflora respiratory tract colonization proved that inadequate control of asthma in 63,3 % of patients is associated with the persistence of potential pathogens (*Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, Gram-negative flora and microbial associations) in the mucosa of the upper respiratory tract. Impaired balance of microflora supports bronchial inflammation, which is manifested by the presence of asthma symptoms, increased demand for the use of short-range inhalers, a tendency to respiratory viral infections and frequent exacerbations of the BA. Given these results, it is necessary to carry out the correction of microbiocenosis upper respiratory tract violations in asthma patients.

Key words: asthma, conditionally pathogenic microflora, microbiocenosis.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2014, 3

I. P. Turchina

Junior Researcher, Department of Pulmonology,

SO «National Institute of Phthysiology and Pulmonology

named after F. G. Yanovsky National Academy

of Medical Sciences of Ukraine»

Amozov str. 10, Kyiv, 03680

tel.: +38(063)473-57-10

e-mail: turchyna1973@gmail.com