

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ  
ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

**ТУРЧИНА ІННА ПЕТРІВНА**

УДК: 616.248.992.28:576.8-084.001.5

**ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНАЦІЇ ІНДУКТОРА ІНТЕРФЕРОНУ  
В ПОЄДНАННІ З ПОЛІВАЛЕНТНИМ ШОБАКТЕРІОФАГОМ У  
КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПЕРСИСТУЮЧУ  
БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ**

14.01.27 – пульмонологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук



Київ – 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

**Науковий керівник**

академік НАМН України, доктор медичних наук, професор

**Фещенко Юрій Іванович,**

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», директор інституту, завідувач відділення пульмонології

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Басанець Анжела Володимирівна,**

ДУ «Інститут медицини праці Національної академії медичних наук України», завідувачка відділу професійної патології

доктор медичних наук, професор

**Дудка Петро Федорович,**

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, професор кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету

Захист дисертації відбудеться «26» червня 2017 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03141, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03141, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

Автореферат розісланий «25» травня 2017 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Бронхіальна астма (БА) – одна з найактуальніших медико-соціальних проблем сучасності. Інфекційні загострення астми і досі є однією з головних причин втрати контролю над захворюванням (Дзюблик О. Я., 2012; Фещенко Ю. І., 2015; Guilbert T. W., 2010; Douwes J., 2013; Kloepfer K. M., 2013). Переважна більшість інфекційних загострень астми асоційована з мікст-інфекціями, із них до 30 % пов'язані з умовно-патогенною мікрофлорою (УПМ) (Корчева О. Г., 2012; Костіна О. М., 2014; Papadopoulos N. G., 2012; Wark P. A., 2013).

У нормі сапрофітна мікрофлора верхніх дихальних шляхів (ВДШ) забезпечує «колонізаційний імунітет», перешкоджає закріпленню патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів на слизовій оболонці бронхів (Беляєва О. В., 2010; Marcotte H. C., 2011). У хворих на БА внаслідок розладів системного (зменшення вмісту та пригнічення функціональної активності клітин імунного захисту) (Лизогуб Н. В., 2008; Фещенко Ю. І., 2012; Костіна О. М., 2014; Omahony L., 2010; Navarro S., 2011) та місцевого імунітету (Коробко О. А., 2011; Чернуський В. Г., 2012) під впливом постійного застосування інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) і періодичного використання системних кортикостероїдів (СКС), втрачається ефективність інфекційного контролю, що призводить до порушення співвідношення сапрофітної та умовно-патогенної мікрофлори на користь останньої (Рекалова О. М., 2008; Фещенко Ю. І., 2010; Sachs P., 2011). Встановлено, що у хворих на БА мікрофлора ВДШ зазнає значних змін (Корчева О. Г., 2012; Ісакова І. І., 2013; Костіна О. М., 2014; Bisgaard H., 2007; Narju T. N., 2011). Під час обстеження виявляються різкі порушення колонізаційної резистентності, розширюється спектр і збільшується кількість умовно-патогенних видів мікроорганізмів (Беляєва О. В., 2009; Корчева О. Г., 2012; Костіна О. М., 2014; Bisgaard H., 2007). Домінуючу роль відіграють стафілококи та дріжджоподібні гриби роду *Candida* (Кулагіна В. В. 2005; Костіна О. М., 2014; Bisgaard H., 2007; Denning D. W., 2009). За умов асоціацій мікроорганізмів відбувається зміна ферментативних, антигенних, токсигенних та фаголізабельних властивостей у бактерій. Взаємодія представників УПМ призводить до посилення їх інфекційних властивостей (Бухарін О. В., 2005; Азнабаєва Л. М., 2012). Продукти метаболізму бактерій та грибів запускають каскад імунно-біохімічних реакцій, додатково посилюючи вже наявну сенсibiliзацію та рівень запалення у бронхах (Корчева О. Г., 2012; Федосєєва В. Н., 2013; Костіна О. М., 2014; Hollams E. M., 2010; Kowalski M. L., 2011). З часом збільшення концентрації УПМ у дихальних шляхах призводить до втрати контролю БА, загострення, переходу захворювання від легкої форми перебігу в більш тяжку з погіршенням легеневої функції (Федосєєв Г. Б., 2011; Корчева О. Г., 2012; Костіна О. М., 2014; Sevin C. M., 2010; Narju T. N., 2011; Ikeda K., 2011; Hedlin G., 2012; Papadopoulos N. G., 2012).

Сучасні схеми лікування БА практично не враховують бактеріальну та грибкову мікрофлору (Pastacaldi C., 2011; Papadopoulos N. G., 2012; Pfaar O., 2014), яка надмірно розмножуючись у дихальних шляхах може спричинювати додатковий негативний вплив на перебіг захворювання. Все це і слугувало передумовою для виконання цієї роботи, визначило мету і завдання наукового дослідження.

**Зв'язок із науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»: «Установити роль колонізації дихальних шляхів хворих бактеріями та мікроміцетами у виникненні загострень бронхіальної астми та вдосконалити методи їх профілактики» (№ держреєстрації 0109U001194).

**Мета дослідження** – підвищити ефективність лікування хворих на бронхіальну астму з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою шляхом застосування у комплексній терапії індуктора інтерферону в поєднанні з полівалентним піобактеріофагом.

**Завдання дослідження:**

1. Встановити частоту і характер мікрофлори верхніх дихальних шляхів у хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості залежно від фази перебігу захворювання.
2. Вивчити особливості системного імунітету хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості залежно від характеру колонізуючої мікрофлори.
3. Дослідити клініко-функціональні особливості перебігу бронхіальної астми у хворих з колонізацією дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою.
4. Оцінити вплив комбінації індуктора інтерферону з полівалентним піобактеріофагом на стан мікрофлори верхніх дихальних шляхів у комплексному лікуванні хворих на бронхіальну астму.
5. Дослідити ефективність комбінації індуктора інтерферону з полівалентним піобактеріофагом на системний імунітет хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості з колонізацією умовно-патогенною мікрофлорою верхніх дихальних шляхів.
6. Вивчити вплив комбінації індуктора інтерферону з полівалентним піобактеріофагом на клініко-функціональні показники та частоту загострень бронхіальної астми.

**Об'єкт дослідження:** персистуюча бронхіальна астма середнього ступеня тяжкості.

**Предмет дослідження:** мікрофлора верхніх дихальних шляхів у хворих на БА, динаміка показників системного імунітету, особливості перебігу БА у хворих з колонізацією дихальних шляхів УПМ, клініко-функціональна ефективність та безпека комплексної терапії (ІКС і пролонгований  $\beta_2$ -агоніст) з комбінацією індуктора інтерферону (акридонукусна кислота) та полівалентного піобактеріофагу у хворих на БА.

**Методи дослідження:** загально-клінічні, функціональні, мікробіологічні, імунологічні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Отримано нові наукові дані щодо структури і частоти колонізації умовно-патогенною мікрофлорою верхніх дихальних шляхів у хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості у фазі загострення та ремісії захворювання.

Доповнено наукові дані щодо особливостей стану системного імунітету хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості з різним типом мікробної колонізації дихальних шляхів.

Встановлено особливості перебігу бронхіальної астми у хворих з колонізацією дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою.

Науково обґрунтована ефективність застосування комбінації індуктора інтерферону з полівалентним піобактеріофагом у комплексному лікуванні хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою.

Доведено, що поєднання індуктора інтерферону з полівалентним піобактеріофагом у комплексному лікуванні хворих на БА дає змогу покращити стан мікрофлори верхніх дихальних шляхів за рахунок ерадикації потенційних патогенів та збільшення відсотку сапрофітної мікрофлори в носовій порожнині й зіві, а також нормалізувати імунологічні показники, зменшити клінічні симптоми астми, частоту загострень БА та подовжити термін ремісії.

**Практичне значення отриманих результатів.** Обґрунтована необхідність обстеження та виявлення колонізації верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою у хворих на бронхіальну астму.

Розроблено та впроваджено у клінічну практику новий спосіб лікування хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості з колонізацією дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою, який передбачає застосування комбінації індуктора інтерферону з полівалентним піобактеріофагом на тлі базисної терапії, що дозволяє підвищити ефективність лікування та покращити перебіг захворювання за рахунок ерадикації патогенних мікроорганізмів у дихальних шляхах, нормалізації імунологічних показників, зменшення клінічних симптомів астми, потреби у швидкодіючих бронхолітиках, а також достовірно зменшити частоту загострень бронхіальної астми й подовжити період ремісії (Патент України на корисну модель).

**Впровадження результатів в практику.** Результати роботи впроваджені в практичну діяльність відділення бронхообструктивних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», центру пульмонології, алергології та клінічної імунології Клінічної лікарні «Феофанія», відділення пульмонології Київської обласної клінічної лікарні.

**Особистий внесок здобувача.** Аналіз літературних джерел і патентної інформації за темою дисертації, відбір і клінічне обстеження тематичних хворих, розподіл на групи, проведення функціональних досліджень хворих та їх лікування, аналіз отриманих результатів, статистичне оброблення даних, оформлення матеріалів дисертації проведені автором особисто. Підготовка до друку наукових праць виконана автором самостійно. Висновки та практичні рекомендації сформульовані разом з науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи доповідалися на Всеукраїнській науково-практичній конференції, присвяченій Дню науки в Україні «Внесок молодих спеціалістів у розвиток науки і практики» (м. Харків, 2010); I-й науковій конференції молодих вчених за міжнародної участі (м. Вінниця,

2010); науково-практичній конференціях: «Сучасні проблеми діагностики та лікування бронхіальної астми» (м. Київ, 2010) та «Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії» (м. Львів, 2012); XI-му з'їзду ВУЛТ (м. Харків, 2011).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 12 наукових робіт, серед них 5 статей у провідних фахових виданнях, рекомендованих МОН України та зареєстрованих у міжнародних наукометричних системах Index Copernicus та Google Scholar, 7 – у матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 186 сторінках друкованого тексту, містить 33 таблиці та 7 рисунків. Складається із вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який нараховує 197 найменувань (з них 37 вітчизняних і 160 – іноземних).

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Об'єкт та методи дослідження.** Для вирішення завдань дослідження було обстежено 120 хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості у фазі загострення та впродовж ремісії. Серед пацієнтів переважали жінки (65,8 %), вік хворих від 18 років до 71 року, середній вік яких складав ( $53,2 \pm 1,9$ ) роки. Результати обстеження хворих на БА порівнювались з даними 25 здорових осіб без клінічних ознак соматичної патології.

Дисертаційна робота проводилась у два етапи. На першому етапі визначався характер мікрофлори, що колонізує ВДШ хворих на БА у фазі загострення та ремісії, вивчалися клініко-функціональні особливості перебігу БА у хворих з колонізацією дихальних шляхів УПМ, досліджувались показники системного імунітету залежно від характеру колонізуючої мікрофлори. На другому етапі вивчався вплив різних схем лікування (стандартна базисна терапія БА та комбінована терапія з додаванням полівалентного піобактеріофагу, акридонуксусної кислоти та їх комбінації) на мікрофлору, показники системного імунітету, клінічні симптоми, функціональні показники. Дизайн дослідження був побудований таким чином: візит 1 – загострення БА (до застосування СКС та антибактеріальної терапії), візит 2 проводився через 3 міс. (у період ремісії), візит 3 – через 1 міс. після отриманого лікування, візит 4 (телефонний контакт через 12 міс. спостереження).

Оцінка стану колонізуючої мікрофлори слизової оболонки ВДШ проводилася тричі: у фазі загострення астми (візит 1), у фазі ремісії перед лікуванням (візит 2) та після проведеного лікування (візит 3). Матеріалом для мікробіологічного дослідження було харкотиння, мазки з носової порожнини та зіву. Видовий склад мікробіоценозу ВДШ визначався у лабораторії мікробіології НІФП за допомогою загальноприйнятих методів згідно з Наказом МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985 р. Враховувалась кількість виділених штамів сапрофітних бактерій (*St. epidermidis*, *St. Saprothiticus*, *S. sanguis*, *S. oralis*, *S. intermedius*, *S. viridans*, *S. haemoliticus*, *S. pyogenes*), умовно-патогенних бактерій (*St. aureus*, грам-негативні бактерії) та дріжджових грибів роду (*Candida spp.*) у титрі  $10^3$  Од/мл та вище.

Клінічні симптоми астми (нічні та денні симптоми, моніторинг користування  $\beta_2$ -агоністу короткої дії) оцінювались за допомогою щоденників самопостереження на всіх етапах дослідження (візити 1, 2, 3). Пікфлоуметрія проводилась щоденно.

Функція зовнішнього дихання (ФЗД) досліджувалась на базі комп'ютерного оброблення показників спірометрії, кривої «потік-об'єм» форсованого видиху на апараті «Master Screen PFT» фірми «Cardinal Health» (Німеччина) на візитах 1–3.

Дослідження стану системного імунітету проводилось згідно наказу МОЗ України № 422 від 19.11.2002р. у лабораторії імунології ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». Імунограму оцінювали двічі: перед (візит 2) та після лікування (візит 3) за показниками, що характеризували Т-, В- і фагоцитарну системи та їхні ланки.

До початку лікування всі пацієнти отримували стандартну базисну терапію БА, що включала ІКС та пролонгований  $\beta_2$ -агоніст. Далі за результатами мікробіологічного обстеження хворих на БА рандомізували простим методом на 4 групи порівняння залежно від спектра й локалізації мікрофлори у дихальних шляхах та обсягу запланованого лікування. Групи хворих були однорідні та співставні за статтю, віком, показниками клінічних симптомів астми, ФЗД, станом та локалізацією мікрофлори в дихальних шляхах.

До складу I-ї групи увійшли 30 осіб (60 % жінок та 40 % чоловіків), середній вік яких становив ( $51,8 \pm 0,5$ ) роки, котрі отримували тільки стандартну базисну терапію (ІКС та пролонгований  $\beta_2$ -агоніст, сальбутамол 100 мкг для купування симптомів астми). У 36,7 % хворих було виявлено в дихальних шляхах сапрофітну мікрофлору, у 63,3 % – потенційно патогенну: *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.* та їх асоціації.

II-у групу склали 30 пацієнтів (63,3 % жінок та 36,7 % чоловіків), середній вік яких становив ( $48,2 \pm 0,4$ ) роки, яким на тлі базисної терапії додатково призначали протимікробний препарат піобактеріофаг у дозі по 2 краплі у кожную ніздрю носа тричі на добу впродовж 14 днів. У 33,3 % хворих під час обстеження було виявлено в дихальних шляхах сапрофітну мікрофлору, у 66,7 % – потенційно патогенну: *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.* та їх асоціації.

У III-ю групу були включені 30 хворих (73,3 % жінок та 26,7 % чоловіків), середній вік яких склав ( $50,2 \pm 0,4$ ) роки, які на тлі базисної терапії додатково отримували імуномодулятор індуктор інтерферону (акридонуксусна кислота) 12,5 % розчин (250 мг) внутрішньом'язево 1 раз на добу за схемою: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 день. У 40 % хворих було висіяно в дихальних шляхах сапрофітну мікрофлору, у 60 % – потенційно патогенну: *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.* та їхні асоціації.

До складу IV-ї групи увійшли 30 осіб (66,7 % жінок та 33,3 % чоловіків), середній вік яких ( $52,6 \pm 0,4$ ) роки. На тлі базисної терапії вони додатково отримували комбінацію протимікробного препарату піобактеріофага та індуктора інтерферону (акридонуксусна кислота). Полівалентний піобактеріофаг призначали по 2 краплі у кожную ніздрю тричі на добу впродовж 14 днів, індуктор інтерферону 12,5 % розчин 2 мл (250 мг) внутрішньом'язево 1 раз на добу за схемою: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 день. У 33,3 % хворих висівалася в дихальних шляхах сапрофітна мікрофлора, у 66,7 % – потенційно патогенна: *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.* та їхні асоціації.

Клінічно ефективним лікування вважалось, якщо після проведеного курсу було досягнуто: ерадикації/або значного зменшення ступеня колонізації ВДШ

потенційно патогенними мікроорганізмами, клінічного поліпшення за даними щоденників самоспостереження (зменшення астма-рахунку та застосування препаратів «швидкої допомоги»), поліпшення показників імунограми, ФЗД, зменшення частоти загострень астми та досягнення контрольованості БА. Клінічна оцінка контролю БА проводилась за настановами GINA. Клінічними критеріями ефективності проведеної комбінованої терапії були: кількість загострень астми за рік та тривалість періоду ремісії до першого загострення.

Статистична обробка матеріалу проводилась 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). Достовірність змін показників у процесі дослідження для кожної групи перевірено з використанням парного t-критерію Стьюдента. За статистичну достовірність приймали значення показників вірогідності (p), що дорівнювали або були меншими за 0,05.

### **Результати досліджень та їх обговорення.**

На I етапі роботи після проведеного мікробіологічного дослідження було встановлено, що у хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості спостерігалася інтенсивна колонізація ВДШ умовно-патогенною мікрофлорою як у фазі загострення, так і ремісії. У фазі загострення ріст УПМ у носовій порожнині виявлявся у 85,0 %, у зіві – у 78 %, у харкотинні – у 65 % хворих. Порівняно зі здоровими донорами, у хворих на БА достовірно менше висівалася сапрофітна мікрофлора в носовій порожнині та в зіві. Персистенція УПМ у носовій порожнині і зіві клінічно не проявлялась. Найчастіше серед мікробних штамів у носовій порожнині переважали колонії *S. aureus* (53,9 % випадків), в зіві – гриби роду *Candida spp.* (44,7 %) та *S. aureus* (31,9 %). Серед мікробних штамів харкотиння найбільш значущі були колонії *Candida spp.* – 33,0 % випадків та асоціації мікроорганізмів – 23,7 %.

В фазу ремісії колонізацію УПМ визначали у 82 (68,3 %) хворих на БА, з них у 76 (92,7 %) пацієнтів виявили недостатній рівень контролю астми. Серед пацієнтів на БА порушення мікробіоценозу в носовій порожнині виявили у 39,2 % осіб (що достовірно більше порівняно з групою здорових осіб), у зіві – у 34,2 % (в 2 рази частіше ніж у здорових осіб,  $p < 0,05$ ), у харкотинні – у 26,7 %. Серед мікробних штамів у носовій порожнині в період ремісії переважали колонії *S. aureus* (78,7 %), у зіві – *S. aureus* (39,0 %), рідше *Candida spp.* (19,5 %), в харкотинні – асоціації мікроорганізмів (38,5 %) та значно рідше *Candida spp.* (17,9 %) випадків, що може свідчити про порушення з боку системного і місцевого імунітету. Сапрофітна мікрофлора у фазі ремісії висівалась в носовій порожнині у 55,0 % хворих, у зіві – у 57,5 %, що достовірно менше порівняно зі здоровими донорами (80,0 %). У хворих з контрольованим перебігом БА сапрофіти в носовій порожнині переважали (75,0 %) випадків, у зіві – 72,7 %, що статистично не відрізнялось від здорових донорів (80,0 %). Це свідчить про позитивний вплив сапрофітної мікрофлори на стан контролю БА.

Стан системного імунітету хворих на БА досліджували залежно від характеру мікрофлори, що висівалася у дихальних шляхах. 24 хворих із сапрофітами, 36 – із бактеріальною флорою, 16 – з грибковою мікрофлорою та 30 хворих з асоціацією



мікроорганізмів. До контрольної групи увійшли 25 здорових осіб без клінічних ознак соматичної патології. Аналіз імунограм хворих з колонізацією дихальних шляхів УПМ виявив ознаки алергічної сенсibiliзації, у більшості хворих було зафіксовано підвищений рівень загального IgE, у пацієнтів з колонізацією *Candida spp.* – ознаки абсолютної еозинофілії. У 57,9 % пацієнтів з грибковою колонізацією дихальних шляхів спостерігався лейкоцитоз, що вказує на наявність запального процесу. У 60,0 % хворих з колонізацією УПМ спостерігалася лімфопенія, тоді як у хворих із сапрофітами жодного випадку лімфопенії не було зафіксовано ( $p < 0,05$ ). У 60 % хворих з *Candida spp.* виявлено порушення у Т-системі імунітету: достовірне зменшення відносного вмісту CD3 та їхніх імунорегуляторних субпопуляцій CD8. Дослідження клітинних факторів неспецифічної резистентності показало посилення поглинальної здатності нейтрофілоцитів у пацієнтів з бактеріальною мікрофлорою в дихальних шляхах (порівняно з показником здорових осіб та з показником хворих на БА із сапрофітною мікрофлорою ( $p < 0,05$ )). Серед хворих з колонізацією *Candida spp.* найбільша кількість осіб (76,5 %) з низькою поглинальною активністю моноцитів. Отже, в усіх хворих на БА з колонізацією УПМ було виявлено ознаки імунологічної недостатності, що з часом призводить до послаблення контролю над УПМ, хронізації місцевого інфекційного процесу і потребує проведення корекції.

Дослідження особливостей перебігу БА у хворих з колонізацією дихальних шляхів УПМ показало, що хоча персистенція УПМ відбувалася безсимптомно, вона мала негативний вплив на клінічний перебіг захворювання, знижуючи ефект базисної терапії та контроль астми. У хворих з колонізацією УПМ загострення астми пов'язані з респіраторними інфекціями у 2 рази частіше, ніж у хворих із сапрофітами (82,1 % та 37,5 % відповідно). Частота загострень достовірно відрізнялась порівняно з хворими без колонізації [в середньому становила до  $(2,9 \pm 0,5)$  та  $(1,4 \pm 0,4)$  разів на рік відповідно]. Середня частота госпіталізацій з приводу загострення БА у хворих з колонізацією ВДШ УПМ була достовірно вищою  $(1,8 \pm 0,4)$ , ніж у пацієнтів без колонізації УПМ –  $(0,6 \pm 0,1)$  випадків на рік. До візиту 2 (фаза ремісії) повного контролю захворювання досягли 93,8 % хворих без порушень з боку мікробіоценозу ВДШ, у жодного з них впродовж 3 місяців спостереження загострень БА не було зафіксовано. У пацієнтів з колонізацією дихальних шляхів УПМ навпаки був встановлений неповний контроль БА в 64,7 % випадків, а у 9,8 % – неконтрольований перебіг. Відновлення показників ФЗД у хворих з колонізацією УПМ відбувалося більш повільно, ніж у пацієнтів без колонізації УПМ ( $p < 0,05$ ). У хворих з порушенням мікробіоценозу добова варіабельність ПОШ<sub>вид.</sub> впродовж усього спостереження зберігалася на вихідному рівні, що свідчить про наявність гіперреактивності бронхів, персистенції хронічного запалення в дихальних шляхах та низький рівень контролю астми.

Додаткове застосування комбінації полівалентного піобактеріофагу і акридонукусуної кислоти дало змогу досягти ерадикації *S. aureus* і асоціацій бактерій в носовій порожнині, у зіві та в харкотинні ( $p < 0,05$ ), достовірно збільшити кількість хворих із сапрофітною мікрофлорою в носовій порожнині та в зіві на 40,0 % (порівняно з вихідними даними та з I-ю групою), зменшити кількість хворих з виділенням харкотиння на 20,0 %. Грамнегативну флору й асоціації мікроорганізмів у носовій порожнині було ерадиковано у пацієнтів II-ї та IV-ї груп

( $p < 0,05$ ). Призначення полівалентного піобактеріофагу дозволило ( $p < 0,05$ ) досягти ерадикації патогенних бактерій у носовій порожнині, збільшити кількість хворих із сапрофітною мікрофлорою на 33,4 % в носовій порожнині та на 26,6 % у зіві. Лікування хворих акридонуксусною кислотою виявилось неефективним для ерадикації *S. aureus* у носовій порожнині та зіві порівняно з групами, де застосовували полівалентний піобактеріофаг. Проте порівняно з I-ю групою, кількість хворих із сапрофітною мікрофлорою після лікування акридонуксусною кислотою достовірно збільшилася на 10,0 % в носовій порожнині та на 20,0 % у зіві. Кількість хворих з виділенням харкотиння зменшилася на 23,3 %. У I-й групі кількість хворих із сапрофітною мікрофлорою в носовій порожнині та в зіві зменшилася на 26,7 %, відсоток пацієнтів із *S. aureus* збільшився на 10,0 %. У 4-х хворих, в яких до лікування була ідентифікована сапрофітна мікрофлора в носовій порожнині, після лікування виявлявся *S. aureus*. На відміну від I-ї групи, в II-й, III-й та в IV-й групах кількість пацієнтів з колонізацією *Candida spp.* у зіві зменшилася, хоча полівалентний піобактеріофаг та акридонуксусна кислота не мають прямої дії на грибкову флору. Аналіз динаміки мікрофлори харкотиння показав, що призначення акридонуксусної кислоти та комбінації її з полівалентним піобактеріофагом сприяло поліпшенню загального стану хворих і дозволило достовірно зменшити ( $p < 0,05$ ), порівняно з I-ю групою, відсоток хворих з наявністю харкотиння на 23,3 % та 20 % відповідно. В усіх групах, крім I-ї, вдалося досягти санації від *S. aureus* та асоціації мікроорганізмів у харкотинні, проте статистично достовірних відмінностей між II-IV групами не було виявлено.

Проведений аналіз показників імунограм хворих на БА перед початком лікування (візит 2) підтвердив наявність хронічного запального процесу й атопії. У хворих I-ї групи вміст лейкоцитів, лімфоцитів та еозинофілів після завершення лікування не відрізнявся від вихідних значень, динаміка показників Т-системи імунітету характеризувалася збільшенням відносного вмісту пан-Т-клітин, котре не супроводжувалося зростанням середніх показників абсолютної кількості їх, нормалізацією відносного вмісту Т-супресорів/хелперів, що призводило до зменшення імунорегуляторного індексу, а також пригнічення проліферативної відповіді Т-Лф на ФГА. Нормалізацію абсолютного вмісту Т-клітин було відзначено у 45,5 % хворих цієї групи, нормалізація функціональної активності Т-Лф спостерігалась лише у 27,3 % випадків, а подальше пригнічення – у 62 %. Ймовірно, це було обумовлене імунодепресивною дією ІКС, котрі входять до стандартної терапії БА.

Додаткове застосування полівалентного піобактеріофагу у хворих на БА з колонізацією ВДШ УПМ сприяло покращенню стану імунної системи. Зменшувався до рівня контрольних значень вміст лімфоцитів, моноцитів та еозинофілів, збільшувалася чисельність Т-клітин, переважно за рахунок зростання до норми рівня Т-супресорів/кілерів, що підтверджувалося, зокрема, нормалізацією імунорегуляторного індексу. Знизились також рівні кисеньзалежного метаболізму нейтрофілоцитів та моноцитів, що свідчить про зменшення активності запального процесу.

Імунологічна ефективність додаткового призначення акридонуксусної кислоти хворим на БА характеризувалася зниженням чисельності Т-хелперів на тлі

нормалізації супресорної субпопуляції Т-лімфоцитів, внаслідок чого імунорегуляторний індекс суттєво знижувався. Зменшувався також вміст В-клітин і рівень IgE на тлі зростання вмісту IgM. Нормалізувалися чисельність природних кілерів, функціональна активність нейтрофілоцитів та моноцитів периферичної крові.

Імунологічна ефективність додаткового застосування комбінації акридонукусуної кислоти та піобактеріофагу у хворих на БА з колонізацією дихальних шляхів УПМ полягала у нормалізації показників лейкограми, вмісту і субпопуляційного складу Т-клітин, зростанні чисельності моноцитів, нормалізації В-клітин та природних кілерів, рівнів IgM та IgG, а також стимуляції метаболічної активності циркулюючих фагоцитів. Рівень IgE знизився у 36,4 % хворих, нормалізувався – у 27,3 %. Оцінка імунологічної ефективності використаних препаратів засвідчила, що після лікування покращення стану імунної системи спостерігалось у 41,0 % хворих I-ї групи, у 52,9 % – II-ї групи, у 62,5 % – III-ї групи та у 72,7 % – IV-ї групи.

Аналіз даних щоденників самоспостереження хворих на БА перед початком лікування (візит 2) виявив недостатній контроль астми. Так, у хворих I-ї групи вираженість клінічних симптомів астми (нічні та денні симптоми, загальний астма-рахунок, потреба у бронхолітиках короткої дії) після завершення лікування не відрізнялась від вихідних показників візиту 2. У хворих II-ї групи після лікування (візит 3) спостерігалось достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення нічних та денних симптомів, частоти застосування бронхолітика короткої дії, загальний астма-рахунок зменшився з  $(6,1 \pm 2,1)$  до  $(3,6 \pm 0,9)$  балів. Додаткове застосування акридонукусуної кислоти сприяло покращенню показників: денних симптомів, задишки та використання  $\beta_2$ -агоністів короткої дії порівняно з візитом 2, що було статистично підтверджено ( $p < 0,05$ ). На відміну від інших груп, у пацієнтів IV-ї групи після лікування (візит 3) спостерігалось суттєве поліпшення більшості показників астми: зменшення нічних та денних симптомів ( $p < 0,05$ ), ранкової скутості, кашлю, задишки, потреби в застосуванні  $\beta_2$ -агоністів короткої дії та загального астма-рахунку з  $(6,1 \pm 2,1)$  до  $(2,7 \pm 0,5)$  балів. Оцінка ефективності різних схем комплексного лікування хворих на БА засвідчила, що після лікування достовірне зниження астма-рахунку спостерігалось у 43,3 % хворих I-ї групи, у 66,7 % – II-ї групи, у 63,3 % – III-ї групи та у 85,0 % – IV-ї групи (у IV-й групі він достовірно вищий, ніж у I-й групі). Достовірне зменшення потреби в бронхолітику короткої дії за добу відмічалось у 46,7 % хворих I-ї групи, у 70,0 % – II-ї групи, у 66,7 % – III-ї групи та у 83,3 % – IV-ї групи (у пацієнтів IV-ї групи зменшення в його потребі було достовірно вищим, ніж у I-й групі). При аналізі показників ФЗД після лікування було відзначено покращення швидкісних показників у всіх хворих, проте статистично достовірних відмінностей не було виявлено, за винятком хворих IV-ї групи. Після лікування FEV<sub>1</sub> покращився у 73,3 % хворих I-ї групи, у 70,6 % – II-ї групи, у 76,7 % – III-ї групи та у 86,7 % – IV-ї групи. Збільшення FVC спостерігалось у 63,3 % пацієнтів I-ї групи, у 66,7 % – II-ї групи, у 70,1 % – III-ї групи та у 83,3 % – IV-ї групи. Покращення PEF після лікування відзначено у 66,7 % пацієнтів I-ї групи, у 63,3 % – II-ї групи, у 70,0 % – III-ї групи та у 86,7 % –

IV-ї групи. У пацієнтів IV-ї групи порівняно з пацієнтами I–II груп, достовірно ( $p < 0,05$ ) вищий. Клінічну ефективність різних схем комплексного лікування хворих на БА оцінювали також за кількістю загострень астми впродовж року та тривалістю ремісії до першого загострення астми. В усіх хворих перед лікуванням частота загострень астми за рік в середньому становила  $(2,5 \pm 0,5)$  випадків. Після призначення піобактеріофагу кількість загострень БА зменшилася до  $(1,8 \pm 0,5)$ , при застосуванні акридонуксусної кислоти – до  $(1,7 \pm 0,4)$ , а при отриманні лише базисної терапії – до  $(2,3 \pm 0,5)$  випадків на рік. При додатковому застосуванні комбінації акридонуксусної кислоти з піобактеріофагом у пацієнтів з БА частота загострень достовірно зменшилася до  $(1,4 \pm 0,3)$  випадків на рік ( $p < 0,05$ ), що порівняно з I-ю групою на  $(0,9 \pm 0,2)$  епізодів на рік менше. Оцінюючи тривалість періоду ремісії до першого загострення БА, було виявлено, що у разі додаткового застосування піобактеріофагу період ремісії у хворих II-ї групи достовірно збільшився порівняно з хворими I-ї групи ( $6,7 \pm 0,37$  міс. та  $5,3 \pm 0,28$  міс. відповідно). Призначення акридонуксусної кислоти також подовжило ремісію до  $(7,01 \pm 0,3)$  міс. ( $p < 0,05$ ). Додаткове лікування комбінацією індуктора інтерферону (акридонуксусна кислота) з піобактеріофагом дало змогу достовірно краще втримати ремісію впродовж  $(8,2 \pm 0,4)$  міс., ніж окреме їх призначення. Передчасного припинення лікування внаслідок розвитку побічних реакцій в жодного з хворих не спостерігалось. Отже, результати проведеного дослідження свідчать про високу клінічну ефективність запропонованої схеми лікування хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості з колонізацією дихальних шляхів УПМ, яка полягає у проведенні комплексного лікування з додатковим призначенням комбінації імуномодулятора (індуктор інтерферону) та протимікробного препарату полівалентного піобактеріофагу. Запропонований спосіб дав змогу підвищити ефективність лікування таких хворих за рахунок ерадикації патогенних мікроорганізмів у верхніх дихальних шляхах, нормалізації імунологічних показників, достовірного зменшення клінічних симптомів астми, потреби у бронхолітиках короткої дії, покращення показників ФЗД, а також зменшити кількість загострень астми й подовжити період ремісії. Окреме застосування акридонуксусної кислоти та піобактеріофага в комплексному лікуванні хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості сприяє лише позитивній тенденції до зменшення та стабілізації у часі всіх вищезазначених показників.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено обґрунтування та нове вирішення актуального завдання сучасної пульмонології – підвищення ефективності лікування хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості з колонізацією дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою шляхом застосування у комплексній терапії індуктора інтерферону в поєднанні з полівалентним піобактеріофагом.

1. Установлено, що у хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості у фазі загострення спостерігається інтенсивна бактеріальна колонізація верхніх дихальних шляхів патогенною та умовно-патогенною

мікрофлорою: носової порожнини у 85,0 % випадків, зіву – в 78,2 %, харкотиння – в 65,0 %. Найбільш поширені у носовій порожнині – *S. aureus* (53,9 % випадків), у зіві – *Candida spp.* (44,7 % випадків) та *S. aureus* (31,9 %), у харкотинні – гриби роду *Candida spp.* (33,0 %) та асоціації мікроорганізмів (23,7 %). У період ремісії у 39,2 % хворих виявлено порушення колонізаційної резистентності носової порожнини, у 34,2 % – в зіві та у 26,7 % – в харкотинні. Найбільш часто висівались у носовій порожнині *S. aureus* (78,7 %), у зіві *S. aureus* (39,0 %), рідше *Candida spp.* (19,5 %), в харкотинні – асоціації мікроорганізмів (38,5 %) та значно рідше *Candida spp.* (17,9 % випадків).

2. У всіх хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості з порушенням мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів визначено ознаки імунологічної недостатності. При колонізації *Candida spp.* встановлено абсолютну еозинофілію, високий рівень лейкоцитозу, низький вміст CD3 та CD8, найнижчу метаболічну активність моноцитів. При колонізації умовно-патогенною мікрофлорою спостерігається лімфопенія, посилення поглинальної здатності та пригнічення функціональної активності нейтрофілоцитів.

3. Доведено, що колонізація верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою негативно впливає на клінічний перебіг бронхіальної астми, уповільнюючи при цьому позитивну динаміку клінічних симптомів захворювання й показників функції зовнішнього дихання, а також знижує клінічний ефект базисної терапії, провокує загострення хвороби до 2,9 рази на рік та збільшує частоту госпіталізацій до 1,8 випадків на рік.

4. Хворим на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості з колонізацією дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою на тлі базисної терапії є доцільним призначення комбінації акридонуксусної кислоти з протимікробним препаратом – полівалентним піобактеріофагом, що дозволяє досягти ерадикації патогенних мікроорганізмів (*S. aureus* та асоціації мікроорганізмів) у 93,3 % пацієнтів, достовірно збільшити кількість осіб із сапрофітною мікрофлорою в носовій порожнині на 40,0 %, у зіві – на 36,6 % та зменшити кількість хворих з виділенням харкотиння на 20,0 %.

5. Додаткове застосування комбінації індуктора інтерферону з полівалентним піобактеріофагом у комплексному лікуванні хворих на БА сприяє нормалізації імунологічних показників у 72,7 % пацієнтів (лейкограма, вміст і субпопуляційний склад Т-клітин, чисельність моноцитів, В-клітин, природні кілери, рівень Ig M та Ig G, а також рівень стимуляції метаболічної активності циркулюючих фагоцитів).

6. Включення до комплексної терапії хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості комбінації індуктора інтерферону та полівалентного піобактеріофагу позитивно впливає на перебіг захворювання шляхом достовірного зменшення клінічних симптомів астми у 85,0 % хворих, потреби в швидкодіючих бронхолітиках у 83,3 % пацієнтів, покращання показників ФЗД у 86,7 %, що дозволяє достовірно зменшити частоту загострень бронхіальної астми до 1,4 епізоду на рік та подовжити період ремісії до 8,2 місяців.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою діагностики порушень мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму показано проведення обстеження та виявлення колонізації умовно-патогенною мікрофлорою.

2. Хворим на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою доцільно додатково призначати комбінацію імуномодулятора (індуктор інтерферону – акридонуксусна кислота) 12,5 % розчин 2 мл (250 мг) внутрішньом'язево 1 раз на добу за схемою: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й день у поєднанні з протимікробним препаратом полівалентним піобактеріофагом по 2 краплі в кожен ніздрю носової порожнини тричі на добу впродовж 14 днів.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Особливості мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму в фазі загострення [Текст] / Ю. І. Фещенко, І. П. Турчина, Л. М. Курик, С. В. Миронченко // Укр. пульмонолог. журнал. – 2014. – № 2 (84). – С. 40–43. *Дисертант: забір матеріалу для мікробіологічного дослідження, обстеження хворих, аналіз наукових джерел інформації та отриманих результатів, написання тексту. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus*

2. Застосування циклоферону та піобактеріофагу для імунокорекції у хворих на бронхіальну астму з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою [Текст] / Ю. І. Фещенко, І. Ф. Ільїнська, І. П. Турчина, Л. М. Курик, Ю. О. Матвієнко, І. В. Копосова, В. М. Петішкіна // Укр. пульмонолог. журнал. – 2014. – № 3 (85). – С. 26–32. *Дисертант: забір матеріалу для імунологічного дослідження, обстеження та лікування хворих, аналіз наукових джерел інформації, написання тексту. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

3. Вплив піобактеріофагу на стан імунної системи хворих на бронхіальну астму при його застосуванні на тлі базисної терапії [Текст] / І. Ф. Ільїнська, Ю. І. Фещенко, Л. М. Курик, І. П. Турчина // Сімейна медицина. – 2014. – № 2 (52). – С. 112–117. *Дисертант: забір матеріалу для імунологічного дослідження, обстеження та лікування хворих, аналіз наукових джерел інформації, написання тексту. Журнал включений до наукометричних баз Google Scholar, eLIBRARY.RU.*

4. Турчина, І. П. Клінічна ефективність застосування піобактеріофагу в комплексному лікуванні хворих на бронхіальну астму з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою [Текст] / І. П. Турчина // Сімейна медицина. – 2014. – № 4 (54). – С. 116–121. *Дисертант: відбір хворих, клініко-функціональне обстеження їх та лікування, аналіз отриманих результатів, написання тексту. Журнал включений до наукометричних баз Google Scholar, eLIBRARY.RU.*

5. Турчина, І. П. Особливості клінічного перебігу бронхіальної астми у хворих з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою [Текст] / І. П. Турчина // Астма та алергія. – 2014. – № 3. – С. 30–37. *Дисертант: відбір, обстеження та лікування хворих, аналіз отриманих даних, написання тексту.*

*Журнал зареєстровано у міжнародній науковометричній системі Index Copernicus.*

6. Турчина, І. П. Роль інфекційних агентів у патогенезі бронхіальної астми [Текст] / І. П. Турчина // Південноукраїнський медичний науковий журнал. – 2014. – № 7. – С. 90–93. *Дисертант: аналіз наукових джерел інформації та написання тексту.*

7. Клініко-функціональні особливості перебігу бронхіальної астми на фоні колонізації верхніх дихальних шляхів патогенними бактеріями та мікроміцетами [Текст] / Ю. І. Феценко, Л. М. Курик, Н. А. Примушко, Н. В. Пархоменко, Л. В. Ролік, В. В. Куц, С. Г. Ясир, С. В. Миронченко, І. П. Турчина // Укр. хіміотерапевтичний журнал. – 2012. – № 1–2 (25). – С. 4–9. *Дисертант: забір матеріалу для мікробіологічного дослідження, обстеження та лікування хворих, аналіз отриманих даних.*

8. Особливості колонізуючої мікрофлори верхніх дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму [Текст] / Ю. І. Феценко, Л. М. Курик, Н. А. Примушко, Н. В. Пархоменко, Л. В. Ролік, С. Г. Ясир, І. П. Турчина, О. І. Адамчук // Астма та алергія. – 2010. – № 1–2. – С. 46–49. *Дисертант: забір матеріалу для мікробіологічного дослідження, обстеження та лікування хворих, аналіз отриманих даних.*

9. Пархоменко, Н. В. Особливості перебігу бронхіальної астми на фоні хронічної персистенції патогенної мікрофлори верхніх дихальних шляхів [Текст] / Н. В. Пархоменко, Н. А. Примушко, І. П. Турчина // Зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього», (Дніпропетровськ, 1–2 листоп. 2013 р.). – Дніпропетровськ, 2013. – С. 34–36. *Дисертант: забір матеріалу для мікробіологічного дослідження, обстеження хворих, аналіз отриманих даних, підготовка тези до друку.*

10. Зміни в імунному статусі у хворих на бронхіальну астму залежно від характеру колонізуючої мікрофлори верхніх дихальних шляхів [Текст] / Ю. І. Феценко, Л. М. Курик, Н. А. Примушко, Н. В. Пархоменко, Л. В. Ролік, І. П. Турчина // Астма та алергія : матеріали наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми діагностики та лікування бронхіальної астми», (Київ, 18–19 жовт. 2010 р.). – Київ, 2010. – С. 108–109. *Дисертант: забір матеріалу для імунологічного дослідження, статистична обробка, аналіз отриманих результатів.*

11. Динаміка колонізуючої мікрофлори дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму в процесі лікування [Текст] / Ю. І. Феценко, Л. М. Курик, Н. В. Пархоменко, Н. А. Примушко, Л. В. Ролік, І. П. Турчина // Астма та алергія : матеріали наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми діагностики та лікування бронхіальної астми», (Київ, 18–19 жовт. 2010 р.). – Київ, 2010. – С. 109. *Дисертант: забір матеріалу для мікробіологічного дослідження, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, підготовка тези до друку.*

12. Особливості загострення бронхіальної астми при супутній кандидозній інфекції [Текст] / Ю. І. Феценко, О. М. Рекалова, І. Ф. Ільїнська, С. Г. Ясир, І. П. Турчина, В. М. Петішкіна // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 3, дод. – С. 228. *Дисертант: відбір та обстеження хворих, аналіз отриманих даних, підготовка тези до друку.*

## АНОТАЦІЯ

**Турчина І. П. Ефективність комбінації індуктора інтерферону в поєднанні з полівалентним піобактеріофагом у комплексному лікуванні хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2017.

Дисертацію присвячено вирішенню актуального завдання сучасної пульмонології – підвищенню ефективності лікування хворих на бронхіальну астму з колонізацією дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою шляхом застосування у комплексній терапії комбінації імуномодулятора та протимікробного препарату полівалентного піобактеріофагу.

Установлено, що у хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості спостерігається інтенсивна бактеріальна колонізація верхніх дихальних шляхів патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою.

Доведено, що колонізація дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою негативно впливає на перебіг бронхіальної астми: знижує ефективність базисної терапії, спричинює неконтрольований перебіг захворювання, сприяє його загостренню.

Запропоновано новий спосіб лікування хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою, який полягає у додатковому призначенні комбінації імуномодулятора (індуктора інтерферону) з протимікробним препаратом полівалентним піобактеріофагом. Розроблений спосіб підвищує ефективність лікування хворих на бронхіальну астму, поліпшує перебіг захворювання за рахунок ерадикації патогенних мікроорганізмів у дихальних шляхах, нормалізації імунологічних показників, зменшення клінічних симптомів астми та потреби у короткодіючих бронхолітиках, покращення показників ФЗД, а також достовірно зменшує частоту загострень хвороби та подовжує період ремісії.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, колонізація верхніх дихальних шляхів, умовно-патогенна мікрофлора, лікування, індуктор інтерферону, полівалентний піобактеріофаг.

## ABSTRACT

**Turchyna, I. P. Effectiveness of combination of interferon inducer with polyvalent pyobacteriophage in complex treatment of patients with persistent bronchial asthma of medium severity. – Manuscript.**

Thesis for a degree of the Candidate of Medical Science in specialization 14.01.27 – pulmonology. – State institution «F. H. Yanovsky National Institute of Phtysiatry and Pulmonology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2017.

The thesis is dedicated to solution of an urgent problem of modern pulmonology, i.e. increase of treatment efficiency in patients with bronchial asthma with airways colonization with opportunistic pathogenic microflora by using a combination of an immunomodulator and antimicrobial drug product of polyvalent pyobacteriophage in complex treatment.



It has been determined that patients with persistent bronchial asthma of medium severity have intensive bacterial colonization of upper respiratory airways with pathogenic and opportunistic pathogenic microflora.

It has been proved that airways colonization with opportunistic pathogenic microflora has adverse impact on the course of bronchial asthma: it reduces base therapy effectiveness, causes uncontrolled progress of the disease, and contributes to its aggravation.

A new method of treatment in patients with persistent bronchial asthma of medium severity with colonization of upper respiratory airways with opportunistic pathogenic microflora, which lies in additional prescription of combination of an immunomodulator (interferon inducer) with antimicrobial drug product of polyvalent pyobacteriophage, has been offered. The method developed improves the efficiency of treatment in patients with bronchial asthma, improves the course of disease owing to pathogenic microorganisms eradication in the airways, normalization of immunologic indicators, reduction of clinical symptoms of asthma and need in short-acting bronchial spasmolytics, improvement of external respiratory function indicators, and it also reliably reduces the frequency of acute conditions and extends the period of remission.

**Key words:** bronchial asthma, colonization of upper respiratory airways, opportunistic pathogenic microflora, treatment, interferon inducer, polyvalent pyobacteriophage.

#### АННОТАЦИЯ

**Турчина И. П. Эффективность применения комбинации индуктора интерферона с поливалентным пиобактериофагом в комплексном лечении больных с персистирующей бронхиальной астмой средней степени тяжести. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.27 – пульмонология. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2017.

Диссертация посвящена решению актуальной задачи современной пульмонологии – повышению эффективности лечения бронхиальной астмы у больных с колонизацией верхних дыхательных путей условно-патогенной микрофлорой (УПМ) путем применения в комплексной терапии комбинации иммуномодулятора и противомикробного препарата поливалентного пиобактериофага.

Для решения поставленных задач было обследовано и пролечено 120 пациентов с персистирующей бронхиальной астмой средней степени тяжести в период обострения и ремиссии. Диссертационная работа состояла из 2 этапов: на I этапе исследовался характер микрофлоры, колонизирующей верхние дыхательные пути у пациентов с БА в фазе обострения и ремиссии, состояние системного иммунитета в зависимости от спектра микрофлоры, а также особенности течения бронхиальной астмы у больных с колонизацией дыхательных путей условно-патогенной микрофлорой.

Установлено, что при обострении у пациентов с бронхиальной астмой наблюдается интенсивная колонизация верхних дыхательных путей условно-

патогенной микрофлорой (носовой полости в 85,0 % случаев, зева – в 78,2 %, мокроты – в 65,0 %). Наиболее часто высевались в носовой полости *S. aureus* (53,9 % случаев), в зеве *Candida spp.* (44,7 % случаев) и *S. aureus* (31,9 %), в мокроте – грибы рода *Candida spp.* (33,0 %) и ассоциации микроорганизмов (23,7 %). В период ремиссии у 39,2 % больных были выявлены нарушения колонизационной резистентности носовой полости, у 34,2 % – зева и у 26,7 % – в мокроте. Наиболее значимыми в носовой полости были *S. aureus* (78,7 % случаев), в зеве – *S. aureus* (39,0 %), реже – *Candida spp.* (19,5 % случаев), в мокроте – ассоциации микроорганизмов (38,5 %), реже – *Candida spp.* (17,9 %).

У всех пациентов были выявлены признаки иммунологической недостаточности. При колонизации *Candida spp.* – абсолютная эозинофилия, лейкоцитоз, низкое содержание CD3 и CD8, самая низкая метаболическая активность моноцитов. При колонизации условно-патогенной микрофлорой – лимфопения, усиление поглотительной способности и угнетение функциональной активности нейтрофилов.

Доказано, что колонизация верхних дыхательных путей условно-патогенной микрофлорой негативно влияет на клиническое течение бронхиальной астмы: снижает эффективность базисной терапии, замедляет положительную динамику клинических симптомов и показателей функции внешнего дыхания, способствуют обострениям астмы до 2,9 раза в год и госпитализации до 1,8 случая в год.

Учитывая негативное влияние персистирующей УПМ на течение бронхиальной астмы, пациентам с нарушением микробиоценоза верхних дыхательных путей целесообразно назначать в комплексной терапии астмы комбинацию индуктора интерферона акридонуксусной кислоты с противомикробным препаратом поливалентным пиобактериофагом.

На II этапе работы было исследовано влияние различных схем лечения (стандартная базисная терапия астмы и комбинированная терапия с включением поливалентного пиобактериофага, акридонуксусной кислоты и их комбинации) на состояние микрофлоры дыхательных путей, показатели системного иммунитета, течение бронхиальной астмы.

Доказано, что применение комбинации акридонуксусной кислоты с поливалентным пиобактериофагом в комплексной терапии БА позволяет улучшить состояние микрофлоры верхних дыхательных путей за счет эрадикации патогенных микроорганизмов у 93,3 % больных, увеличить процент сапрофитной микрофлоры в носовой полости на 40,0 %, в зеве на 36,6 %, а также нормализовать иммунологические показатели у 72,7 % пациентов, уменьшить клинические симптомы астмы у 85,0 % больных, частоту обострений БА до 1,4 эпизодов в год и продлить период ремиссии до 8,2 месяцев.

Полученные результаты позволяют рекомендовать комбинацию индуктора интерферона с поливалентным пиобактериофагом в комплексной терапии бронхиальной астмы.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, колонизация верхних дыхательных путей, условно-патогенная микрофлора, лечение, индуктор интерферона, поливалентный пиобактериофаг.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

БА	– бронхіальна астма;
ВДШ	– верхні дихальні шляхи;
ГРВІ	– гостра респіраторно-вірусна інфекція;
ПОШ <sub>вид.</sub>	– пікова об'ємна швидкість видиху;
УПМ	– умовно-патогенная мікрофлора;
ФЗД	– функція зовнішнього дихання;
IgE	– імуноглобулін Е;
FEV <sub>1</sub>	– об'єм форсованого видиху за 1 секунду;
FEV <sub>1</sub> /FVC	– індекс Тифно;
FVC	– форсована ємність легень;
PEF	– пікова об'ємна швидкість видиху.

---

Підписано до друку 22.05.2017 р. Формат 60х90/16.

Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.

Тираж 100. Зам. 52.

---

«Видавництво “Науковий світ”»<sup>®</sup>

Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.

м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.

200-87-15, 050-525-88-77

E-mail: [nsvit23@ukr.net](mailto:nsvit23@ukr.net)

Сайт: [nsvit.cc.ua](http://nsvit.cc.ua)