

УДК 616.248.038-02:616.992.28

**О.М. Рекалова, Л.В. Петренко**

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

# Вплив грибкової колонізації дихальних шляхів хворих на перебіг легкої та середньої тяжкості бронхіальної астми

**Ключові слова:** бронхіальна астма легкої та середньої тяжкості, грибкова колонізація дихальних шляхів, *Candida*, плісняві гриби, шкірні проби з фунгальними мікст-алергенами.

Роль мікроміцетів у перебігу бронхіальної астми (БА) продовжує активно досліджуватись та обговорюватись у наукових літературних джерелах, що обумовлено неповним розумінням участі цих мікроорганізмів у патогенезі БА. Отримані вагомі докази, що мікрогриби можуть бути тригерами алергічних захворювань і БА, при якій сенсibilізація до цвілі відзначається у 80 % хворих, найчастіше – до *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Helminthosporium*, *Epicoccum*, *Aureobasidium* і *Penicillium* [18]. При цьому у більшості хворих реєструється полівалентна сенсibilізація до грибкових алергенів, причина якої до кінця не з'ясована [16].

Встановлено також, що тяжка персистуюча БА у дорослих часто асоційована з сенсibilізацією до *Aspergillus fumigatus*, що може проявлятися у вигляді тяжкої астми з фунгальною сенсibilізацією та алергічного бронхолегеневого аспергільозу [11, 12]. При цьому участь грибів *Aspergillus* у формуванні алергічного бронхолегеневого аспергільозу підтверджується позитивними результатами лікування антифунгальними засобами (з поліпшенням функції легень, клінічних симптомів, зменшення частоти загострень) [9, 19].

Окрім перелічених грибів є повідомлення про причетність до розвитку алергічних захворювань та астми різних мікроміцетів, у тому числі *Curvularia*, *Bipolaris*, *Drechslera*, *Exserohilum* і *Aspergillus* spp., а також грибкових інфекцій шкіри [14]. У дослідженні G. Caragnano et al. (2016) з бронхіального конденсату видихуваного повітря у 70 % хворих на БА (обстежено 47 хворих) були мікробіологічно (з використанням Dichloran Rose-Bengal Chloramphenicol Agar) виявлені різні

гриби (*Cladosporium*, *Penicillium* та ін.; в контролі – у 0 % обстежених здорових осіб) [8].

Отже, докази участі в патогенезі БА грибів, які колонізують поверхні людського тіла, зокрема слизові оболонки дихальних шляхів, продовжують вивчатись [13]. Але труднощі таких досліджень пов'язані з їх гетерогенністю, проблемами стандартизації застосованих методів, препаратів та реактивів.

**Метою** даної роботи було встановлення клініко-анамнестичних, функціональних, алергологічних та лабораторних особливостей у хворих на легку та середньої тяжкості БА в залежності від наявності фунгальної колонізації нижніх дихальних шляхів.

## Матеріали та методи дослідження

На базі київської клінічної лікарні «Феофанія» проведено проспективне відкрите дослідження з клініко-функціональним, лабораторним та алергологічним обстеженням 106 хворих на БА в фазі ремісії віком від 18 до 81 року, середній вік ( $52,7 \pm 1,2$ ) року, з них 80 (75,5 %) жінок. Критеріями включення були: легкий і середньої тяжкості перебіг БА в фазі ремісії (діагноз встановлювався на підставі наказу МОЗ України № 868 від 10.10.2013 р.), наявність письмової інформованої згоди на участь у дослідженні. Критерії виключення: наявність у хворого інших тяжких захворювань (туберкульозу, СНІДу, декомпенсованої печінкової, ниркової недостатності та ін.), вагітності.

Хворих з легкою персистуючою БА було 28 (26,4 %) осіб, середньої тяжкості – 78 (73,6 %). Давність захворювання становила ( $11,8 \pm 1,5$ ) року, частота загострень БА – ( $2,3 \pm 0,3$ ) раз/рік. Об'єм форсованого

видиху за 1-шу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) становив у середньому ( $76,2 \pm 2,1$ ) %, форсована життєва ємкість легень (ФЖЄЛ) – ( $78,6 \pm 2,0$ ) %, пікова швидкість видиху (ПШВ) – ( $74,3 \pm 2,1$ ) %. Інгаляційні глюкокортикоїдні (ІГК) препарати одержували 71 (67,0 %) хворий. Пацієнтів з хорошим контролем БА було 54 (50,9 %), з частковим – 33 (31,1 %), з неконтрольованою БА – 19 (17,9 %).

Для вивчення впливу мікроміцетів на особливості перебігу БА хворі були поділені на групи: «С+» – група хворих з дріжджоподібними мікроміцетами *Candida* в мокротинні (34 особи); «С–» – група без *Candida* (72 хворих); «П+» – група з пліснявими мікроміцетами в мокротинні (8 осіб) та «П–» – група без пліснявих мікроміцетів (98/25 хворих). Враховуючи виразну диспропорційність груп хворих «П+» ( $n = 8$ ) та «П–» ( $n = 98$ ), з метою зменшення кількісної нерівності груп вибірка хворих «П–» була скорочена до 25 осіб (надлишкова стратифікована вибірка) [2]. Для зменшення систематичної помилки та зрівняння з групою «П+» за віком та давністю захворювання вибірка «П–» була зменшена за рахунок старших хворих з більшою давністю захворювання.

Хворі заповнювали опитувальник контролю астми АСQ-5 (symptoms only, 2005, Ukrainian version modified june 2007), за результатами якого визначався ступінь контролю астми. Вимірювання показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводили на апараті «Пульмовинд», Україна. Бронходилятаційний тест проводився через 30 хв після інгаляції 400 мкг сальбутамолу.

Алергологічне дослідження проводилось шляхом постановки шкірних проб (прик-тестів) з фунгальними мікст-алергенами (суміш плісняви побутової), переважно внутрішніх приміщень (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium* spp., *Mucor* spp., *Rhizopus* spp.; виробництва Севафарма, Чеська Республіка), а також з сумішшю алергенів кліщів, алергеном домашнього пилу, шерсті тварин (кішки, собаки, вівці; виробництва ТОВ «Імунолог», Україна), з тест-контрольною рідиною та позитивним (гістамін) контролем. Оцінка шкірних проб проводилася через 15–20 хв (реакція негайного типу). Реакція оцінювалася за розміром папули  $\geq 3$  мм.

Для оцінки клітинних особливостей складу харкотиння (спонтанного або індукованого) проводилось його мікроскопічне дослідження з фарбуванням мазків за Грамом. Мікробіологічні дослідження проводились хворим, у мазку харкотиння яких визначали невелику кількість епітеліальних клітин ( $< 10$ ) при перегляді не менше 8–10 полів зору при 100-кратному збільшенні. Для вивчення мікрофлори дихальних шляхів були використані методи з посівом харкотиння на поживні середовища (колумбійський агар, шоколадний агар, агар Макконки, жовтково-сольовий агар, середовище Сабуро, сусло-агар та ін.).

До сапрофітних бактерій були віднесені: грамнегативні (Грам–) коки *Neisseria* spp.; грампозитивні (Грам+) коки *Staphylococcus* (*St.*) *epidermidis*,

*St. saprophiticus* і *Streptococcus* (*S.*) *sanguis*, *S. oralis*, *S. intermedius*, *S. viridans*, *S. haemoliticus*, *S. hominis*, *S. pyogenes* та ін. [3, 4]. До умовнопатогенної мікрофлори віднесли: грампозитивні коки *S. pneumoniae*, *St. aureus*; грамнегативну кокобактерію *Haemophilus influenzae* і диплокок *Moraxella catarrhalis*; грамнегативні бактерії кишкової групи – *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* та ін.; мікроміцети – дріжджоподібні *Candida* spp., плісняві (*Aspergillus* spp., *Penicillium* spp. та ін.). При статистичній обробці враховувалась кількість штамів бактерій в мокротинні, логарифми концентрації бактерій (за кількістю мікроорганізмів в 1 мл мокротинній) в умовних одиницях (ум. од.).

Наявність протифунгальних ІgЕ-антитіл (до *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium* spp., *Mucor* spp., *Rhizopus* spp.) у сироватці крові хворих визначали методом хемілюмінісценції CLIA-ІМ на аналізаторі Immulite 2000 Siemens з використанням тест-систем Simens (США). Вимірювання рівнів сироваткового загального ІgЕ та інтерлейкіну-4 (ІL-4) проводилось за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем Simens, США. Рівень сироваткових ІgА, ІgМ, ІgG визначали за допомогою ІФА з використанням тест-систем «Вектор-Бест», Росія.

Зберігання результатів досліджень та їх математична обробка проводились за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входили до пакету Microsoft Office Professional 2007, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Визначали середню арифметичну показника (М), середньоквадратичне відхилення ( $\sigma$ ), похибку середньої арифметичної ( $m$ ), кількість досліджень ( $n$ ), а також у пропорціях і відсотках із зазначенням довірчого інтервалу (ДІ). Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей проводились за параметричними та непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-тесту Стьюдента, U-критерію Уїлкоксона – Манна – Уїтні. Якщо аналізовані значення були  $\leq 5$ , використовувалася точний тест Фішера. За рівень статистичної значимості приймалися значення показника вірогідності різниці між групами ( $p \leq 0,05$ ).

Робота виконана за кошти державного бюджету.

### Результати та їх обговорення

Встановлено, що *Candida* в дихальних шляхах хворих на легку та середньої тяжкості БА визначались у 34 (32,1 %) осіб. Хворі на БА з наявністю *Candida* в мокротинні були старшими (табл. 1). Їх мокротиння містило більше лейкоцитів, що, ймовірно, було обумовлено більшою кількістю вмісту в ньому бактерій (кількості штамів та концентрації бактерій) за рахунок сапрофітних та умовно-патогенних Грам+ бактерій в мокротинні (в тому числі *S. viridans*).

Отже, наявність кандид у дихальних шляхах 32,1 % хворих на БА була пов'язана з помірним лейкоцитозом мокротиння та збільшенням колонізації дихальних шляхів сапрофітними, а також

умовно-патогенними Грам<sup>+</sup>-бактеріями (в тому числі *S. viridans*).

Серед обстежених 106 пацієнтів з легкою та середньої тяжкості БА було 8 (7,5 %) хворих з колонізацією дихальних шляхів пліснявими мікроміцетами. Ці хворі були молодшими, з меншою давністю захворювання (табл. 2). У стратифікованій вибірці (без урахування віку та давності захворювання на БА) хворі групи «П+» відрізнялись більшим стажем паління, серед них було

більше хворих з іншими алергічними захворюваннями та видаленням мигдаликів в анамнезі. Не виключено, що саме паління на фоні atopії сприяло колонізації їх дихальних шляхів пліснявими мікроміцетами.

Одночасно хворі з групи «П+» мали кращі показники дихальної функції (ФЖЄЛ) та більший приріст ОФВ<sub>1</sub> при бронходилататорному тесті, що відповідало даним про наявність у них atopії (табл. 3). Це саме підтверджувала більш виражена шкірна чутливість до гістаміну в прик-тесті. Характерно, що їх шкірна чутливість до алергенів грибів-мікт в прик-тесті була більш вираженою і, ймовірно, пов'язана з колонізацією дихальних шляхів пліснявими грибами. За чутливістю до інших алергенів (кліщів, домашнього пилу, шерсті кішки, собаки, вівці) різниці по групах встановлено не було.

Характерно, що в групі «П+» був нижчий рівень гемоглобіну в крові (див. табл. 3). Мокротиння містило більшу кількість штамів мікроорганізмів, переважно за рахунок умовно-патогенних Грам<sup>+</sup>-бактерій (*S. viridans*) та *Candida* spp., концентрація яких була більшою. Відзначимо, що в загальній вибірці «П-» (n = 98) всі перелічені відмінності груп зберігались, але показники дихальної функції (в тому числі ОФВ<sub>1</sub> та ПШВ) були вірогідно гіршими.

Таким чином, колонізація пліснявими мікроміцетами дихальних шляхів хворих на легку та середньої тяжкості БА спостерігалась в 7,5 % випадків, переважала серед молодших хворих, з меншою давністю захворювання, була пов'язана з палінням та atopічним станом, відповідала кращим показникам дихальної функції (ФЖЄЛ) з більшим приростом ОФВ<sub>1</sub> при бронходилататорному тесті, з більш

Показник	Групи хворих	
	С+ (n = 34)	С- (n = 72)
Вік (років)	56,4 ± 1,1	50,9 ± 1,6
Лейкоцити мокротиння (кількість в полі зору)	29,5 ± 1,7	22,6 ± 1,5
Кількість штамів бактерій в мокротинні (одиниць; од.)	1,7 ± 0,6	0,4 ± 0,1
Сума логарифмів концентрації бактерій в мокротинні (ум. од.)	9,2 ± 1,3	2,0 ± 0,5
Сума логарифмів концентрації сапрофітних бактерій в мокротинні (ум. од.)	3,6 ± 1,1	0,8 ± 0,3
Сума логарифмів концентрації умовно-патогенних Грам <sup>+</sup> бактерій в мокротинні (ум. од.)	5,1 ± 1,0	1,2 ± 0,3
Логарифм концентрації <i>S. viridans</i> в мокротинні (ум. од.)	3,8 ± 1,0	0,9 ± 0,2

Показник	Групи хворих			
	П+ (n = 8)		П- (n = 25)	
Вік (років; n = 106, загальна вибірка)	49,0 ± 1,2* (n = 8)		52,9 ± 1,3 (n = 98)	
Давність захворювання (років; n = 106, загальна вибірка)	5,9 ± 1,2* (n = 8)		12,3 ± 0,9 (n = 98)	
Вік (років; n = 33, стратифікована вибірка)	49,0 ± 1,2		48,5 ± 1,5	
Давність захворювання (років; n = 33, стратифікована вибірка)	5,9 ± 1,2		5,7 ± 0,5	
Куріння (пачко-років)	6,9 ± 1,9*		2,0 ± 1,2	
	% хворих (ДІ)	n	% хворих (ДІ)	n
% хворих з алергічними захворюваннями в анамнезі	100,0* (100,0-68,8)	8	68,0 (46,5-85,1)	17
% хворих з видаленням мигдаликів в анамнезі	100,0* (100,0-68,8)	8	52,0 (31,3-72,2)	13

Примітка: \* статистично підтвержене розходження відповідного показника в двох групах (p < 0,05).

Показник	Групи хворих	
	П+ (n = 8)	П- (n = 25)
ФЖЄЛ, % до належної величини	91,6 ± 1,5*	80,7 ± 3,8
Бронходилататорний тест: по зміні ОФВ <sub>1</sub> , % приросту	20,1 ± 1,3*	16,2 ± 0,6
Шкірна чутливість до гістаміну в прик-тесті (величина папули, мм)	9,0 ± 0,6*	7,2 ± 0,4
Шкірна чутливість до алергенів грибів-мікт в прик-тесті (величина папули, мм)	7,6 ± 0,6*	5,6 ± 0,7
Рівень гемоглобіну в крові (г/л)	121,3 ± 3,9*	136,1 ± 2,3
Кількість штамів мікроорганізмів (бактерій та грибів) в мокротинні (од.)	3,5 ± 0,3*	1,0 ± 0,3
Логарифм концентрації <i>S. viridans</i> в мокротинні (ум. од.)	4,8 ± 0,8*	1,4 ± 0,5
Логарифм концентрації <i>Candida</i> spp. в мокротинні (ум. од.)	4,1 ± 0,7*	1,1 ± 0,4

Примітка: \* статистично підтвержене розходження відповідного показника в двох групах (p < 0,05).

вираженою шкірною чутливістю до гістаміну та алергенів грибів-мікст в прик-тесті на фоні нижчого рівня гемоглобіну в крові. Спостерігалось також збільшення колонізації дихальних шляхів таких хворих мікроорганізмами, переважно за рахунок умовно-патогенних Грам+-бактерій (*S. viridans*) та *Candida* spp.

Не було встановлено вірогідної різниці між групами хворих «С+» та «С-», «П+» та «П-» за іншими досліджуваними показниками, зокрема вмістом протифунгальних IgE-антитіл (до *A. fumigatus*, *A. niger*, *Penicillium* spp., *Mucor* spp., *Rhizopus* spp.) у сироватці крові, рівнем сироваткового загального IgE, IgA, IgM, IgG та IL-4.

Добре відомо, що колонізація дихальних шляхів *Candida* в основному обумовлена застосуванням ШГК [17]. Встановлено, що наявність *Candida* у третини обстежених хворих на легку та середньої тяжкості БА не була пов'язана з погіршенням їх клінічного стану, дихальної функції, додатковою алергізацією організму (за шкірною чутливістю до гістаміну, рівнем загального IgE, рівнем контролю БА та іншими ознаками). Наявність *Candida* в дихальних шляхах таких хворих супроводжувалась збільшенням колонізації дихальних шляхів сапрофітними бактеріями, а також умовно-патогенними Грам+-бактеріями.

Враховуючи, що, за даними наших попередніх досліджень, це було стимулом для активації прозапальної імунної відповіді з активацією фагоцитозу, CD3+-лімфоцитів [1] та не різко вираженої сенсibiliзації організму до кандид (за рівнем протикандидозних IgE) [6] та супроводжувалось відносно сприятливим перебігом захворювання, неможливо виключити, що наявність *Candida* в певних межах сприяє підтриманню сформованого мікробіоценозу дихальних шляхів у хворих на легку та середньої тяжкості БА і не чинить виражений негативний вплив на перебіг БА. Складні відносини між мікробіотою та імунною відповіддю у пацієнтів з астмою потребують всебічного аналізу, що дасть підставу для розробки нових терапевтичних стратегій у хворих на БА [10].

За даними різних досліджень, при різних формах БА, у тому числі тяжких, плісняві гриби в дихальних шляхах можуть визначатись від 10 % [5] до 70 % хворих [7, 8] з превалюванням різних видів мікроміцетів в залежності від місцевості. В більшості досліджень наявність пліснявих мікроміцетів у дихальних шляхах хворих на БА пов'язують з тяжкими формами захворювання [8, 11, 12, 15].

В даному дослідженні було встановлено зв'язок колонізації дихальних шляхів пліснявими мікроміцетами з більш легким перебігом захворювання (за показниками легеневої функції), наявністю atopії, що може бути обумовлено особливостями досліджуваної вибірки хворих, в якій не було хворих з тяжким перебігом БА, а хворі на легку та середньої тяжкості БА мали відносно невелику давність захворювання. Ці хворі також мали стаж паління, що, по-перше, за тривалістю приблизно співпадало з тривалістю захворювання, по-друге – а ргіоті сприяло негативним змінам місцевих захисних механізмів і колонізації слизової оболонки бактеріями та грибами.

Наявність більш вираженої шкірної чутливості до алергенів пліснявих грибів-мікст у цих хворих свідчила про формування виразної фунгальної сенсibiliзації, що, певно, віддзеркалювало вплив пліснявих грибів у дихальних шляхах хворих на перебіг легкої та середньої тяжкості БА, незважаючи на відсутність зв'язку з сироватковими рівнями протифунгальних IgE-антитіл.

#### Висновки

1. У хворих на легку та середньої тяжкості БА колонізація дихальних шляхів кандидами спостерігається в 32 % випадків, пліснявими мікроміцетами – 7,5 % випадків.

2. Наявність кандид у дихальних шляхах хворих на легку та середньої тяжкості БА пов'язана зі збільшенням колонізації дихальних шляхів сапрофітними бактеріями, а також умовно-патогенними Грам+-бактеріями і в певних межах не чинить виражений негативний вплив на перебіг БА.

3. Колонізація пліснявими мікроміцетами дихальних шляхів у хворих на легку та середньої тяжкості БА спостерігається серед молодших, з меншою давністю захворювання хворих, з кращими показниками легеневої функції та наявністю atopії, зі стажем паління.

4. Колонізація пліснявими мікроміцетами дихальних шляхів хворих на легку та середньої тяжкості БА сприяє формуванню виразної фунгальної сенсibiliзації до плісняви (що проявляється у вигляді підвищеної шкірної чутливості до алергенів грибів-мікст), а також пов'язана зі збільшенням колонізації дихальних шляхів іншими мікроорганізмами (переважно умовно-патогенними Грам+-бактеріями та *Candida* spp.).

## Список літератури

1. Вплив мікробного біоценозу нижніх дихальних шляхів на імунну систему хворих на хронічні неспецифічні захворювання легень / Ю.І. Фещенко та ін. // Імунологічні аспекти туберкульозу і неспецифічних захворювань органів дихання. Матеріали науково-методичної конференції НМУ ім. О.О. Богомольця. – Київ, 2005. – С. 240–246.
2. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.
3. Медицинская микробиология: Учебник для ВУЗов / Под ред. О.К. Поздеева, В.И. Покровского. – Москва, ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 765 с.
4. Петровская В.Г., Марко О.П. Микрофлора человека в норме и патологии. – М.: «Медицина», 1976. – 231 с.
5. Рекалова Е.М. Микромитеты у больных неспецифическими заболеваниями легких и показания к противогрибковой терапии // Семейная медицина. – 2005. – № 2. – С. 38–43.
6. Уровень противокандидозных иммуноглобулинов Е в крови иммунокомпетентных больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких / Ю.І. Фещенко та ін. // Успехи медицинской микологии. – Т. 5. – М.: Национальная академия микологии, 2005. – С. 116–119.
7. Airway Colonization with *Alternaria* and *Cladosporium* spp. in Fungi-Sensitized Asthma Patients in Sharkeya, Egypt / M.M. Azab, et al. // Egypt J Med Microbiol Vol. – 2016. – Vol. 25, Issue 3. – P. 103–108.
8. Analysis of the fungal microbiome in exhaled breath condensate of patients with asthma / G. Carpagnano, et al. // Allergy and Asthma Proceedings. – 2016. – Vol. 37. – P. e37–e46.
9. Antifungal treatment in allergic bronchopulmonary aspergillosis with and without cystic fibrosis: a systematic review / A.S. Moreira, et al. // Clin Exp Allergy. – 2014. – Vol. 44, Issue 10. – P. 1210–1227.
10. Earl, C.S., An, Shi-qi, Ryan, R.P. The changing face of asthma and its relation with microbes // Trends in Microbiology. – 2015. – Vol. 23, Issue 7. – P. 408–418.
11. Fungal allergy in asthma – state of the art and research needs [Text] / D.W. Denning, et al. // Clinical and Translational Allergy. – 2014. – Vol. 4. – P. 14.
12. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases [Text] / A.P. Knutsen, et al. // J Allergy Clin Immunol. – 2012. – Vol. 129, Issue 2. – P. 280–291.
13. Fungus-associated asthma: overcoming challenges in diagnosis and treatment Reviews / H. Ogawa, et al. // Exp Rev Clin Immunol. – 2014. – Vol. 10, Issue 5. – P. 647–656.
14. Goldman, D.L., Huffnagle, G.B. Potential contribution of fungal infection and colonization to the development of allergy // Med Mycol. – 2009. – Vol. 47, Issue 5. – P. 445–456.
15. Isolation of filamentous fungi from sputum in asthma is associated with reduced post-bronchodilator FEV1 / J. Agbetile, et al. // Clin Experiment Allergy. – 2012. – Vol. 42, Issue 5. – P. 782–791.
16. Mold Allergens in Respiratory Allergy: From Structure to Therapy [Text] / T.E. Twaroch, et al. // Allergy Asthma Immunol Res. – 2015. – Vol. 7, Issue 3. – P. 205–220.
17. Sobande, P.O., Kercksmar, C.M. Inhaled Corticosteroids in Asthma Management // Respiratory Care. – 2008. – Vol. 53, Issue 5. – P. 625–634.
18. The Spectrum of Fungal Allergy [Text] / B. Simon-Nobbe, et al. // Int Arch Allergy Immunol. – 2008. – Vol. 145. – P. 58–86.
19. Wark, P.A. Gibson, P.G., Wilson A.J. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. – Cochrane Database Syst Rev, 2004.

## References

1. Feshchenko YuI, et al. Vpliv mikrobnogo biotsenozu nizhnikh dikhal'nikh shlyakhiv na immunu sistemu khvorikh na khronichni nespetsifichni zakhvoryuvannya legen' (Influence of microbial biocenosis of the lower respiratory tract on the immune system of patients with chronic non-specific diseases of the lungs). Immunologichni aspekti tuberkul'ozu i nespetsifichnikh zakhvoryuvan' organiv dikhannya. Materiali naukovo-metodichnoyi konferentsii NMU im. O.O. Bogomol'tsya (Immunological aspects of tuberculosis and nonspecific diseases of the respiratory organs. Materials of the scientific-methodical conference of the NMU named after O.O. Bogomolets). Kiyv; 2005. P. 240–246.
2. Lang TA, Sesik M. Kak opisyvat' statistiku v meditsine. Annotirovannee rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentsov (How to describe statistics in medicine. Annotated manual for authors, editors and reviewers). Per. s angl. pod. red. V.P. Leonova. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2011. 480 p.
3. Meditsinskaya mikrobiologiya: Uchebnik dlya VUZov (Medical Microbiology: Manual for High Schools). Pod red. O.K. Pozdeeva, V.I. Pokrovskogo. Moscow: GEOTAR-MED; 2001. 765 p.
4. Petrovskaya VG, Marko OP. Mikroflora cheloveka v norme i patologii (Human microflora in normal and pathological conditions). Moscow: Meditsina; 1976. 231 p.
5. Rekalova EM. Mikromitsety u bol'nykh nespetsificheskimi zabelevaniyami legkikh i pokazaniya k protivogribkovoy terapii (Micromycetes in patients with nonspecific lung diseases and indications for antifungal therapy). Simeyna meditsina. 2005;2:38–43.
6. Feshchenko YuI, et al. Uroven' protivokandidoznykh immunoglobulinov E v krovi immunokompetentnykh bol'nykh khronicheskimi nespetsificheskimi zabelevaniyami legkikh (The level of anticandida immunoglobulins E in the blood of immunocompetent patients with chronic nonspecific lung diseases). Uspekhi meditsinskoy mikologii. T. 5. Moscow: Natsional'naya akademiya mikologii; 2005. P. 116–119.
7. Azab MM, et al. Airway Colonization with *Alternaria* and *Cladosporium* spp. in Fungi-Sensitized Asthma Patients in Sharkeya, Egypt. Egypt J Med Microbiol Vol. 2016;25(3):103–108.
8. Carpagnano G, et al. Analysis of the fungal microbiome in exhaled breath condensate of patients with asthma. Allergy and Asthma Proceedings. 2016;37:e37–e46.
9. Moreira AS, et al. Antifungal treatment in allergic bronchopulmonary aspergillosis with and without cystic fibrosis: a systematic review. Clin Exp Allergy. 2014;44(10):1210–1227.
10. Earl CS, An Shi-qi, Ryan RP. The changing face of asthma and its relation with microbes. Trends in Microbiol. 2015;23(7):408–418.
11. Denning DW, et al. Fungal allergy in asthma – state of the art and research needs. Clin Translat Allergy. 2014;4:14.
12. Knutsen AP, et al. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(2):280–291.
13. Ogawa H, et al. Fungus-associated asthma: overcoming challenges in diagnosis and treatment Reviews. Exp Rev Clin Immunol. 2014;10(5):647–656.
14. Goldman DL, Huffnagle GB. Potential contribution of fungal infection and colonization to the development of allergy. Med Mycol. 2009;47(5):445–456.
15. Agbetile J, et al. Isolation of filamentous fungi from sputum in asthma is associated with reduced post-bronchodilator FEV1. Clin Experiment Allergy. 2012;42(5):782–791.
16. Twaroch TE, et al. Mold Allergens in Respiratory Allergy: From Structure to Therapy. Allergy Asthma Immunol Res. 2015;7(3):205–220.
17. Sobande PO, Kercksmar CM. Inhaled Corticosteroids in Asthma Management. Respir Care. 2008;53(5):625–634.
18. Simon-Nobbe B, et al. The Spectrum of Fungal Allergy. Int Arch Allergy Immunol. 2008;145:58–86.
19. Wark PA, Gibson PG, Wilson AJ. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. Cochrane Database Syst Rev; 2004.

**ВЛИЯНИЕ ГРИБКОВОЙ КОЛОНИЗАЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ БОЛЬНЫХ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ ТЯЖЕСТИ**

Е.М. Рекалова, Л.В. Петренко

**Резюме**

**Цель работы** – изучение клинико-anamnestических, функциональных, аллергологических и лабораторных особенностей у больных с бронхиальной астмой (БА) легкой и средней тяжести в зависимости от наличия фунгальной колонизации нижних дыхательных путей. Проведено проспективное открытое исследование с клинико-функциональным, лабораторным и аллергологическим обследованием 106 больных БА в возрасте от 18 до 81 года, средний возраст ( $52,7 \pm 1,2$ ) года. Больные были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия в мокроте кандид и плесневых микромицетов. Установлено, что наличие кандид в дыхательных путях 32,1 % больных связано с умеренным лейкоцитозом мокроты и увеличением колонизации дыхательных путей сапрофитными и условно-патогенными Грамм+-бактериями. Колонизация плесневыми микромицетами дыхательных путей наблюдалась у 7,5 % больных и преобладала среди пациентов более молодого возраста, с меньшей давностью заболевания, была связана с курением, атопией, лучшими показателями функции дыхания (функциональная жизненная емкость легких), большим приростом объема форсированного выдоха за 1-ю секунду при бронходилатационном тесте, с более выраженной кожной чувствительностью к гистамину и аллергенам плесневых грибов-микст, на фоне более низкого уровня гемоглобина в крови. Отмечалось также увеличение колонизации дыхательных путей условно-патогенными Грамм+-бактериями и *Candida* spp.

**Выводы.** Наличие кандид в дыхательных путях больных с БА легкой и средней тяжести связано с увеличением колонизации сапрофитными и условно-патогенными Грамм+-бактериями и в определенных пределах не оказывает выраженного негативного воздействия на течение БА. Колонизация плесневыми микромицетами способствует формированию выраженной фунгальной сенсibilизации к плесени.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма легкой и средней тяжести, грибковая колонизация дыхательных путей, *Candida*, плесневые грибы, кожные пробы с фунгальными микст-аллергенами.

*Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2017, № 2*

*Е.М. Рекалова, д-р мед. наук, ст. науч. сотр., зав. лабораторией клинической иммунологии  
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»  
ул. Н. Амосова, 10, г. Киев, Украина, 03110; тел.: +38 (066) 138-61-49; e-mail: pulmonol@ifp.kiev.ua*

**IMPACT OF FUNGICAL COLONIZATION OF PATIENTS RESPIRATORY TRACT ON THE COURSE OF THE MILD AND MODERATE BRONCHIAL ASTHMA**

Е.М. Rekalova, L.V. Petrenko

**Abstract**

**The aim** of the work is to study clinical, anamnestic, functional, allergological and laboratory features in patients with mild and moderate bronchial asthma (BA), depending on the presence of fungal colonization in the respiratory tract. A prospective, open-label study with clinical, functional, laboratory and allergic examination of 106 patients with BA from 18 to 81 years old, mean age ( $52.7 \pm 1.2$ ) years was conducted. The patients were divided into groups, depending on the presence or absence of *Candida* and mold fungi in the sputum. It was found that the presence of *Candida* in the airways of 32,1 % of patients was associated with moderate sputum leukocytosis and increased airway colonization by saprophytic and opportunistic Gram+ bacteria. Colonization of the respiratory tract by mold fungi was observed in 7,5 % patients and prevailed among the younger patients. They had less duration of asthma, smoking experience, atopy, better respiratory function (FVC), with a more increase FEV<sub>1</sub> in a bronchodilator test, more pronounced skin tests to histamine and allergens of mold fungi-mixed, the lower hemoglobin levels in the blood. They had an increase in the colonization of the respiratory tract by opportunistic Gram+ bacteria and *Candida* spp.

**Conclusion.** The presence of *Candida* in the respiratory tract of patients with mild and moderate bronchial asthma is associated with an increase in the colonization of the respiratory tract by saprophytic and opportunistic Gram+ bacteria, and, in certain limits, it does not have a pronounced adverse effect on the course of asthma. Colonization with mold fungi promotes the formation of pronounced fungal sensitization to mold.

**Key words:** mild and moderate bronchial asthma, fungical colonization of respiratory tract, *Candida*, mold fungi, skin tests with fungal mixed allergens.

*Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2017, 2*

*E.M. Rekalova, Doctor of medical science, Senior Research Fellow, Head of the Laboratory of Clinical Immunology  
SO «National Institute of phthisiology and pulmonology named after F.H. Yanovskyi NAMS of Ukraine»  
Amosova st., 10, Kyiv, Ukraine, 03110; tel.: +38 (044) 275-42-22; +38 (066) 138-61-49; e-mail: pulmonol@ifp.kiev.ua*