

616.248–036.65–022.7:616.992.28

Ю. І. Фещенко, Л. М. Курик, Н. А. Примушко, Н. В. Пархоменко, Л. В. Ролік,
В. В. Куц, С. В. Миронченко

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

Динаміка колонізуючої мікрофлори верхніх дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму в процесі лікування

Ключові слова: бронхіальна астма, патогенна мікрофлора.

Бронхіальна астма (БА) є мультифакторним захворюванням, з різними етіопатогенетичними варіантами перебігу, коли ключові порушення виявляються в різних системах організму. Сьогодні вчених у всьому світі цікавлять процеси, що призводять до обтяження перебігу захворювання [1, 6, 7].

Роль інфекційних агентів у виникненні та персистенції запального процесу у хворих із БА викликає все більший інтерес. Роботами останніх років було показано, що найчастіше саме вони призводять до нейтрофільного запалення на слизовій оболонці бронхів [2]. Доведено, що воно викликає ушкодження тканин бронхолегеневої системи, створює умови для тривалої персистенції мікроорганізмів, знижує місцевий захист тощо. На сьогодні динаміка мікрофлори у хворих на БА в процесі стандартного лікування залишається невизначеною. Не досліджено, як змінюється мікробний пейзаж дихальних шляхів під впливом отриманого базисного лікування, чи відрізняється мікробіологічна картина фази ремісії та загострення.

Основна мета роботи – вивчення динаміки характеру колонізуючої мікрофлори верхніх дихальних шляхів у хворих на БА в процесі стандартного базисного лікування.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні брали участь 100 хворих на БА середнього ступеня тяжкості віком в середньому ($51,2 \pm 0,03$) року під час загострення та протягом 3 місяців періоду ремісії, а також 15 здорових добровольців без супутньої тяжкої патології в анамнезі, у віці в середньому ($45,0 \pm 0,02$) року. Перед початком проведення дослідження розподіл хворих за ступенем тяжкості та призначення лікування проводився відповідно до наказу МОЗ України від 28.10.2003 р. № 499 «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання

легень» [9]. Всі пацієнти проходили лікування на базі відділення бронхообструктивних захворювань легень Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України. Було враховано наявність супутньої патології в стані ремісії. Всі хворі отримували стандартну базисну терапію періоду загострення та ремісії, що включала застосування парентеральних та інгаляційних кортикостероїдних препаратів, а також β_2 -агоністу короткої дії для зменшення симптомів астми.

У 38,5 % хворих був легкий персистуючий перебіг захворювання, у 61,5 % обстежуваних – середня ступінь БА. Давність захворювання становила в середньому ($9,2 \pm 0,8$) року, частота загострень БА – ($1,8 \pm 0,1$) разу на рік. Жоден з обстежуваних не палив і не мав історії паління в минулому, профшкідливості в минулому відмічено не було. Тяжкої супутньої патології ні в кого не спостерігалось. Останній раз пацієнти отримували антибактеріальну терапію в середньому ($10,17 \pm 0,47$) місяця тому, всі обстежувані приймали лише 1 вид антибіотика. Усі хворі регулярно приймали інгаляційні кортикостероїдні препарати, тривалість прийому інгаляційних кортикостероїдів становила в середньому ($5,31 \pm 0,12$) року. Середній об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) становив ($65,8 \pm 0,57$) %, функціональна життєва ємність легень (ФЖЄЛ) – ($90,9 \pm 2,7$) %, пікова швидкість видиху (ПШВ) – ($77,25 \pm 1,2$) %. Робота виконана за державні кошти.

Основні методи дослідження:

- загально-клінічні: збирання анамнезу, огляд хворого, оцінка скарг хворого;
- функціональні: дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД), електрокардіограма (ЕКГ);
- у процесі спостереження аналізувалися щоденники самоспостереження за бальною системою (середній астма-рахунок за останні 7 днів перед наступним візитом);

© Ю. І. Фещенко, Л. М. Курик, Н. А. Примушко, Н. В. Пархоменко, Л. В. Ролік, В. В. Куц, С. В. Миронченко, 2011

• цитологічні: фарбування мазків із харкотиння за Грамом;

• мікробіологічні: загальноживані методи з посівом харкотиння на поживні середовища (колумбійський агар, шоколадний агар, агар Макконки, жовточно-сольовий агар, середовище Сабуро, сусло-агар та ін.). Враховувалася кількість виділених штамів сапрофітних бактерій (*Neisseria spp.*, *St. epidermidis*, *St. saprophyticus* і *S. sanguis*, *S. oralis*, *S. intermedius*, *S. viridans*, *S. haemoliticus*, *S. hominis*, *S. pyogenes* та ін.) та умовнопатогенних бактерій (*St. aureus*, грамнегативні бактерії «кишкової» групи та ін.) у титрі бактерій 10^3 Од/мл та вище, дріжджових (*Candida spp.*) та пліснявих мікроміцетів (*Aspergillus spp.*, *Penicillus spp.*, тощо) [3–5];

• статистичні: статистична обробка матеріалу проводилася 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. Для перевірки нормальності розподілу даних використовували методику С. Н. Лапач та соавторів (2001) – функція NORMSAMP-1, яка вбудовується в середовище Excel. Для оцінки достовірності відмінностей середніх значень показників у вибірках із нормальним розподілом використовувався двохсторонній t-критерій Стьюдента (для залежних та незалежних вибірок). За рівень вірогідності приймалося значення показника вірогідності між групами (p), які дорівнювали або були меншими за 0,05. За відсутності нормальності розподілу для обчислення вірогідності різниці середніх показників застосовувалася критерій Уїлкоксона, оцінка якого проводилася при порівнюванні з максимальним та мінімальним критеріальними значеннями. Кореляційні зв'язки між вибірками обчислювалися за допомогою методів параметричної кореляції Пірсона або непараметричної кореляції Спірмена. Значимість коефіцієнту кореляції обчислювалася за допомогою t-критерію Стьюдента, з подальшим порівнюванням значення t з критеріальним значенням. Перевірка наявності зв'язку між вибірками з якісними параметрами оцінювалася методом часток та пропорцій із застосуванням таблиць спряженості за допомогою критерію χ^2 і порівнюванні його з критеріальним значенням

або при обчисленні відношення шансів (ВШ) та його довірчого інтервалу. Обчислювання критеріальних значень та довірчих інтервалів проводилося при заданому рівні значимості $p \leq 0,05$ [8].

Результати та їх обговорення

У складі персистуючої мікрофлори верхніх дихальних шляхів у хворих на БА виявляється представники більше ніж 10 родин: *Neisseria spp.*, *St. epidermidis*, *St. Saprophyticus*, *S. sanguis*, *S. oralis*, *S. intermedius*, *S. viridans*, *S. haemoliticus*, *S. pyogenes*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Candida*, *Aspergillus spp.*, *Penicillus spp.*, а також асоціація *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans* у значного відсотка обстежених. Більшість із вищевказаних мікроорганізмів виділяються із зіва та носової порожнини. Відсоток хворих з ізольованими штамми *Neisseria*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Aspergillus spp.*, *Penicillus spp.* був незначний. Тому діагностичними вважалися лише ізоляти *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* та їхня асоціація у кількості 10^3 Од/мл та вище.

У результаті проведених досліджень встановлено наступне. У фазі загострення БА в носовій порожнині у 85 % хворих спостерігається ріст патогенної мікрофлори. При опитуванні жоден з обстежуваних не мав скарг на закладеність носа, наявність виділень із носової порожнини тощо. Отже персистенція патогенної мікрофлори відбувалася фактично безсимптомно, не привертаючи увагу лікаря та хворого.

У більшості випадків це були колонії *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, асоціація *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans*, а також *Klebsiella spp.* Ізоляти *Staphylococcus epidermidis* висівалися у 87,05 %, *Candida albicans* – у 20,0 %, *Staphylococcus aureus* – у 54,1 % хворих, умовнопатогенна грамнегативна мікрофлора – у 4,7 % пацієнтів, умовнопатогенна грампозитивна мікрофлора – у 10,1 %. Асоціація *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans* була виявлена у 25,8 % хворих в носовій порожнині. Більш детальна інформація представлена в таблиці 1.

Через 3 місяці спостереження періоду ремісії у хворих на БА, незважаючи на незначну тенденцію до нормалізації, характер мікробіологічного пейзажу носової порожнини

Таблиця 1
Динаміка частоти виділення мікрофлори носової порожнини у хворих на персистуючу БА в процесі лікування (M ± m)

Висіаний мікроорганізм	Хворі на БА (n = 100), %		Здорові донори (n=10), %
	Період загострення	Період ремісії	
<i>Candida albicans</i>	20,0 ± 0,5 [#]	34,0 ± 0,3 ^{**}	5,6 ± 0,1
<i>Klebsiella spp.</i>	3,52 ± 1,5 [#]	1,3 ± 1,5 ^{**}	0,6 ± 0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	54,1 ± 0,5 [#]	48,7 ± 1,2 [#]	6,8 ± 0,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	87,05 ± 1,1 [#]	79,5 ± 1,3 [#]	21,6 ± 0,2
<i>Staphylococcus aureus</i> та <i>Candida albicans</i>	25,8 ± 0,5 [#]	23,8 ± 0,1 [#]	1,2 ± 0,1
Умовнопатогенна грамнегативна мікрофлора	4,7 ± 0,5 [#]	11,5 ± 0,4 ^{**}	0,2 ± 0,1
Умовнопатогенна грампозитивна мікрофлора	10,1 ± 0,9 [#]	15,8 ± 1,2 ^{**}	0,5 ± 0,2

Примітки: # – статистично достовірна відмінність порівняно з групою здорових (p > 0,05); * – статистично достовірна відмінність порівняно з початком лікування (p > 0,05).

практично не змінювався. У 79,2 % обстежених у носовій порожнині спостерігався ріст патогенної та умовнопатогенної мікрофлори. Колонії *Staphylococcus epidermidis* виявлено у 79,5 % обстежених, *Staphylococcus aureus* – у 48,7 %, *Candida albicans* – у 34,0 % хворих на БА. Асоціація *Candida albicans* та *Staphylococcus aureus* була у 23,8 % обстежених, *Klebsiella spp.* – у 1,3 % хворих. Умовнопатогенна грампозитивна та грамнегативна флора висівалася у 15,8 % та 11,5 % обстежуваних відповідно. Отримані результати достовірно не відрізнялися від показників періоду загострення, а відсоток хворих із персистенцією кандиди та умовнопатогенною мікрофлорою був достовірно більшим.

В результаті проведеного обстеження хворих на БА при загостренні захворювання був отриманий ріст патогенної мікрофлори із зіву у 78,2 % обстежених. При огляді у 84,5 % пацієнтів виявлено незначну гіперемію слизової оболонки задньої стінки глотки та дужок піднебіння. При цьому жоден із обстежуваних не мав скарг на першіння, закладеність горла тощо. В анамнезі ніхто не отримував лікування з приводу орофарингеального кандидозу.

Найчастіше висівалися культури *Staphylococcus aureus* (71,7 %), *Candida albicans* (46,5 %) та їхня асоціація (23,4 %). Сапрофітні бактерії були ідентифіковані у 53,8 % обстежених. Умовнопатогенні бактерії виростили в змивах 23,1 % хворих. Серед них переважали грампозитивні коки (у 19,3 % випадків). Умовнопатогенні грамнегативні бактерії були визначені у 3,8 % хворих. Більш детальна інформація представлена у таблиці 2.

Через 3 місяці ремісії спостерігалася незначна тенденція до зменшення відсотка хворих із патогенною мікрофлорою зіву. Проте достовірних змін у бік нормалізації не відбувалося, навпаки – зростав відсоток хворих із персистенцією кандиди, сапрофітної мікрофлори. Патогенні мікроби висівалися у 66,6 % хворих на БА. Сапрофітні колонії ідентифікувалися у 61,5 % пацієнтів. Проте зберігався високий відсоток хворих із персистенцією *Staphylococcus aureus* (68,8 %), *Candida albicans* (51,2 %), а також їхньою асоціацією (22,5 %). Умовнопатогенні мікроби виростили у змивах 22,8 % пацієнтів. Із них умовнопатогенні грамнегативні бактерії були визначені у 3,8 % хворих, умовнопатогенна грампозитивна мікрофлора виявлена у 19 % випадків. Порівнюючи дані з початком лікування виявлено достовірне збільшення від-

сотка хворих із сапрофітною мікрофлорою (з 53,8 до 61,5 %), *Candida albicans* (з 46,5 до 51,2 %).

Також у процесі дослідження мікробіологічним методом було вивчено склад колонізаційної мікрофлори нижніх дихальних шляхів хворих на БА. У всіх обстежуваних на початку лікування була присутня мокрота в середньому ($16,0 \pm 0,9$) мл на добу. Слизова мокрота визначалася у 53,8 % хворих, слизово-гнійна мокрота – у 46,1 %, гнійної мокроти не спостерігалася. Із мокроти у 80,7 % хворих виділялася патогенна мікрофлора. Серед неї превалювали (у порядку зменшення): сапрофітні бактерії (84,1 %), дріжджові мікроміцети (30,8 %), *Staphylococcus aureus* (53,8 %), грампозитивні коки (21,6 %), асоціація *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans* (17,0 %), грамнегативні бактерії (19,2 %). Більш детальна інформація представлена в таблиці 3.

Через 3 місяці ремісії тенденції до зменшення частоти виділення мікрофлори із дихальних шляхів у хворих на БА не спостерігалася, достовірно зберігалася різниця у показниках із групою здорових. Виділення мокроти зберігалася у всіх хворих, в середньому до ($4,2 \pm 1,2$) мл на добу. Патогенна мікрофлора висівалася у 73,1 % пацієнтів. Серед мікрофлори, яка колонізувала нижні дихальні шляхи, превалювали: *Staphylococcus aureus* (48,6 %), *Candida* (33,3 %), асоціація *Staphylococcus aureus* та *Candida* (21 %). Сапрофітні мікроорганізми висівалися у 61,5 %, умовнопатогенні грампозитивні бактерії виявлялися у 36,8 %, грамнегативні бактерії – у 15,7 % хворих. Порівнюючи дані з початком спостереження, виявлено, що порівняно із початком лікування достовірно збільшувалася частота хворих із асоціацією *Staphylococcus aureus* та *Candida* (з 17 до 21 %), умовнопатогенними грампозитивними бактеріями (з 21,6 до 31,8 %).

Висновки

В результаті проведеної роботи встановлено, що у хворих на БА відбувається масивна колонізація патогенними та умовнопатогенними бактеріями дихальних шляхів. Мікробне обсіменіння виявляється не лише у мокроті, а і у носі та зіву, за відсутності будь-яких клінічних ознак. У складі мікробіоценозу дихальних шляхів виявлено представників 10 основних родин мікроорганізмів.

Висіяний мікроорганізм	Хворі на БА (n = 100), %		Здорові донори (n=15), %
	Період загострення	Період ремісії	
Сапрофітна мікрофлора	$53,8 \pm 1,1^{\#}$	$61,5 \pm 1,2^{**}$	$36,1 \pm 0,2$
<i>Staphylococcus aureus</i>	$71,7 \pm 0,3^{\#}$	$68,8 \pm 0,5^{\#}$	$26,3 \pm 0,1$
<i>Candida albicans</i>	$46,5 \pm 1,2^{\#}$	$51,2 \pm 1,4^{**}$	$8,1 \pm 0,1$
<i>Staphylococcus aureus</i> та <i>Candida albicans</i>	$23,4 \pm 1,2^{\#}$	$22,5 \pm 0,4^{\#}$	$1,5 \pm 0,5$
Умовнопатогенна грампозитивна мікрофлора	$19,3 \pm 1,7^{\#}$	$19,0 \pm 1,7^{\#}$	$0,6 \pm 0,1$
Умовнопатогенна грамнегативна мікрофлора	$3,8 \pm 0,2^{\#}$	$3,8 \pm 0,2^{\#}$	$0,1 \pm 0,2$

Примітки: # – статистично достовірна відмінність порівняно з групою здорових осіб ($p > 0,05$); * – статистично достовірна відмінність порівняно з початком лікування ($p > 0,05$).

Виділений штам мікроорганізму	Хворі на БА (n = 100), %		Здорові донори (n=15), %
	Період загострення	Період ремісії	
<i>Candida albicans</i>	30,8 ± 1,2*	33,3 ± 1,2*	22,3 ± 0,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	53,8 ± 0,2*	48,6 ± 0,4 [#]	35,2 ± 0,2
<i>Staphylococcus aureus</i> та <i>Candida albicans</i>	17,0 ± 0,1*	21,0 ± 0,4 ^{#*}	3,2 ± 0,2
Сапрофітні бактерії	84,1 ± 0,1*	61,5 ± 0,1 ^{#*}	36,2 ± 0,1
Умовнопатогенні грампозитивні бактерії	21,6 ± 0,1*	36,8 ± 0,3 ^{#*}	1,3 ± 0,2
Умовнопатогенні грамнегативні бактерії	19,2 ± 0,8*	15,7 ± 0,4*	0,8 ± 0,1

Примітки: [#] – статистично достовірна відмінність порівняно з початком лікування (p > 0,05); * – статистично достовірна відмінність порівняно з групою здорових осіб (p > 0,05).

Крім нормальної мікрофлори виявлено значний відсоток золотистого стафілококу, грибів роду *Candida*, *Klebsiella spp.*, а також асоціації стафілококу та кандиди у значного відсотку пацієнтів. Регулярне отримання інгаляційних кортикостероїдних препаратів у складі базової терапії БА сприяє поглибленню дисбалансу мікробіоценозу слизової оболонки дихальних шляхів, персистенції патогенних мікроорганізмів, що може ускладнювати перебіг захворювання. Враховуючи отримані дані, в подальшому необхідно вдосконалювати способи лікування хворих на БА з метою покращення якості життя даної групи хворих.

Література

1. Влия комплексного лікування на стан місцевого імунітету хворих на тяжку персистуючу бронхіальну астму [Текст] / Ю. І. Феценко [и др.] // Международная научно-практическая конференция «Креативные направления в диагностике патогенезе и лечении внутренних болезней». – Запоріжжя, 2008. – С. 34–35.
2. Рекалова, Е. М. Взаимосвязь микрофлоры дыхательных путей с клиническими особенностями хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Е. М. Рекалова // Укр. пульмонолог. журн. – 2005. – № 3. – С. 23 – 26.
3. Поздеев, О. К. Медицинская микробиология : учебник для ВУЗов [Текст] / Под ред. О. К. Поздеева, В. И. Покровского. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 765 с.
4. Воробьев, А. А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология (2-е изд.) [Текст] / Под ред. А. А. Воробьева. – М. : Медицинское информационное агентство, 2006. – 704 с.
5. Вишнякова, Л. А. Микробиологические методы обследования пульмонологических больных : метод. рекомендации / Под ред. Л. А. Вишняковой. – Ленинград, 1981. – 23 с.
6. Феценко, Ю. И. Ингаляционные стероиды в современной концепции противовоспалительной терапии бронхиальной астмы [Текст] / Ю. И. Феценко // Астма та алергія. – 2002. – № 2. – С. 65–68.
7. Characrer of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis: use of protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients [Text] / Fagon J. Y. [et al.] // Am. Rev. Resp. Dis. – 1990. – № 142. – P. 1004–1008.
8. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Под ред. С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
9. Наказ від 28.10.2003 р. № 499 «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень» Інструкція про діагностику, клінічну класифікацію та лікування хронічних обструктивних захворювань легень. – С. 50–58.

ДИНАМИКА КОЛОНИЗИРУЮЩЕЙ МИКРОФЛОРЫ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

Ю. И. Феценко, Л. М. Курик, Н. А. Примушко,
Н. В. Пархоменко, Л. В. Ролик, В. В. Куц,
С. В. Миронченко

Резюме. В результате проведенной работы установлено, что у больных бронхиальной астмой происходит массивная колонизация патогенными и условнопатогенными бактериями дыхательных путей. Микробное обсеменение определяется не только в мокроте, но и в носу и зеве, при отсутствии каких-либо клинических признаков. В составе микробиоценоза дыхательных путей выявлено представителей 10 основных семейств микроорганизмов. Кроме нормальной микрофлоры выявлен значительный процент золотистого стафилококка, грибов рода *Candida*, *Klebsiella spp.*, а также ассоциации стафилококка и кандиды у значительного процента пациентов. Регулярное получение ингаляционных кортикостероидов в составе базисной терапии бронхиальной астмы способствует углублению дисбаланса микробиоценоза слизистой оболочки дыхательных путей, персистенции патогенных микроорганизмов, что может осложнять течение заболевания. Учитывая полученные данные, в дальнейшем необходимо совершенствовать способы лечения больных БА с целью улучшения качества жизни данной группы больных.

Ключевые слова: бронхиальная астма, патогенная микрофлора.

UPPER TRACT MICROFLORA OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA EXACERBATION

Y. I. Feshchenko, L. M. Kuryk, N. V. Parkhomenko,
N. A. Primushko, L. V. Rolik, V. V. Kuts, S. V. Mironchenko

Summary. As a result of this work was found, that patients with bronchial asthma have a massive colonization of pathogenic and conditionally pathogenic bacteria in the respiratory tract. Was determined microbial contamination not only in the sputum, but also in the nose and pharynx, in the absence of any clinical symptoms. In the respiratory tract was found representatives of 10 major families of microorganisms. In addition to the normal microflora is a significant percentage of *Staphylococcus aureus*, fungi (*Candida*), *Klebsiella spp.*, and the association of *Staphylococci* and *Candida* in a significant percentage of patients. Regular receipt of inhaled corticosteroid drug as part of basic treatment of bronchial asthma deeper imbalances microbiocenosis mucosal airway, persistence of pathogenic bacteria, which can complicate the disease. Considering the data received, in the future, it is necessary to improve methods for treating patients with asthma in the light of the results to improve the quality of life for this group of patients.

Key words: bronchial asthma, pathogenic microflora.