

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

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Науковий керівник
Фещенко Юрій Іванович
академік НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. Огляд літератури	13
1.1. Роль мікрофлори дихальних шляхів в організмі людини	14
1.2. Роль умовно-патогенної та патогенної мікрофлори в патогенезі бронхіальної астми	20
1.3. Принципи лікування хворих на бронхіальну астму	34
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження	41
2.1. Загальна характеристика хворих	41
2.2. Методи досліджень	46
2.3. Медикаментозна терапія	52
РОЗДІЛ 3. Визначення характеру мікрофлори, яка колонізує верхні дихальні шляхи хворих на бронхіальну астму в залежності від фази перебігу захворювання	59
3.1. Спектр мікрофлори носової порожнини, зіву та харкотиння у хворих на бронхіальну астму в фазу загострення	59
3.2. Спектр мікрофлори носової порожнини, зіву та харкотиння у хворих на бронхіальну астму в фазу ремісії	64
РОЗДІЛ 4. Особливості системного імунітету хворих на бронхіальну астму з колонізацією дихальних шляхів умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою	72
РОЗДІЛ 5. Особливості перебігу бронхіальної астми у хворих з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою	78
РОЗДІЛ 6. Ефективність комплексного лікування хворих на БА з колонізацією дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою	86

6.1. Динаміка мікрофлори носової порожнини, зіву та харкотиння хворих на бронхіальну астму при різних схемах лікування	86
6.2. Імунологічна ефективність комплексного лікування хворих на бронхіальну астму з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою при різних схемах лікування	93
6.3. Клініко-функціональна ефективність комплексного лікування хворих на бронхіальну астму з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою при різних схемах	118
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	129
ВИСНОВКИ	151
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	153
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	154

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АБТ	– антибактеріальна терапія,
АР	– алергічний риніт,
БА	– бронхіальна астма,
ВФ	– відсоток фагоцитозу,
ВДШ	– верхні дихальні шляхи,
ГРВІ	– гостра респіраторно-вірусна інфекція,
ГРЗ	– гостре респіраторне захворювання,
Г/л	– грам/літр,
Еф	– еозинофіли,
IL (1β, 2, 4, 6, 8)	– інтерлейкін (1β, 2, 4, 6, 8),
ІФ	– індуктор інтерферону,
ІКС	– інгаляційні кортикостероїди,
Лф	– лімфоцити,
мкг	– мікрограм,
НГ	– нейтрофільні гранулоцити,
Нф	– нейтрофіли,
НСТ-тест	– тест відновлення нітросинього тетразоля,
ОФВ ₁	– об'єм форсованого видиху за 1 сек.,
ПБФ	– піобактеріофаг,
ПОШ _{вид.}	– пікова об'ємна швидкість видиху,
СКС	– системні кортикостероїди,
СТБА	– середньотяжка бронхіальна астма,
у.о	– умовні одиниці,
УПМ	– умовно-патогенная мікрофлора,
ЦХП	– цитохімічний показник,
ФЗД	– функція зовнішнього дихання,

ФЧ	– фагоцитарне число,
CD (3, 4, 8, 16, 22)	– кластер диференціювання (Т-клітин: хелперів, супресорів, нормальних кілерів, В-клітин),
IgE (A, G, M)	– імуноглобулін Е (А, G, М),
FEV ₁	– об'єм форсованого видиху за 1 секунду,
FEV ₁ /FVC	– індекс Тифно,
FVC	– форсована ємність легень,
FEF ₂₅	– максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 25 % FVC,
FEF ₅₀	– максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 50 % FVC,
FEF ₇₅	– максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 75 % FVC,
MMEF	– миттєві об'ємні швидкості на рівні 75-25 % ЖЕЛ,
n	– кількість спостережень,
NK	– нормальні кілери,
PEF	– пікова об'ємна швидкість видиху.

ВСТУП

Актуальність теми. Бронхіальна астма (БА) – це одне з найбільш частих і важких хронічних захворювань респіраторної системи, яке значно погіршує якість життя пацієнтів і може бути причиною смерті. Кількість людей, які страждають БА, неухильно зростає. За даними ВООЗ, у світі налічується більше 300 млн хворих БА, при цьому більш ніж у 20 % випадків відзначається важкий перебіг захворювання [36, 50, 76, 92, 102, 119, 128, 152, 174]. В Україні захворюваність на БА продовжує збільшуватись, що свідчить про неповне розуміння проблеми та недосконалість існуючих методів її лікування та профілактики [7, 53, 67, 83, 100].

Відповідно до сучасних поглядів інфекційні загострення бронхіальної астми – одна з головних причин втрати контролю над захворюванням [45, 100, 107, 127]. За даними популяційних досліджень незадовільний контроль БА спостерігається у більшості пацієнтів багатьох країн світу, включаючи країни з високим рівнем економічного розвитку [53, 54, 60, 97, 100, 107, 163]. Переважна більшість інфекційних загострень астми асоційовано з мікст-інфекціями, 30 % – пов'язані з розвитком інфекції, обумовленої умовно-патогенною мікрофлорою [13, 17, 30, 31, 41, 104, 164]. В нормі сапрофітна мікрофлора верхніх дихальних шляхів (ВДШ) забезпечує «колонізаційний імунітет» та перешкоджає закріпленню патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ) на слизовій оболонці бронхів [5, 56, 172, 176]. У хворих на бронхіальну астму, внаслідок розладів системного (зменшенням вмісту та пригніченням функціональної активності клітин імунного захисту) та місцевого імунітету, під впливом постійного застосування інгаляційних кортикостероїдів (ІКС), періодичного використання системних кортикостероїдів (СКС), втрачається ефективність інфекційного контролю, що призводить до порушення співвідношення сапрофітної та умовно-патогенної мікрофлори на користь останньої [24, 34, 43, 58, 72, 99, 164]. Продукти метаболізму бактерій та

грибів запускають каскад імунно-біохімічних реакцій, додатково посилюючи вже наявну сенсibiliзацію та рівень запалення у бронхах [26, 30, 31, 32, 35]. З часом збільшення концентрації патогенних та УПМ у дихальних шляхах веде до втрати контролю БА, загострення, переходу захворювання з більш легкої форми перебігу в більш тяжку з погіршенням легеневої функції [32, 58, 163].

Останнім часом у світі проводяться інтенсивні наукові дослідження щодо вивчення механізмів мікробного впливу на хворих із різними патологічними станами [5, 122, 156, 172, 182]. Проте більша їх частина присвячена хронічному обструктивному захворюванню легень [3, 5, 117, 122].

Згідно літературних даних, у хворих на бронхіальну астму мікрофлора верхніх дихальних шляхів є більш зміненою відносно здорових осіб, так порушення колонізаційної резистентності відзначається більш ніж у 70 % пацієнтів і проявляється висівом грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, які не відносяться до сапрофітної мікрофлори [2, 13, 51, 72, 80, 114, 176, 183].

Сучасні схеми лікування БА практично не враховують бактеріальну та грибкову мікрофлору [20, 21, 30, 32], яка може надмірно розмножуватися в дихальних шляхах на тлі тривалого застосування ІКС [30, 32, 58] і здійснювати додатковий негативний вплив на перебіг захворювання.

На сьогодні в Україні детально не вивчалася роль колонізації ВДШ умовно-патогенною мікрофлорою в патогенезі бронхіальної астми.

В комплексному лікуванні хворих на бронхіальну астму з порушенням мікробіоценозу слизової оболонки ВДШ не застосовували полівалентний піобактеріофаг та не використовували комбінацію індуктору інтерферону з полівалентним піобактеріофагом.

Таким чином, все вищезазначене обумовило актуальність вивчення цього питання, визначило мету, задачі та предмет дослідження.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і 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 в комплексній терапії індуктора інтерферону в поєднанні з полівалентним піобактеріофагом.

Завдання дослідження:

1. Встановити частоту та 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 верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою.

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 умовно-патогенною мікрофлорою, клініко-функціональна ефективність та безпека комплексної терапії (ІКС і пролонгований β_2 -агоніст) з комбінацією індуктора інтерферону (акридонуксусна кислота) та полівалентного піобактеріофага 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 № 56728 від 25.01.11 р.).

Впровадження результатів в практику. Результати роботи впроваджені в практичну діяльність відділення бронхообструктивних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН 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, їх розподіл на групи, проведення функціональних досліджень хворих та їх лікування, аналіз отриманих результатів, статистичне оброблення даних,

оформлення матеріалів дисертації проведені автором особисто. Мікробіологічні та імунологічні дослідження проведені співробітниками лабораторій ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», автором проведено аналіз та обробка отриманих результатів. Підготовка до друку наукових праць виконана автором самостійно. Висновки та практичні рекомендації сформульовані разом з науковим керівником.

Апробація роботи. Основні положення роботи доповідались на Всеукраїнській науково-практичній конференції, присвяченій Дню науки в Україні «Вклад молодих спеціалістів в розвиток науки і практики» (м. Харків, 2010 р); I-й науковій конференції молодих вчених за міжнародної участі (м. Вінниця, 2010); науково-практичних 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 Міністерством освіти і науки України та зареєстрованих у міжнародних наукометричних системах Index Copernicus та Google Scholar (із них 2 – без співавторів), 7 – у матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій. Отримано патент України на корисну модель № 56728 «Спосіб профілактики загострень бронхіальної астми». В опублікованих працях достатньо повно висвітлені питання, поставлені в дисертаційній роботі.

Обсяг і структура дисертаційної роботи. Дисертаційна робота викладена на 175 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).

Автор висловлює щирю подяку за сприяння при виконанні дисертаційної

роботи співробітникам лабораторій клінічної імунології та мікробіології ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Бронхіальна астма (БА) є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Вже понад 10 років у всьому світі спостерігається зростання захворюваності на БА та летальності від неї. За офіційною статистикою у 2000 році число хворих на астму в усьому світі становило близько 160 млн осіб, сьогодні ця цифра досягла 300 млн. [36, 50, 75, 108, 118, 141, 159].

Згідно з міжнародними рекомендаціями щодо принципів діагностики та лікування БА, контроль астми є пріоритетним завданням практичних лікарів, проте в реальному житті це залишається складною проблемою [45, 53, 75, 83, 127]. За даними популяційних досліджень незадовільний контроль БА спостерігається в більшості країн світу, включаючи країни з високим рівнем економічного розвитку. Близько 82 % пацієнтів у Європі і 75 % в США вказують на недостатній контроль астми. За останні три роки в США було зареєстровано збільшення кількості звернень за екстреною медичною допомогою з приводу загострень БА в 1,2 рази [45, 53]. Недостатній контроль БА призводить до збільшення кількості загострень БА, частоти госпіталізацій, викликів бригади невідкладної допомоги [45]. Загострення БА – це епізоди прогресуючого погіршення, що характеризуються скороченням вдиху, кашлем, свистячими хрипами, розладами дихання, відчуттям закладеності в грудях [100].

Сьогодні вчених у всьому світі цікавлять процеси, що призводять до обтяження перебігу захворювання та виникнення загострень БА [7, 59, 89, 96, 126, 153, 173, 194]. Роль інфекційних агентів у патогенезі астми викликає все більший інтерес [13, 17, 30, 108, 128, 165, 185]. Роботами останніх років було показано, що найчастіше саме вони призводять до нейтрофільного запалення на слизовій оболонці бронхів [32, 102, 118, 138, 184]. Ушкодження

тканин бронхолегеневої системи створює умови для тривалої персистенції мікроорганізмів [11, 104, 128, 136, 143]. На сьогодні стан мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів у хворих на БА залишається невизначеним. Також недостатньо досліджено, яким чином змінюється мікробний пейзаж дихальних шляхів під впливом базисної терапії БА.

1.1. Роль мікрофлори дихальних шляхів в організмі людини

Верхні відділи дихальних шляхів несуть особливо високе мікробне навантаження, оскільки їх слизова оболонка першою протистоїть дії різноманітних факторів навколишнього середовища. В умовах фізіологічної норми організм людини колонізує сотні різних видів мікроорганізмів, серед яких домінують бактерії. Віруси та найпростіші представлені значно меншою кількістю видів. Переважна кількість мікроорганізмів — сапрофіти-коменсали (коменсализм — різновид симбіозу, при якому вигоду отримує тільки один партнер, не завдаючи видимої шкоди іншому) [14, 43, 56]. Видовий склад мікробного біоценозу різних відділів організму, в тому числі дихальних шляхів, періодично змінюється, але кожному індивідууму властива більш — менш характерна стабільність [14, 56].

Мікрофлору організму людини можна умовно розділити на дві групи: облигатную (або резидентную) і факультативну (або транзиторну). До облигатної мікрофлори відносяться мікроорганізми найбільш пристосовані до існування в організмі людини й що закономірно зустрічаються в його органах і порожнинах. Факультативна мікрофлора є тимчасовою, необов'язковою і визначається мікробним обсіменінням довкілля та станом резистентності організму людини. Частка облигатної мікрофлори в складі здорового біоценозу у кілька разів вища, ніж частка факультативної фракції. До складу резидентної і транзиторної мікрофлори входять сапрофітні та умовно-патогенні мікроорганізми [14, 56].

Еволюційно сформовані мікробні співтовариства, що заселяють слизові оболонки дихальних шляхів здорової людини, виконують безліч життєво важливих функцій. Сапрофітна мікрофлора насамперед, забезпечує колонізаційну резистентність слизової оболонки бронхів по відношенню до збудників інфекційних хвороб. Термін «нормальна мікрофлора» об'єднує мікроорганізми, що найчастіше виділяються з організму здорової людини. Нормальна мікрофлора (сапрофіти), володіючи потужними антагоністичними властивостями щодо багатьох умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів, запобігає колонізації слизових оболонок сторонніми мікроорганізмами і у такий спосіб попереджує розвиток патологічних процесів. Антагоністична активність реалізується за допомогою утворення кислих продуктів (молочна та оцтова кислоти), що пригнічують ріст, перешкоджають розмноженню та закріпленню патогенних мікробів на слизовій бронхів; синтезу речовин з бактерицидною дією; конкуренції бактерій за харчові субстрати та за площу адгезії на клітинах епітелію. В процесі еволюції між організмом людини і різними видами мікроорганізмів встановилася динамічна рівновага (еубіоз), яка контролюється за допомогою імунної системи та певною конкуренцією між різними видами мікробів. Так, сапрофіти шляхом синтезу фізіологічно активних речовин і впливу на імунну систему регулюють кількісний та якісний склад мікробіоценозів, підтримуючи їх у найбільш сприятливому для даного індивідуума стані. Резидентні мікроорганізми є важливим джерелом захисних антигенів, які стимулюють розвиток місцевої лімфоїдної тканини, що сприяє формуванню неспецифічних і специфічних чинників імунітету. Сапрофіти є неспецифічним стимулятором імунної системи, що викликає постійне антигенне роздратування та стимулюють утворення антитіл в низьких титрах [14, 43, 56]. Але в той же час, сапрофітна мікрофлора здатна викликати розвиток різних інфекційних захворювань. Доволі часто провести чітку межу між сапрофітами та патогенами, що входять до складу нормальної мікрофлори, неможливо.

Розглянемо склад мікрофлори верхніх дихальних шляхів в нормі [14, 43]. За даними світових авторів, спектр мікрофлори дихальних шляхів є досить різноманітний (28 родів і 63 види). Серед колоній носової порожнини у здорової людини найчастіше виявляються: *Staphylococcus epidermidis*, істотно рідше – *Staphylococcus aureus*, епізодично *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus group viridans*, *Escherichia coli*, дріжджоподібні гриби, *Candida albicans*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium pseudodiphtheriae*, *Enterobacter cloacae*. Інші види ідентифікуються з частотою менше 1%. Всього на частку грампозитивних коків приходить 79,7 % від загальної кількості виділених культур, з явною перевагою стафілококів (71,8 %), тоді як в обсіменінні слизової оболонки передніх відділів носової порожнини провідна роль належить епідермальному і золотистому стафілококам [14, 58].

Зі слизової оболонки зіва найчастіше висіваються: *S. group viridans*, які складають 30-60% всієї мікрофлори, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, дріжджоподібні гриби *Candida*, *E. coli*, *Neisseria sicca*, *S. pneumoniae*, *N. mucosa*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. saprophyticus*. Слід відзначити значну роль Нейсерій (11 %) і грибів *Candida* (12 %) від загальної кількості виділених культур [56].

У здорових людей з лакун мигдалин виділяють: стрептококи групи А (в 20 % випадків), гриби *Candida* (в 5 %), *S. pneumoniae* (5-20 %), лактобактерії й коринебактерії.

Нижні дихальні шляхи (трахея, бронхи, легені) у здорових зазвичай стерильні, що обумовлено ефективною роботою мукоциліарного кліренсу та місцевого імунітету. Будь-які мікроорганізми, що потрапляють у здорової людини в нижні дихальні шляхи, видаляються за допомогою кашлю та чхання, ковтання, тощо [14, 56].

Виділені з дихальних шляхів мікроорганізми умовно можна розділити на:

1) мікроорганізми, що складають сапрофітну флору дихальних шляхів: *Streptococcus pyogenes viridans*, *Corynebacterium spp.*, *Neisseria spp.*, *Staphylococcus spp.* (крім збудників дифтерії та менінгіту), які в якості збудників інфекції слід розглядати тільки у імуноскомпрометованих пацієнтів і тільки коли їх кількість перевищує звичайну і зберігається при повторних дослідженнях;

2) патогенні мікроорганізми (крім збудників туберкульозу), які за здатністю викликати інфекційний процес в дихальних шляхах, в свою чергу можна розділити на:

а) мікроорганізми з високим рівнем патогенності: *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*;

б) мікроорганізми із середнім рівнем патогенності: *Candida albicans*, *Branhamella catarrhalis*;

в) мікроорганізми з низьким рівнем патогенності: *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp* [41, 46, 56].

Видовий склад мікробного біоценозу верхніх дихальних шляхів характеризуються відносною сталістю, проте, якісний і кількісний склад змінюється протягом життя і залежить від багатьох факторів: статі, віку, харчування, клімату та ін. Проте найбільший вплив чинять: зниження резистентності організму, наслідки хронічних інфекцій та застосування хіміотерапевтичних та імунологічних засобів. При зниженні резистентності організму, під дією різних ендогенних (хронічні захворювання, гіповітаміноз, нестача в їжі деяких мінеральних речовин) і екзогенних факторів (ГРВІ, перенесені операції, пологи, травми (у тому числі, психічні), переохолодження і перегрівання, екологія, прийом ліків (цитостатиків, гормональних препаратів, антибіотиків) відбувається підвищення вірулентності умовно-патогенних мікроорганізмів, вони починають занадто посилено розмножуватися і поширюватися, займаючи нові простори, що і викликає захворювання [10, 43].

Мукоциліарний апарат (МЦА) слизової дихальних шляхів несе головну відповідальність за стерильність нижніх дихальних шляхів [13, 14, 56]. Внаслідок пошкодження МЦА вірусами або іншими шкідливими чинниками, мікроорганізми, які заселяють носоглотку, починають інтенсивно розмножуватися, спускатися у нижні дихальні шляхи (наприклад, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*) і формувати носійство (носійство – присутність мікроорганізму в організмі хазяїна без клінічних проявів інфекції або, іноді, без ознак якої-небудь імунної відповіді) або колонізацію (колонізація – наслідок носійства й наступного розмноження або заселення певної ділянки органа або тканини при відсутності уражень тканин і клінічних ознак інфекції) [13, 43, 58]. У колонізаційних процесах дихальних шляхів є певні закономірності: при колонізації слизової оболонки носу *St. aureus* є конкурентом для таких представників сапрофітної мікрофлори як *St. epidermidis*, *Streptococcus*, *Diphtheroids* [2, 10, 11]. При цьому в носіїв *St. aureus* зменшується кількість штамів сапрофітної мікрофлори і формуються умови для колонізації слизової ентеробактеріями [12, 14, 42].

Патогенні мікроорганізми викликають інфекційні захворювання у здорових осіб. Вони активно проникають у чутливі органи, так як паразитування – важлива частина їхнього життєвого циклу. При виявленні патогенного мікроорганізму навіть у невеликій кількості, такий мікроорганізм розцінюється як причина хвороби тільки при повторному виявленні, а також при наявності певної клінічної картини [2, 10, 11, 14, 56].

Доведено, що умовно-патогенні мікроорганізми, як правило, позбавлені хвороботворних властивостей і не викликають інфекційних захворювань у здорової людини. Вони можуть колонізувати слизові оболонки, але оскільки вони позбавлені тропності до тих чи інших тканин, то захворювання, спровоковані умовно-патогенними мікроорганізмами, не мають вираженої специфічності і більше залежать від ступеня ураження органу, ніж від патогенних властивостей збудника. Важливі умови розвитку таких захворювань

– масивність інфікування і порушення опірності організму. Чим більше виражені ці порушення, тим більш широкий спектр мікроорганізмів здатний викликати інфекційні ускладнення. Зазвичай навіть непатогенні (точніше, нездатні викликати ураження у здорової людини) мікроорганізми можуть ініціювати інфекційний процес. Їх так і називають – опортуністичні патогени (від англ. opportunity - зручний випадок) [10, 56]. За моделлю R. B. Wilson, про "Бактеріальне навантаження", збільшення концентрації патогенних та умовнопатогенних мікроорганізмів у дихальних шляхах сприяє переходу від ремісії до загострення захворювання [56].

Межа між нейтральними колонізаційними процесами та інвазією дуже тонка й легко порушується при наявності дисбалансу імунної системи. Інвазію визначають як прояву інфекційного процесу (інфекції), який супроводжується проникненням мікроорганізму в організм хазяїна, його розмноженням і можливим ураженням тканин внаслідок прямого впливу, включаючи виділення мікроорганізмом токсинів або шляхом імунних реакцій [56, 58]. Необмежена колонізація будь-яким видом бактерій, здатним вижити в організмі людини, може призводити до розвитку інфекційної патології і стати причиною бронхіту, пневмонії або загострення ХНЗЛ [58].

У дослідженнях Н. Bisgaard [12] було продемонстровано, що постійна колонізація дихальних шляхів бактеріями сприяє персистуванню запалення. Так було показано, що постійна колонізація пневмококами супроводжується значним зростанням рівню сироваткового специфічного Ig G і підвищує ризик виникнення загострень ХОЗЛ, які спровоковані цим мікроорганізмом.

Т. Herbst, А. Sichelstiel [132] довели позитивну роль сапрофітної мікрофлори у дихальних шляхах піддослідних мишей із atopією у попередженні розвитку бронхіальної астми, що пов'язане з позитивним впливом мікроорганізмів на дозрівання макрофагів, нормалізацію секреції IgE, зниження кількості альвеолярних макрофагів та дендритних клітин.

1.2. Роль умовно-патогенної та патогенної мікрофлори у патогенезі бронхіальної астми

Протягом останніх років у науковій літературі активно обговорюються питання щодо ролі інфекційних агентів у розвитку астми та її загострень [7, 17, 60, 108, 129, 153, 165, 179, 190, 194]. Згідно сучасної концепції, БА – хронічний рецидивуючий запальний процес у дихальних шляхах переважно алергічного характеру, який є головною причиною підвищеної реактивності бронхів, обструкції і відіграє провідну роль у патогенезі бронхіальної астми. Широке застосування алгоритму лікування БА за рекомендаціями GINA у всьому світі, без сумніву, зіграло величезну позитивну роль – більшість хворих отримало можливість контролювати астму [36, 45, 100, 127, 141]. Доведено, що інгаляційні кортикостероїди (ІКС) покращують перебіг захворювання за рахунок зменшення кількості еозинофільних загострень [75, 83, 101].

Незважаючи на всі позитивні ефекти протизапальної терапії, слід зазначити, що під впливом постійного застосування інгаляційних кортикостероїдних засобів та періодичного використання системних кортикостероїдів при загостренні захворювання, відбуваються значні зміни у видовому складі мікробного біоценозу дихальних шляхів [32, 35, 120, 175]. Місцеві негативні ефекти ІКС спричинені ротоглотковим депонуванням стероїду та послабленням елементів місцевого імунного захисту [80, 130]. Існує прямий зв'язок між станом імунної системи та активацією умовно-патогенної мікрофлори. Послаблення елементів місцевого імунного захисту, зокрема, зменшення оксидативного стресу й гальмування звільнення супероксидних аніонів нейтрофільними гранулоцитами [58] призводить до дисбалансу місцевої мікрофлори, а саме до інтенсивного розмноження бактеріальної та грибової флори [32, 51, 175]. Це сприяє зростанню частоти інших респіраторних інфекцій і на певному етапі може погіршувати перебіг захворювання, зближати клініко-функціональний перебіг БА та ХОЗЛ, адже більшість загострень, які виникають

на тлі застосування ІКС у хворих на астму, є не еозинофільними загостреннями [13, 26, 58, 130].

Дослідження деяких авторів показали, що досить часто у пацієнтів с БА виникають порушення мікробіоценозу дихальних шляхів та формуються хронічні вогнища інфекції, які потребують відповідної корекції [12, 73, 114, 117, 137]. ІКС при алергічних захворюваннях ефективно подавляють запалення, але не усувають його причину. При цьому нормальна біологічна реакція на інтеркурентні інфекції також пригнічується, через що активуються латентні інфекції [143, 164, 176]. ІКС можуть бути причиною бактеріально-грибкових інфекцій, що призводить до формування та прогресування в хворих на БА клінічних та лабораторних ознак вторинної імунної недостатності [24, 30]. Лікувальний ефект ІКС при таких тригерах, як бактерії слабо виражений [19, 31, 40, 41]. Постійне використання ІКС в якості базисної терапії, може призводити до порушень мікробіоценозу дихальних шляхів із зменшенням присутності сапрофітних бактерій, які виявляють антагоністичні властивості по відношенню до патогенних бактерій [32, 35, 175]. Інфекційне ураження грибковою флорою є найбільш характерним для тих хворих на БА, які одержують тривалий час системні чи інгаляційні форми кортикостероїдних ліків [21, 41, 58, 80]. Аналіз літературних даних показав, що у хворих з БА мікрофлора верхніх дихальних шляхів є більш зміненою відносно здорових осіб [4, 13, 130, 175, 182]. Порушення колонізаційної резистентності відзначені більш ніж у 70 % пацієнтів на бронхіальну астму, що проявляється висівом грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, котрі не відносяться до сапрофітної мікрофлори носа [51, 114]. Оцінка мікробного пейзажу в носовій порожнині у хворих показала, що у 57% випадків висівається піогенна грампозитивна флора, серед якої переважають стафілококи, а саме *St. aureus* – 30%, *St. epidermidis* – 13%, *St. schleiferi* – 5%, *St. intermedius* – 3%, *St. gallinaram* та *St. coprae* – 1%. Значно рідше виділяється стрептокок, який представлений *Str. mitis* – 4%. Поряд з грампозитивною флорою виділяються і

грамнегативні мікроорганізми у 18 % випадків, серед яких *Ps. aeruginosa* – 8%, *E. coli* – 5%, *Ent. aerogenes* – 3%, *Kl. pneumoniae* і *Ent. cloacae* в 1% випадків [5, 13].

Чітких даних щодо мікрофлори зіва при бронхіальній астмі в науковій літературі не виявлено [1, 9, 64].

За даними авторів [56, 80, 120] аналіз харкотиння у дорослих на бронхіальну астму показав, що грибкова флора виявляється від 69,8 % до 80 % випадків, і практично завжди грибкова флора в асоціації з патогенними мікроорганізмами. Дихальні шляхи хворих на БА найчастіше заселяють дріжджоподібні мікроміцети *Candida albicans*, рідше – плісняві, серед яких превалюють *Aspergillus spp.*, *Penicillium spp.* та інші. При цьому можуть розвиватися різні форми взаємодії мікро- та макроорганізму – від носійства збудника до хвороби. Гриби роду *Candida* присутні в мокроті у 63,3 % випадків, гриби роду *Aspergillus* і *Penicillium* – в 2,3 і 4,1 % випадків відповідно. Частота виявлення бактерій в аналізах харкотиння наступна: кокова флора – стрептококи або стафілококи – 55,9 і 52,4 % відповідно; інші бактерії – клебсієли і кишкова паличка – 12,8 і 2,4% відповідно [16, 35]. Таким чином, найбільш часто зустрічається в харкотинні хворих на бронхіальну астму грибкова мікрофлора [21, 43, 58, 116, 145]. Практично у всіх хворих ці мікроорганізми виявлялися в асоціаціях з бактеріями [16, 51, 73, 175].

У дітей з бронхіальною астмою найбільш часто виявляються грампозитивні коки та гриби, а з дебютом БА – мікоплазма. Встановлено, що у багатьох дітей з БА присутня інфікованість внутрішньоклітинними збудниками, такими як мікоплазма та хламідії [13, 20, 31, 59, 163, 185].

Найбільш підступними серед усіх вищевказаних мікроорганізмів є гриби роду *Candida* [21, 35, 56, 116, 120, 145]. Вони можуть бути присутні у клінічно здорових людей, до 25 % населення є транзитними носіями *Candida.spp.* у ротовій порожнині, 80 % – у кишковику, до 10 % – на шкірі. Рівень носійства *Candida* має тенденцію до зростання: якщо у 20-ті роки він був 10 %, то у 70-ті

виріс до 25-50 % [56, 58]. Відомо, що гриби роду *Candida* є грибами-сапрофітами, які виявляють патогенні властивості тільки в окремих умовах, які сприяють розмноженню грибів або при значному зниженні резистентності організму людини. Порушення з боку імунної системи, лікування антибактеріальними засобами або кортикостероїдами сприяє розвитку кандидозу слизових оболонок [52, 73, 80, 114]. Найпатогенною є *Candida albicans*, яка володіє найбільш вираженою адгезією до епітеліоцитів. Адгезію грибкової флори на слизових посилюють кортикостероїди та антибактеріальні препарати. Подібну тропність кандиди пояснюють особливостями хімічного складу епітелію [58, 116]. Існує пряма залежність між збільшенням поширеності грибів роду *Candida* в організмі людини, в побуті та суспільстві та зростанням захворюваності на бронхіальну астму. Так, за даними проведених світових статистичних досліджень у 50-і роки захворюваність на астму становила 0,1–0,5 %, а частота кандидоносійства – від 5 до 15 %; у 60–80-і роки астма виявлялася у 1–3 % популяції, а частота кандидоносійства досягла 20–53 %. У період 1990–2001рр. середній показник захворюваності становив 4–15 %, а кандидоносійства – 60–70 %. Таким чином, обидва показники за ці роки одночасно виростили не менш ніж у 5–10 разів [21, 58].

Роль бактерій у патогенезі БА активно обговорюється в літературних джерелах, а дані сучасних епідеміологічних досліджень свідчать, що саме інфекційні агенти найчастіше призводять до загострення БА [7, 45, 121, 174, 187]. Серед факторів, які запускають каскади імунно-біохімічних реакцій та сприяють персистенції запалення, важливе значення мають мікроорганізми, які заселяють стерильні у здорової людини нижні дихальні шляхи, зокрема, бактерії. Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ збільшення бактеріального навантаження у нижніх дихальних шляхах визначається й у стабільному стані, інфікування бактеріями асоційовано з частими загостреннями, прогресуючим перебігом хвороби [56]. Бактеріальна колонізація здійснює прозапальний ефект, обумовлює погіршення легеневої

функції з гіперсекрецією слизу та утрудненням мукоциліарного транспорту [58]. У хворих на астму питання впливу колонізації дихальних шляхів на перебіг захворювання вивчено недостатньо.

Найбільше значення в патогенезі БА відіграють мікроорганізми, які мають або здобувають загальні антигенні детермінанти із тканинами легень людини [5, 13, 26, 38, 47]. Наявність мікробної флори у біологічних субстратах, позитивних внутрішкірних тестів з мікробними алергенами та позитивних провокаційних інгаляційних тестів з відповідними алергенами дозволили встановити, що у 63 % хворих на інфекційно-алергічну БА виявляється сенсibiliзація до *Streptococcus viridans*; *Pneumococcus* – 40 %; *Gripp* – 27 %; *Staphylococcus aureus* – 22 %; *Streptococcus haemoliticus* – 21 %; *Mycoplasma* – 7,5 %. Слід зазначити, що у більшості пацієнтів тестувалось по два, три і більше інфекційних міксти [31].

За даними деяких авторів [11, 31, 43, 166, 184] наявність культури грампозитивних бактерій у порожнині носа корелює з виразністю нейтрофільного запалення в нижніх дихальних шляхах при стерильному бронхоальвеолярному лаважу. Найбільш частим патогеном у нижніх дихальних шляхах є *M. catarrhalis* (23,7 %), рідше визначається *S. pneumoniae* і *H. influenzae* [5, 60, 70, 162, 176, 185]. Існує точка зору про зв'язок БА з внутрішньоклітинними бактеріями *M. pneumoniae* та *C. pneumoniae*, які можуть провокувати її розвиток, викликати загострення, сприяти погіршенню перебігу цього захворювання [6, 59, 73]. Встановлено, що *Mycoplasma pulmonis* сприяє відхиленню імунної відповіді за Th2-типом, що веде до формування патофізіологічних зсувів у напрямку астми [162, 163, 185, 192].

Доведено, що у хворих з алергічною реакцією, в тому числі й астмою, присутній постійний рівень запалення. Персистуюче запалення є одним із ключових понять в алергології та може бути визначено як запальний процес, який перебігає постійно (навіть при повній відсутності симптоматики) у пацієнтів з алергією. Мінімальне персистуюче запалення дихальних шляхів

характеризується інфільтрацією тканин запальними клітинами (еозинофілами та нейтрофілами), а також експресією (активацією) міжклітинних молекул адгезії (ICAM-1) [30, 102, 153]. Тривале застосування ІКС стимулює розмноження та колонізацію дихальних шляхів грибковою флорою, у 30-50 % хворих на БА в харкотинні висівають *Candida*. Розмножуючись, гриби роду *Candida* виділяють токсини, котрі пошкоджують епітелій ВДШ. Кандидотоксини здатні вивільняти гістамін з тучних клітин, що призводить до перемикання з Th1 на Th2-хелперну відповідь в системі імунітету [58, 114, 192]. Таким чином, грибкова колонізація створює сприятливі умови для ослаблення імунітету, веде до порушення мікробіоценозу дихальних шляхів із зменшенням присутності сапрофітів, підтримує запальний процес у бронхолегеневій системі, поглиблює дисфункцію фагоцитів та посилює алергізацію організму людини [164, 186]. Останнє проявляється зростанням рівнів протиаспергильозних Ig E та протикандидозних Ig E [58, 77, 145].

У здорових людей грибкова флора знищується за участю альвеолярних макрофагів, а при наявності дефектів захисту легень – індукується розвиток імунної реакції, яка стимулює розвиток запалення [21, 58]. Зниження механізмів захисту слизової дихальних шляхів та порушення мукоциліарного кліренсу сприяє посиленню розмноження, колонізації, адгезії та інвазії умовно-патогенними й патогенними мікроорганізмами. В результаті тривалої взаємодії інфекційних агентів та макроорганізму формується хронічне запальне вогнище.

Більшість загострень, які виникають у хворих на БА, є не еозинофільними загостреннями [17, 30, 36, 41, 177]. У 10 % пацієнтів визначається нейтрофільний тип запалення, важкий перебіг із участю у запаленні нейтрофілів [23, 60, 138, 169, 191], ремодулюванням дихальних шляхів [68, 71], що не залежить від наявності atopії та не піддається контролю, незважаючи на застосування кортикостероїдних ліків та β 2-агоністів. Нейтрофільні протеази можуть активувати еозинофіли й прямо сприяти формуванню гіперреактивності [49, 50, 72, 185].

L. G. Wood та співавтори [191] довели, що навіть при нетяжкій БА як у загостренні, так й у стабільному стані може визначатись нейтрофільне запалення дихальних шляхів, що у деяких хворих пов'язують з реакціями на вірусну інвазію. Але неможливо виключити й участь бактерій у цьому процесі [128, 154, 177, 185]. Розвиток нейтрофільного запалення дихальних шляхів найчастіше призводить до формування тяжкого перебігу БА й завжди спостерігається при наявності будь-яких інфекційних агентів [163, 169, 191].

Експерти GINA в перегляді 2015 року визнали, що у деяких хворих стандартна ступінчаста терапія недостатньо ефективна, і виділили два основних фенотипа БА - з еозинофільним запаленням (при якому ІКС ефективні) і нееозинофільним (нейтрофільним) запаленням, при якому стероїди малоефективні [127, 131, 158, 186, 190].

На сьогоднішній день активно вивчаються механізми нейтрофільного запалення, які до кінця не зрозумілі. Проте є дані, які припускають, що наявність бактеріальної та грибової інфекції у хворих на астму надалі сприяє формуванню саме нейтрофільного фенотипу захворювання. А. Vega і співавтори [184] вважають, що збільшення нейтрофілів при тяжкій астмі пов'язане із тривалим прийомом СКС, які можуть стимулювати нейтрофільне запалення. Як правило, при астмі розвивається реакція гіперчутливості на алергени навколишнього середовища, однак, в той же час існує велика кількість випадків ендогенного розвитку хвороби, яка пов'язана з інфекціями верхніх дихальних шляхів [141, 186].

Слід окремо виділити роль мікроорганізмів в патогенезі бронхіальної астми. Встановлено, що продукти метаболізму бактерій і грибів, які колонізують дихальні шляхи, здатні викликати сенсibiliзацію інфекційними агентами [20, 31, 32, 165, 176, 183, 191, 195]. Гіперчутливість до мікробних алергенів може носити характер алергічних реакцій негайного, уповільненого й змішаного типів [32, 62, 70, 73]. У більшості хворих на БА гіперреактивність бронхів зберігається і за відсутності симптомів захворювання, тобто і в періоді

клінічної ремісії [17, 32, 70, 74]. Варто зазначити, що гіперчутливість до бактеріальних та грибкових інфекцій є важливим тригерним фактором, який обумовлює розвиток, формує загострення та погіршує перебіг бронхіальної астми. Особливе значення надають алергенам умовнопатогенних мікроорганізмів – активним сенсibiliзаторам тканин бронхолегеневого апарату людини [30, 32, 47]: непатогенним нейссеріям, умовнопатогенним бактеріям – стафілококам, гемолітичному стрептококу, пневмококу, *Klebsiella pneumoniae* та ін., мікроміцетам – як пліснявим (аспергілам, пеніцилам), так й дріжджоподібним (*Candida albicans*) [58, 47]. Встановлено, що *Candida* може викликати алергійний процес з підвищенням рівня сироваткових протикандидозних імуноглобулінів Ig E [21, 58, 92, 114, 149], а ступінь сенсibiliзації може бути на стільки високою у випадках швидкого росту *C. albicans*, що іноді навіть може призводити до розвитку астматичних симптомів [58, 80, 99].

Аналізуючи дані літератури щодо питання ролі умовно-патогенних мікроорганізмів у патогенезі БА, необхідно відзначити два головних моменти: бактерії можуть викликати інфекційний процес в дихальних шляхах і поряд з цим, можуть викликати стан сенсibiliзації організму до антигенів бактерій. Найбільше значення у формуванні інфекційно-алергічного запалення мають алергени *Neisseria perflava* і *Staphylococcus aureus*, кандиди, що відображено в результатах багатьох досліджень [20, 30, 35, 41, 62, 99, 120, 143, 163, 175, 185]. Встановлено, що новонароджені, дихальні шляхи яких колонізовані гемофільною паличкою, пневмококком або моракселою катараліс мають підвищений ризик рецидивуючих хрипів, які можуть призвести до розвитку астми в ранньому віці [58]. У Німеччині проведено дослідження, в якому брало участь 42 дитини дошкільного віку з важкими стійкими хрипами, але без симптомів гострої легеневої інфекції. Проводилася бронхоскопія з мікробіологічним аналізом бронхоальвеолярного лаважу. З 42 обстежених дітей з важкою задишкою у 34 (81 %) виявили нейтрофільні запалення в

бронхах, а у 20 (59 %) цієї підгрупи - зростання бактерій більше 10^4 колонієутворюючих одиниць на мілілітр, серед яких найбільш часто виділялися наступні: гемофільна паличка, пневмокок і мораксела катараліс. Після лікування відповідними антибактеріальними засобами у 92 % пацієнтів отримали значне поліпшення симптомів при контрольному обстеженні. Таким чином, хронічна бактеріальна колонізація і хронічна інфекція дихальних шляхів сприяють персистенції хрипів, обтяження перебігу астми і вимагають антибактеріальної терапії.

P. J. Barnes та A. J. White [103] визначили, що серед факторів, які сприяють погіршенню перебігу хронічних неспецифічних захворювань легень, а саме БА, важливе значення має мікрофлора нижніх дихальних шляхів, зокрема – бактерії, провідна роль яких у загостреннях астми встановлена в 30-60 % випадків. T. H. Harju, M. Leinonen показали, що асоціація патогенної мікрофлори із аденовірусами може спричинити падіння функції зовнішнього дихання у хворих на БА [130].

Загострення БА часто супроводжуються симптомами бактеріальної бронхіальної інфекції, яка може активізуватись на тлі дії вірусів, можливо, у сполученні з дією алергену. Ефективність антибіотикотерапії та бактеріальної імунотерапії в деяких випадках є доказом ролі бактерій при загостреннях БА [100, 104, 120, 159, 162, 185, 197].

Азнабаєва Л. М. в 2012 році [2] досліджувала стан мікробіоценоза слизової оболонки верхніх дихальних шляхів й прийшла до висновку, що у осіб, які страждають на БА мікрофлора зазнає значних змін. У цих хворих має місце різке зниження колонізаційної резистентності задньої стінки глотки, розширюється спектр і збільшується кількість умовно-патогенних видів. Домінуючу роль відіграють стафілококи та дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Азнабаєва Л. М. довела, що в умовах асоціацій мікроорганізмів відбувається зміна ферментативних, антигенних, токсигенних, фаголізабельних властивостей у бактерій. Взаємодія між представниками

УПМ призводить до посилення інфекційних властивостей: здатності руйнувати еритроцити, порушувати цілісність клітинної стінки епітелію слизових, згортати плазму крові.

Американськими вченими проведено дослідження, котре доводить наявність підвищеного ризику інфікування *Streptococcus pyogenes* у пацієнтів з бронхіальною астмою в порівнянні з пацієнтами без астми, що дозволяє зробити висновок про зниження місцевої імунологічної толерантності до інфекційних агентів у пацієнтів БА [128].

Наприкінці 80-х початку 90-х років минулого сторіччя інфекційні загострення астми найчастіше асоціювалися з *S. pneumoniae* і *H. influenzae*, в даний час поряд з цими патогенами, все частіше загострення БА пов'язують з активацією *M. pneumoniae* і *C. pneumoniae* [106]. Проведені дослідження свідчать про пряму участь *M. pneumoniae* і *C. pneumoniae* у розвитку загострень БА, а також значний вплив цих збудників на клінічну картину і характер перебігу хвороби у разі їх персистенції. У роботах багатьох авторів було показано зв'язок між *C. pneumoniae* і персистуючої БА [143]. Припускають, що інфікованість цим мікроорганізмом може служити початком розвитку БА у дорослих і дітей, провокувати загострення захворювання, а також погіршувати контроль його перебігу. При цьому значущі відмінності між періодами загострення і ремісії за частотою виявлення хламідій (методом ПЛР у назальному аспіраті) отримані не були. Ці дані свідчать про переважну роль персистуючої, ніж гострої хламідійної інфекції в рецидивуванні симптомів БА.

Дослідження P.N. Black et al. демонструє як рівень антитіл до *C. pneumoniae* корелює з тяжкістю перебігу БА, перебуваючи в прямій залежності з частотою і виразністю симптомів і в зворотній - з об'ємом форсованого видиху за 1-у секунду (ОФВ1). Одне з останніх опублікованих досліджень з обговорюваної проблеми підтвердило високу поширеність (38%) гострого респіраторного хламідіозу та мікоплазмозу в хворих з важким загостренням БА: у цих пацієнтів в 87% випадків виявлялася *C. pneumoniae*, в

9% - *M. pneumoniae* і в 4% - обидва мікроорганізми. Як правило ці збудники, не самостійно інфікують слизову трахеобронхіального дерева, а перебувають у тісному зв'язку з респіраторними вірусами [159].

N. G. Papadopoulos, G. N. Konstantinou [162, 163] наголошують, що респіраторні інфекції, викликані вірусами та патогенними мікроорганізмами, є пусковими, так званими тригерними механізмами у розвитку бронхіальної астми у людей із конституційною atopією. *S. pneumoniae* і *M. pneumoniae* сприяють персистуючому перебігу БА більше, ніж загостренням. Останні дані показують, що звичайні бактерії також можуть бути залучені в патогенез БА, але ця версія вимагає підтверджуючих досліджень.

Американськими вченими виділено cards-токсин *M. pneumoniae*, який викликає 30-кратне збільшення експресії Th2 цитокінів IL4 і IL13, 70-кратне підвищення експресії Th2 хемокінів CCL17 і CCL20, що відповідає змішаній запальній реакції за участю еозінофілів, Т-клітин, В-клітин і метаболізму слизової [173]. Т. Herbst [132, 133] довела, що колонізуюча патогенна мікрофлора дихальних шляхів у хворих на БА викликає активацію TLR2, що призводить до збільшення виділення слизу й погіршенню їхнього стану. Показано також, що інфекція *Mycoplasma pulmonis* сприяє відхиленню імунної відповіді за Th2-типом, що веде до формування патофізіологічних зсувів в напрямку астми.

На сьогодні відомо, що хламідії, викликаючи гострий запальний процес в дихальній системі, пов'язані з розвитком астми. Інфікуючи мононуклеари, хламідійна інфекція стимулює виробництво IL-1 бета і залежить від білка інфламасоми NLRP3. Дані, отримані Von Hertzen L. C. et al. вказують, що за рахунок зменшення співвідношення між секрецією металопротеїнази-9 і тканинного інгібітора металопротеїнази-1 запальними клітинами хламідійна інфекція сприяє ремодуляції, підвищує резистентність організму до дії глюкокортикостероїдної терапії, а отже погіршує перебіг БА [185].

Встановлено, що інфекційний процес, який присутній у бронхах, призводить до зміни реактивності бронхів під впливом протеолітичних ензимів,

токсичних факторів, за рахунок зниження чутливості β -2-адренорецепторів. Посилення запалення у бронхах, з часом веде до дистрофічних змін миготливого епітелію слизової оболонки дихальних шляхів та порушення мукоциліарного кліренсу. Федосєєва В. Н. та співавтори [69, 70, 73] пояснюють збільшення IgE у крові хворих так званою нейссеріальною астмою особливими властивостями *Neisseria spp.*, котрі здібні викликати сенсibilізацію за негайним типом. Romain P. та співавтори виявили в $1/3$ хворих на БА високі титри IgE до *Haemophilus influenzae* та *Str. pneumoniae*, що підтверджує можливість сенсibilізації та алергії до бактерій.

Е. М. Hollams [135] у своїй роботі наголошує, що тривала персистенція золотистого стафілококу у підлітків може спричиняти розвиток бронхіальної астми.

А. Р. Sachs, D. van der Waaij et all. дослідили мікробіологічний пейзаж ротоглотки у хворих на бронхіальну астму й ХОЗЛ в періоді ремісії та показали, що мікробний спектр висіваємих колоній не відрізняється в двох оцінюваних популяціях [175].

В 2011 році G. Mirkin показав провідну роль мікрофлори в патогенезі бронхіальної астми в пізньому віці [94]. Т. N. Harju, досліджуючи хворих на БА, виявив персистенцію *S. pneumoniae* в їх дихальних шляхах [130], при відсутності клінічних проявів захворювання.

Дослідження Марушко Ю. В. та співавторів стверджують, що *S. pneumoniae* підтримує запальний процес у бронхах при бронхіальній астмі. Хламідійна інфекція швидко вражає миготливий епітелій бронхів, знерухомуючі війки й створює умови для колонізації дихальних шляхів аутофлорою з носоглотки, передусім *Str. pneumoniae*. Як показано в експериментах *in vitro*, повної ерадикації *S. pneumoniae* при застосуванні антибактеріальної терапії не відбувається, цей факт також підтверджують клінічні спостереження. Тому дослідники вважають за необхідне призначення імуномодуляторів, що підвищує ефективність терапії та попереджає рецидиви

інфекції.

Таким чином, необхідність попередження надмірного розвитку патогенних мікроорганізмів при застосуванні ІКС у лікуванні хворих на бронхіальну астму, робить доцільним більш ретельне вивчення данного питання, оскільки на сьогоднішній день систематизованих даних щодо ролі патогенної мікрофлори у виникненні загострень та обтяженні перебігу бронхіальної астми немає.

Встановлено, що у більшості хворих на БА визначається вторинна імунологічна недостатність, часто – зі значними порушеннями в імунній системі [39, 57, 60, 130, 192], це є результатом тривалої та масивної антигенної дії на організм [22, 32, 52, 58, 135]. В механізмі загострень БА при респіраторних інфекціях провідну роль також відіграють дисфункції імунітету [30, 32, 45, 107, 154]. Імунологічне обстеження хворих з БА досить часто виявляє зниження продукції γ -інтерферону, депресію фагоцитарної ланки неспецифічного захисту (зниження показників фагоцитарної, спонтанної та індукованої активності нейтрофілів), підвищення ЦІК, що вказує на тривалу персистенцію вірусно-бактеріальних агентів в бронхолегеневій системі [32, 119]. Зміни у системі Т-імунітету характеризуються зменшенням їх числа та проліферативної активності, зниженням їх чутливості до кортикостероїдів та порушеннями співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів [147, 192]. Порушення в В-системі імунітету обумовлені збільшенням кількості В-клітин, розвитком дисімуноглобулінемії за рахунок збільшення рівнів сироваткових IgG, IgE та циркулюючих імунних комплексів [22, 32, 52, 124, 142]. Дисфункція в системі фагоцитуючих клітин – моноцитів та нейтрофілів проявляється зниженням/посиленням їх поглинальної здатності на тлі активації кисеньзалежного метаболізму цих клітин (НСТ-тесту) [61, 82]. Кількість нейтрофілів, які постійно присутні у повітрянослизових шляхах, контролюється цитокінами, що секретуються активованими Т-лімфоцитами. Важливим фактором негативного впливу на імунний статус при БА є порушення стану основних ефektorних клітин алергічного запалення – еозинофілів та базофілів,

що більш характерно для інфекційно-залежної форми бронхіальної астми [32, 132]. Можуть виникати аутоімунні процеси, що обумовлено подібністю антигенів колонізуючої мікрофлори дихальних шляхів та клітин легеневої тканини [124]. Дослідженнями деяких авторів [22, 119, 135] доведено, що в період клінічного благополуччя у хворих з БА підвищена кількість прозапальних цитокінів (інтерлейкінів ІЛ-2, ІЛ-4) та цитокінів, котрі беруть участь в хронізації процесів запалення (ІЛ-6, ІЛ-8) [94], що супроводжується зниженням клітинної цитотоксичності, дизімуноглобулінемією. Виявлено недостатність резервних можливостей інтерфероногенезу, особливо синтезу інтерферону, який виконує потужний протівірусний захист і є одним з найважливіших факторів захисту респіраторного тракту від інфекційних агентів [25, 108, 121, 136]. Такий стан імунної системи обумовлює високий ризик розвитку як місцевих (бактеріальне запалення на різних рівнях дихальних шляхів), так і загальних ускладнень (формування імунокомплексної патології) [32, 132, 143, 194].

Таким чином, при бронхіальній астмі на тлі порушення цілого ряду показників системного та місцевого імунітету, яке виникає внаслідок виснаження його окремих механізмів та імуносупресивної дії ІКС, втрачається ефективність інфекційного контролю. Це викликає порушення з боку мікробіологічного пейзажу дихальних шляхів у вигляді надмірного розмноження, інтенсивної колонізації та персистування умовно-патогенної мікрофлори. Під впливом інфекційних агентів може відбутися ще більш глибоке пригнічення імунної відповіді, яке обумовлене екзо— та ендотоксинами, що вивільняються внаслідок бактеріолізу. При цьому водночас з імуностимуляцією, що підсилюється зі збільшенням кількості збудників, виникає нею ж обумовлена імуносупресія. Поряд з небезпекою рецидиву підвищується ймовірність переходу захворювання з більш легкої форми перебігу у більш важку [30, 35, 50, 60, 77, 93, 97, 131, 161, 171].

1.3. Принципи лікування хворих на бронхіальну астму

Сучасні схеми лікування хворих на бронхіальну астму практично не враховують бактеріальну та грибкову мікрофлору, яка може надмірно розмножуватися у дихальних шляхах і здійснювати додатковий негативний вплив на перебіг захворювання. Поряд з небезпекою погіршення перебігу та контролю БА, підвищується ймовірність загострення та переходу захворювання з більш легкої форми перебігу у більш важку [3, 5, 7]. Тож, сучасний підхід до лікування БА має враховувати підвищену схильність хворих на БА до респіраторно-вірусних інфекцій, дисбаланс імунітету та порушення мікробіоценозу дихальних шляхів. У зв'язку з цим в комплексну терапію БА, поряд з посиленою базисною терапією, доцільно включати імуномодулятори та протимікробні засоби.

У світі постійно проводиться пошук нових методів лікування і профілактики прогресування бронхіальної астми. Напрямки пошуку пов'язані з розробкою нових фармакологічних препаратів базисної терапії, методів лікування із застосуванням імуномодуляторів, використанням не медикаментозних засобів (фізіотерапевтичні методи, спелеотерапія, валкіонтерапія, психотерапія та ін.), застосуванням антимікробної терапії у поєднанні з антифунгальними препаратами, розробка протибактеріальних вакцин, алерген специфічна імунотерапія.

Дані щодо застосування бактеріофагів та імуномодуляторів є досить розрізненими. А. Г. Чучалин [60, 95, 97, 98, 99] та Л. А. Вишнякова [13] провели ряд досліджень стосовно ролі інфекційних агентів у патогенезі астми. Виявлено патогенетичний зв'язок і найбільшу активність таких мікроорганізмів, як стафілококи, нейсерії, клебсиелла, пневмокок, які досить часто виступають у ролі тригерних факторів загострення інфекційно-залежної БА [97, 99].

Розробка біологічних препаратів бактеріального походження, до складу яких входять полісахариди, ліпополісахариди, глікопептиди розпочалася з

початку 60 рр. і отримала швидкий розвиток за останні роки. В даний час розроблена і добре себе зарекомендувала ціла серія асоційованих вакцин та імуномодуляторів, для терапії захворювань, викликаних умовно-патогенною мікрофлорою. До них відносяться: MPV, солкотріховак, IPC 19, рибомуніл, нуклеинат натрію, рузам, бронхомунал, продігіозан, пірогенал, імудон, біостім, пневмо-23 (Петрунов Б. К., 1991; Bergmann K., Wenzel S., Copova M., 1990; Kovachev D., Petrunov B. et.al., 1992; Wabran J. 1990; Ventangad R. 1990; Schaad UB, Fazine IC, Fust T. (1998). У літературі існують суперечливі думки про ефективність застосування імуномодуляторів бактеріального походження, були виявлені як позитивні клінічні та імунологічні результати лікування, так і повна їх відсутність (Schaad U. B, Fazine I. C, Fust T. 1998; Herrog H. 1999; Debbas N., Derenne J. P 1990; Emnerich B., 1990) [98, 99, 101, 102, 103].

Н. Б. Егорова [18, 19] та Н. В. Лизогуб [40] успішно застосовували для профілактики загострень бронхіальної астми вакцину (ВП-4), яка складається з бактеріальних антигенів та діє за рахунок синтезу в організмі людини протимікробних антитіл, на тлі стандартної базисної терапії ремісії.

Досить добре вивчено ефективність індуктора інтерферону – циклоферону (А. Г. Чучалин, В. Г. Чернуський та ін.) [95, 93]. Так, Н. В. Лизогуб [39] показала, що включення циклоферону в комплексну терапію хворих на atopічну БА середнього та легкого ступеня тяжкості сприяє нормалізації продукції ІФН- α і ІФН- γ , показників гуморального і клітинної ланок імунітету і дозволяє знизити кількість загострень, у т.ч. вірусного генезу, а отже може бути рекомендований хворим БА для профілактики респіраторних інфекцій в період їх епідемічних спалахів [93, 95].

Ю. І. Фещенко, О. М. Рекалова довели, що при застосуванні циклоферону в комплексному лікуванні хворих на бронхіальну астму середня кількість загострень порівняльно з попереднім роком спостереження знизилась з 3,9 загострень на рік до 2,3 загострень на рік [58, 78].

О. М. Костіна [32] вважає, що бронхіальна астма, ускладнена вогнищами хронічної інфекції являє собою самостійний фенотип. Виділення даної форми БА в окремий клінічний фенотип обумовлений особливостями перебігу та відповіді на терапію. Вплив інфекційного фактора призводить до обтяження перебігу астми й розвитку гормонорезистентності. Для підвищення ефективності лікування О. М. Костіна пропонує використовувати диференційований підхід до вибору методу імунотерапії: хворим з алергічним фенотипом бронхіальної астми та з доведеним видом бактеріальної сенсibiliзації слід застосовувати алерген специфічну імунотерапію (АСІТ) етіотропними алергенами за класичною схемою; хворим з неалергічним фенотипом БА легкого ступеня тяжкості з супутніми захворюваннями респіраторного тракту доцільно проведення імунотерапії препаратом рузам. АСІТ перемикає Th2-залежний імунний шлях на Th1 тип імунного реагування, що зменшує алергічне запалення у хворих з бронхіальною астмою, обумовлене сенсibiliзацією до *Neisseria perflava*. Проте наявність вторинного імунодефіцитного стану обумовлює незадовільні результати АСІТ в 21,5% випадків.

Відомо, що захворювання, обумовлені умовно-патогенною мікрофлорою, в значній частині випадків розвиваються на тлі зниженої імунологічної реактивності організму, і при відсутності адекватного лікування мають тенденцію до обтяження й хронізації, що призводить до подальшого зниження місцевого і системного імунітету. Це обґрунтовує необхідність внесення коректив в традиційні схеми терапії і визначає перспективність розробки нових методів імунотерапії та імунопрофілактики.

Зазвичай для ерадикації можливих збудників інфекції застосовують антибактеріальну терапію. Але останнім часом проблема резистентності мікроорганізмів викликає велику тривогу у фахівців, зокрема метицилін-резистентність спостерігається у 30-40% *Staphylococcus aureus* [66]. Розповсюдження антибіотикорезистентності серед збудників хвороб лор-

органів, поряд з токсичними, імуносупресивними та алергічними реакціями на введення антибактеріальних препаратів є досить значним аргументом проти застосування у хворих на БА. У якості альтернативи антибіотикам ми пропонуємо для корекції мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів використовувати препарати бактеріофагів [27, 66]. Бактеріофаги відносяться до класу бактеріальних імуномодуляторів, які мають лікувально-профілактичні властивості та є стерильним фільтратом бактеріальних фаголізатів. Розрізняють стафілококовий, стрептококовий, протейний, клебсієллезний, піобактеріофаг та ін. Бактеріофаги специфічно лізують відповідні до фагу мікроорганізми у вогнищі запалення, стимулюють фактори специфічного та неспецифічного імунітету, тому фаготерапія особливо ефективна при лікуванні хронічних запальних процесів на тлі імунодепресивних станів. При цьому бактеріофаги не чинять негативний вплив на сапрофітну флору, на відміну від антибактеріальних препаратів; вони також є абсолютно безпечними та нетоксичні. Фаги ефективні в якості монотерапії та у комбінації з іншими препаратами [27, 66, 181]. Найбільш універсальним препаратом, призначеним для лікування гнійно-запальних захворювань, є піобактеріофаг полівалентний очищений (виробляється в Росії НПО «Микроген»), який включає в себе бактеріофаги, активні щодо бактерій *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus*, *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*. Піобактеріофаг призначають *per os*, наружно та місцево для промивання ран, вводять у порожнини пазух носу, абсцесів, матки, сечового міхура, ран, а також у вигляді аерозолів [27]. Бактеріофаги досить широко застосовуються для лікування гнійно-запальних захворювань, які викликають умовно-патогенні мікроорганізми родів *Escherichiae*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiellae* [66, 181]. Фаги активні по відношенню до антибіотикорезистентних штамів бактерій, не викликають побічних, токсичних та алергічних реакцій, не мають протипоказань.

Ефективність фаготерапії при лікуванні гнійно-запальних захворювань підтверджена рядом досліджень, зокрема, Султанов Н. М. вивчав антибактеріальні властивості полівалентного піобактеріофагу по відношенню до збудників гнійно-запальних захворювань лор-органів [66]. Автор показав переваги застосування полівалентного піобактеріофагу у хворих на хронічний гнійний риносинусит - широкий спектр антибактеріальної активності, 94,3 % випадків елімінації збудників з вогнища запалення, позитивний вплив на місцевий клітинний імунітет слизових оболонок носа, про що свідчила висока фагоцитарна активність нейтрофілів і завершеність фагоцитозу, відсутність інфікування грибовою флорою, скорочення кількості рецидивів захворювання в порівнянні з антибіотикотерапією в 2,4 рази.

Проте бактеріофаги поки не застосовували при лікуванні хворих на бронхіальну астму і відсутні дані про доцільність його використання при цій патології.

Для корекції порушень імунологічного статусу та профілактики інфекційних загострень БА доцільно використовувати імуномодулятори, зокрема індуктори інтерферону (ІФН) [39, 55, 93, 95]. Одним з найбільш ефективних та перспективних низькомолекулярних індукторів утворення ендогенного інтерферону є акридонуксусна кислота – розчинний синтетичний аналог природного алкалоїду з культури *Citrus grandis* [25, 55]. Акридонуксусна кислота стимулює утворення власних інтерферонів α і β -типу і має широкий спектр біологічної активності (протівірусна, імуномодулююча, протизапальна). Акридонуксусна кислота має досить високий рівень біодоступності та безпечності, а також ряд переваг в порівнянні з екзогенними інтерферонами: не володіє антигенністю, його дія більш пролонгована в часі, синтез інтерферонів сбалансован та контролюється організмом, що попереджує розвиток побічних дій, а також включає синтез інтерферонів у вибіркових популяціях клітин, що має переваги перед поліклональною стимуляцією імуноцитів. Макрофаги, моноцити та лімфоцити – головні клітини, які після введення меглумін

акридоніацетату продукують синтез α і β -інтерферонів (на рівні транскрипції генів) в легенях, печінці, скелетних м'язах і в селезінці. Система інтерферону – найважливіший фактор неспецифічного імунітету, яка захищає організм від інфікування вірусами і бактеріями. Протівірусна дія інтерферонів здійснюється шляхом прямої дії на реплікацію вірусів, а також через систему клітинного синтезу нуклеїнових кислот за допомогою ферментів та інгібіторів, які знищують чужерідну генетичну інформацію. Шляхом пригнічення синтезу прозапальних цитокінів (IL-1-p, IL-8 і TNF-ot) і посиленням продукції протизапальних цитокінів (IL-10 і /або TGF-p) акридонуксусна кислота забезпечує протизапальну дію. Акридонуксусна кислота корегує синтез імуноглобулінів, активує фагоцитоз, посилює функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів, підвищує генерацію активних форм кисню фагоцитуючим клітинами [25, 55]. Також акридонуксусна кислота сприяє покращенню показників Т-клітинного імунітету, а саме: нормалізує рівні субпопуляцій CD3+, CD4+, кількість CD16+ (природних кілерів), CD8+, CD72+-(Т-лімфоцитів), співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів. Активуючі імунну систему, акридонуксусна кислота забезпечує протихламідійну та протимікробну дію. У складі комплексної терапії курс акридонуксусної кислоти досить ефективно застосовується для лікування та профілактики гострих респіраторних інфекцій, а також при вторинних імунодефіцитах, які зумовлені хронічними грибковими та бактеріальними інфекціями [25, 55, 93, 95].

Використання піобактеріофагу та індуктора інтерферону (акридонуксусної кислоти) в комплексному лікуванні бронхіальної астми є патогенетично виправданим і може бути ефективним доповненням до рекомендованої базисної терапії. Вивчення такого поєднаного впливу на різні патогенетичні ланки астми, є актуальним у певної категорії хворих на БА, які мають вищезазначені порушення з боку системного імунітету та з боку мікробіоценозу дихальних шляхів.

Таким чином, з огляду літератури на сьогоднішній день не визначені

частота та характер мікрофлори, котра колонізує верхні дихальні шляхи хворих на бронхіальну астму, не досліджено особливості системного імунітету хворих на БА в залежності від колонізуючої мікрофлори верхніх дихальних шляхів та особливості перебігу захворювання у цієї категорії пацієнтів, не вивчався вплив комбінації індуктора інтерферону (акридонуксусної кислоти) в поєднанні з полівалентним піобактеріофагом в комплексній терапії БА на клініко-функціональні та імунологічні показники. Вищевикладене обумовлює необхідність дослідження ефективності застосування даних груп препаратів у комплексному лікуванні хворих на БА, що складає предмет та визначає зміст даної роботи.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих

В дослідження включали хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості за умови підписання ними добровільної інформованої згоди з метою та об'ємом запланованих обстежень, необхідністю призначення імунотерапії, протимікробних засобів та можливим ризиком виникнення побічних ефектів.

Критерії включення пацієнтів у дослідження: вік 18 років та більше, наявність у хворого середньотяжкої персистуючої бронхіальної астми в фазі загострення (згідно наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 [49]), котрі не застосовували СКС та антибактеріальну терапію (АБТ) останні 2 тижні, неінфекційний характер загострення БА (відсутність підвищення температури тіла, інтоксикації, гнійного харкотиння, ознак орофарингеального кандидоза).

Критерії виключення: алергічна (атопічна) форма БА, обумовлена пилковою, побутовою, епідермальною сенсibilізацією, інші, окрім БА, захворювання органів дихання (ХОЗЛ, рак легенів, туберкульоз, саркоїдоз, муковісцидоз, оперативні втручання на легенях в анамнезі), тяжкий неконтрольований перебіг хронічних захворювань, що може вплинути на результати обстежень, ВІЛ/СНІД, онкологічні, аутоімунні захворювання, алкогольна та/або наркотична залежність, психічні розлади, проведення лікування СКС та/або АБТ впродовж останніх 2 тижнів, вагітність або лактація, наявна або передбачувана непереносимість препаратів дослідження.

Для вирішення завдань дослідження було обстежено 120 хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості в фазі загострення та впродовж періоду ремісії. Серед пацієнтів переважали жінки (65,8 %), вік хворих від 18 до 71 року, середній вік яких ($53,2 \pm 1,9$) роки. Результати обстеження хворих на БА порівнювалися з даними 25 здорових осіб

без клінічних ознак соматичної патології. Відбір хворих за ступенем тяжкості БА проводився відповідно до критеріїв Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»" [49].

Дисертаційна робота проводилась в два етапи – на першому етапі визначався характер мікрофлори, яка колонізує верхні дихальні шляхи хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості 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 АБТ), візит 2 проводився через 3 міс. (у період ремісії), візит 3 – через 1 міс. після отриманого лікування, візит 4 у вигляді телефонного контакту через 12 міс. спостереження. Обстеження хворих проводилось за схемою (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Схема обстеження хворих на етапах дослідження

Обстеження	Візит 1	Візит 2 (рандомізація)	Візит 3	Візит 4
1	2	3	4	5
Інформована згода	*			
Анамнестичні дані (Анкетування)	*	*		
Загально-клінічні дані	*	*		
Фізикальний огляд	*	*	*	

Продовж. табл. 2.1

1	2	3	4	5
ФЗД (спірометрія)	*	*	*	
Тест на зворотність бронхообструкції	*	*	*	
Пікфлоуметрія	*	*	*	
Мікробіологічне дослідження мокротиння, мазки з носової порожнини, зіву	*	*	*	
Імунологічне дослідження сироватки крові		*	*	
Астма рахунок (щоденники самопостереження)	*	*	*	
Контроль небажаних проявів терапії			*	*
Видача пікфлоуметра	*			
Видача щоденника самопостереження	*	*	*	
Контроль комплаєнсу			*	
Повернення щоденника самопостереження		*	*	
Оцінка загострень БА	*	*	*	*

За результатами аналізу клінічних даних та показників функції зовнішнього дихання (наявність денних та нічних симптомів, загострення в середньому кожні 3–4 міс, часткове обмеження фізичної активності зумовлене БА, ОФВ₁ від 60 % до 80 % від належних, добові коливання ПОШ_{вид} > 15 %, збільшення частоти використання β_2 -агоністів короткої дії до 8 інгаляцій на добу) у 41,6 % хворих діагностували легкий ступінь тяжкості загострення, у 58,3 % – середній. Давність захворювання складала ($10,2 \pm 0,8$) роки, частота загострень БА – ($2,5 \pm 0,5$) випадків/рік. Найчастіше загострення спровоковані ГРВІ чи переохолодженням. На момент обстеження жоден з пацієнтів не мав

тяжкої супутньої патології, профшкідливості та не палив. До початку останнього загострення БА у 35,8 % хворих був неконтрольований перебіг захворювання, у решти 64,2 % – частковий контроль. Всі пацієнти, включені в дослідження, отримували комбіновану базисну протизапальну терапію (ІКС та пролонгований β_2 -агоніст) за середнім ступенем тяжкості БА відповідно до рекомендацій GINA. 49,2 % хворих застосовували будесонід 320 мкг та формотерол 9 мкг на добу, решта (50,8 %) – флутиказон 500 мкг та сальматерол 100 мкг на добу. Тривалість прийому ІКС склала в середньому ($5,31 \pm 0,12$) роки. Для купування приступів задухи приймали β_2 -агоніст короткотривалої дії сальбутамол 100 мкг. Застосування СКС під час загострення 1-2 рази на рік, останній прийом – ($4,1 \pm 0,4$) міс. тому, АБТ ($4,2 \pm 0,5$) міс. тому. Середня частота госпіталізацій з приводу загострення БА ($2,31 \pm 0,4$) випадків на рік, тривалість ремісії до першого загострення астми ($4,8 \text{ міс.} \pm 0,3$) міс.

Оцінювання стану мікробіоценозу слизової оболонки дихальних шляхів проводили тричі: у фазу загострення астми на початку дослідження (візит 1), у фазу ремісії до лікування (візит 2) та після лікування (візит 3). До візиту 2 всі пацієнти отримували стандартну базисну терапію БА періоду ремісії, котра включала пролонгований β_2 -агоніст та ІКС. Потім за результатами мікробіологічного обстеження хворих на БА рандомізували простим методом на 4 групи порівняння в залежності від спектру та локалізації мікрофлори у дихальних шляхах, і об'єму запланованого лікування. Групи хворих були однорідними та співставні за статтю, віком, показниками клінічних симптомів астми, 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 β_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 призначили 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 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 їх 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 носа тричі на добу впродовж 14 днів, індуктор інтерферону 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 33,3 % хворих висівалася в дихальних шляхах сапрофітна мікрофлора, у 66,7 % – потенційно патогенна: *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.* та їх асоціації.

За результатами оцінки клінічних симптомів астми достовірних відмінностей між пацієнтами усіх груп дослідження не було ($p > 0,05$), що свідчить про їх співставність (табл. 2.2). До початку лікування у більшості пацієнтів спостерігалися задишка при фізичному навантаженні, приступи ядухи 3-5 разів на тиждень, кількість використання інгаляцій β_2 -агоністів короткої дії в середньому до 4-5 разів за тиждень, кашель малопродуктивний, іноді з

відходженням харкотиння слизового характеру протягом дня, ранкову скутість грудної клітки та нічні симптоми 1-2 рази за тиждень.

Таблиця 2.2

**Клінічні симптоми БА у хворих за даними щоденників
самоспостереження (візит 2), ($M \pm m$)**

Показники	До початку лікування			
	I група	II група	III група	IV група
Нічні пробудження, бали	$0,4 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$
Ранкова скутість, бали	$0,8 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,1$
Денні симптоми, бали	$1,3 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,2$
Кашель, бали	$1,2 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$
Задишка, бали	$2,0 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$
Загальний астма-рахунок, бали	$5,7 \pm 2,1$	$6,1 \pm 2,1$	$6,0 \pm 2,0$	$6,1 \pm 2,1$
Кількість застосування β_2 -агоністів короткої дії, за добу	$0,7 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1$

Примітка. Статистично значимих відмінностей не виявлено.

2.2. Методи дослідження

Усім пацієнтам проводилось загальне клінічне обстеження, збирання анамнезу, огляд хворого (аускультация, вимірювання пульсу та артеріального тиску, визначення маси тіла). Всі хворі вели щоденники самоспостереження для можливості контролю щоденних симптомів астми. У щоденниках пацієнти відмічали у балах: нічні прояви астми (кількість пробуджень протягом ночі через респіраторні симптоми), ранкову скутість у грудній клітині, денні симптоми, кашель протягом дня, кількість інгаляцій β_2 -агоністу короткої дії (сальбутамолу) за добу. Таким чином, усі перераховані вище симптоми складали сумарний (загальний) астма-рахунок.

Враховувались нічні симптоми астми згідно шкали:

0 – Немає симптомів;

1 – Одне пробудження протягом менше години, без застосування β_2 -агоністу короткої дії (сальбутамолу);

2 – Одне пробудження протягом менше години, із застосуванням β_2 -агоністу короткої дії (сальбутамолу);

3 – Одне пробудження протягом більше години або більше одного пробудження;

4 – Більшу частину ночі не спали у зв'язку із БА;

Ранкова скутість враховувалась згідно шкали:

0 – Немає симптомів;

1 – Пробудження у звичайний час. Скутість в грудній клітці. β_2 -агоніст короткої дії (сальбутамол) не застосовували;

2 – Пробудження у звичайний час. Скутість в грудній клітці. Застосування β_2 -агоніста короткої дії (сальбутамолу);

3 – Пробудження раніше звичайного у зв'язку з астмою, але β_2 -агоніст короткої дії (сальбутамол) не застосовували;

4 – Пробудження раніше звичайного у зв'язку з астмою, β_2 -агоніст короткої дії (сальбутамол) застосовували;

Денні симптоми астми враховувались:

0 – Немає симптомів;

1 – Рідке посвистування або затруднене дихання. Можливість підйому по східцях та в гору;

2 – Посвистування або укорочення дихання більшу частину дня. Можливість пересування по рівному місцю, нездатність підйому;

3 – Посвистування або укорочення дихання більшу частину дня. Відставання від інших на рівному місці;

4 – Дуже важкий стан. Нездатність йти на роботу або навчання і виконувати звичну роботу;

Кашель протягом дня враховувався:

- 0 – відсутній;
- 1 – рідкий, не привертає уваги;
- 2 – частий, не знижує активність;
- 3 – частий, знижує активність;
- 4 – привертаючий увагу кашель більшу частину дня;

Задишка враховувалась:

- 0 – відсутня в покої та при навантаженні;
- 1 – відсутня в покої, але з'являється при сильному навантаженні;
- 2 – відсутня в покої, але з'являється при помірному навантаженні;
- 3 – відсутня в покої, але з'являється при незначному навантаженні;
- 4 – задишка в покої.

Всі хворі проводили пікфлоуметрію: ранкова та вечірня ПОШ_{вид}, її добові коливання. Пікфлоуметрія проводилась в якості об'єктивного вимірювання пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШ_{вид}), тобто потоку повітря, який пацієнт видихає після максимально глибокого вдоху при форсованому видосі. Пікфлоуметрія проводилась за допомогою пікфлоуметра “Mini-Wright” фірми “Clement Clarke International Ltd”, Англія. Всі пацієнти на початку дослідження отримали інструкції по використанню пікфлоуметра та веденню щоденника самоспостереження. ПОШ_{вид} вимірювалась зранку з 07:00 до 09:00 год. та ввечері з 19:00 до 21:00 год. до прийому бронхолітиків. Всього проводили 3 спроби, у щоденнику самоспостереження фіксували найбільше значення. Вимір проводився стоячи (у цьому положенні найефективніше працює діафрагма). Добова варіабельність ПОШ_{вид} визначалась за допомогою формули: $\frac{\text{ПОШ}_{\text{вид}} \text{ максимальний} - \text{ПОШ}_{\text{вид}} \text{ мінімальний}}{\text{ПОШ}_{\text{вид}} \text{ мінімальний}} \times 100$ та поділити на ПОШ_{вид} мінімальний. В розрахунок включається максимальне і мінімальне значення ПОШ_{вид}, які були відмічені на протязі періода спостереження, незалежно ранкове або вечірнє. Добова варіабельність >20% вказує на наявність гіперреактивності бронхів та може служити ознакою БА, а

вираженість розкиду показника пропорційна тяжкості захворювання.

Контроль показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводився на початку включення пацієнта в спостереження (візит 1), перед початком проведення лікування (візит 2) та через 1 міс. після отриманого лікування (візит 3). ФЗД досліджувалась на базі комп'ютерного оброблення показників спірометрії, кривої потік-обсяг форсованого видиху на апараті «Master Screen PFT» фірми "Cardinal Health" (Німеччина). Вивчались показники ФЗД: форсована життєва ємність легень (FVC), об'єм форсованого видиху за 1 сек. (FEV_1), співвідношення FEV_1/FVC , максимальна миттєва об'ємна швидкість форсованого видиху на рівні 25, 50, 75 % життєвої ємності легень ($FEF_{25\%}$, $FEF_{50\%}$, $FEF_{75\%}$), пікова об'ємна швидкість видиху (PEF). Усі показники оцінювались у відсотковому співвідношенні до стандартних величин. Стандартними нормальними значеннями легеневих об'ємів є діапазон від 80 до 120 % від належних величин. Дослідження проводилось зранку, дотримувались часу вимивання ліків: пацієнт перед дослідженням утримувався від прийому бронхолітиків – β_2 -агоністів короткої дії на протязі 6-ти годин, пролонгованих β_2 -агоністів – 12 годин, пролонгованих теофілінів – 24 години. Пацієнту необхідно було зробити щонайменше три приємлених спроби (але не більше 8) і серед них вибрати дві відтворювані спроби. Для відтворюваності необхідно, щоб спроби по показникам FEV_1 та FVC не відрізнялись між собою більше ніж на 150 мл (за даними ERS/ATS 2005). Зворотність бронхообструкції, об'ємів визначали в пробі із β_2 -агоністом короткої дії (сальбутамол 100 мкг) в дозі 400 мкг (4 інгаляції) через 15–30 хвилин повторно проводилось дослідження ФЗД. Збільшення FEV_1 на $\geq 12\%$ (або ≥ 200 мл) розцінювалось як позитивний результат.

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 верхніх дихальних шляхів визначався у

лабораторії мікробіології НІФП за допомогою загальноприйнятих методів згідно Наказу МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985р. З метою виявлення ступеню обсіменіння дихальних шляхів та ідентифікації збудників застосовували бактеріологічний метод (мазок з зіву та носу на флору). Матеріал збирали ранком до проведення туалету ротової порожнини. Потім матеріал засівали на чашки Петрі з 5% кров'яним агаром та шоколадним агаром, матеріал інкубувався на протязі доби при 37 С. У подальшому проводилася видова ідентифікація колоній. Критерієм бактеріального обсіменіння враховували ріст УПМ у титрі 10^5 та більше КУО в 1 мл. Зразки харкотиння збиралися ранком, після санації ротової порожнини у стерильні контейнери та доставлялися в мікробіологічну лабораторію не пізніше 2 годин. Проводилася мікроскопія мазків для оцінки якості матеріалу. Зразки харкотиння вважалися репрезентативними, якщо кількість лейкоцитів була більш ніж 25, а кількість епітеліальних клітин менше 10 в одному полі зору. Після мікроскопії проводили бактеріологічне дослідження мокроти. Для первинного засіву харкотиння застосовували кількісний метод на кров'яний та шоколадний агари (основу яких складав Колумбійський агар), агар Макконки, жовточно-сольовий агар, середовище Сабуро, сусло-агар, та ін. Засів на ці середовища здійснювали традиційними методами (секторних засівів, об'ємним методом з розведенням матеріалу та ін.) для одержання ізольованих колоній, які використовували для отримання чистих культур, їх диференціації та подальшої ідентифікації. Враховувалась кількість виділених штамів сапрофітних бактерій (*St. epidermidis*, *St. saprophiticus* i *S. sanguis*, *S. oralis*, *S. intermedius*, *S. viridans*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. pyogenes* i ін.), умовно-патогенних бактерій (*St. aureus*, грам-негативні бактерії) та дріжджових грибів роду (*Candida spp.*) у титрі 10^3 Од/мл та вище [62, 63, 64].

У складі мікрофлори хворих на бронхіальну астму було виявлено представників більш ніж 10 родин – *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. aureus*, *Str. viridans*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Str. agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*,

Citrobacter spp., *Pseudomonas spp.*, *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, а також асоціацію *Staphylococcus aureus* та *Candida spp.* у значного відсотку хворих. Більшість із вищевказаних мікроорганізмів було виділено із носової порожнини та зіву. Відсоток хворих із ізольованими штамами *S. haemolyticus*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Str. agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Aspergillus spp.* був незначний. Тому діагностичними вважались лише ізоляти *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.* та їх асоціація у кількості 10^3 Од/мл та вище.

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: у фазу ремісії перед (візит 2) та після лікування (візит 3) за показниками, які характеризували Т-, В- та фагоцитарну системи і їх ланки: визначали загальну кількість лейкоцитів крові з підрахуванням відносного та абсолютного вмісту лімфоцитів, моноцитів, нейтрофільних гранулоцитів, еозинофілів. Фенотипування головних популяцій лімфоцитів: Т-лімфоцитів (CD3+CD19–), В-лімфоцитів (CD3–CD19+) та природних кілерів (CD3–CD16+) – проводили за допомогою проточної лазерної цитометрії (проточний цитофлуориметр “FACSCalipuz”, Канада) з використанням анти-CD моноклональних антитіл із подвійною міткою („Beckman Coulter”, США) [54]. Тим же методом встановлювали субпопуляційний склад Т-клітин, для чого визначали відносний вміст хелперів/індукторів (CD4⁺CD8[–]-лімфоцитів) та кілерів/супресорів (CD4[–]CD8⁺-лімфоцитів) і за їх співвідношенням розраховували імунорегуляторний індекс (ІРІ). Функціональну активність Т-клітин визначали за їх проліферативною відповіддю на фітогемаглютинін (ФГА) у реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) [15]. Для обчислення абсолютного вмісту цих клітин користувалися даними лейкограми, визначеною на геманалізаторі ABX-mscros 60, Франція. Методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-

систем «ХЕМА-МЕДІКА» (Москва, Росія) оцінювали функціонування В-клітин за рівнями сироваткових імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G. Рівні циркулюючих імунних комплексів (ЦК) визначали у тесті мікропреципітації в поліетиленгліколі з використанням комерційних тест-систем «ХЕМА-МЕДІКА» (Москва, Росія) і обліком результатів на аналізаторі-спектрофотометрі μ Quant (BioTek, США) [65]. Стан фагоцитуючих клітин оцінювали за відносним та абсолютним вмістом нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів у крові та функціональною їх активністю. Останню характеризували за здатністю до поглинання латексу та рівнем кисень-залежного метаболізму, який визначали у тесті з нітросинім тетразолієм (НСТ-тесті) [68].

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). Для перевірки нормальності розподілу даних в окремих вибірках використовували функцію NORMSAMP-1, вбудовану в середовище Excel [37]. Для порівняльного аналізу частоти індивідуальних змін імунологічних показників використовували альтернативне варіювання (наявність або відсутність знижених, референтних або підвищених показників серед представників відповідної групи). Для оцінки достовірності відмінностей показників користувалися двохстороннім t – критерієм Ст'юдента. За рівень вірогідності приймали значення показників вірогідності (p), які дорівнювали або були меншими за 0,05.

2.3. Медикаментозна терапія

Усі хворі до початку комбінованої терапії отримували стандартну базисну терапію БА, котра включала ІКС, пролонгований β_2 -агоніст та сальбутамол 100 мкг для купування симптомів астми. Далі за результатами мікробіологічного обстеження хворих на БА рандомізували простим методом на 4 групи порівняння в залежності від спектру та локалізації мікрофлори у дихальних шляхах, і об'єму запланованого лікування. Групи хворих були

однорідними та співставні за статтю, віком, показниками клінічних симптомів астми та ФЗД, станом і локалізацією мікрофлори в дихальних шляхах.

Пацієнти I-ї групи 30 осіб (60% жінок та 40 % чоловіків) із середнім віком ($51,8 \pm 0,5$) роки, FEV1 ($64,2 \pm 3,6$) %, загальний астма-рахунок ($5,7 \pm 2,1$) балів, кількість застосування β_2 -агоністів короткої дії ($0,7 \pm 0,1$) разів за добу, отримували тільки стандартну базисну терапію БА (ІКС та пролонгований β_2 -агоніст). У 36,7 % хворих було виявлено в дихальних шляхах сапрофітну мікрофлору, у 63,3 % – потенційно патогенну: *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.* та їх асоціації. В носовій порожнині: *Staphylococcus aureus* ($36,7 \pm 2,5$) %, *Candida spp.* ($3,3 \pm 0,4$) %, асоціація мікроорганізмів ($3,3 \pm 0,4$) %, сапрофітна мікрофлора ($63,3 \pm 3,8$) %. В зіві: *Staphylococcus aureus* ($26,7 \pm 2,1$) %, *Candida spp.* ($6,7 \pm 1,2$) %, грамнегативна флора ($13,3 \pm 1,6$) %, асоціація мікроорганізмів ($10,0 \pm 1,5$) %, сапрофітна мікрофлора ($53,3 \pm 4,1$) %. Мікрофлора харкотиння: *Staphylococcus aureus* ($6,7 \pm 1,2$) %, *Candida spp.* ($16,7 \pm 1,8$) %, грамнегативна флора ($13,3 \pm 1,6$) %, асоціація мікроорганізмів ($10,0 \pm 1,5$) %.

II-у групу склали 30 пацієнтів (63,3 % жінок та 36,7 % чоловіків), середній вік яких становив ($48,2 \pm 0,4$) роки, FEV1 ($63,3 \pm 3,5$) %, загальний астма-рахунок ($6,1 \pm 2,1$) балів, кількість застосування β_2 -агоністів короткої дії ($0,6 \pm 0,1$) разів за добу, яким на тлі базисної терапії додатково призначили протимікробний препарат полівалентний піобактеріофаг у дозі по 2 краплі в кожную ніздрю носа тричі на добу впродовж 14 днів. У 33,3 % хворих під час обстеження виявлено в дихальних шляхах сапрофітну мікрофлору, у 66,7 % – потенційно патогенну: *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.* та їх асоціації. В носовій порожнині: *Staphylococcus aureus* ($33,3 \pm 2,4$) %, *Candida spp.* ($3,3 \pm 0,4$) %, асоціація мікроорганізмів ($6,7 \pm 1,2$) %, сапрофітна мікрофлора ($63,3 \pm 3,8$) %. В зіві: *Staphylococcus aureus* ($26,7 \pm 2,1$) %, *Candida spp.* ($6,7 \pm 1,2$) %, грамнегативна флора ($10,0 \pm 1,5$) %, асоціація мікроорганізмів ($13,3 \pm 1,6$) %, сапрофітна мікрофлора ($56,7 \pm 4,2$) %. Мікрофлора харкотиння:

Staphylococcus aureus ($13,3 \pm 1,6$) %, *Candida spp.* ($13,3 \pm 1,6$) %, грамнегативна флора ($16,7 \pm 1,8$) %, асоціація мікроорганізмів ($13,3 \pm 1,6$) %.

Полівалентний піобактеріофаг відноситься до класу бактеріальних імуномодуляторів, які мають лікувально-профілактичні властивості та є стерильним фільтратом бактеріальних фаголізатів. Полівалентний піобактеріофаг є найбільш універсальним препаратом, який включає в себе бактеріофаги, активні щодо бактерій *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus*, *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*. Бактеріофаги специфічно лізують відповідні до фагу мікроорганізми у вогнищі запалення, стимулюють фактори специфічного та неспецифічного імунітету, тому фаготерапія особливо ефективна при лікуванні хронічних запальних процесів на тлі імунодефіцитних станів. Встановлено, що бактеріофаги не чинять негативний вплив на сапрофітну флору, на відміну від антибактеріальних препаратів; активні по відношенню до антибіотикорезистентних штамів бактерій, є абсолютно безпечними, не викликають побічних, токсичних та алергічних реакцій, не мають протипоказань. Фаги ефективні в якості монотерапії та у комбінації з іншими препаратами [27, 66, 181].

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, FEV1 ($63,8 \pm 3,5$) %, загальний астма-рахунок ($6,0 \pm 2,0$) балів, кількість застосування β_2 -агоністів короткої дії ($0,7 \pm 0,1$) разів на за добу, які на тлі базисної терапії додатково отримували індуктор інтерферону (акридонуксусну кислоту) 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 їх асоціації. В носовій порожнині: *Staphylococcus aureus* ($33,3 \pm 2,4$) %, *Candida spp.* ($6,7 \pm 1,2$) %, асоціація мікроорганізмів ($3,3 \pm 0,4$) %, сапрофітна мікрофлора ($60,0 \pm 3,2$) %. В зіві: *Staphylococcus aureus* ($20,0 \pm 2,0$) %, *Candida spp.* ($13,3 \pm 1,6$) %, грамнегативна флора ($10,0 \pm 1,5$) %, асоціація мікроорганізмів ($6,7 \pm 1,2$) %, сапрофітна мікрофлора ($60,0 \pm 5,1$) %.

Мікрофлора харкотиння: *Staphylococcus aureus* ($10,0 \pm 1,5$) %, *Candida spp.* ($13,3 \pm 1,6$) %, грамнегативна флора ($10,0 \pm 1,5$) %, асоціація мікроорганізмів ($6,7 \pm 1,2$) %.

Акридонуксусна кислота – це низькомолекулярний індуктор утворення ендогеного інтерферону, розчинний синтетичний аналог природного алкалоїду з культури *Citrus grandis* [25, 55]. Акридонуксусна кислота стимулює утворення власних інтерферонів α і β -типу і має широкий спектр біологічної активності (протівірусна, імуномодуюча, протизапальна). Акридонуксусна кислота має досить високий рівень біодоступності та безпечності, а також ряд переваг в порівнянні з екзогенними інтерферонами: не володіє антигенністю, її дія більш пролонгована в часі, синтез інтерферонів сбалансован та контролюється організмом, що попереджує розвиток побічних дій, а також акридонуксусна кислота включає синтез інтерферонів у вибіркових популяціях клітин, що має переваги перед поліклональною стимуляцією імуноцитів. Макрофаги, моноцити та лімфоцити – головні клітини, які після введення меглумін акридонацетату продукують синтез α і β -інтерферонів (на рівні транскрипції генів) в легенях, печінці, скелетних м'язах і в селезінці. Система інтерферону – найважливіший фактор неспецифічного імунітету, яка захищає організм від інфікування вірусами і бактеріями. Протівірусна дія інтерферонів здійснюється шляхом прямої дії на реплікацію вірусів, а також через систему клітинного синтезу нуклеїнових кислот за допомогою ферментів та інгібіторів, які знищують чужерідну генетичну інформацію. Шляхом пригнічення синтезу прозапальних цитокінів (IL-1-p, IL-8 и TNF-ot) і посиленням продукції протизапальних цитокінів (IL-10 і /або TGF-p) акридонуксусна кислота забезпечує протизапальну дію. Також вона корегує синтез імуноглобулінів, активує фагоцитоз, посилює функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів, підвищує генерацію активних форм кисню фагоцитуючим клітинами [25, 55]. Акридонуксусна кислота сприяє покращенню показників Т-клітинного імунітету, а саме: нормалізує рівні субпопуляцій CD3+, CD4+, кількість CD16+ (природних кілерів), CD8+, CD72+ -(Т-лімфоцитів),

співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів. Активуючі імунну систему, акридонуксусна кислота забезпечує протихламідійну та протимікробну дію. У складі комплексної терапії вона досить ефективно застосовується для лікування та профілактики гострих респіраторних інфекцій, а також при вторинних імунодефіцитах, які зумовлені хронічними грибовими та бактеріальними інфекціями [25, 55, 95].

До складу IV-ї групи увійшли 30 осіб (66,7 % жінок та 33,3 % чоловіків), середній вік яких ($52,6 \pm 0,4$) роки, FEV1 ($64,1 \pm 3,7$) %, загальний астма-рахунок ($6,1 \pm 2,1$) балів, кількість застосування β_2 -агоністів короткої дії ($0,6 \pm 0,1$) разів за добу. На тлі базисної терапії вони додатково отримували комбінацію протимікробного препарату піобактеріофаг та індуктору інтерферону (акридонуксусна кислота). Полівалентний піобактеріофаг призначали по 2 краплі у кожную ніздрю носа тричі на добу впродовж 14 днів, індуктор інтерферону 2,5 % 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 їх асоціації. В носовій порожнині: *Staphylococcus aureus* ($33,3 \pm 2,4$) %, *Candida spp.* ($10,0 \pm 1,5$) %, асоціація мікроорганізмів ($6,7 \pm 1,2$) %, сапрофітна мікрофлора ($66,7 \pm 3,9$) %. В зіві: *Staphylococcus aureus* ($23,3 \pm 2,2$) %, *Candida spp.* ($10,0 \pm 1,5$) %, грамнегативна флора ($13,3 \pm 1,6$) %, асоціація мікроорганізмів ($10,0 \pm 1,5$) %, сапрофітна мікрофлора ($56,7 \pm 4,2$) %. Мікрофлора харкотиння: *Staphylococcus aureus* ($13,3 \pm 1,6$) %, *Candida spp.* ($16,7 \pm 1,8$) %, грамнегативна флора ($16,7 \pm 1,8$) %, асоціація мікроорганізмів ($16,7 \pm 1,8$) %.

За результатами аналізу комплексу клініко-функціональних та лабораторних показників визначалась клінічна ефективність терапії. Клінічно ефективним лікування вважалось, якщо після проведеного курсу було досягнуто: ерадикації/або значного зменшення ступеню колонізації верхніх дихальних шляхів потенційно патогенними мікроорганізмами (*Staphylococcus aureus*, *Candida spp.* та їх асоціація), клінічного поліпшення по даним

щоденників самоспостереження (зменшення астма-рахунку та застосування препаратів «швидкої допомоги»), поліпшення показників імунограми, ФЗД, зменшення частоти загострень астми та досягнення контрольованості БА. Для оцінки клінічної ефективності препаратів, що досліджувались використовували результати лікування пацієнтів, які закінчили курс лікування препаратами дослідження, а також тих, що припинили застосування цих препаратів внаслідок їхньої неефективності та/або розвитку серйозних небажаних явищ.

Клінічна оцінка контролю БА проводилась за настановами GINA (2006) і містила в собі такі складові: частота клінічних симптомів у денний, нічний час, потреба в препаратах швидкої медичної допомоги (β_2 -агоністи), толерантність до фізичного навантаження, ФЗД, частота загострень (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Оцінка рівня контролю БА

Характеристика	Контрольований перебіг БА (всє нижченаведене)	Частковий контроль БА (наявність будь-якої ознаки протягом 1 тижня)	Неконтрольований перебіг БА
Денні симптоми	Ні (≤ 2 епізодів на тиждень)	> 2 епізодів на тиждень	Щодня Наявність 3 або більше ознак часткового контролю БА у будь-який тиждень і/або щоденні симптоми
Обмеження активності	Немає	Будь коли	
Нічні симптоми / пробудження з приводу БА	Немає	Будь коли	
Застосування препаратів «швидкої допомоги»	Ні (≤ 2 епізодів на тиждень)	> 2 епізодів на тиждень	
ФЗД (ПОШ вид. або ОФВ1)	Норма (більше 80% від належного)	$< 80\%$ від належного або кращого показника	
Загострення	Немає	≥ 1 за останній рік	Будь-який тиждень із загостренням

За сукупністю клінічних і функціональних показників для статистичної обробки даних контроль БА оцінювався в балах у кожного пацієнта до і після проведеної комбінованої терапії: повний контроль – 1 бал, хороший контроль – 2 бали, відсутність контролю – 3 бали.

Клінічними критеріями ефективності проведеної комбінованої терапії були: кількість загострень БА за рік та тривалість періоду ремісії до першого загострення.

Безпечність проведення комбінованої терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ, їх тяжкістю та появою клінічно значущих змін показників лабораторних досліджень. Небажаними вважали будь-яке несприятливе явище (в тому числі клінічно значуще відхилення даних лабораторних досліджень), яке виникло у пацієнта під час проведення клінічного дослідження незалежно від того, пов'язане воно із прийомом препаратів дослідження чи ні. Для кожного небажаного явища у відповідності з визначеними критеріями оцінювали зв'язок з препаратом дослідження (сумнівний, можливий, ймовірний, неможливо оцінити, відсутній) та ступінь тяжкості (легкий, середній, тяжкий).

РОЗДІЛ 3

ВИЗНАЧЕННЯ ХАРАКТЕРУ МІКРОФЛОРИ, ЯКА КОЛОНІЗУЄ ВЕРХНІ ДИХАЛЬНІ ШЛЯХИ У ХВОРИХ НА ПЕРСИСТУЮЧУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

3.1. *Спектр мікрофлори носової порожнини, зіву та харкотиння у хворих на середньотяжку персистуючу бронхіальну астму в фазу загострення*

Одним із завдань роботи було вивчити характер мікрофлори, яка колонізує верхні дихальні шляхи у хворих на бронхіальну астму в залежності від фази перебігу захворювання. При обстеженні хворих на БА в фазу загострення виявлено представників більш ніж 10 родин – *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. aureus*, *Str. viridans*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Str. agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Candida* spp., *Aspergillus* spp., а також асоціацію *Staphylococcus aureus* та *Candida* spp. у значного відсотку хворих. Більшість із вищевказаних мікроорганізмів було виділено із носової порожнини та зіву. Відсоток хворих із ізольованими штамами *S. haemolyticus*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Str. agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Aspergillus* spp. був незначний. Тому діагностичними вважались лише ізоляти *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp. та їх асоціація у кількості 10^3 Од/мл та вище.

3.1.1 *Визначення характеру мікрофлори носової порожнини у хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості в фазу загострення*

При обстеженні 120 хворих на бронхіальну астму встановлено, що у 102 хворих (85,0 %) виявлено ріст умовно-патогенної мікрофлори у носовій порожнині. В анамнезі при опитуванні більша частина пацієнтів 81 (67,5 %)

особа не мали скарг на закладений ніс, наявність виділень із носової порожнини, тощо. Отже персистенція умовно-патогенної мікрофлори відбувалась фактично бессимптомно, не привертаючи уваги лікаря та хворого.

У більшості випадків було виявлено колонії *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida spp.* та грамнегативні бактерії: *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.* Ізоляти *Candida spp.* висівалися у 21,6 % випадках, *Staphylococcus aureus* – у 53,9 %, грамнегативна мікрофлора – у 8,8 % випадках, асоціація *Staphylococcus aureus* та *Candida spp.* – у 15,7 %. Сапрофітна флора (*Staphylococcus epidermidis*) отримана лише у 13,3 % хворих (табл. 3.1.1).

Таблиця 3.1.1

**Характер мікрофлори носової порожнини у хворих на персистуючу
бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості в фазу загострення,
($M \pm m$)**

Висіаний мікроорганізм	Кількість штамів у хворих на БА	Поширеність		Кількість штамів у здорових	Здорові, % (n=25)
		серед хворих, % (n = 120)	серед мікробних штамів, % (n = 102)		
<i>Candida spp.</i>	22	18,3 ± 3,5 [#]	21,6 ± 4,4	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	55	45,8 ± 4,5 [#]	53,9 ± 5,8	4	16,0 ± 3,1
<i>S. aureus</i> та <i>Candida spp.</i>	16	13,3 ± 2,8 [#]	15,7 ± 3,4	0	0
Грамнегативна мікрофлора	9	7,5 ± 2,1 [#]	8,8 ± 2,1	0	0
Всього УПМ	102	85,0 ± 10,1 [#]	100	4	16,0 ± 3,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16	13,3 ± 2,8 [#]	–	20	80,0 ± 10,1
Не висівалися	2	1,7 ± 0,1	–	1	4,0 ± 1,5
Всього	120	100	–	25	100

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

Отже, при загостренні бронхіальної астми у носовій порожнині 85 % хворих спостерігався ріст умовно-патогенної мікрофлори. При цьому персистенція умовно-патогенної мікрофлори відбувалась фактично безсимптомно, не привертаючи уваги лікаря та пацієнта. Найчастіше серед умовно-патогенних мікроорганізмів носової порожнини у хворих на БА переважали колонії *Staphylococcus aureus* (45,8 % обстежених хворих) та *Candida spp.* – 18,3 %. Сапрофітна мікрофлора, а саме *Staphylococcus epidermidis* був присутній лише у 13,3 % обстежених хворих на БА, тоді як у здорових осіб – 80,0 %.

3.1.2 Визначення характеру мікрофлори зів у хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості у фазі загострення

При визначенні характеру мікрофлори зів у хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості УПМ було висіяно у 94 (78,3 %) обстежених. При огляді у 101 (84,2 %) пацієнта виявлено незначну гіперемію слизової задньої стінки глотки та дужок піднебіння. При цьому тільки 32 хворих (26,7 %) скаржилися на першіння, дискомфорт у горлі, тощо. У жодного пацієнта ознак орофарингеального кандидозу при огляді не виявлено. В анамнезі також ніхто з хворих лікування з цього приводу не приймав.

Сапрофітна мікрофлора висівалася у 21 (17,5 %) хворого: *Staphylococcus epidermidis* у 4,2 % осіб, *Streptococcus viridans* – 13,3 %. В значному титрі *S. aureus* визначили у 31,9 % випадків, *Candida spp.* – у 44,7 %, асоціація *S. aureus* та *Candida spp.* – у 16 %, грамнегативну мікрофлору – у 7,4 % (табл. 3.1.2).

Отже, у 78,3 % хворих на бронхіальну астму в фазу загострення в зіві спостерігався ріст умовно-патогенної мікрофлори, найчастіше переважали колонії *Candida spp.* (44,7 %) випадків, що насамперед пов'язано з прийомом ІКС. При цьому персистенція мікроорганізмів в зіві відбувалась безсимптомно і не привертала уваги хворого. Сапрофітна мікрофлора (*Staphylococcus epidermidis* та *Streptococcus viridans*) була представлена лише у 17,5 % випадків,

що достовірно значно менше порівняно зі здоровими донорами (80 %) (табл. 3.1.2).

Таблиця 3.1.2

Характер мікрофлори зіву в хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості в фазу загострення, ($M \pm m$)

Висіаний мікроорганізм	Кількість штамів у хворих на БА	Поширеність		Кількість штамів у здорових	Здорові, % (n=25)
		серед хворих, % (n = 120)	серед мікробних штамів, % (n = 94)		
<i>Staphylococcus aureus</i>	30	25,0 ± 3,9 [#]	31,9 ± 4,1	2	8,0 ± 2,9
<i>Candida spp.</i>	42	35,0 ± 4,2 [#]	44,7 ± 4,5	1	4,0 ± 1,5
<i>S. aureus</i> та <i>Candida spp.</i>	15	12,5 ± 2,6 [#]	16,0 ± 3,2	0	0
Грамнегативна мікрофлора	7	5,8 ± 1,8	7,4 ± 2,1	1	4,0 ± 1,5
Всього УПМ	94	78,3 ± 9,8 [#]	100	4	16,0 ± 3,2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	4,2 ± 1,5 [#]	–	8	32,0 ± 6,8
<i>Streptococcus viridans</i>	16	13,3 ± 2,8 [#]	–	12	48,0 ± 8,2
Не висівалися	5	4,2 ± 1,5	–	1	4,0 ± 1,5
Всього	120	100	–	25	100

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

3.1.3 Визначення характеру мікрофлори харкотиння у хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості в фазу загострення

В процесі мікробіологічного дослідження було вивчено склад колонізаційної мікрофлори харкотиння хворих на персистуючу БА середнього

ступеня тяжкості і встановлено, що в усіх обстежених у фазі загострення присутнє харкотиння в середньому ($16,0 \pm 0,9$) мл на добу. Слизове харкотиння виділялося у 53,8 % хворих, слизово-гнійне харкотиння у 46,1 %, гнійного харкотиння не було. Ріст мікрофлори в харкотинні виявили у 97 (80,8 %) осіб (табл. 3.1.3).

Таблиця 3.1.3

**Характер мікрофлори харкотиння в хворих на персистуючу
бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості в фазу загострення,
($M \pm m$)**

Висіятий мікроорганізм	Кількість штамів	Поширеність	
		серед хворих, % (n = 120)	серед мікробних штамів, % (n = 97)
<i>Candida spp.</i>	32	$26,7 \pm 4,1$	$33,0 \pm 4,6$
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	$12,5 \pm 2,6$	$15,5 \pm 3,1$
Грамнегативна мікрофлора	8	$6,7 \pm 1,8$	$8,2 \pm 2,1$
<i>S. aureus</i> та <i>Candida spp.</i>	13	$10,8 \pm 2,4$	$13,4 \pm 2,8$
Г (–) мікрофлора, <i>S. aureus</i> та <i>Candida spp.</i>	3	$2,5 \pm 0,9$	$3,09 \pm 1,2$
Г (–) мікрофлора та <i>S. aureus</i>	4	$3,3 \pm 1,3$	$4,1 \pm 1,5$
Г (–) та <i>Candida spp.</i>	3	$2,5 \pm 0,9$	$3,09 \pm 1,2$
Всього асоціацій м. о.	23	$19,2 \pm 3,6$	$23,7 \pm 4,1$
Всього УПМ	78	$65,0 \pm 8,7$	$80,4 \pm 10,6$
Сапрофітні бактерії	19	$15,8 \pm 3,2$	$19,6 \pm 3,7$
Всього отримано ріст м. о.	97	$80,8 \pm 10,8$	100
Не висівалися	23	$19,2 \pm 3,6$	–
Всього	120	100	100

Сапрофітні бактерії ідентифікували у 19 (15,8 %) осіб, умовно-патогенні колонії виявили в харкотинні у 78 (65,0 %) хворих. Колонії *Candida spp.* висівалися у 33 % випадків, *S. aureus* – у 15,5 %, асоціації мікроорганізмів – у 23,7 %, грамнегативна флора – у 8,2 %.

Таким чином, у 65,0 % хворих на бронхіальну астму при загостренні спостерігається інтенсивна бактеріальна колонізація дихальних шляхів. Серед мікрофлори, яка висівалась в харкотинні переважали (в порядку зменшення) *Candida spp.*, асоціації мікроорганізмів, сапрофіти, *S. aureus* та грам негативні бактерії.

Сапрофітна мікрофлора слизової оболонки верхніх дихальних шляхів забезпечує бар'єрну, антагоністичну, вітаміно-ферментну та антителиотворюючу функції. Порушення з боку мікробіоценозу слизової оболонки ВДШ, а саме присутність умовно-патогенної та патогенної мікрофлори (*Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, грамнегативні бактерії, асоціації мікроорганізмів) негативно впливає на організм хворого, ініціюючи запальний процес. Ознакою порушення складу нормальної мікрофлори ВДШ є збільшення частоти виявлення потенційних патогенів. Оскільки стан мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів є показником неспецифічного захисту організму, виявлені зміни свідчать про порушення функції неспецифічного імунітету, про що зокрема, говорить порушення співвідношення нормальної та умовно-патогенної мікрофлори на користь останньої. Не виключено, що дані порушення є ознакою імунодефіцитного стану хворих на БА.

3.2. Спектр мікрофлори носової порожнини, зіва та харкотиння у хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості в фазу ремісії

За даними мікробіологічного обстеження 120 хворих на бронхіальну астму в фазу ремісії виявили колонізацію умовно-патогенною мікрофлорою верхніх дихальних шляхів у 82 (68,3 %) осіб, з них 6 (13,6 %) хворих з повним

контролем астми решта 76 (63,3 %) – з неповним контролем. В носовій порожнині колонізація умовно-патогенною флорою спостерігалася у 47 (39,2 %) пацієнтів, в зіві – у 41 (34,2 %), в харкотинні – у 32 (26,7 %). Проте, серед хворих з неповним контролем в носовій порожнині УПМ виділялася у 56,6 % осіб, в зіві – у 51,3 %, в харкотинні – у 42,1 % (табл. 3.2.).

Таблиця 3.2

**Розподіл УПМ за місцем локалізації у верхніх дихальних шляхах
хворих на бронхіальну астму в фазу ремісії, (М ± m)**

Локалізація УПМ	Хворі з неповним контролем БА (n = 76)		Хворі з повним контролем БА (n = 44)	
	абс.	%	абс.	%
Носова порожнина	43	56,6 ± 7,5	4	9,09 ± 3,1
Зів	39	51,3 ± 6,9	2	4,5 ± 1,6
Харкотиння	32	42,1 ± 5,7	–	–

3.2.1 Визначення характеру мікрофлори носової порожнини у хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості в фазу ремісії

В носовій порожнині хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості в фазу ремісії сапрофітна мікрофлора (*Staphylococcus epidermidis*) висівалась у 66 (55,0 %) обстежених, що достовірно менше порівняно зі здоровими донорами (80 %) (табл. 3.1.2). У хворих з повним контролем БА *Staphylococcus epidermidis* в носовій порожнині ідентифікували у 75,0 % випадків, що статистично не відрізняється від здорових осіб (80,0 %), тоді як у пацієнтів з неповним контролем БА сапрофіти виявили лише у 43,4 % хворих ($p < 0,05$). Це може свідчити про вплив сапрофітної мікрофлори на стан контролю БА.

Колонізацію носової порожнини умовно-патогенною мікрофлорою отримали у 47 (39,2 %) обстежених, з яких 43 (91,5 %) – хворі з неповним контролем БА. В більшості випадків – це колонії *Staphylococcus aureus* –

78,7 % випадків, асоціації мікроорганізмів – 14,9 %, грамнегативні бактерії – 4,3 % (табл. 3.2.1).

Таблиця 3.2.1

Характер мікрофлори носової порожнини хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості в фазу ремісії, (М ± m)

Висіяний мікроорганізм	Кількість штамів у хворих на БА	Поширеність		Кількість штамів у здорових	Здорові, % (n=25)
		серед хворих, % (n = 120)	серед мікробних штамів, % (n = 47)		
<i>Candida spp.</i>	1	0,8 ± 0,1	2,1 ± 0,7	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	37	31,0 ± 4,1 [#]	78,7 ± 9,8	4	16,0 ± 3,1
Асоціація м.о.	7	5,8 ± 1,7 [#]	14,9 ± 3,4	0	0
Грамнегативна мікрофлора	2	1,7 ± 0,4 [#]	4,3 ± 2,6	0	0
Всього УПМ	47	39,2 ± 4,6 [#]	100	4	16,0 ± 3,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	66	55,0 ± 7,6 [#]	–	20	80,0 ± 10,1
Не висівалися	7	5,8 ± 1,7	–	1	4,0 ± 1,5
Всього	120	100	–	25	100

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

Таким чином, в фазу ремісії в носовій порожнині хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості з неповним контролем захворювання спостерігалась значна колонізація умовно-патогенною мікрофлорою, а саме в 78,7 % випадків – *Staphylococcus aureus*, який сприяє персистенції запалення, є найбільш небезпечним і по даним літератури практично завжди призводить до таких захворювань як риніт, синусит, гайморит та ін. [2, 4].

Сапрофітна мікрофлора навпаки позитивно впливає на стан контролю астми, що підтверджують літературні джерела [132]. Доведено, що саме

сапрофітна мікрофлора у дихальних шляхах забезпечує дозрівання макрофагів, нормалізацію секреції IgE, зниження кількості альвеолярних макрофагів та дендритних клітин.

3.2.2 Визначення характеру мікрофлори зіва у хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості в фазу ремісії

При обстеженні 120 хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості в фазу ремісії ріст умовно-патогенної мікрофлори в зіві виявили у 41 (34,2 %) пацієнта.

Таблиця 3.2.2

Характер мікрофлори зіва у хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості в фазу ремісії, (М ± m)

Висіаний мікроорганізм	Кількість штамів у хворих на БА	Поширеність		Кількість штамів у здорових	Здорові, % (n=25)
		серед хворих, % (n = 120)	серед мікробних штамів, % (n = 41)		
<i>Staphylococcus aureus</i>	16	13,3 ± 3,2	39,0 ± 4,1	2	8,0 ± 2,9
<i>Candida spp.</i>	8	6,7 ± 2,1	19,5 ± 4,5	1	4,0 ± 1,5
Асоціації м. о.	8	6,7 ± 2,1 [#]	19,5 ± 3,2	0	0
Грамнегативна мікрофлора	9	7,5 ± 2,6	22,0 ± 2,1	1	4,0 ± 1,5
Всього УПМ	41	34,2 ± 5,7 [#]	100	4	16,0 ± 3,2
Сапрофіти	69	57,5 ± 7,5 [#]	—	20	80,0 ± 10,7
Не висівалися	10	8,3 ± 2,9	—	1	4,0 ± 1,5
Всього	120	100	—	25	100

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

З 76 хворих з неповним контролем астми у 39 (51,3 %) обстежених отримали умовно-патогенну мікрофлору, в інших 37 (48,7 %) – сапрофітну флору. З 44 хворих з повним контролем астми тільки 2 (4,5 %) мали ріст потенційно патогенної мікрофлори, інші 32 (72,7 %) – з сапрофітною флорою (у 10 (22,7 %) обстежених мікрофлору не отримали). *Staphylococcus aureus* висівався у 16 (13,3 %) пацієнтів, по 6,7 % – ізоляти *Candida spp.* та асоціації мікроорганізмів (табл. 3.2.2).

Сапрофітна мікрофлора в зіві хворих на БА висівалась у 57,5 % осіб, що достовірно менше порівняно зі здоровими донорами (80 %). У 72,7 % хворих з контрольованим перебігом БА ідентифікували в зіві сапрофіти, що достовірно більше ніж у хворих з частковим контролем астми (48,7 %).

Таким чином, у половини хворих (51,3 %) з частковим контролем астми в період ремісії спостерігалась досить інтенсивна колонізація зіву умовно-патогенною флорою, що могло підтримувати запальний процес у бронхах як вогнище хронічної інфекції в організмі, а в подальшому впливати на кількість загострень БА.

3.2.3 Визначення характеру мікрофлори харкотиння у хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості в фазу ремісії

В фазу ремісії харкотиння виділяли 39 (32,5 %) хворих на А з неповним контролем захворювання, у пацієнтів з повним контролем астми – харкотиння не виділялося. При мікробіологічному дослідженні ріст умовно-патогенної мікрофлори виявлено у 32 (26,7 %) пацієнтів, з них колонії *Staphylococcus aureus* і грамнегативної флори – у 12,8 % випадків кожний, *Candida spp.* та сапрофіти – у 17,9 % кожний, асоціації мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, грам-негативна флора) – у 38,5 % (табл. 3.2.3).

Таким чином, в період ремісії БА на стан контролю захворювання впливає наявність харкотиння у хворого та у 38,5 % випадків персистенція асоціацій умовно-патогенних мікроорганізмів.

Таблиця 3.2.3

**Характер мікрофлори харкотиння в хворих на персистуючу
бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості в фазу ремісії, (М ± m)**

Висіяний мікроорганізм	Кількість штамів	Поширеність	
		серед хворих, % (n = 120)	серед мікробних штамів, % (n = 39)
<i>Candida spp.</i>	7	5,8 ± 1,8	17,9 ± 3,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	4,2 ± 1,5	12,8 ± 2,7
Грамнегативна мікрофлора	5	4,2 ± 1,5	12,8 ± 2,7
<i>S. aureus</i> та <i>Candida spp.</i>	4	3,3 ± 1,3	10,3 ± 2,4
Г (–) мікрофлора, <i>S. aureus</i> та <i>Candida spp.</i>	2	1,7 ± 0,4	5,1 ± 1,7
Г (–) мікрофлора та <i>S. aureus</i>	3	2,5 ± 0,9	7,7 ± 1,9
Г (–) та <i>Candida spp.</i>	6	5,0 ± 1,7	15,4 ± 3,1
Всього асоціацій м. о.	15	12,5 ± 2,6	38,5 ± 5,4
Всього УПМ	32	26,7 ± 4,1	82,1 ± 11,9
Сапрофітні бактерії	7	5,8 ± 1,8	17,9 ± 3,5
Всього отримано ріст м.о.	39	32,5 ± 4,3	100
Не висівалися	81	67,5 ± 8,9	–
Всього	120	100	100

Аналізуючи дані, отримані при мікробіологічному обстеженні хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості в фази загострення та ремісії, слід зазначити, що при загостренні більшість хворих мали значні порушення мікробіоценозу дихальних шляхів: ріст умовно-патогенної мікрофлори в носовій порожнині було виявлено у 85 % хворих, в зіві – у 78 %, в харкотинні – у 65 %. Порівняно зі здоровими особами у хворих на БА достовірно менше

висівалася сапрофітна флора в носовій порожнині та в зіві (*Staphylococcus epidermidis* в носовій порожнині здорових осіб у 80,0 % випадків, у хворих на БА – в 13,3 %, в зіві сапрофіти у здорових донорів у 80,0 % випадків, у хворих на БА – в 17,5 %). Доведено, що колонізація верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою негативно впливає на стан контролю астми. Так, в фазу ремісії зі 120 пацієнтів порушення мікробіоценозу дихальних шляхів визначили у 82 (68,3 %) хворих. З них – у 76 (92,7 %) хворих (за сукупністю клініко-функціональних ознак та критеріїв оцінки контролю БА згідно керівництву GINA) виявлений недостатній рівень контролю астми. Слід відзначити, що майже в усіх пацієнтів (86,4 %) з контрольованим перебігом захворювання в дихальних шляхах висівалася сапрофітна мікрофлора і лише у 13,6 % хворих – отримали ріст потенційно патогенної флори з носової порожнини та зіву. В період ремісії УПМ в носовій порожнині визначалася у 39,2 % хворих на БА (з яких майже всі – з неповним контролем), що значно менше порівняно з фазою загострення, але достовірно більше порівняно з групою здорових осіб (85,0 % та 16,0 % відповідно). В зіві УПМ в фазу ремісії висівалась у 34,2 % хворих (з яких також майже всі – з недостатнім рівнем контролю астми), що в 2 рази частіше ніж у здорових осіб ($p < 0,05$). В харкотинні потенційно патогенна мікрофлора виявлялася у 26,7 % хворих – всі вони з неповним контролем астми і навпаки у пацієнтів з повним контролем – харкотиння не виділялося. В носовій порожнині хворих на БА і в фазу загострення і в період ремісії переважали колонії *Staphylococcus aureus* (45,8 % хворих та 31,0 % відповідно), відсоток хворих з *Candida spp.* достовірно переважав в фазу загострення (18,3 % та 0,8 % відповідно). Але серед мікробних штамів в носовій порожнині хворих на БА кількість асоціацій м. о. не відрізнялась (15,7 % та 14,9 % відповідно). Загальна кількість хворих на БА, з кандидами та з *S. aureus* в зіві та харкотинні в період ремісії значно зменшилася порівняно з загостренням, що пов'язано з проведенням базисного комплексного лікування астми. Відсоток хворих з асоціацією *S. aureus* та *Candida spp.* в зіві та в харкотинні теж знизився під впливом протизапальної

терапії. Проте серед мікробних штамів зіву та харкотиння при загостренні астми статистично достовірно порівняно з ремісією переважали колонії *Candida spp.* (зів 44,7 % випадків та 19,5 % відповідно, харкотиння – 33,0 % та 17,9 % відповідно), що насамперед пов'язано з прийомом ІКС. В обидва періоди в зіві кількість колоній *Staphylococcus aureus* та асоціацій м. о. була співставною (31,9 % та 39,0 %, 16,0 % та 19,5 % відповідно). Серед мікробних штамів зіва в період ремісії в значній кількості (22,0 %) отримали грамнегативні м. о., що вказує на персистенцію потенційно патогенної мікрофлори, яка відбувалась фактично бессимптомно, не привертаючи уваги лікаря та хворого. В харкотинні серед мікробних штамів відсоток *Staphylococcus aureus*, сапрофітів та асоціацій *S. aureus* та *Candida spp.* в обидві фази захворювання не відрізнялися, а в фазу ремісії 38,5 % – склали мікробні асоціації. Цей факт можна пояснити порушеннями з боку системного та місцевого імунітету, яке виникає внаслідок виснаження їх окремих ланок та імуносупресивної дії інгаляційних кортикостероїдів та антибактеріальних препаратів, через що в подальшому втрачається ефективність інфекційного контролю на слизовій оболонці дихальних шляхів.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ СИСТЕМНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ПЕРСИСТУЮЧУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ З КОЛОНІЗАЦІЄЮ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ УМОВНО-ПАТОГЕННОЮ ТА ПАТОГЕННОЮ МІКРОФЛОРОЮ

Одним із завдань роботи було дослідження особливостей стану системного імунітету хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості з колонізацією дихальних шляхів умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою. Імунологічне обстеження проводилося в фазу ремісії на візиті 2. Зі 120 пацієнтів порушення мікробіоценозу дихальних шляхів в ремісію визначили у 82 (68,3 %) осіб, у 24 (20 %) хворих виявили сапрофіти, у 14 (11,7 %) – мікрофлору не отримали. Оцінка стану системного імунітету хворих на БА проводилася в залежності від характеру мікрофлори, яка висівалася в дихальних шляхах: 24 хворих із сапрофітами, 36 хворих з бактеріальною флорою, 16 хворих з грибковою мікрофлорою, 30 хворих з асоціацією мікроорганізмів. До контрольної групи увійшли 25 здорових осіб без клінічних ознак соматичної патології.

При імунологічному обстеженні хворих на бронхіальну астму в фазу ремісії виявили, що у пацієнтів з колонізацією дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою ознаки алергічної сенсibilізації виражені не менше, ніж у хворих з сапрофітною мікрофлорою. У більшості хворих на БА було зафіксовано підвищений рівень загального IgE, а у пацієнтів з колонізацією дихальних шляхів *Candida spp.* – ознаки абсолютної еозинофілії (табл. 4.1). Абсолютний рівень лейкоцитів у всіх хворих з колонізацією дихальних шляхів УПМ не перевищував показник хворих на БА з сапрофітною мікрофлорою, але у пацієнтів з грибковою мікрофлорою в 57,9 % випадків спостерігався лейкоцитоз, що вказує на запальний процес.

Поряд з ознаками запалення неспецифічного та алергічного генезу виявлені ознаки кількісної недостатності клітин імунного захисту: зниження нейтрофіл зафіксовано у третини хворих з сапрофітною мікрофлорою, у кожного четвертого пацієнта з колонізацією кандидами, у 41,3 % хворих з колонізацією УПМ і лише у 19,4 % з асоціацією мікробів. У 60,0 % хворих з колонізацією дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою визначалася лімфопенія, тоді як у хворих із сапрофітами жодного випадку лімфопенії не зафіксовано ($p < 0,05$). Моноцитопенію встановлено у 30,6 % хворих з асоціацією мікроорганізмів, проте достовірної різниці між іншими групами хворих не було (табл. 4.2).

Виявлені порушення в Т-системі імунітету характеризувалися достовірним зменшенням відносного вмісту Т-клітин (CD3 – у 60 % хворих з *Candida spp*) та їх імунорегуляторних субпопуляцій (CD8 – у 58,8 % хворих з *Candida spp*) (табл. 4.1 та 4.2). Функціональна активність Т-лімфоцитів, яку оцінювали за показником РБТЛ з ФГА, була знижена у всіх хворих незалежно від характеру мікрофлори, яка висівалася в дихальних шляхах (табл. 4.1).

Стан гуморального імунітету у переважної більшості хворих на БА характеризувався зростанням вмісту В-лімфоцитів (CD 22), розвитком дисімуноглобулінемії за рахунок підвищення рівня сироваткових IgE, але статистично підтверджених відмінностей між хворими з різним характером мікробної колонізації не зафіксовано (табл. 4.1).

Вивчення клітинних факторів неспецифічної резистентності показало посилення поглинальної здатності нейтрофілоцитів у пацієнтів на БА з бактеріальною мікрофлорою в дихальних шляхах (порівняно з показником здорових осіб та з показником хворих на БА з сапрофітною мікрофлорою ($p < 0,05$)) (табл. 4.1). Пригнічення функціональної активності нейтрофіл: зниження питомої інтенсивності поглинання ними часток латексу та активацію кисеньзалежного метаболізму зафіксовано в усіх хворих на БА. Серед хворих з колонізацією *Candida spp* – найбільша кількість осіб (76,5 %) з низькою метаболічною (поглинальною) активністю моноцитів, що свідчить про

наявність функціональної недостатності фагоцитів (табл. 4.2).

Таким чином, у всіх хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості з колонізацією дихальних шляхів УПМ виявлено ознаки імунологічної недостатності, яка характеризується зменшенням вмісту та пригніченням функціональної активності клітин імунного захисту. Такий стан імунної системи призводить до послаблення контролю над умовно-патогенною мікрофлорою, зумовлює хронізацію місцевого інфекційного процесу та потребує застосування профілактичних заходів (імуномодуляторів та антибактеріальних препаратів).

Таблиця 4.1

Показники імунограми у хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості з різним характером колонізації дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою, ($M \pm m$)

Показник	Здорові (n = 25)	Сапрофіти (n = 24)	Бактеріальна мікрофлора (n = 36)	Грибкова мікрофлора (n = 16)	Асоціації м.о. (n = 30)
1	2	3	4	5	6
Лейкоцити (10 ⁹ /л)	6,2 ± 0,8	8,9 ± 1,3	8,6 ± 1,3	9,7 ± 1,4*	8,8 ± 1,3
Нейтрофіли (%)	55,9 ± 1,6	52,2 ± 2,3	52,3 ± 2,1	58,0 ± 3,2*	55,4 ± 1,8
	(10 ⁹ /л)	3,50 ± 0,2	4,92 ± 0,5*	4,59 ± 0,6	5,76 ± 0,6*
Еозинофіли (%)	2,8 ± 0,2	3,3 ± 0,5	3,8 ± 0,7	4,5 ± 0,7	4,1 ± 0,7
	(10 ⁹ /л)	0,20 ± 0,1	0,28 ± 0,1	0,29 ± 0,1	0,44 ± 0,1* [#]

Примітки:

1. * – статистично достовірна різниця показника в порівнянні з показником здорових осіб ($p < 0,05$);
2. # – статистично достовірна різниця показника в порівнянні з показником хворих на БА, в дихальних шляхах яких висівалися сапрофіти ($p < 0,05$).

Продовж. табл. 4.1

1	2	3	4	5	6
CD 3 (%)	69,7 ± 1,8	55,9 ± 3,0*	53,0 ± 3,4*	49,8 ± 5,1*#	52,9 ± 3,1*
CD 3 (10 ⁹ /л)	1,30 ± 0,2	1,67 ± 0,1	1,57 ± 0,1	1,25 ± 0,1#	1,55 ± 0,1
CD 8 (%)	28,4 ± 1,6	21,4 ± 1,5*	22,8 ± 1,6*	16,6 ± 1,7*#	20,6 ± 1,4*
CD 8 (10 ⁹ /л)	0,60 ± 0,1	0,73 ± 0,1	0,76 ± 0,1	0,58 ± 0,1	0,66 ± 0,1
CD 22 (%)	9,3 ± 0,8	17,7 ± 1,2*	16,0 ± 1,2*	18,4 ± 2,2*#	15,4 ± 1,1*
CD 22(10 ⁹ /л)	0,20 ± 0,1	0,63 ± 0,1*	0,67 ± 0,1	0,65 ± 0,1	0,56 ± 0,1
РБТЛ 3 ФГА (%)	63,3 ± 2,3	49,4 ± 2,6*	55,5 ± 2,2*	58,2 ± 3,4#	53,4 ± 2,2*
Ig E (МО/мл)	90,0 ± 5,0	212,3 ± 37,9*	200,5 ± 43,1*	173,1 ± 52,5*	222,4 ± 38,3*
% фагоцитозу Нф (%)	41,6 ± 2,3	41,6 ± 1,9	48,3 ± 2,3*#	47,4 ± 2,8#	44,6 ± 2,3
Фагоцитарне число (у.о.)	7,9 ± 0,1	5,5 ± 0,1*	5,4 ± 0,1*	5,3 ± 0,1*	5,6 ± 0,1
НСТ тест (%)	32,5 ± 1,8	53,8 ± 3,1*	56,4 ± 3,3*	55,1 ± 3,3*	48,1 ± 3,6*
ЦХП Нф (у.о.)	0,35 ± 0,1	0,64 ± 0,1*	0,66 ± 0,1*	0,62 ± 0,1*	0,56 ± 0,1*
% фагоцитозу Мц (%)	31,2 ± 1,7	28,1 ± 1,7	29,1 ± 1,2	27,1 ± 1,5	26,3 ± 1,7*

Примітки: 1. * – статистично достовірна різниця показника в порівнянні з показником здорових осіб ($p < 0,05$);

2. # – статистично достовірна різниця показника в порівнянні з показником хворих на БА, в дихальних шляхах яких висівалися сапрофіти ($p < 0,05$).

Таблиця 4.2

Частота змін показників лейкограми у хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості з різним характером колонізації дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою, ($M \pm m$)

Показник	Сапрофіти (n = 24), %	Бактеріальна мікрофлора (n = 36), %	Грибкова мікрофлора (n = 16), %	Асоціації м.о. (n = 30), %
Лейкоцитоз ($10^9/\text{л}$)	$37,5 \pm 9,9$	$28,3 \pm 6,6$	$57,9 \pm 11,3^*$	$38,9 \pm 8,1$
Лімфопенія ($10^9/\text{л}$)	$0,0 \pm 0,0$	$61,5 \pm 13,5^\#$	$58,8 \pm 11,9^\#$	$59,1 \pm 10,5^\#$
Нейтрофілопенія ($10^9/\text{л}$)	$29,2 \pm 9,3$	$41,3 \pm 7,3$	$26,3 \pm 10,1$	$19,4 \pm 6,6^*$
Моноцитопенія ($10^9/\text{л}$)	$25,0 \pm 8,8$	$17,4 \pm 5,6$	$21,1 \pm 9,4$	$30,6 \pm 7,7$
↓ CD 3 ($10^9/\text{л}$)	$17,4 \pm 6,8$	$28,9 \pm 6,8$	$58,8 \pm 11,9^\#$	$21,6 \pm 6,8\Delta$
↓ CD 8 ($10^9/\text{л}$)	$8,7 \pm 5,9$	$22,2 \pm 6,2$	$58,8 \pm 11,9^\#^*$	$21,6 \pm 6,8\Delta$
↓ % фагоцитозу Мц (%)	$62,5 \pm 9,9$	$56,5 \pm 7,3$	$76,5 \pm 10,3$	$65,7 \pm 8,0$

Примітки:

1. # – статистично достовірна різниця показника в порівнянні з показником хворих на БА, в дихальних шляхах яких висівалися сапрофіти ($p < 0,05$).

2. * – статистично достовірна різниця показника в порівнянні з показником хворих на БА з бактеріальною колонізацією дихальних шляхів ($p < 0,05$);

3. Δ – статистично достовірна різниця показника в порівнянні з показником хворих на БА з грибковою колонізацією дихальних шляхів ($p < 0,05$);

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ХВОРИХ З КОЛОНІЗАЦІЄЮ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ УМОВНО-ПАТОГЕННОЮ МІКРОФЛОРОЮ

Наступним завданням роботи було дослідження особливостей перебігу бронхіальної астми в залежності від наявності обсіменіння дихальних шляхів умовно-патогенними мікроорганізмами.

Для реалізації поставленого завдання проведено аналіз анамнестичних, клінічних та функціональних даних, отриманих при обстеженні 120 хворих, які знаходилися на лікуванні в інституті з приводу загострення БА. Хворих обстежували на візиті 1 (в фазу загострення) та через 3 міс. в період ремісії на візиті 2. Критерієм колонізації дихальних шляхів вважались ізоляти *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.* та асоціації мікроорганізмів у титрі 10^3 та вище колоніє утворювальних одиниць (КУО)/мл. Встановлено, що зі 120 хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості при загостренні (візит 1) ріст умовно-патогенної мікрофлори у носовій порожнині виявили у 102 хворих (85,0 %), в зіві у 94 (78,3 %) та в харкотинні у 97 (80,8 %) осіб. Тільки у 16 (13,3 %) хворих на БА отримали виключно сапрофітну мікрофлору у верхніх дихальних шляхах та у 2-х хворих мікрофлора в дихальних шляхах не висівалася. Для аналізу даних всіх хворих на візиті 1 (фаза загострення) після мікробіологічного обстеження поділили на дві групи: I група (16 осіб) – хворі, в яких не виявлено росту умовно-патогенної мікрофлори в дихальних шляхах (з сапрофітною мікрофлорою) і II група (102 особи) – пацієнти з умовно-патогенною мікрофлорою (*Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, грам негативні бактерії, асоціації мікроорганізмів) в дихальних шляхах.

В анамнезі при опитуванні 67,5 % хворих з колонізацією УПМ не скаржилися на закладений ніс, наявність виділень із носової порожнини, тощо.

При огляді зіву в 84,2 % випадків виявлено незначну гіперемію слизової оболонки задньої стінки глотки та дужок піднебіння, при цьому тільки 26,7 % хворих скаржилися на першіння, дискомфорт у горлі, тощо. У жодного пацієнта ознак орофарингеального кандидозу при огляді не зафіксовано та ніхто з хворих лікування з цього приводу не приймав. Отже персистенція умовно-патогенної мікрофлори відбувалась фактично бессимптомно, не привертаючи уваги лікаря та хворого.

Клініко-анамнестичний аналіз показав, що у 69,6 % хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеню тяжкості з колонізацією дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою та у 25,0 % хворих на БА з сапрофітною мікрофлорою початок захворювання пов'язаний з частими респіраторними інфекціями, які, як відомо, призводять до гіперреактивності бронхів. У 75,0 % пацієнтів з сапрофітами у верхніх дихальних шляхах причиною першого епізоду астми був контакт з алергеном, відмінність показників достовірна ($p < 0,05$). В подальшому у пацієнтів з колонізацією УПМ загострення БА були пов'язані з респіраторними інфекціями в 2 рази частіше, ніж у хворих з сапрофітами (82,1 % та 37,5 % відповідно). Контакт з алергеном, як причина загострення, відмічався лише у 14,7 % хворих з колонізацією УПМ та у половини хворих без колонізації УПМ, зміни погодних умов мали значення лише у 12,5 % хворих без колонізації ВДШ.

В анамнезі хворих з колонізацією дихальних шляхів двома та більше видами мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, грам-негативна флора) кількість загострень БА на рік в середньому становила до $(2,9 \pm 0,5)$ випадків на рік. У пацієнтів із ростом тільки одного збудника, кількість загострень БА на рік достовірно не відрізнялась і фіксувалась в середньому до $(2,5 \pm 0,6)$ випадків на рік, кількість загострень БА на рік у хворих без колонізації умовно-патогенною мікрофлорою достовірно відрізнялась і становила $(1,4 \pm 0,4)$ випадки на рік. Середня частота госпіталізацій з приводу загострення БА у хворих з колонізацією ВДШ УПМ була достовірно вищою $(1,81 \pm 0,4)$ ніж у пацієнтів без колонізації УПМ $(0,6 \pm 0,1)$ випадків на рік.

На візиті 1 (фаза загострення) всі хворі скаржилися на задишку, приступи ядухи 2-3 рази на добу, збільшення кількості використання інгаляцій β_2 -агоністів короткої дії в середньому до 2-4 разів на добу, кашель з відходженням харкотиння слизового або слизово-гнійного характеру впродовж дня, ранкову скутість грудної клітки та нічні симптоми. За даними щоденників самоспостереження показники клінічних симптомів астми не відрізнялись між собою в групах (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Клінічні прояви БА у групах хворих за даними щоденника
самоспостереження візит 1 (фаза загострення), ($M \pm m$)**

Показники	I група (хворі з сапрофітною мікрофлорою) (n = 16)	II група (хворі з колонізацією ВДШ УПМ) (n = 102)
Нічні пробудження, бали	$1,8 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1$
Ранкова скутість, бали	$1,2 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$
Денні симптоми, бали	$2,3 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1$
Кашель, бали	$1,8 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$
Задишка, бали	$3,2 \pm 0,5$	$3,4 \pm 0,5$
Загальний астма-рахунок, бали	$10,3 \pm 3,8$	$10,9 \pm 3,8$
Застосування β_2 -агоністів короткої дії, за добу	$3,6 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,5$

Примітка. Статистично значимих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$).

При аналізі даних щоденників самоспостереження у хворих I-ї групи на візиті 2 (фаза ремісії) спостерігалось достовірне покращення наступних показників: зменшення нічних симптомів астми з ($1,8 \pm 0,1$) до ($0,2 \pm 0,1$) балів ($p < 0,05$), денних симптомів з ($2,3 \pm 0,1$) до ($0,6 \pm 0,1$) балів, кашлю з ($1,8 \pm 0,2$) до ($0,4 \pm 0,1$) балів, ранкової скутості з ($1,2 \pm 0,1$) до ($0,4 \pm 0,1$) балів, задишки з ($3,2 \pm 0,3$) до ($1,7 \pm 0,2$), кількості застосування β_2 -агоністів короткої дії з ($3,6 \pm 0,5$) до ($0,3 \pm 0,1$) інгаляцій за добу та загальний астма-рахунок з

(10,3 ± 3,8) до (3,3 ± 0,9) балів (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Динаміка клінічних симптомів астми у хворих І-ї групи за даними
щоденника самоспостереження, (М ± m)**

Показники	Термін спостереження	
	візит 1	візит 2
Нічні пробудження, бали	1,8 ± 0,1	0,2 ± 0,1#
Ранкова скутість, бали	1,2 ± 0,1	0,4 ± 0,1#
Денні симптоми, бали	2,3 ± 0,1	0,6 ± 0,1#
Кашель, бали	1,8 ± 0,2	0,4 ± 0,1#
Задишка, бали	3,2 ± 0,5	1,7 ± 0,3#
Загальний астма-рахунок, бали	10,3 ± 3,8	3,3 ± 0,9#
Застосування β ₂ -агоністів короткої дії, за добу	3,6 ± 0,5	0,3 ± 0,1#

Примітка. # – статистично достовірна відмінність показника в порівнянні з візитом 1 (p < 0,05).

Отже, за даними щоденників самоспостереження більшість (93,8 %) хворих І-ї групи, котрі не мали порушень з боку мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів, досягли стану контрольованої бронхіальної астми. Тільки один пацієнт через 3 міс. на візиті 2 мав недостатній контроль астми, що було пов'язано з порушенням режиму проведення базисної терапії. У жодного з хворих І-ї групи за 3 місяці спостереження загострення астми не було зафіксовано.

У пацієнтів ІІ-ї групи з колонізацією ВДШ УПМ (*Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, асоціації мікроорганізмів) на візиті 1 нічні пробудження через симптоми астми становили – (2,1 ± 0,1) бали, ранкова скутість – (1,1 ± 0,1), денні симптоми – (2,2 ± 0,1) балів, кашель – (2,1 ± 0,2) балів, задишка – (3,4 ± 0,5) балів, застосування β₂-агоністів короткої дії до (3,8 ± 0,5) інгаляцій на добу, загальний астма-рахунок (10,9 ± 3,8) балів (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Динаміка клінічних симптомів астми у хворих II-ї групи за даними щоденників самоспостереження, ($M \pm m$)

Показники	Термін спостереження	
	візит 1	візит 2
Нічні пробудження, бали	$2,1 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1\#$
Ранкова скутість, бали	$1,1 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$
Денні симптоми, бали	$2,2 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1\#$
Кашель, бали	$2,1 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,2\#$
Задишка, бали	$3,4 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,3$
Загальний астма-рахунок, бали	$10,9 \pm 3,8$	$7,5 \pm 2,9$
Застосування β_2 -агоністів короткої дії, за добу	$3,8 \pm 0,5$	$0,9 \pm 0,1\#$

Примітка. # – статистично достовірна відмінність показника в порівнянні з візитом 1 ($p < 0,05$).

Через 3 місяці на візиті 2 (фаза ремісії) у хворих II-ї групи з порушенням мікробіоценозу ВДШ визначалося достовірне зменшення нічних, денних симптомів астми – до $(0,8 \pm 0,1)$ та $(1,5 \pm 0,1)$ балів відповідно, кашлю до $(1,6 \pm 0,2)$ балів, але ранкова скутість залишилася на тому самому рівні – $(1,0 \pm 0,1)$ бали, задишка та загальний астма-рахунок зменшилися недостовірно – до $(2,6 \pm 0,3)$ та $(7,5 \pm 2,9)$ балів відповідно. Проте застосування β_2 -агоністів короткої дії достовірно зменшилося до $(0,9 \pm 0,1)$ інгаляцій за добу. Таким чином, у хворих II-ї групи з колонізацією ВДШ УПМ контроль астми через 3 міс. (на візиті 2) досягнуто лише частково: зі 102 пацієнтів достатній контроль отримано у 26 (25,5 %) осіб, що достовірно менше ніж у I-й групі (з сапрофітною мікрофлорою). Неповний контроль – у 66 (64,7 %), неконтрольований перебіг – у 10 (9,8 %). За 3 міс. спостереження у 5 (4,9 %) хворих II-ї групи було зафіксовано загострення астми, що у 2-х випадках призвело до госпіталізації.

Аналіз показників функції зовнішнього дихання показав, що на візиті 2 (фаза ремісії) позитивна динаміка була вірогідною тільки в пацієнтів І-ї групи без колонізації ВДШ умовно-патогенною мікрофлорою (табл. 5.4). У хворих з колонізацією УПМ при покращенні стану на візиті 2 відновлення показників ФЗД відбувалося більш повільно, а загальний бронхіальний опір – виявився більший ніж у пацієнтів без колонізації УПМ ($p < 0,05$).

Таблиця 5.4

**Показники ФЗД у хворих на БА в залежності від колонізації ВДШ
умовно-патогенною мікрофлорою, ($M \pm m$)**

Показник, % від належної величини	І група (без колонізації УПМ ВДШ)		ІІ група (з колонізацією УПМ ВДШ)	
	візит 1	візит 2	візит 1	візит 2
FVC	75,2 $\pm$ 5,5	97,5 $\pm$ 4,8*	76,3 $\pm$ 5,6	86,1 $\pm$ 5,3
FEV1	60,4 $\pm$ 4,1	81,7 $\pm$ 6,1*	63,5 $\pm$ 6,7	76,2 $\pm$ 7,1
PEF	51,5 $\pm$ 8,9	79,2 $\pm$ 6,3*	48,1 $\pm$ 9,3	62,4 $\pm$ 6,7
MMEF	39,3 $\pm$ 8,4	64,3 $\pm$ 4,9*	34,5 $\pm$ 8,2	48,3 $\pm$ 7,4#

Примітки:

1. # – $p < 0,05$ порівняно з таким І-ї групи (без колонізації УПМ ВДШ);
2. * – $p < 0,05$ порівняно з візитом 1.

Таблиця 5.5

**Динаміка ПОШ_{вид.} та добової варіабельності ПОШ_{вид.} у хворих на БА
в залежності від колонізації ВДШ умовно-патогенною мікрофлорою,
($M \pm m$)**

Групи хворих	Ранкова ПОШ _{вид.} (л/хв)		Добова варіабельність, %	
	візит 1	візит 2	візит 1	візит 2
І	297,9 $\pm$ 69,6	339,4 $\pm$ 82,3	15,4 $\pm$ 3,9	11,8 $\pm$ 2,2
ІІ	265,7 $\pm$ 72,8	282,1 $\pm$ 76,1	16,7 $\pm$ 4,3	17,4 $\pm$ 4,6

Примітка. Статистично значимих відмінностей не виявлено.

Досліджуючи динаміку показників пікфлоуметрії пацієнтів обох груп на візитах 1 та 2 статистично значимих відмінностей не виявлено (табл. 5.5). Проте у хворих I-ї групи (з сапрофітною мікрофлорою) відмічалася більш виражена позитивна динаміка показників ніж у хворих II-ї групи з колонізацією дихальних шляхів УПМ.

На візиті 1 в усіх хворих на БА було проведено оцінку варіабельності ПОШ_{вид.}, яка коливалась від незначної до значно підвищеної. Аналіз добової варіабельності ПОШ_{вид.}, представлений у табл. 5.5 показує, що у хворих з колонізацією дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою добова варіабельність на протязі спостереження зберігалася на вихідному рівні, що свідчить про наявність гіперреактивності бронхів у пацієнтів цієї групи, персистенції хронічного запалення в дихальних шляхах та низький рівень контролю астми. У пацієнтів I-ї групи (без колонізації УПМ) – відмічалася тенденція до зменшення добової варіабельності ПОШ_{вид.}, але достовірної різниці між показниками не виявлено.

За даними щоденників самоспостереження, пікфлоуметрії, дослідження ФЗД та клінічного обстеження хворих на візиті 2 повного контролю БА (відсутність денних та нічних симптомів, обмеження активності, потреба у невідкладних препаратах 1-2 рази на тиждень) досягли 34,2 % хворих; в інших 65,8 % – контроль БА був частковим або недостатнім. У 64,7 % хворих з частково контрольованою БА при обстеженні виявили колонізацію ВДШ умовно-патогенною мікрофлорою, з них в носовій порожнині – у 56,6 % хворих, в зіві – у 51,3 % та в харкотинні – у 42,1 %.

Отже, дослідження особливостей перебігу БА у хворих з колонізацією дихальних шляхів УПМ показало, що хоча персистенція умовно-патогенної мікрофлори відбувалася безсимптомно, вона мала негативний вплив на клінічний перебіг захворювання, знижуючи ефект базисної терапії та контроль астми. Встановлено, що у 64,7 % хворих на БА недостатній контроль астми був пов'язаний з персистенцією потенційно патогенних мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, грам-негативна флора та мікробні

асоціації) на слизовій оболонці ВДШ, що проявлялося уповільненням позитивної динаміки клінічних симптомів астми за даними щоденників самоспостереження, ранкової ПОШ_{вид}, затримкою зменшення добової варіабельності ПОШ_{вид}, більш повільним відновленням показників ФЗД та загального бронхіального опіру. Це сприяло загостренню до $(2,9 \pm 0,5)$ випадків на рік та збільшило кількість госпіталізацій до $(1,8 \pm 0,4)$ епізодів на рік.

РОЗДІЛ 6

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПЕРСИСТУЮЧУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ З КОЛОНІЗАЦІЄЮ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ УМОВНО-ПАТОГЕННОЮ МІКРОФЛОРОЮ

На основі отриманих даних щодо негативного впливу колонізації ВДШ УПМ на перебіг бронхіальної астми, було застосовано комбінацію індуктора інтерферону з полівалентним піобактеріофагом в комплексному лікуванні хворих цієї категорії.

В дослідження по вивченню ефективності цих препаратів у лікуванні хворих на БА з колонізацією дихальних шляхів УПМ включали пацієнтів згідно розроблених критеріїв включення/виключення, котрі наведені у розділі 2. В залежності від об'єму запланованої терапії пацієнтів рандомізували простим методом на 4 групи порівняння, котрі були співставні за статтю, віком, станом мікробіологічного пейзажу верхніх дихальних шляхів, клінічними симптомами астми та показниками функції зовнішнього дихання.

Для визначення ефективності призначених схем лікування у хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості з колонізацією дихальних шляхів УПМ двічі (до початку лікування – візит 2 та після – візит 3) проводили оцінку стану мікрофлори носової порожнини, зіву та харкотиння, системного імунітету, клінічних симптомів астми та показників функції зовнішнього дихання.

6.1. Динаміка мікрофлори носової порожнини, зіву та харкотиння хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості при різних схемах лікування

За результатами аналізу стану бактеріальної колонізації ВДШ було встановлено, що в період ремісії (до лікування на візиті 2) у носовій порожнині хворих на БА потенційно патогенна мікрофлора виявлялася у 47 (39,2 %) хворих, у зіві – у 41 (34,2 %) та в харкотинні – у 32 (26,7 %) хворих.

До лікування (на візиті 2) потенційно патогенна мікрофлора в носовій порожнині висівалася в I-й групі у 11 (36,7 %) хворих, в II-й групі, котрі отримували полівалентний піобактеріофаг у 12 (40,0 %) осіб, в III-й групі, котрі отримували циклоферон – у 12 (40 %), в IV-й групі, котрі отримували комбінацію полівалентного піобактеріофагу з циклофероном – у 12 (40,0 %). Включення в комплексну терапію полівалентного піобактеріофагу дозволяє статистично достовірно ($p < 0,05$) досягнути ерадикації потенційно патогенних мікроорганізмів у носовій порожнині та підвищити кількість хворих з нормальною мікрофлорою з 53,3 % до 86,7 % порівняно з I-ю групою (табл. 6.1). З 12 хворих II-ї групи з потенційно патогенною мікрофлорою 10 пацієнтів після лікування піобактеріофагом досягли ерадикації патогенних мікроорганізмів, у 1-ї особи – зменшився ступень обсіменіння, ще в 1-го пацієнта *Staphylococcus aureus* зник з носової порожнини, проте з'явився в зіві. В IV-й групі тільки в одного хворого з сапрофітною мікрофлорою в носовій порожнині до лікування виявили ріст грибів *Candida spp.* (в незначній кількості – 10^2) після курсу лікування, інші 28 (93,3 %) пацієнтів IV-ї групи досягли ерадикації патогенних мікроорганізмів ($p < 0,05$). Грамнегативну флору та асоціації мікроорганізмів у носовій порожнині було ерадиковано в II та IV групах ($p < 0,05$). Лікування акридонуксусною кислотою дозволило підвищити кількість пацієнтів з сапрофітною мікрофлорою з 60,0 % до 70 % порівняно з I-ю групою (табл. 6.1). У 8 з 12 осіб III-ї групи не вдалося подолати патогенну мікрофлору в носовій порожнині, проте в 1-го хворого з асоціацією та в 2-х з *Candida spp.* у носовій порожнині ерадиковано ці мікроорганізми. В 2-х пацієнтів III-ї групи з сапрофітною мікрофлорою в носовій порожнині до лікування отримали ріст *Staphylococcus aureus* (в незначній кількості – 10^3) після курсу лікування. В I-й (контрольній) групі кількість хворих з сапрофітною мікрофлорою в носовій порожнині до лікування зменшилася з 60,0 % до 33,3 %. Відсоток пацієнтів із *Staphylococcus aureus* в носу до лікування збільшився з 36,7 % до 46,7 % після лікування, з *Candida spp.* – з 3,3 % до 13,3 % відповідно. Кількість осіб з асоціацією мікроорганізмів також виросла з 3,3 % до 6,7 %. В

4-х хворих з сапрофітною мікрофлорою в носовій порожнині до лікування, було виявлено *Staphylococcus aureus* після курсу лікування (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Динаміка мікрофлори носової порожнини у хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості, котрі додатково отримували індуктор інтерферону та/або піобактеріофаг, % хворих

Мікроорганізми (10*5)	Хворі на БА			
	I група (n = 30)	II група (n = 30)	III група (n = 30)	IV група (n = 30)
<i>Staphylococcus aureus</i>				
– до лікування	36,7 ± 2,5	33,3 ± 2,4	33,3 ± 2,4	33,3 ± 2,4
– після лікування	46,7 ± 3,4	6,7 ± 1,2*#	26,7 ± 2,2	0 ± 0,0*#
<i>Candida spp.</i>				
– до лікування	3,3 ± 0,4	3,3 ± 0,4	6,7 ± 1,2	10,0 ± 1,5
– після лікування	13,3 ± 1,8	3,3 ± 0,4#	0 ± 0,0	3,3 ± 0,4
<i>Грамнегативна флора</i>				
– до лікування	0 ± 0,0	10,0 ± 1,5	3,3 ± 0,4	3,3 ± 0,4
– після лікування	0 ± 0,0	0 ± 0,0*	3,3 ± 0,4	0 ± 0,0
<i>Асоціація мікроорганізмів (S. aureus, Г (-) та Candida spp.)</i>				
– до лікування	3,3 ± 0,4	6,7 ± 1,2	3,3 ± 0,4	6,7 ± 1,2
– після лікування	6,7 ± 1,2	0 ± 0,0*#	0 ± 0,0	0 ± 0,0*#
<i>Сапрофітна мікрофлора</i>				
– до лікування	60,0 ± 5,1	53,3 ± 4,2	60,0 ± 5,1	53,3 ± 4,2
– після лікування	33,3 ± 2,4	86,7 ± 4,3*#	70,0 ± 4,0	93,3 ± 6,5*#

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ до та після лікування в групах;
2. # – $p < 0,05$ порівняно з таким I-ї групи.

Таким чином, кількість хворих з сапрофітною мікрофлорою в носовій порожнині після лікування піобактеріофагом достовірно зросла на 33,4 %,

комбінацією піобактеріофага з індуктором інтерферону – на 40,0 % порівняно з вихідними даними та з I-ю групою. Необхідно враховувати, що бактеріофаги, лізуючи тільки потенційно патогенні бактерії, не впливають на грибову флору. Лікування хворих тільки індуктором інтерферону виявилось не ефективним у порівнянні з групами, де застосовували полівалентний піобактеріофаг. Проте, в I-й групі кількість хворих з сапрофітною мікрофлорою в носовій порожнині зменшилася на 26,7 %, а в 4-х осіб з'явився *Staphylococcus aureus* після лікування.

Аналіз мікробіоценозу слизової оболонки зіву (табл. 6.2) показав, що потенційно патогенна мікрофлора в зіві виявлялася по 10 (33,3 %) хворих в I-й, II-й та в III-й групах, у пацієнтів IV-ї групи в 11 (36,7 %) осіб. Після курсу комплексного лікування із застосуванням полівалентного піобактеріофагу у 5 хворих було досягнуто ерадикації *S. aureus* в зіві, в III-й групі (котрі отримували тільки індуктор інтерферону) – у 3 пацієнтів, в IV-й групі – у всіх хворих. Ерадикація грам негативної флори відбулася тільки у хворих II-ї (у 2-х пацієнтів) та IV-ї (3 хворих) груп, в III-й групі – кількість хворих залишилася без змін. В I-й групі – навпаки кількість хворих з потенційними збудниками збільшилася, а відсоток хворих з сапрофітною мікрофлорою зменшився на 26,7 % (з 56,7 % до 30 %). В II-й групі кількість пацієнтів з сапрофітами збільшилася на 26,6 % (з 56,7 % до 83,3 %), в III групі – на 20 % (з 60 % до 80 %), в IV групі (з комбінацією полівалентного піобактеріофагу та індуктора інтерферону) – на 36,6 % (з 56,7 % до 93,3 %) (табл. 6.2).

Встановлено, що в одного хворого II-ї групи, який приймав тільки піобактеріофаг, не вдалося попередити трансформацію сапрофітної мікрофлори зіву. Проте в I-й групі таких пацієнтів було 4, котрі на початку дослідження (візит 2) не мали порушень з боку мікробіоценозу слизової оболонки зіву, а на візиті 3 вже висівалась потенційно патогенна мікрофлора. На відміну від I-ї групи, в II-й, III-й та в IV групах зменшилася кількість пацієнтів з колонізацією *Candida spp.* в зіві (16,7 %, 3,3 %, 0 %, 3,3 % відповідно), хоча полівалентний піобактеріофаг та індуктор інтерферону не мають прямої дії на грибову флору.

Таблиця 6.2

Динаміка мікрофлори зіву у хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості, котрі додатково отримували індуктор інтерферону та/або піобактеріофаг, % хворих

Мікроорганізми (10*5)	Хворі на БА			
	I група (n = 30)	II група (n = 30)	III група (n = 30)	IV група (n = 30)
<i>Staphylococcus aureus</i>				
– до лікування	26,7 ± 2,1	26,7 ± 2,1	20,0 ± 2,0	23,3 ± 2,2
– після лікування	40,0 ± 3,2	10,0 ± 1,5*#	10,0 ± 1,5	0 ± 0,0*#
<i>Candida spp.</i>				
– до лікування	6,7 ± 1,2	6,7 ± 1,2	13,3 ± 1,6	10,0 ± 1,5
– після лікування	16,7 ± 1,8	3,3 ± 0,4#	0 ± 0,0#	3,3 ± 0,4#
<i>Грамнегативна флора</i>				
– до лікування	13,3 ± 1,6	10,0 ± 1,5	10,0 ± 1,5	13,3 ± 1,6
– після лікування	13,3 ± 1,6	3,3 ± 0,4#	10,0 ± 1,5	3,3 ± 0,4#
<i>Асоціація мікроорганізмів (S. aureus, Г (-) та Candida spp.)</i>				
– до лікування	10,0 ± 1,5	13,3 ± 1,6	6,7 ± 1,2	10,0 ± 1,5
– після лікування	13,3 ± 1,6	3,3 ± 0,4*#	0 ± 0,0	0 ± 0,0
<i>Сапрофітна мікрофлора</i>				
– до лікування	56,7 ± 4,2	56,7 ± 4,2	60,0 ± 5,1	56,7 ± 4,2
– після лікування	30,0 ± 3,4	83,3 ± 5,9*	80,0 ± 5,5*	93,3 ± 6,5*#

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ до та після лікування в групах;
2. # – $p < 0,05$ порівняно з таким I-ї групи.

Таким чином, додаткове застосування комбінації полівалентного піобактеріофагу з індуктором інтерферону у комплексному лікуванні хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою ефективно контролює мікробіологічний стан слизової оболонки зіву, знищуючі потенційні патогени.

Аналіз динаміки мікрофлори харкотиння дозволив довести наступне. На початку лікування (візит 2) харкотиння виділяли всього 32 (26,7 %) хворих, по 8-м хворих в кожній з досліджуваних груп. Призначення індуктору інтерферону (хворим III-ї групи) та комбінації індуктору інтерферону з полівалентним піобактеріофагом (хворим IV-ї групи) дозволило покращити стан хворих, а саме достовірно зменшити ($p < 0,05$), порівняно з I-ю групою, відсоток хворих з наявністю харкотиння на 23,3 % та 20 % відповідно (з 23,3 % до 0 % та з 26,7 % до 6,7 % відповідно).

В усіх групах, крім I-ї, вдалося досягти санації від *Staphylococcus aureus* та асоціації мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, грамнегативна флора, *Candida spp.*). Проте статистично достовірних відмінностей між групами не виявлено (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Динаміка мікрофлори харкотиння у хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості, котрі додатково отримували індуктор інтерферону та/або піобактеріофаг, % хворих

Мікроорганізми (10*5)	Хворі на БА			
	I група (n = 30)	II група (n = 30)	III група (n = 30)	IV група (n = 30)
1	2	3	4	5
<i>Staphylococcus aureus</i>				
– вихідні	6,7 ± 1,2	13,3 ± 1,6	10,0 ± 1,5	13,3 ± 1,6
– після лікування	3,3 ± 0,4	0 ± 0,0*	0 ± 0*	0 ± 0*
<i>Candida spp.</i>				
– вихідні	16,7 ± 1,8	13,3 ± 1,6	13,3 ± 1,6	16,7 ± 1,8
– після лікування	6,7 ± 1,2	3,3 ± 0,4*	0 ± 0,0*	0 ± 0,0*#
<i>Грамнегативна флора</i>				
– вихідні	13,3 ± 1,6	16,7 ± 1,8	10,0 ± 1,5	16,7 ± 1,8

Продовж. табл. 6.3

1	2	3	4	5
– після лікування	$3,3 \pm 0,4$	$6,7 \pm 1,2$	$0 \pm 0,0^*$	$3,3 \pm 0,4^*$
Асоціація мікроорганізмів (<i>S. aureus</i>, Г (-) флора та <i>Candida spp.</i>)				
– вихідні	$10,0 \pm 1,5$	$13,3 \pm 1,6$	$6,7 \pm 1,2$	$16,7 \pm 1,8$
– після лікування	$6,7 \pm 1,2$	$0 \pm 0,0^*$	$0 \pm 0,0$	$0 \pm 0,0^{*#}$
Наявність харкотиння				
– вихідні	$26,7 \pm 3,1$	$26,7 \pm 3,1$	$26,7 \pm 3,1$	$26,7 \pm 3,1$
– після лікування	$13,3 \pm 1,6$	$10,0 \pm 1,5^*$	$0 \pm 0,0^{*#}$	$6,7 \pm 1,2^{*#}$
Відсутність харкотиння				
– вихідні	$73,3 \pm 5,1$	$73,3 \pm 5,1$	$76,7 \pm 5,7$	$73,3 \pm 5,1$
– після лікування	$86,7 \pm 6,2$	$90,0 \pm 6,5^*$	$100,0 \pm 6,8^*$	$93,3 \pm 6,5^*$

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ до та після лікування в групах;
2. # – $p < 0,05$ порівняно з таким І-ї групи.

Встановлено, що додаткове застосування в комплексному лікуванні хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості комбінації полівалентного піобактеріофагу та індуктора інтерферону дозволяє покращити стан мікрофлори верхніх дихальних шляхів за рахунок: ерадикації патогенних мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus* та асоціації мікроорганізмів) в носовій порожнині, зіві та в харкотинні, збільшення відсотку хворих з сапрофітною мікрофлорою в носовій порожнині та в зіві до 93,3 % (на 40,0 % в носу та на 36,6 % в зіві) та зниження кількості хворих з харкотинням на 20,0 %.

Лікування хворих тільки індуктором інтерферону виявилось не ефективним для ерадикації *Staphylococcus aureus* в носу та в зіві в порівнянні з групами, де застосовували полівалентний піобактеріофаг. Проте порівняно з І-ю групою кількість хворих із сапрофітами після лікування індуктором

інтерферону достовірно збільшилася на 10,0 % в носу та на 20,0 % в зіві, а відсоток хворих із харкотинням зменшився на 23,3 %.

Призначення тільки полівалентного піобактеріофагу в комплексному лікуванні хворих на БА дозволило збільшити кількість пацієнтів з сапрофітами в носовій порожнині на 33,4 %, в зіві на 26,6 %.

Встановлено, що полівалентний піобактеріофаг та індуктор інтерферону (акридонуксусна кислота) опосередковано діють на грибкову флору, знижуючи кількість хворих з колонізацією зіву грибами роду *Candida spp.*

Таким чином, додаткове застосування комбінації полівалентного піобактеріофагу з акридонуксусною кислотою у комплексному лікуванні хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою ефективно контролює мікробіологічний стан слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, знищуючі потенційні патогени.

6.2. Імунологічна ефективність комплексного лікування хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою при різних схемах лікування

Дослідження стану системного імунітету у хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості проводилось до та після призначення різних схем лікування (візити 2, 3). Імунограму оцінювали за показниками, які характеризували Т-, В- систему імунітету та стан фагоцитуючих клітин.

Аналіз імунограм у хворих на БА до початку лікування (на візиті 2) виявив наявність хронічного запального процесу та atopії, що проявлялося лімфоцитозом та еозинофілією (табл. 6.4). Відзначалося зменшення середніх показників відносної кількості Т-клітин ($CD3^{+}$ –Лф) при відсутності достовірних змін їх абсолютного вмісту, зниження середніх показників відносного вмісту Т-хелперів на тлі зростання їх абсолютної чисельності, низький відносний вміст цитотоксичних Т-клітин, а також пригнічення проліферативної відповіді Т-лімфоцитів на ФГА (табл. 6.6).

Таблиця 6.4

**Лейкограми хворих на БА, котрі крім стандартної терапії додатково отримували
індуктор інтерферону та/або піобактеріофаг, ($M \pm m$)**

Вміст	Здорові особи (n = 25)	Хворі на БА			
		I група (n = 22)	II група (n = 16)	III група (n = 17)	IV група (n = 22)
1	2	3	4	5	6
Лейкоцитів (10 ⁹ /л)					
вихідні	6,2 ± 0,3	7,9 ± 0,5*	7,6 ± 0,9*	9,8 ± 1,4*	10,0 ± 1,2*
після лікування		7,6 ± 0,5	7,2 ± 0,5	7,6 ± 0,7* [♦]	7,0 ± 0,5 [♦]
Лімфоцитів (%)					
вихідні	36,0 ± 2,3	38,0 ± 2,3	39,8 ± 2,2	36,9 ± 2,9	34,2 ± 2,3
після лікування		35,6 ± 2,0	39,4 ± 2,1	35,8 ± 3,0	36,5 ± 2,4
Лімфоцитів (10 ⁹ /л)					
вихідні	2,18 ± 0,20	2,98 ± 0,28*	3,33 ± 0,50*	3,56 ± 0,73*	3,26 ± 0,35*
після лікування		2,45 ± 0,19	2,74 ± 0,28	2,50 ± 0,20	2,47 ± 0,20 [♦]
Нейтрофілів (%)					
вихідні	55,9 ± 1,6	52,4 ± 2,7	51,8 ± 2,8	56,0 ± 3,2	57,4 ± 2,5
після лікування		54,4 ± 2,7	52,1 ± 2,3	55,2 ± 3,1	51,7 ± 2,3

Продовж. табл. 6.4

1	2	3	4	5	6
Нейтрофілів (10 ⁹ /л)					
вихідні	3,50 ± 0,20	4,19 ± 0,37	3,73 ± 0,43	5,29 ± 0,78	4,43 ± 0,18*
після лікування		4,00 ± 0,41	3,82 ± 0,36	4,57 ± 0,69	3,73 ± 0,38
Моноцитів (%)					
вихідні	4,6 ± 1,6	4,4 ± 0,7	7,3 ± 0,7	4,6 ± 0,8	4,3 ± 0,6
після лікування		5,7 ± 0,5	5,5 ± 1,1	6,5 ± 0,8	8,6 ± 0,8 [♦]
Моноцитів (10 ⁹ /л)					
вихідні	0,28 ± 0,03	0,38 ± 0,08	0,50 ± 0,09*	0,39 ± 0,09	0,35 ± 0,05
після лікування		0,44 ± 0,07*	0,35 ± 0,07 [♦]	0,47 ± 0,12	0,67 ± 0,11* [♦]
Еозинофілів (%)					
вихідні	2,8 ± 0,2	4,2 ± 1,0	3,7 ± 0,7	4,0 ± 0,9	3,5 ± 0,8
після лікування		5,3 ± 2,0	4,2 ± 1,5	2,9 ± 0,7	3,0 ± 1,0
Еозинофілів (10 ⁹ /л)					
вихідні	0,20 ± 0,02	0,35 ± 0,07*	0,34 ± 0,09	0,26 ± 0,04	0,32 ± 0,03*
після лікування		0,20 ± 0,04	0,28 ± 0,11	0,23 ± 0,05	0,26 ± 0,04

Примітки: 1 * – $p < 0,05$ порівняно з таким здорових осіб;

2. $^\diamond$ – $p < 0,05$ до та після лікування в групах.

Вміст В-клітин та рівні Ig E виявилися підвищеними, проте відсутність зростання рівнів сироваточного Ig A свідчить про виснаження В-системи імунітету (попри тривалу наявність активного запалення слизової оболонки дихальних шляхів) (табл. 6.8). Зміни стану клітинних факторів природної резистентності у хворих на БА характеризувалися зменшенням відносного вмісту природних кілерів, дисфункцією нейтрофільних гранулоцитів, яка характеризувалася послабленням їх поглинальної здатності та посиленням кисень залежного метаболізму, пригніченням продукції активних форм кисню моноцитами, яке свідчить про недостатність протиінфекційного контролю (табл. 6.10).

У хворих, котрі отримували лише стандартну терапію періоду ремісії (I група), вміст лейкоцитів, лімфоцитів та еозинофілів по завершенні лікування не відрізнявся від контрольних значень. Під впливом піобактеріофагу у 62,5 % пацієнтів II-ї групи порівняно з I-ю групою зменшився абсолютний вміст моноцитів (табл. 6.5). Зникнення лейкоцитозу у осіб III-ї та IV-ї груп, котрі отримували індуктор інтерферону або його комбінацію з бактеріофагом, було підтверджено статистично ($p < 0,05$). У цих хворих також зникав лімфоцитоз і знижувалася чисельність циркулюючих нейтрофілоцитів. На відміну від інших груп, у пацієнтів IV-ї групи зафіксоване суттєве збільшення вмісту моноцитів та зникнення еозинофілії (табл. 6.4).

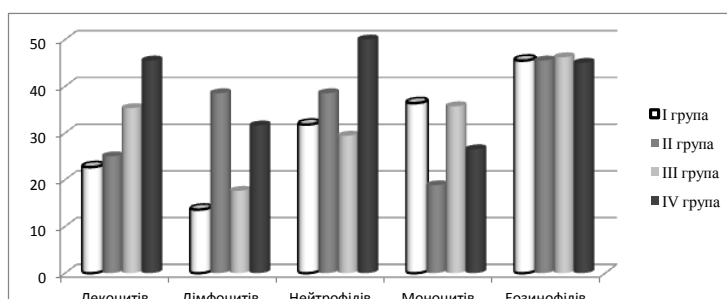


Рис. 1. Частота нормалізації показників лейкограми у хворих на БА.

Ці результати знайшли своє підтвердження і при вивченні індивідуальної динаміки показників лейкограми у обстежених пацієнтів: найбільша частота їх нормалізації мала місце у хворих IV-ї групи, котрі отримували індуктор інтерферону та його комбінацію з піобактеріофагом (рис. 1).

Динаміка показників Т-системи імунітету у хворих I-ї, які отримали лише стандартне лікування, характеризувалася збільшенням відносного вмісту пан-Т-клітин (табл. 6.6), котре не супроводжувалося зростанням середніх показників їх абсолютної кількості, нормалізацією відносного вмісту Т-супресорів/хелперів, що призводило до зменшення імунорегуляторного індексу, а також пригніченням проліферативної відповіді Т-Лф на ФГА. Нормалізацію абсолютного вмісту Т-клітин було зафіксовано у 45,5 % хворих цієї групи, погіршення – у 18,2 %, нормалізацію вмісту їх імунорегуляторних субпопуляцій – у 36,4 %, а погіршення – також у кожного третього пацієнта. Нормалізація функціональної активності Т-Лф спостерігалася всього у 27,3 % випадків, а подальше пригнічення – у 62 % (рис. 2). Ймовірно, це було обумовлено імунодепресивною дією ІКС, котрі входять до стандартної терапії БА.

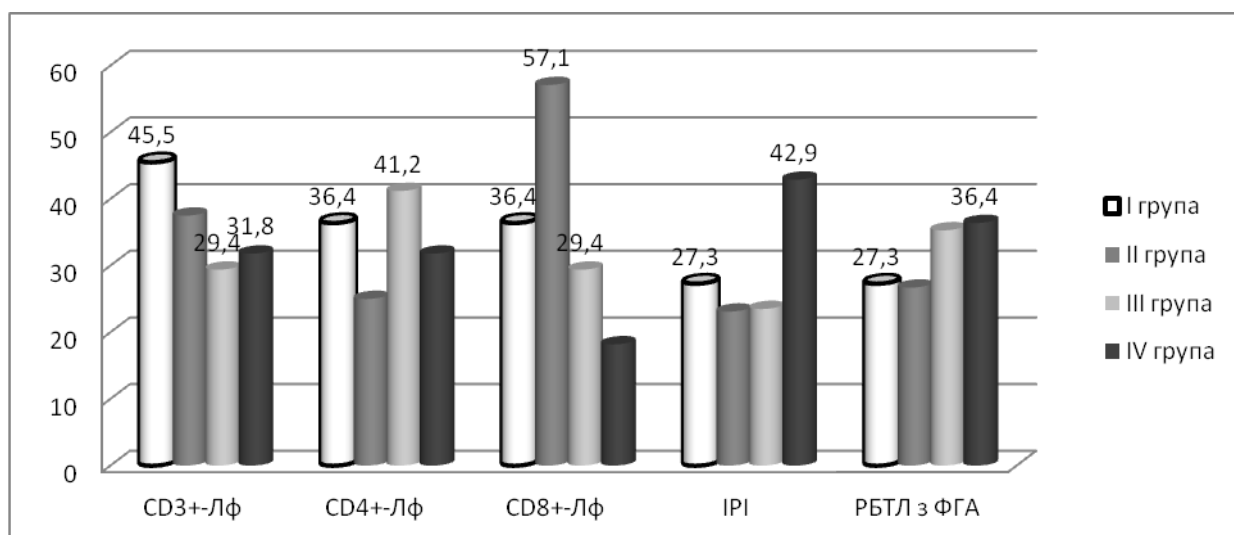


Рис. 2. Частота нормалізації показників Т-системи імунітету у хворих на БА.

Будь-яких достовірних відмінностей середніх показників Т-системи імунітету у хворих II-ї групи, котрі додатково отримували піобактеріофаг, виявлено не було (табл. 6.6), але у них зміни чисельності Т-супресорів були більш різкими: у 57,1 % пацієнтів вона нормалізувалася, а у 42,9 % визначалося погіршення даного показника. Крім того меншою виявилася частота подальшого пригнічення проліферативної відповіді Т-Лф на ФГА (табл. 6.7).

У хворих, які додатково отримували індуктор інтерферону або його комбінацію з піобактеріофагом, мало місце відновлення відносного вмісту загальної популяції Т-клітин, яке було підтверджене статистично (табл. 6.6), проте нормалізація абсолютної їх кількості відбувалася лише у третини представників цих двох груп (рис. 2). Нормалізацію вмісту Т-хелперів було зафіксовано у 41,2 %, які додатково отримували індуктор інтерферону (III-ї групи), і всього у 6,3 % цей показник погіршився.

Нормалізація чисельності Т-супресорів відбулася лише у кожного третього, а майже у 60 % хворих зафіксоване його погіршення (табл. 6.7), що призводило до посилення дисбалансу імунорегуляторних субпопуляцій Т-Лф. В той же час у хворих IV-ї групи, які додатково отримували і індуктор інтерферону і піобактеріофаг, ці показники виявилися вдвічі нижчими (хоча цю різницю й не було підтверджено статистично – табл. 6.7). Слід зазначити, що у пацієнтів IV-ї групи імунорегуляторний індекс нормалізувався у 43,0 %, тоді як у хворих I-ї групи, які отримували лише стандартну терапію вона мала місце у 27,3 % хворих. Нормалізація проліферативної активності Т-клітин спостерігалася у 36,4 % пацієнтів IV-ї групи, що достовірно не відрізнялося від частоти нормалізації цього показника у хворих контрольної групи (рис. 2).

Таблиця 6.5

**Частота та спрямованість змін лейкограм хворих на БА, котрі додатково отримували
індуктор інтерферону та/або піобактеріофаг**

Вміст (10 ⁹ /л)	Хворі на БА							
	I група (n = 22)		II група (n = 16)		III група (n = 17)		IV група (n = 22)	
	n	% (M ± m)	n	% (M ± m)	n	% (M ± m)	n	% (M ± m)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Лейкоцитів (10⁹/л)								
– зниження	10	45,5 ± 10,6	9	56,3 ± 12,4	10	58,8 ± 11,9	13	59,1 ± 10,5
– підвищення	11	50,0 ± 10,7	7	43,8 ± 12,4	7	41,2 ± 11,9	8	36,4 ± 10,3
– нормалізація	5	22,7 ± 8,9	4	25,0 ± 10,8	6	35,3 ± 10,3	10	45,5 ± 10,6
– погіршення	4	18,2 ± 8,2	1	6,3 ± 6,1	–	–	2	9,1 ± 6,1
Лімфоцитів (10⁹/л)								
– зниження	12	54,5 ± 10,6	8	61,5 ± 13,5	10	58,8 ± 11,9	13	59,1 ± 10,5
– підвищення	9	40,9 ± 10,5	5	38,5 ± 13,5	7	41,2 ± 11,9	9	40,9 ± 10,5
– нормалізація	3	13,6 ± 7,3	5	38,5 ± 13,5	3	17,6 ± 9,2	6	31,6 ± 7,3
– погіршення	1	4,8 ± 4,4	–	–	–	–	1	4,8 ± 4,4

Продовж. табл. 6.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Нейтрофілів ($10^9/\text{л}$)								
– зниження	12	$54,5 \pm 10,6$	5	$38,5 \pm 13,5$	10	$58,8 \pm 11,9$	15	$68,2 \pm 9,9$
– підвищення	10	$45,5 \pm 10,6$	7	$43,8 \pm 12,4$	5	$29,4 \pm 11,1$	7	$31,8 \pm 6,1$
– нормалізація	7	$31,8 \pm 6,1$	5	$38,5 \pm 13,5$	5	$29,4 \pm 11,1$	11	$50,0 \pm 10,7$
– погіршення	3	$13,6 \pm 7,3$	2	$12,5 \pm 8,3$	5	$29,4 \pm 11,1$	7	$31,8 \pm 6,1$
Моноцитів ($10^9/\text{л}$)								
– зниження	6	$31,6 \pm 7,3$	10	$62,5 \pm 12,1^{\#}$	8	$57,1 \pm 13,2$	4	$21,1 \pm 9,4^{\nabla}$
– підвищення	13	$59,1 \pm 10,5$	6	$37,5 \pm 12,1$	6	$42,9 \pm 13,2$	15	$78,9 \pm 9,4^{\circ}$
– нормалізація	8	$36,4 \pm 10,3$	3	$18,8 \pm 9,8$	5	$35,7 \pm 11,6$	5	$26,5 \pm 10,1$
– погіршення	2	$9,1 \pm 6,1$	7	$43,8 \pm 12,43$	1	$7,1 \pm 6,9^{\circ}$	3	$15,8 \pm 8,4^{\circ}$
Еозинофілів ($10^9/\text{л}$)								
– зниження	11	$50,0 \pm 10,7$	8	$72,7 \pm 13,4$	6	$46,2 \pm 13,8$	12	$60,0 \pm 11,0$
– підвищення	11	$50,0 \pm 10,7$	3	$27,3 \pm 13,4$	6	$46,2 \pm 13,8$	7	$35,0 \pm 10,7$
– нормалізація	10	$45,5 \pm 10,6$	5	$45,5 \pm 15,0$	6	$46,2 \pm 13,8$	9	$45,0 \pm 11,1$
– погіршення	4	$18,2 \pm 8,2$	1	$9,1 \pm 8,7$	4	$30,8 \pm 12,8$	3	$15,0 \pm 8,0$

Примітки: 1. $\#$ – $p < 0,05$ порівняно з таким I-ї групи;

2. $^{\circ}$ – $p < 0,05$ порівняно з таким II-ї групи;

3. $^{\nabla}$ – $p < 0,05$ порівняно з таким III-ї групи.

Таблиця 6.6

**Показники Т-системи імунітету хворих на БА, котрі додатково отримували
індуктор інтерферону та/або піобактеріофаг, (М ± m)**

Вміст	Здорові особи (n = 25)	Хворі на БА			
		I група (n = 22)	II група (n = 17)	III група (n = 16)	IV група (n = 22)
1	2	3	4	5	6
Вміст CD3 ⁺ –Лф (%)					
вихідні	69,7 ± 1,8	51,6 ± 4,9*	58,1 ± 3,7*	53,6 ± 5,3*	45,7 ± 3,9*
після лікування		63,6 ± 3,0 [♦]	59,2 ± 3,1	65,6 ± 4,0 [♦]	64,8 ± 2,6 [♦]
Вміст CD3 ⁺ –Лф (10 ⁹ /л)					
вихідні	1,30 ± 0,20	1,53 ± 0,18	1,55 ± 0,20	1,71 ± 0,28	1,32 ± 0,11
після лікування		1,49 ± 0,20	1,37 ± 0,13	1,43 ± 0,13	1,51 ± 0,11
Вміст CD4+–Лф (%)					
вихідні	45,7 ± 2,2	32,4 ± 3,9*	32,9 ± 2,8*	34,8 ± 3,7*	28,6 ± 2,4*
після лікування		36,1 ± 2,6*	35,8 ± 2,5*	40,8 ± 3,2	33,7 ± 2,7*
Вміст CD4+–Лф (10 ⁹ /л)					
вихідні	0,70 ± 0,10	1,01 ± 0,13*	0,92 ± 0,12	1,11 ± 0,18*	0,82 ± 0,09
після лікування		0,81 ± 0,11	0,80 ± 0,07	0,90 ± 0,10	0,91 ± 0,11

Продовж. табл. 6.6

1	2	3	4	5	6
Вміст CD8+–Лф (%)					
вихідні	28,4 ± 1,6	19,1 ± 2,4*	23,4 ± 1,9	20,6 ± 3,0*	20,0 ± 1,9*
після лікування		25,0 ± 2,3	22,6 ± 2,6	24,6 ± 2,3	24,3 ± 1,7
Вміст CD8 ⁺ –Лф (10 ⁹ /л)					
вихідні	0,60 ± 0,10	0,56 ± 0,08	0,87 ± 0,11	0,74 ± 0,14	0,59 ± 0,06
після лікування		0,84 ± 0,12 [♦]	0,71 ± 0,17	0,91 ± 0,18	0,75 ± 0,15
ІРІ (у.о.)					
вихідні	1,60 ± 0,20	2,30 ± 0,52	1,26 ± 0,18 [#]	2,53 ± 0,89	1,82 ± 0,43
після лікування		1,36 ± 0,23	1,17 ± 0,22	1,36 ± 0,22	1,53 ± 0,18
РБТЛ з ФГА (%)					
вихідні	63,3 ± 2,3	56,9 ± 2,9	50,1 ± 3,1*	51,9 ± 3,1*	54,5 ± 3,2*
після лікування		51,9 ± 1,5*	51,5 ± 2,2*	52,8 ± 2,5*	51,3 ± 1,6*

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ порівняно з таким здорових осіб;
2. [#] – $p < 0,05$ порівняно з таким І-ї групи;
3. [♦] – $p < 0,05$ до та після лікування в групах.

Таблиця 6.7

Частота та спрямованість змін показників Т-системи імунітету хворих на БА, котрі додатково отримували індуктор інтерферону та/або піобактеріофаг

Показники	Хворі на БА							
	I група (n = 22)		II група (n = 16)		III група (n = 17)		IV група (n = 22)	
	n	% (M ± m)	n	% (M ± m)	n	% (M ± m)	n	% (M ± m)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Вміст CD3⁺–Лф (10⁹/л)								
– зниження	11	50,0 ± 10,7	9	56,3 ± 12,4	9	52,9 ± 12,1	8	36,4 ± 10,3
– підвищення	11	50,0 ± 10,7	7	43,8 ± 12,4	8	47,1 ± 12,1	14	63,6 ± 10,3
– нормалізація	10	45,5 ± 10,6	6	37,5 ± 12,1	5	29,4 ± 11,1	7	31,8 ± 6,1
– погіршення	4	18,2 ± 8,2	3	18,8 ± 9,8	4	23,5 ± 10,3	4	18,2 ± 8,2
Вміст CD4⁺–Лф (10⁹/л)								
– зниження	12	54,5 ± 10,6	9	56,3 ± 12,4	9	52,9 ± 12,1	9	40,9 ± 10,5
– підвищення	10	45,5 ± 10,6	7	43,8 ± 12,4	7	41,2 ± 11,9	13	59,1 ± 10,5
– нормалізація	8	36,4 ± 10,3	4	25,0 ± 10,8	7	41,2 ± 11,9	7	31,8 ± 6,1
– погіршення	4	18,2 ± 8,2	1	6,3 ± 6,1	1	6,3 ± 6,1	3	13,6 ± 7,3

Продовж. табл. 6.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Вміст CD8⁺–Лф (10⁹/л)								
– зниження	6	27,3 ± 7,3	9	25,0 ± 10,8	7	41,2 ± 11,9	10	45,5 ± 10,6
– підвищення	16	72,7 ± 9,5	5	35,7 ± 12,8 [#]	10	58,8 ± 11,9	11	50,0 ± 10,7
– нормалізація	8	36,4 ± 10,3	8	57,1 ± 13,2	5	29,4 ± 11,1	4	18,2 ± 8,2 [°]
– погіршення	6	27,3 ± 7,3	6	42,9 ± 13,2	10	58,8 ± 11,9 [#]	6	27,3 ± 7,3 [∇]
IPI (y.o.)								
– зниження	15	68,2 ± 9,9	6	46,2 ± 13,8	10	58,8 ± 11,9	9	42,9 ± 10,8
– підвищення	7	33,3 ± 6,1	7	53,8 ± 13,8	6	35,3 ± 11,6	12	57,1 ± 10,8
– нормалізація	6	27,3 ± 7,3	3	23,1 ± 11,7	4	23,5 ± 10,3	9	42,9 ± 10,8
– погіршення	12	54,5 ± 10,6	5	38,5 ± 13,5	11	64,7 ± 11,6	8	38,1 ± 9,8
РБТЛ з ФГА (%)								
– зниження	14	66,7 ± 10,3	7	46,7 ± 12,9	8	47,1 ± 12,1	12	54,5 ± 10,6
– підвищення	7	33,3 ± 6,1	7	46,7 ± 12,9	7	41,2 ± 11,9	8	36,4 ± 10,3
– нормалізація	6	27,3 ± 7,3	4	26,7 ± 11,4	6	35,3 ± 11,6	8	36,4 ± 10,3
– погіршення	13	61,9 ± 10,5	6	40,0 ± 12,6	6	35,3 ± 11,6	11	50,0 ± 10,7

Примітки: 1. # – $p < 0,05$ порівняно з таким I-ї; 2. ° – $p < 0,05$ порівняно з таким II-ї групи; 3. ∇ – $p < 0,05$ порівняно з таким III-ї групи.

Будь-яких достовірних відмінностей середніх показників Т-системи імунітету у хворих II-ї групи, котрі додатково отримували піобактеріофаг, виявлено не було (табл. 6.6), але у них зміни чисельності Т-супресорів були більш різкими: у 57,1 % пацієнтів вона нормалізувалася, а у 42,9 % визначалося погіршення даного показника. Крім того меншою виявилася частота подальшого пригнічення проліферативної відповіді Т-Лф на ФГА (табл. 6.7).

У хворих, які додатково отримували індуктор інтерферону або його комбінацію з піобактеріофагом, мало місце відновлення відносного вмісту загальної популяції Т-клітин, яке було підтверджене статистично (табл. 6.6), проте нормалізація абсолютної їх кількості відбувалася лише у третини представників цих двох груп (рис. 2). Нормалізацію вмісту Т-хелперів було зафіксовано у 41,2 %, які додатково отримували індуктор інтерферону (III-ї групи), і всього у 6,3 % цей показник погіршився.

Нормалізація чисельності Т-супресорів відбулася лише у кожного третього, а майже у 60 % хворих зафіксоване його погіршення (табл. 6.7), що призводило до посилення дисбалансу імунорегуляторних субпопуляцій Т-Лф. В той же час у хворих IV-ї групи, які додатково отримували і індуктор інтерферону і піобактеріофаг, ці показники виявилися вдвічі нижчими (хоча цю різницю й не було підтверджено статистично – табл. 6.7). Слід зазначити, що у пацієнтів IV-ї групи імунорегуляторний індекс нормалізувався у 43,0 %, тоді як у хворих I-ї групи, які отримували лише стандартну терапію вона мала місце у 27,3 % хворих. Нормалізація проліферативної активності Т-клітин спостерігалася у 36,4 % пацієнтів IV-ї групи, що достовірно не відрізнялося від частоти нормалізації цього показника у хворих контрольної групи (рис. 2).

Динаміка показників гуморального імунітету у хворих на БА з I-ї групи після завершення стандартної терапії характеризувалася зниженням вмісту В-Лф, але абсолютний вміст цих клітин залишився у 2,5 рази вищим за вихідні дані. Це супроводжувалося гіпоімуноглобулінемією (рівень сироваткового Ig A знижувався у 1,5 рази) та стабільно високими рівнями Ig E (табл. 6.8). Проте при аналізі індивідуальної динаміки імунограм з'ясувалося, що у 27 %

пацієнтів з цієї групи мала місце нормалізація чисельності В-клітин, нормалізація рівнів Ig A – у кожного другого, Ig M – у кожного п'ятого пацієнта, але при цьому жодного випадку нормалізації вмісту Ig G та Ig E у даній групі зафіксовано не було (рис. 3).

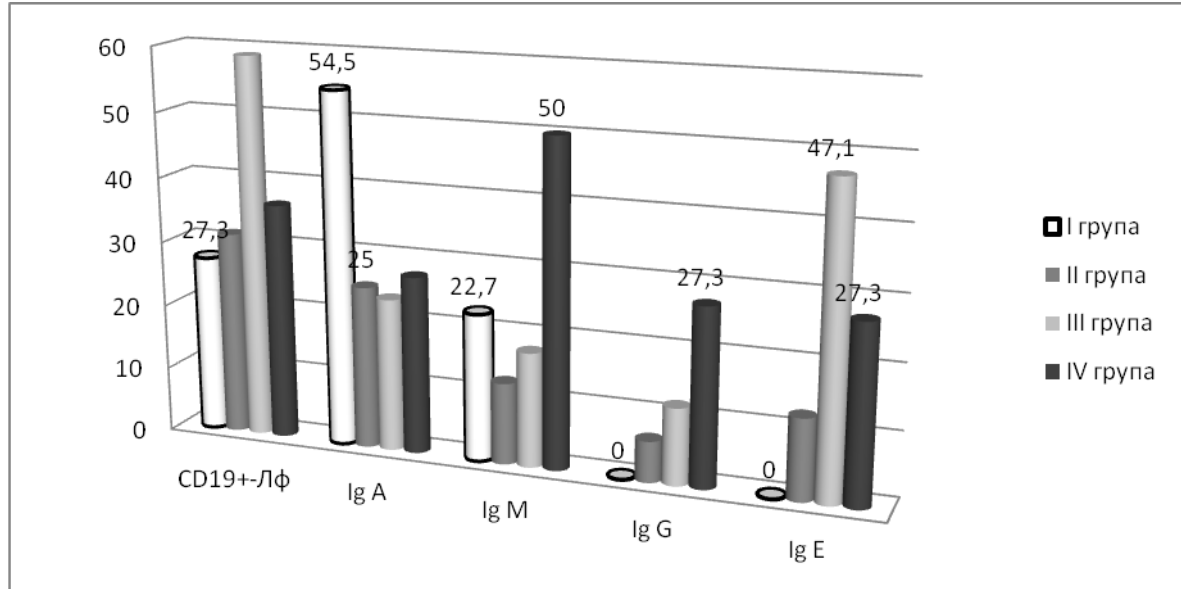


Рис. 3. Частота нормалізації показників В-системи імунітету у хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості.

Зміни показників В-системи імунітету у хворих II-ї групи, які додатково отримували піобактеріофаг, характеризувалися зростанням середніх рівнів сироваткового Ig E. Воно спостерігалось у кожного другого пацієнта, що статистично не відрізнялося від I-ї групи (45,5 %) (табл. 6.9). Частота нормалізації рівнів Ig A у групі хворих, котрі отримували додатково піобактеріофаг, виявилася вдвічі меншою, ніж у групі пацієнтів, які перебували на стандартних режимах базисної терапії БА (відповідно 25,0 та 54,5 % ($p < 0.05$), і вдвічі більшою у цій групі обстежених виявилася частота негативної динаміки рівнів Ig G (відповідно 25,0 та 44,5 %), проте останнє не було підтверджено статистично (табл. 6.9).

У хворих III-ї групи, які додатково отримували індуктор інтерферону, зафіксоване зниження відносного вмісту В-клітин та зростання рівнів Ig M (у 59 % випадків), а також нормалізація вмісту Ig E, яка була відзначена у 47 % хворих цієї групи. Динаміка показників гуморального імунітету у пацієнтів

IV-ї групи, які додатково отримували індуктор інтерферону і піобактеріофаг, була схожою. Після проведеної імунокорекції частота нормалізації вмісту Ig M у пацієнтів даної групи сягнула 50,0 %, тоді як у пацієнтів I-ї (контрольної) групи вона відбувалася лише у 23,0 % хворих, нормалізація рівнів Ig G мала місце у 27,3 % хворих, котрі отримували індуктор інтерферону і піобактеріофаг (в I-й групі таких не було; $p < 0,05$). Зниження до контрольного рівня Ig E у IV-й групі відбулося лише у кожного третього пацієнта, але у контрольній групі таких не було зовсім (рис. 3).

Аналіз динаміки середніх показників функціональної активності фагоцитуючих клітин в усіх групах хворих на БА не виявив її позитивної спрямованості (табл. 6.10). Проте при аналізі індивідуальної динаміки імунограм з'ясувалося, що у 60,0 % пацієнтів з II-ї групи мала місце нормалізація – зниження кисеньзалежного метаболізму нейтрофілів (у групі порівняння – лише у 22,7 %; $p < 0,05$), а у 56,3 % хворих цієї ж групи відбувалася нормалізація (також зниження) кисеньзалежного метаболізму моноцитів (у групі порівняння таких було 33,3 %). Це свідчить про зменшення активності системного запального процесу і може вважатися показником імунологічної ефективності проведеного лікування із додатковим застосуванням піобактеріофагу в комплексній терапії БА. При визначенні частоти та спрямованості індивідуальних змін показників клітинних факторів неспецифічної резистентності було показано, що у хворих, які додатково отримували піобактеріофаг та індуктор інтерферону, частота нормалізації здатності нейтрофілоцитів та моноцитів до поглинання та відновлення кисеньзалежного метаболізму цих клітин було частішим, ніж у контрольній групі (табл. 6.11).

Таблиця 6.8

Показники В-системи імунітету хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості, котрі додатково отримували індуктор інтерферону та/або піобактеріофаг, ($M \pm m$)

Вміст	Здорові особи (n = 25)	Хворі на БА			
		I група (n = 22)	II група (n = 16)	III група (n = 17)	IV група (n = 22)
1	2	3	4	5	6
Вміст CD19 ⁺ –Лф (%)					
вихідні	9,3 ± 0,8	17,1 ± 1,4*	12,1 ± 1,3	17,4 ± 1,7*	18,5 ± 2,0*
після лікування		9,9 ± 1,2 [♦]	11,6 ± 1,6	12,4 ± 1,6 [♦]	11,9 ± 1,1* [♦]
Вміст CD19 ⁺ –Лф (10 ⁹ /л)					
вихідні	0,20 ± 0,02	0,51 ± 0,08*	0,57 ± 0,14*	0,66 ± 0,14*	0,63 ± 0,09*
після лікування		0,58 ± 0,15*	0,46 ± 0,09*	0,60 ± 0,15*	0,61± 0,15*
Рівень Ig A (г/л)					
вихідні	3,0 ± 0,3	3,02 ± 0,33	2,90 ± 0,48	2,76 ± 0,48	2,50 ± 0,15
після лікування		2,09 ± 0,15* [♦]	2,46 ± 0,39	2,35 ± 0,20	2,50 ± 0,25
Рівень Ig M (г/л)					
вихідні	2,0 ± 0,4	1,39 ± 0,14	1,33 ± 0,16	1,18 ± 0,13*	1,58 ± 0,09
після лікування		1,09 ± 0,09*	1,12 ± 0,10*	1,97 ± 0,06 [♦]	1,23 ± 0,12 [♦]
Рівень Ig G (г/л)					
вихідні	12,3 ± 0,5	13,2 ± 0,9	12,3 ± 1,1	13,1 ± 0,9	13,6 ± 1,2
після лікування		12,6 ± 0,7	13,4 ± 1,9	13,6 ± 1,1	12,9 ± 0,8

Продовж. табл. 6.8

1	2	3	4	5	6
Рівень Ig E (г/л)					
<i>вихідні</i>	90,0 ± 5,0	274,6 ± 55,5*	93,1 ± 21,6	210,6 ± 58,1*	193,7 ± 57,6*
<i>після лікування</i>		315,3 ± 75,7*	207,6 ± 67,1*	132,6 ± 35,2	188,3 ± 38,3*

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ порівняно з таким здорових осіб;
2. ♦ – $p < 0,05$ до та після лікування в групах.

Таблиця 6.9

Частота та спрямованість змін показників В-системи імунітету у хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості, котрі додатково отримували індуктор інтерферону та/або піобактеріофаг

Показники	Хворі на БА							
	І група (n = 22)		ІІ група (n = 17)		ІІІ група (n = 16)		ІV група (n = 22)	
	n	% (M ± m)	n	% (M ± m)	n	% (M ± m)	n	% (M ± m)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Вміст CD19⁺–Лф (10⁹/л)								
– зниження	11	50,0 ± 10,7	9	56,3 ± 12,4	10	58,8 ± 11,9	12	54,5 ± 10,6
– підвищення	11	50,0 ± 10,7	7	43,8 ± 12,4	7	41,2 ± 11,9	8	36,4 ± 10,3
– нормалізація	6	27,3 ± 7,3	5	31,3 ± 11,6	10	58,8 ± 11,9	8	36,4 ± 10,3
– погіршення	12	54,5 ± 10,6	7	43,8 ± 12,4	6	35,3 ± 11,6	11	50,0 ± 10,7
Рівень Ig A (г/л)								
– зниження	15	68,2 ± 9,9	9	56,3 ± 12,4	9	52,9 ± 12,1	12	54,5 ± 10,6
– підвищення	6	27,3 ± 7,3	6	35,7 ± 12,8	7	41,2 ± 11,9	10	45,5 ± 10,6
– нормалізація	12	54,5 ± 10,6	4	25,0 ± 10,8 [#]	4	23,5 ± 10,3 [#]	6	27,3 ± 7,3 [#]
– погіршення	4	18,2 ± 8,2	3	18,8 ± 9,8	3	17,6 ± 9,2	4	18,2 ± 8,2

Продовж. табл. 6.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Рівень Ig M (г/л)								
– зниження	15	68,2 ± 9,9	10	62,5 ± 12,1	7	41,2 ± 11,9 [#]	14	66,7 ± 10,3
– підвищення	5	22,7 ± 8,9	6	35,7 ± 12,8	10	58,8 ± 11,9 [#]	6	27,3 ± 7,3 [∇]
– нормалізація	5	22,7 ± 8,9	2	12,5 ± 8,3	3	17,6 ± 9,2	11	50,0 ± 10,7 ^{#о∇}
– погіршення	0	0,0 ± 0,0	1	6,3 ± 6,1	4	23,5 ± 10,3 [#]	2	9,5 ± 6,4 [#]
Рівень Ig G (г/л)								
– зниження	11	50,0 ± 10,7	7	43,8 ± 12,4	7	41,2 ± 11,9	14	63,6 ± 10,3
– підвищення	10	45,5 ± 10,6	9	56,3 ± 12,4	10	58,8 ± 11,9	8	36,4 ± 10,3
– нормалізація	0	0,0 ± 0,0	1	6,3 ± 6,1	2	11,8 ± 7,8 [#]	6	27,3 ± 9,5 ^{#о}
– погіршення	10	44,5 ± 10,6	4	25,0 ± 10,8	3	17,6 ± 9,2	1	4,5 ± 4,4 ^{#о∇}
Рівень Ig E (г/л)								
– зниження	7	33,3 ± 6,1	6	37,5 ± 12,1	9	52,9 ± 12,1	8	36,4 ± 10,3
– підвищення	10	45,5 ± 10,6	8	50,0 ± 12,5	5	29,4 ± 11,1	10	45,5 ± 10,6
– нормалізація	0	0,0 ± 0,0	2	12,5 ± 8,3 [#]	8	47,1 ± 12,1 ^{#о}	6	27,3 ± 9,5 [#]
– погіршення	10	44,5 ± 10,6	6	37,5 ± 12,1	1	6,3 ± 6,1 ^{#о}	8	36,4 ± 10,3 [∇]

Примітки:

1[#] – p < 0,05 порівняно з таким I-ї групи;2.^о – p < 0,05 порівняно з таким II-ї групи;3.[∇] – p < 0,05 порівняно з таким III-ї групи.

Таблиця 6.10

Показники клітинних факторів неспецифічної резистентності у хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості, котрі додатково отримували індуктор інтерферону та/або піобактеріофаг, ($M \pm m$)

Вміст	Здорові особи (n = 25)	Хворі на БА			
		I група (n = 22)	II група (n = 17)	III група (n = 16)	IV група (n = 22)
1	2	3	4	5	6
Вміст CD16 ⁺ –Лф (%)					
вихідні	20,1 ± 1,2	12,4 ± 1,2*	14,3 ± 1,6*	14,1 ± 1,6*	13,5 ± 1,4*
після лікування		15,3 ± 1,1*	14,1 ± 1,9*	12,4 ± 1,8*	17,5 ± 1,9
Вміст CD16 ⁺ –Лф (10 ⁹ /л)					
вихідні	0,40 ± 0,10	0,47 ± 0,06	0,39 ± 0,06	0,45 ± 0,14	0,46 ± 0,05
після лікування		0,47 ± 0,06	0,48 ± 0,09	0,51 ± 0,07	0,46 ± 0,11
ПФ-Нф (%)					
вихідні	41,6 ± 2,3	46,1 ± 3,0	49,0 ± 2,5	42,4 ± 3,2	44,0± 3,2
після лікування		48,6 ± 2,1	49,9 ± 3,4	51,4 ± 3,0	47,3 ± 2,3
ФЧ-Нф (y.o.)					
вихідні	7,9 ± 0,1	5,4 ± 0,1*	5,5 ± 0,2*	5,3 ± 0,1*	5,3 ± 0,1*
після лікування		5,3 ± 0,1*	5,6 ± 0,2*	5,6 ± 0,2*	5,5± 0,2*

Продовж. табл. 6.10

1	2	3	4	5	6
НСТ-Нф (%)					
вихідні	32,5 ± 1,8	55,7 ± 3,1*	60,3 ± 5,2*	60,0 ± 4,3*	52,6 ± 2,8*
після лікування		54,7 ± 4,3*	54,6 ± 4,8*	48,9 ± 5,8*	62,1 ± 3,2*♦
ЦХП-Нф (%)					
вихідні	0,35 ± 0,10	0,72 ± 0,05*	0,68 ± 0,06*	0,71 ± 0,05*	0,64 ± 0,06*
після лікування		0,65 ± 0,05*	0,63 ± 0,05*	0,70 ± 0,07*	0,72 ± 0,04*
ПФ-Мц (%)					
вихідні	31,2 ± 1,7	26,5 ± 1,6	27,1 ± 1,8	31,0 ± 2,8	29,3 ± 1,8
після лікування		25,6 ± 2,3	31,8 ± 3,3	31,8 ± 2,8	28,7 ± 2,0
ФЧ-Мц (у.о.)					
вихідні	5,1 ± 0,1	5,4 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,3 ± 0,2	5,3 ± 0,1
після лікування		5,3 ± 0,1	5,2 ± 0,1	5,4 ± 0,2	5,2 ± 0,1
НСТ-Мц (%)					
вихідні	32,6 ± 2,0	23,4 ± 2,7*	30,4 ± 3,1	22,4 ± 3,7*	24,8 ± 2,5
після лікування		31,1 ± 3,0	27,6 ± 3,9	28,3 ± 3,7	33,4 ± 4,4
ЦХП-Мц (%)					
вихідні	0,40 ± 0,08	0,29 ± 0,04*	0,33 ± 0,03	0,30 ± 0,04	0,27 ± 0,03*
після лікування		0,35 ± 0,04	0,29 ± 0,04*	0,32 ± 0,04	0,35 ± 0,04

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ порівняно з таким здорових осіб; 2. $\diamond$ – $p < 0,05$ до та після лікування в групах.

Таблиця 6.11

Частота та спрямованість змін показників клітинних факторів неспецифічної резистентності у хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості, котрі додатково отримували індуктор інтерферону та /або піобактеріофаг

Показники	Хворі на БА							
	I група (n = 22)		II група (n = 17)		III група (n = 16)		IV група (n = 22)	
	n	% (M ± m)	n	% (M ± m)	n	% (M ± m)	n	% (M ± m)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Вміст CD16⁺-Лф (10⁹/л)								
– зниження	14	63,6 ± 10,3	7	43,8 ± 12,4	3	17,6 ± 9,2 [#]	14	63,6 ± 10,3 [∇]
– підвищення	8	36,4 ± 10,3	9	56,3 ± 12,4	12	70,6 ± 11,1 [#]	8	36,4 ± 10,3 [∇]
– нормалізація	5	22,7 ± 8,9	3	18,8 ± 9,8	7	41,2 ± 11,9	3	13,6 ± 7,3 [∇]
– погіршення	5	22,7 ± 8,9	5	31,3 ± 11,6	5	29,4 ± 11,1	3	13,6 ± 7,3
ПФ-Нф (%)								
– зниження	10	45,5 ± 10,6	8	50,0 ± 12,5	10	58,8 ± 11,9	8	36,4 ± 10,3
– підвищення	11	50,0 ± 10,7	8	50,0 ± 12,5	7	41,2 ± 11,9	10	45,5 ± 10,6
– нормалізація	10	45,5 ± 10,6	5	31,3 ± 11,6	8	47,1 ± 12,1	8	36,4 ± 10,3
– погіршення	2	9,1 ± 6,1	4	25,0 ± 10,8	6	35,3 ± 11,6 [#]	1	4,5 ± 4,4 [∇]
НСТ-Нф (%)								
– зниження	9	42,9 ± 10,8	9	60,0 ± 12,6	8	47,1 ± 12,1	5	22,7 ± 8,9 [°]
– підвищення	11	50,0 ± 10,7	6	40,0 ± 12,6	9	52,9 ± 12,1	11	50,0 ± 10,7
– нормалізація	5	22,7 ± 8,9	9	60,0 ± 12,6 [#]	8	47,1 ± 12,1	5	22,7 ± 8,9 [°]

Продовж. табл. 6.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9
– погіршення	13	59,1 ± 10,5	6	40,0 ± 12,6	6	35,3 ± 11,6	9	42,9 ± 10,8
ПФ-Мц (%)								
– зниження	13	59,1 ± 10,5	5	31,3 ± 11,6	8	47,1 ± 12,1	10	45,5 ± 10,6
– підвищення	8	36,4 ± 10,3	9	56,3 ± 12,4	9	52,9 ± 12,1	10	45,5 ± 10,6
– нормалізація	7	33,3 ± 6,1	5	31,3 ± 11,6	8	47,1 ± 12,1	8	36,4 ± 10,3
– погіршення	12	54,5 ± 10,6	6	37,5 ± 12,1	6	35,3 ± 11,6	8	36,4 ± 10,3
НСТ-Мц (%)								
– зниження	9	42,9 ± 10,8	9	56,3 ± 12,4	8	47,1 ± 12,1	5	22,7 ± 8,9°
– підвищення	11	50,0 ± 10,7	7	43,8 ± 12,4	8	47,1 ± 12,1	14	63,6 ± 10,3
– нормалізація	7	33,3 ± 6,1	9	56,3 ± 12,4	8	47,1 ± 12,1	5	22,7 ± 8,9°
– погіршення	10	45,5 ± 10,6	6	37,5 ± 12,1	6	35,3 ± 11,6	14	63,6 ± 10,3

Примітки.

1. [#] – $p < 0,05$ порівняно з таким I-ї групи;
2. [°] – $p < 0,05$ порівняно з таким II-ї групи хворих на БА, які додатково отримували піобактеріофаг;
3. [∇] – $p < 0,05$ порівняно з таким III-ї групи хворих на БА, які додатково отримували індуктор інтерферону.

Таблиця 6.12

**Імунологічна ефективність лікування хворих на персистуючу БА
середнього ступеня тяжкості, котрі додатково отримували індуктор
інтерферону та піобактеріофаг**

Показники	Напрямок дії		
	ПБФ	ІН	ПБФ та ІН
ЛЕЙКОГРАМИ			
Вміст: – лейкоцитів	–	↓ (N)	↓ (N)
– лімфоцитів	↓ (N)	↓ (N)	↓ (N)
– нейтрофілів	–	–	↓ (N)
– моноцитів	↓ (N)	–	↑
– еозинофілів	↓ (N)	↓↑	N
Т-СИСТЕМИ ІМУНІТЕТУ			
Вміст: – CD3 ⁺ –Лф	↑	–	↑
– CD4 ⁺ –Лф	–	↓	–
– CD8 ⁺ –Лф	↑(N)	N	N
ІРІ	N	↓↓	N
РБТЛ з ФГА (%)	–	–	–
В-СИСТЕМИ ІМУНІТЕТУ			
Вміст CD19 ⁺ –Лф	–	↓ (N)	N
Рівень: – Ig	–	–	–
– Ig M	–	↑	N
– Ig G	–	–	N
– Ig E	↑	↓ (N)	↑↓
КЛІТИННИХ ФАКТОРІВ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗСИТЕНТНОСТІ			
Вміст CD16 ⁺ –Лф	–	N	↑ (N)
Процент фагоцитозу Нф	–	–	↑
НСТ-тест Нф	↓ (N)	↑	↑
Процент фагоцитозу Мц	–	↑ (N)	–
НСТ-тест Мц	↓ (N)	N	↑

Отже, додаткове застосування полівалентного піобактеріофагу у хворих на БА з колонізацією дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою сприяє покращенню стану імунної системи, що проявляється зменшенням до контрольних значень вмісту лімфоцитів, моноцитів та еозинофілів, збільшенням чисельності Т-клітин, переважно за рахунок зростання до норми вмісту Т-супресорів/кілерів, що підтверджувалося і нормалізацією імунорегуляторного індексу, а також зниженням рівнів кисеньзалежного метаболізму нейтрофілоцитів та моноцитів, котре свідчить про зменшення активності запального процесу.

Імунологічна ефективність додаткового застосування індуктора інтерферону у хворих на БА характеризувалася зникненням лейкоцитозу, лімфоцитозу, зниженням чисельності Т-хелперів на фоні нормалізації супресорної субпопуляції Т-лімфоцитів, внаслідок чого імунорегуляторний індекс суттєво знижувався, а також зменшенням вмісту В-клітин і рівнів Ig E на фоні зростання вмісту Ig M і нормалізацією чисельності природних кілерів та функціональної активності нейтрофілоцитів та моноцитів периферичної крові.

Імунологічна ефективність додаткового застосування комбінації індуктора інтерферону та піобактеріофагу у хворих на БА з колонізацією дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою полягала у нормалізації показників лейкограми, вмісту і субпопуляційного складу Т-клітин, зростанні чисельності моноцитів, нормалізації В-клітин та природних кілерів, рівнів Ig M та Ig G, а також стимуляції метаболічної активності циркулюючих фагоцитів. Рівень Ig E знизився тільки у 36,4 % хворих, нормалізувався – у 27,3 % осіб.

Також, було проведено оцінку імунологічної ефективності кожної з призначених схем лікування, яка оцінювалась за кількістю пацієнтів, вираженою у відсотках, у яких відбувались позитивні зміни імунологічних показників. Так, після лікування покращення стану імунної системи спостерігалось у 41,0 % I-ї групи досліджуваних, у

52,9 % пацієнтів II-ї групи, у 62,5 % осіб III-ї групи та у 72,7 % хворих – IV-ї групи.

6.3. Клініко-функціональна ефективність комплексного лікування хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою при різних схемах лікування

Одним із завдань роботи було вивчити динаміку клінічних симптомів та показників ФЗД у хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості з колонізацією дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою при різних схемах лікування із застосуванням індуктора інтерферону та полівалентного піобактеріофага. Оцінку клінічних симптомів астми та показників ФЗД проводили до (візит 2) та після лікування (візит 3).

Таблиця 6.13

**Клінічні симптоми БА у групах хворих за даними щоденників
самоспостереження (візит 2), ($M \pm m$)**

Показники	I група	II група	III група	IV група
Нічні пробудження, бали	$0,4 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$
Ранкова скутість, бали	$0,8 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,1$
Денні симптоми, бали	$1,3 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,2$
Кашель, бали	$1,2 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$
Задишка, бали	$2,0 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$
Загальний астма-рахунок, бали	$5,7 \pm 2,1$	$6,1 \pm 2,1$	$6,0 \pm 2,0$	$6,1 \pm 2,1$
β_2 -агоністи короткої дії, за добу	$0,7 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1$

Примітка. Статистично значимих відмінностей не виявлено.

На візиті 2 (до лікування) за результатами оцінки клінічних симптомів астми достовірних відмінностей між пацієнтами усіх груп дослідження не було ($p > 0,05$), що свідчить про їх співставність (табл. 6.13).

Аналіз даних щоденників самоспостереження хворих на БА до початку лікування (візит 2) виявив недостатній контроль астми. У більшості пацієнтів спостерігалися задишка при фізичному навантаженні, приступи ядухи в середньому 2-4 рази на тиждень, потреба в β_2 -агоністах короткої дії в середньому до 4-5 разів за тиждень, кашель малопродуктивний, іноді з відходженням харкотиння слизового характеру протягом дня, ранкова скутість грудної клітки та нічні симптоми в середньому 1-2 рази за тиждень (табл. 6.13).

У хворих I-ї групи, котрі отримували лише базисну терапію вираженість клінічних симптомів астми (нічні та денні симптоми, загальний астма-рахунок, потреба в бронхолітиках короткої дії) по завершенні лікування не відрізнялася від вихідних значень візиту 2. В II-й групі хворих, котрі додатково отримували полівалентний піобактеріофаг, після лікування (на візиті 3) спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) зменшення відносно візиту 2 нічних та денних симптомів БА до $(0,2 \pm 0,1)$ та $(0,9 \pm 0,2)$ балів відповідно, задишки до $(1,4 \pm 0,2)$ балів та частоти застосування бронхолітика короткої дії за потребою до $(0,3 \pm 0,1)$ інгаляцій за добу. Зменшився загальний астма-рахунок до $(3,6 \pm 0,9)$ балів. Також під впливом піобактріофагу у пацієнтів II-ї групи порівняно з I-ю групою достовірно зменшився кашель до $(0,6 \pm 0,1)$ балів ($p < 0,05$) (табл. 6.14). Додаткове застосування індуктора інтерферону (III-я група хворих на БА) дозволило покращити показники денних симптомів, задишки та кількості застосування β_2 -агоністів короткої дії порівняно з візитом 2, що було статистично підтверджено ($p < 0,05$) (табл. 6.14).

Таблиця 6.14

**Динаміка клінічних симптомів у хворих на персистуючу БА
середнього ступеня тяжкості за даними щоденників
самопостереження (візити 2 та 3), ($M \pm m$)**

Показники	I група	II група	III група	IV група
Нічні пробудження, бали				
<i>вихідні</i>	$0,4 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$
<i>після лікування</i>	$0,3 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1^*$	$0,2 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1^*$
Ранкова скутість, бали				
<i>вихідні</i>	$0,8 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,1$
<i>після лікування</i>	$0,6 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,1^*$
Денні симптоми, бали				
<i>вихідні</i>	$1,3 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,2$
<i>після лікування</i>	$1,2 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,2^*$	$0,7 \pm 0,2^*$	$0,5 \pm 0,1^{* \#}$
Кашель, бали				
<i>вихідні</i>	$1,2 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$
<i>після лікування</i>	$1,0 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1^{* \#}$	$0,9 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1^{* \#}$
Задишка, бали				
<i>вихідні</i>	$2,0 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$
<i>після лікування</i>	$1,8 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,2^*$	$1,3 \pm 0,2^*$	$1,1 \pm 0,2^{* \#}$
Загальний астма-рахунок, бали				
<i>вихідні</i>	$5,7 \pm 2,1$	$6,1 \pm 2,1$	$6,0 \pm 2,0$	$6,1 \pm 2,1$
<i>після лікування</i>	$4,9 \pm 1,9$	$3,6 \pm 0,9$	$3,6 \pm 0,9$	$2,7 \pm 0,5^*$
Кількість застосування β_2 -агоністів короткої дії, доз на добу				
<i>вихідні</i>	$0,7 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1$
<i>після лікування</i>	$0,6 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1^*$	$0,3 \pm 0,1^*$	$0,2 \pm 0,1^{* \#}$

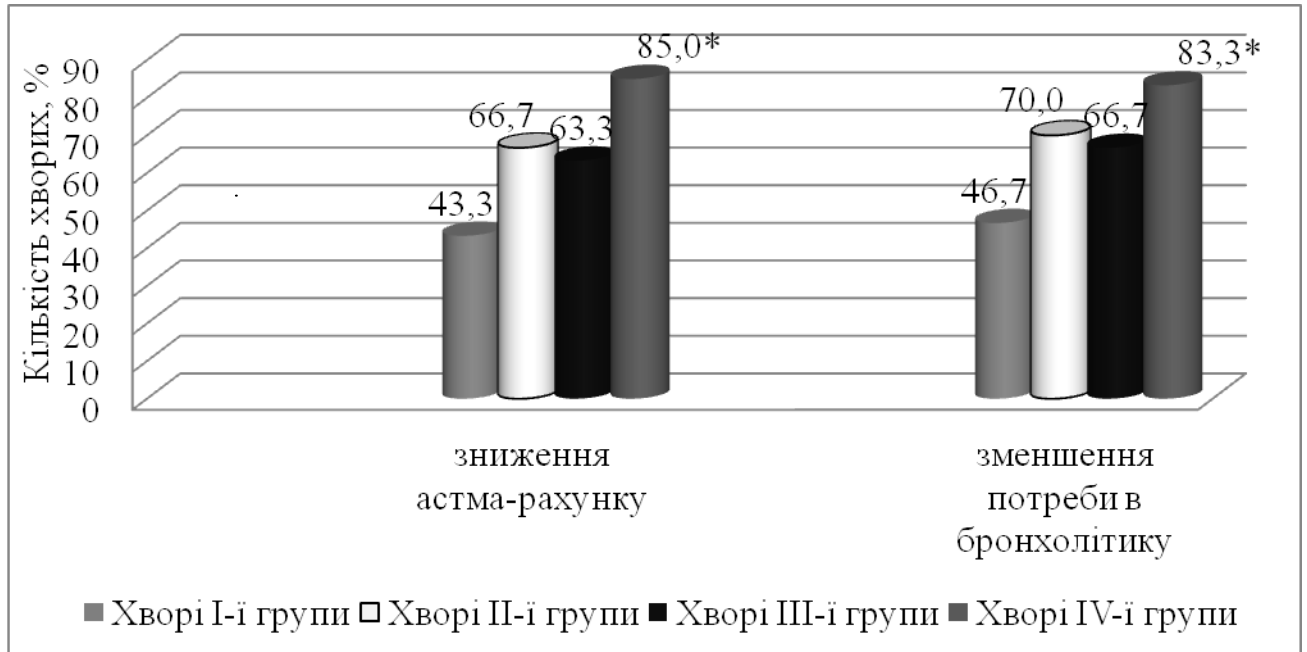
Примітки:

1. * – $p < 0,05$ до та після лікування в групах;
2. # – $p < 0,05$ порівняно з таким I-ї групи.

На відміну від інших груп, у пацієнтів IV-ї групи, котрі додатково отримували комбінацію полівалентного піобактеріофагу та індуктора інтерферону, після лікування (на візиті 3), відносно візиту 2, зафіксовано суттєве покращання більшості показників астми: зменшення нічних пробуджень з $(0,5 \pm 0,1)$ до $(0,2 \pm 0,1)$ балів ($p < 0,05$), ранкової скутості з $(0,8 \pm 0,1)$ до $(0,4 \pm 0,1)$ балів, денних симптомів з $(1,5 \pm 0,2)$ до $(0,5 \pm 0,1)$ балів, кашлю з $(1,2 \pm 0,2)$ до $(0,5 \pm 0,1)$ балів, задишки з $(2,1 \pm 0,2)$ до $(1,1 \pm 0,2)$ балів, кількості застосування β_2 -агоністів короткої дії з $(0,6 \pm 0,1)$ до $(0,2 \pm 0,1)$ інгаляцій за добу та загального астма-рахунку з $(6,1 \pm 2,1)$ до $(2,7 \pm 0,5)$ балів (табл. 6.14). Також встановлено, що у хворих цієї групи було отримано достовірно кращі результати ніж у хворих I-ї групи по таким показникам, як денні симптоми, кашель, задишка та потреба в бронхолітиках короткої дії (табл. 6.14).

Ефективність різних схем комплексного лікування хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості оцінювалась за кількістю пацієнтів, вираженою у відсотках, в яких відбувались достовірні зміни клінічних симптомів БА відносно вихідних даних візиту 2. Так, після лікування достовірне зниження астма-рахунку відмічалось у $(43,3 \pm 8,9) \%$ I-ї групи хворих, у $(66,7 \pm 10,8) \%$ пацієнтів II-ї групи, у $(63,3 \pm 10,5) \%$ – III-ї групи та у $(85,0 \pm 11,7) \%$ – IV-ї групи. При цьому відсоток пацієнтів з позитивною динамікою показника в IV-й групі, котрі додатково отримували полівалентний піобактеріофаг та індуктор інтерферону, був достовірно ($p < 0,001$) вищим, ніж у I-й групі. Достовірне зменшення потреби в бронхолітику короткої дії за добу відмічалось у $(46,7 \pm 9,8) \%$ хворих I-ї групи, у $(70,0 \pm 11,2) \%$ пацієнтів II-ї групи, у $(66,7 \pm 10,8) \%$ – III-ї групи та у $(83,3 \pm 11,8) \%$ – IV-ї групи. При цьому відсоток пацієнтів з позитивною динамікою показника в IV-й групі був достовірно ($p < 0,001$)

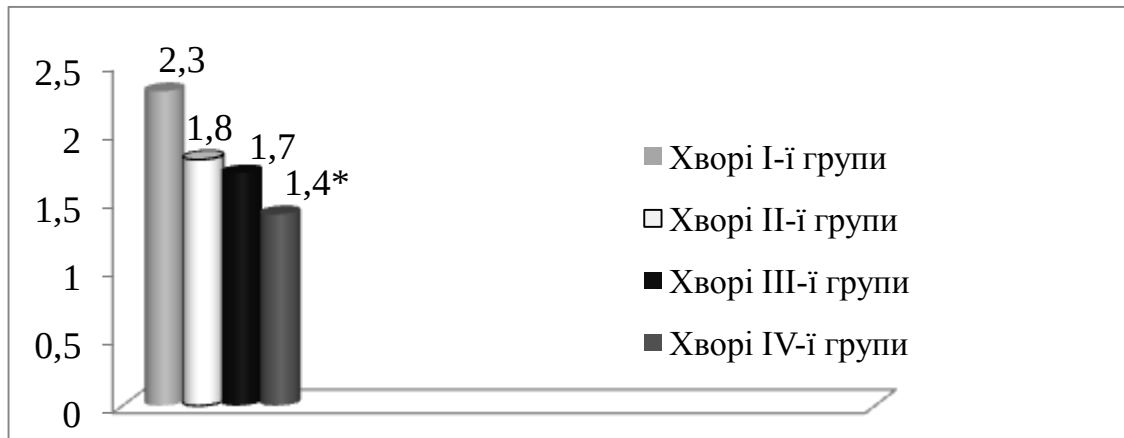
вищим, ніж у I-й групі (рис. 4).



Примітка. * – статистично достовірна відмінність показників в порівнянні з даними I-ї групи, ($p < 0,001$).

Рис. 4. Ефективність лікування через 1 місяць, представлена відсотком пацієнтів з позитивною динамікою клінічних показників.

Клінічну ефективність різних схем комплексного лікування хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості оцінювали також за кількістю загострень бронхіальної астми впродовж року та тривалістю ремісії до першого загострення астми. В анамнезі хворих всіх чотирьох груп до початку лікування частота загострень астми за рік в середньому становила до $(2,5 \pm 0,5)$ випадків. Після призначення піобактеріофагу кількість загострень БА зменшилася до $(1,8 \pm 0,5)$, при застосуванні індуктора інтерферону – до $(1,7 \pm 0,4)$, а при отриманні лише базисної терапії – до $(2,3 \pm 0,5)$ випадків на рік. При додаванні в комплексну терапію хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості комбінації індуктора інтерферону з піобактеріофагом частота загострень захворювання впродовж року достовірно зменшується 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 (рис. 5, табл. 6.15).



Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з таким I-ї групи.

Рис. 5. Частота загострень БА впродовж року.

Таблиця 6.15

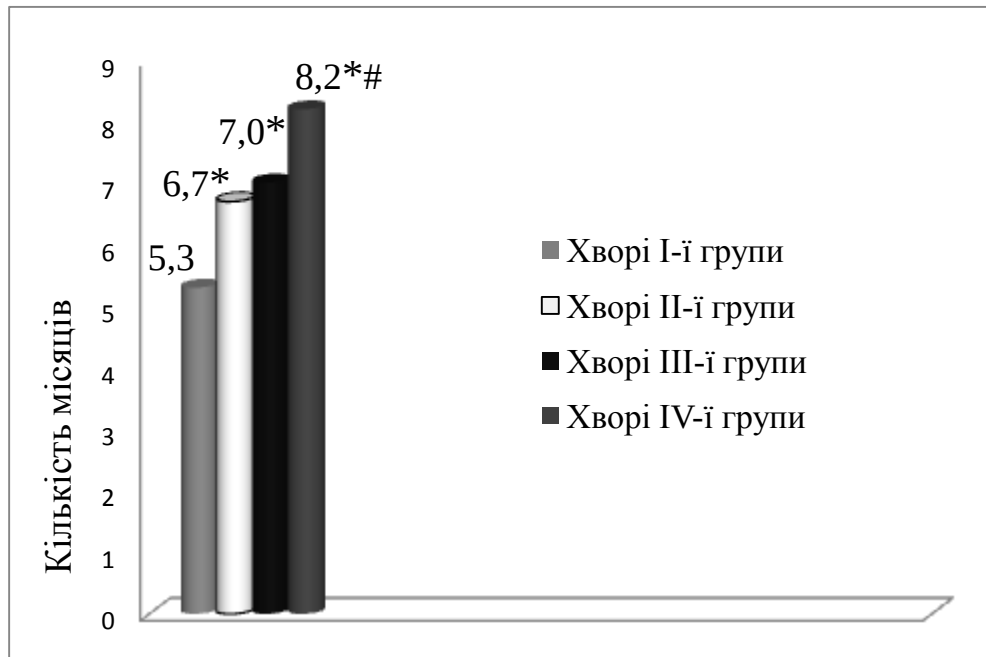
Частота загострень астми впродовж року та тривалість ремісії до першого загострення, ($M \pm m$)

Групи хворих	Кількість загострень БА на рік	Тривалість ремісії до першого загострення астми
I	$2,3 \pm 0,5$	$5,3 \pm 0,3$
II	$1,8 \pm 0,5$	$6,7 \pm 0,4^*$
III	$1,7 \pm 0,4$	$7,0 \pm 0,3^*$
IV	$1,4 \pm 0,3^*$	$8,2 \pm 0,4^{* \#}$

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ порівняно з таким I-ї групи;
2. # – $p < 0,05$ порівняно з таким II-ї та III-ї груп.

Оцінка тривалості періоду ремісії до першого загострення БА показала, що при додатковому застосуванні піобактеріофагу період ремісії у хворих II-ї групи достовірно збільшується порівняно з хворими I-ї групи ($6,7 \pm 0,4$ міс. та $5,3 \pm 0,3$ міс. відповідно). Призначення індуктора інтерферону також подовжує ремісію до ($7,0 \pm 0,3$ міс.) ($p < 0,05$). Лікування комбінацією індуктора інтерферону з піобактеріофагом дозволяє достовірно краще втримати ремісію впродовж ($8,2 \pm 0,4$ міс.), ніж окреме призначення цих препаратів в комплексному лікуванні хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості (рис. 6).



Примітки:

1. * – $p < 0,05$ порівняно з таким I-ї групи;
2. # – $p < 0,05$ порівняно з таким II-ї та III-ї груп.

Рис. 6. Тривалість ремісії до першого загострення БА

Таким чином, призначення комбінації індуктора інтерферону з полівалентним піобактеріофагом у комплексному лікуванні хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою дозволяє покращити перебіг захворювання, що підтверджується достовірним зниженням астма-рахунку у 85,0 % хворих, зменшенням кількості інгаляцій β_2 -агоністів короткої дії у 83,3 % пацієнтів, достовірно зменшити частоту загострень БА до $(1,4 \pm 0,3)$ епізодів на рік та подовжити період ремісії до першого загострення до $(8,2 \pm 0,4)$ місяців. Окреме застосування індуктора інтерферону та піобактеріофагу в комплексному лікуванні хворих на БА дозволяє досягнути лише позитивної тенденції до зменшення та стабілізації у часі всіх вищевказаних показників.

Аналіз показників функції зовнішнього дихання у хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості при різних схемах комплексного лікування із застосуванням індуктора інтерферону та

полівалентного піобактеріофага проводився до (візит 2) та після лікування (візит 3). До початку лікування (візит 2) статистично достовірних відмінностей між групами хворих не виявлено (табл. 6.16).

Таблиця 6.16

Показники ФЗД у хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості до лікування (візит 2), ($M \pm m$)

Показники,% від належних	I група	II група	III група	IV група
FVC	79,7 $\pm$ 4,5	78,4 $\pm$ 4,4	80,2 $\pm$ 4,6	78,1 $\pm$ 4,5
FEV1	64,2 $\pm$ 3,6	63,3 $\pm$ 3,5	63,8 $\pm$ 3,5	64,1 $\pm$ 3,7
FEV1/FVC	76,8 $\pm$ 4,2	75,3 $\pm$ 4,1	76,2 $\pm$ 4,1	75,7 $\pm$ 4,3
FEF75	46,5 $\pm$ 2,7	47,4 $\pm$ 2,8	48,4 $\pm$ 2,8	46,8 $\pm$ 2,7
FEF50	30,6 $\pm$ 2,5	31,2 $\pm$ 2,6	32,1 $\pm$ 2,6	31,6 $\pm$ 2,6
FEF25	23,7 $\pm$ 2,2	24,3 $\pm$ 2,1	22,9 $\pm$ 2,3	23,6 $\pm$ 2,2
PEF	67,8 $\pm$ 3,6	66,8 $\pm$ 3,5	66,5 $\pm$ 3,3	67,4 $\pm$ 3,6

Примітка: статистично достовірних відмінностей не виявлено.

У хворих всіх груп швидкісні показники ФЗД на візиті 3 (після лікування) покращилися, проте статистично достовірних відмінностей не виявлено, крім хворих IV-ї групи. (табл. 6.17). Додаткове призначення комбінації полівалентного піобактеріофагу з індуктором інтерферону дозволило достовірно збільшити швидкісні показники спірограми: FVC з (78,1 $\pm$ 4,5) до (89,5 $\pm$ 4,8) %, FEV₁ з (64,1 $\pm$ 3,7) до (73,2 $\pm$ 3,9) % (табл. 6.17).

Оцінка динаміки приросту ОФВ1 при проведенні проби з бронхолітиком показала, що достовірно позитивних змін порівняно з візитом 2 (до лікування) в жодній з груп, крім IV-ї не відбулося, проте всі показники після лікування мали тенденцію до покращення (табл. 6.18).

Таблиця 6.17

**Динаміка показників ФЗД у хворих на персистуючу БА
середнього ступеня тяжкості (візити 2 та 3), (М ± m)**

Показники,% від належних	I група	II група	III група	IV група
FVC				
вихідні	79,7 ± 4,5	78,4 ± 4,4	80,2 ± 4,6	78,1 ± 4,5
після лікування	83,2 ± 4,7	86,5 ± 4,7	85,5 ± 4,7	89,5 ± 4,8*
FEV1				
вихідні	64,2 ± 3,6	63,3 ± 3,5	63,8 ± 3,5	64,1 ± 3,7
після лікування	68,3 ± 3,9	67,8 ± 3,7	69,2 ± 3,7	73,2 ± 3,9*
FEV1/FVC				
вихідні	76,8 ± 4,2	75,3 ± 4,1	76,2 ± 4,1	75,7 ± 4,3
після лікування	80,7 ± 4,5	79,8 ± 4,5	79,1 ± 4,3	83,1 ± 4,5
FEF75				
вихідні	46,5 ± 2,7	47,4 ± 2,8	48,4 ± 2,8	46,8 ± 2,7
після лікування	48,5 ± 2,9	50,3 ± 3,1	51,1 ± 3,1	52,1 ± 3,2
FEF50				
вихідні	30,6 ± 2,5	31,2 ± 2,6	32,1 ± 2,6	31,6 ± 2,6
після лікування	35,3 ± 2,9	36,2 ± 2,9	34,6 ± 2,9	35,6 ± 3,1
FEF25				
вихідні	23,7 ± 2,2	24,3 ± 2,1	22,9 ± 2,3	23,6 ± 2,2
після лікування	25,8 ± 2,6	26,2 ± 2,6	28,4 ± 2,5	27,4 ± 2,8
PEF				
вихідні	67,8 ± 3,6	66,8 ± 3,5	66,5 ± 3,3	67,4 ± 3,6
після лікування	70,8 ± 3,8	71,2 ± 3,8	70,7 ± 3,8	72,7 ± 3,9

Примітка. * – $p < 0,05$ до та після лікування в групах;

Таблиця 6.18

Приріст ОФВ₁ у хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості в процесі лікування (візити 2 та 3), (М ± m)

Показники,% від належних	I група	II група	III група	IV група
Приріст ОФВ ₁				
Візит 2	13,8 ± 2,1	12,6 ± 2,1	13,6 ± 2,2	12,9 ± 2,1
Візит 3	15,9 ± 2,3	14,9 ± 2,3	15,9 ± 2,1	17,8 ± 2,1*

Примітка. * – $p < 0,05$ до та після лікування.

При проведенні проби з бронхолітиком у пацієнтів IV-ї групи, виявлена позитивна динаміка в прирості ОФВ₁ (візит 3) після лікування ($p < 0,05$).

Таким чином, включення до комплексної терапії хворих на бронхіальну астму комбінації індуктора інтерферону та полівалентного піобактеріофагу дозволяє за рахунок ерадикації патогенної мікрофлори верхніх дихальних шляхів та нормалізації імунологічних показників, досягти достовірного покращання швидкісних показників спірограми: FVC, FEV₁ та бронхіальної прохідності, а також тенденції до поліпшення: FEV₁/FVC, PEF, FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₅₀.

В подальшому була проведена оцінка функціональної ефективності комплексного лікування хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості за кількістю пацієнтів, вираженою у відсотках, в котрих відбувались достовірні зміни показників спірометрії відносно вихідних даних візиту 2. Так, після лікування FEV₁ виріс у (73,3 ± 11,7) % хворих I-ї групи, у (70,6 ± 12,1) % – II-ї групи, у (76,7 ± 12,3) % – III-ї групи та у (86,7 ± 12,1) % – IV групи. Збільшення FVC відмічалось у (63,3 ± 11,6) % пацієнтів I-ї групи, у (66,7 ± 12,1) % – II-ї групи, у (70,1 ± 11,8) % – III-ї групи та у (83,3 ± 11,5) % – IV-ї групи. Покращення PEF після лікування визначалося у (66,7 ± 9,2) % пацієнтів I-ї групи, у (63,3 ± 9,2) % – II-ї

групи, у $(70,0 \pm 9,6) \%$ – III-ї групи та у $(86,7 \pm 9,8) \%$ – IV-ї групи. При цьому відсоток пацієнтів з позитивною динамікою показника в IV-ї групі був достовірно ($p < 0,05$) вищим, ніж у I-й та II-й групах.

У жодного хворого з усіх груп не було передчасного припинення лікування внаслідок недостатнього комплайнсу або розвитку побічних реакцій.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Бронхіальна астма (БА) – одна з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасності. За даними ВООЗ, у світі налічується більше 300 млн хворих на БА, при цьому в 20 % випадків відзначається важкий перебіг захворювання [36, 76, 92, 102, 152, 174]. В Україні захворюваність на БА продовжує збільшуватись, що свідчить про неповне розуміння проблеми та недосконалість існуючих методів її лікування [7, 53, 67, 83, 100].

Відповідно до сучасних поглядів, інфекційні загострення астми продовжують залишатися однією з головних причин втрати контролю над захворюванням [45, 100, 107, 127]. За даними популяційних досліджень незадовільний контроль БА спостерігається у більшості пацієнтів багатьох країн світу, включаючи країни з високим рівнем економічного розвитку (наприклад, у 80 % пацієнтів в Європі й у 75 % в США) [53, 97, 107, 163]. Переважна більшість інфекційних загострень астми асоційована з мікст-інфекціями, до 30 % – пов'язані з розвитком інфекції, обумовленої умовно-патогенною мікрофлорою [13, 17, 30, 60, 104, 164].

Сапрофітна мікрофлора верхніх дихальних шляхів забезпечує «колонізаційний імунітет» та перешкоджає закріпленню патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів на слизовій оболонці бронхів [5, 56, 172, 176]. У хворих на БА, внаслідок розладів системного (зменшенням вмісту та пригніченням функціональної активності клітин імунного захисту) та місцевого імунітету, під впливом постійного застосування ІКС, періодичного використання СКС, втрачається ефективність інфекційного контролю, що призводить до порушення співвідношення сапрофітної та умовно-патогенної мікрофлори на користь останньої. Встановлено, що у 70 % осіб, які страждають на БА мікрофлора ВДШ зазнає значних змін. При обстеженні виявляються різкі порушення колонізаційної резистентності, розширюється спектр і збільшується кількість

умовно-патогенних видів. Домінуючу роль відіграють стафілококи та дріжджоподібні гриби роду *Candida* [24, 164]. Доведено, що дисбіоз верхніх дихальних шляхів, обумовлений саме *S. aureus* є найбільш небезпечним і практично завжди призводить до таких захворювань як риніт, синусит, гайморит, ангіна, тонзиліт, фарингіт, бронхіт та ін. [2, 13, 176, 183]. Мікробіологами доведено, що в умовах асоціацій мікроорганізмів відбувається зміна ферментативних, антигенних, токсигенних, фаголізабельних властивостей у бактерій. Взаємодія між представниками умовно-патогенної мікрофлори призводить до посилення інфекційних властивостей: здатності руйнувати еритроцити, порушувати цілісність клітинної стінки епітелію слизових, згортати плазму крові. Також продукти метаболізму бактерій та грибів запускають каскад імунно-біохімічних реакцій, додатково посилюючи існуючу сенсibiliзацію та рівень запалення в бронхах [2, 30, 32, 35]. З часом збільшення концентрації патогенних та УПМ у дихальних шляхах веде до втрати контролю БА, загострення, переходу захворювання з більш легкої форми перебігу в більш тяжку з погіршенням легеневої функції [35, 43, 104, 142, 163].

Сучасні схеми лікування БА практично не враховують бактеріальну та грибкову мікрофлору [20, 30, 32], яка може надмірно розмножуватися в дихальних шляхах на тлі тривалого застосування ІКС [30, 32, 58] і здійснювати додатковий негативний вплив на перебіг захворювання.

На сьогодні в Україні детально не вивчалася роль колонізації ВДШ умовно-патогенною мікрофлорою в патогенезі бронхіальної астми. В комплексному лікуванні хворих на БА з порушенням мікробіоценозу слизової оболонки ВДШ не застосовували полівалентний піобактеріофаг та не використовували комбінацію індуктора інтерферону з полівалентним піобактеріофагом.

Отже, одним із пріоритетних завдань пульмонології є розробка ефективної схеми лікування хворих на бронхіальну астму з колонізацією дихальних шляхів УПМ. Сучасний підхід до лікування таких пацієнтів має

враховувати підвищену схильність їх до респіраторно-вірусних інфекцій, дисбаланс системного імунітету та порушення мікробіоценозу дихальних шляхів. Тому в комплексну терапію БА, поряд з посиленою базисною терапією, доцільно включати імуномодулятори та протимікробні засоби. Додаткове застосування комбінації індуктора інтерферону з полівалентним піобактеріофагом є патогенетично обґрунтованим та надає можливість підвищити ефективність лікування хворих на БА з порушенням мікробіоценозу слизової оболонки верхніх дихальних шляхів.

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

Завдання дослідження:

1. Встановити частоту та характер мікрофлори верхніх дихальних шляхів у хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеню тяжкості в залежності від фази перебігу захворювання.
2. Вивчити особливості системного імунітету хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеню 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 ступеню 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.

В дослідження включали хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеню тяжкості за умови підписання ними добровільної інформованої згоди з метою та об'ємом запланованих обстежень, необхідністю призначення імунотерапії, протимікробних засобів та можливим ризиком виникнення побічних ефектів.

Критерії включення пацієнтів у дослідження: вік 18 років та більше, наявність у хворого персистуючої бронхіальної астми середнього ступеня тяжкості в фазі загострення (згідно наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 [49]), котрі не застосовували СКС та АБТ останні 2 тижні, неінфекційний характер загострення БА (відсутність підвищення температури тіла, інтоксикації, гнійного харкотиння, ознак орофарингеального кандидоза).

Критерії виключення: алергічна (атопічна) форма БА, обумовлена пилковою, побутовою, епідермальною сенсibiliзацією, інші, окрім БА, захворювання органів дихання (ХОЗЛ, рак легенів, туберкульоз, саркоїдоз, муковісцидоз, оперативні втручання на легенях в анамнезі), тяжкий неконтрольований перебіг хронічних захворювань, що може вплинути на результати обстежень, ВІЛ/СНІД, онкологічні, аутоімунні захворювання, алкогольна та/або наркотична залежність, психічні розлади, проведення лікування СКС та/або АБТ впродовж останніх 2 тижнів, вагітність або лактація, наявна або передбачувана непереносимість препаратів дослідження.

Для вирішення задач дослідження обстежили та пролікували 120 хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості в фазі загострення та впродовж періоду ремісії. Серед пацієнтів переважали жінки (65,8 %), вік хворих від 18 до 71 року (середній вік $(53,2 \pm 1,9)$ роки). Всі пацієнти обстежені та проліковані у відділенні пульмонології Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України». Результати обстеження хворих на БА порівнювалися з

даними 25 здорових осіб без клінічних ознак соматичної патології. Відбір хворих за ступенем тяжкості БА проводився згідно Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»" [49].

Дисертаційна робота проводилась в два етапи – на першому етапі визначався характер мікрофлори, яка колонізує верхні дихальні шляхи у хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості при загостренні та в фазу ремісії, вивчалися клініко-функціональні особливості перебігу БА у хворих з колонізацією дихальних шляхів УПМ, досліджувались показники системного імунітету в залежності від характеру колонізуючої мікрофлори. На другому етапі вивчався вплив різних схем лікування (стандартна базисна терапія астми та комбінована терапія з включенням полівалентного піобактеріофагу, індуктора інтерферону та їх комбінації) на мікрофлору, показники системного імунітету, клінічні симптоми, функціональні показники.

Дизайн дослідження був побудований наступним чином: візит 1 – загострення БА (до застосування СКС та АБТ), візит 2 проводився через 3 міс. (в період ремісії), візит 3 – через 1 міс. після отриманого лікування, візит 4 у вигляді телефонного контакту через 12 міс. спостереження.

На початку дослідження хворі відбиралися в фазу загострення: 41,6 % пацієнтів з легким ступенем тяжкості загострення, 58,3 % – середньої тяжкості. Середня давність захворювання складала ($10,2 \pm 0,8$) роки, частота загострень БА за останні 12 міс в середньому ($2,5 \pm 0,5$) випадків/рік. Найчастіше загострення спровоковані ГРВІ чи переохолодженням. На момент обстеження жоден з пацієнтів не мав тяжкої супутньої патології, профшкідливості та не палив. За оцінкою контролю БА (згідно GINA 2006) до початку нинішнього загострення у 35,8 % хворих був неконтрольований перебіг захворювання, у решти 64,2 % – частково контрольований. Всі пацієнти, включені в дослідження, отримували базисну терапію (ІКС та пролонгований β_2 -агоніст) за середнім ступенем тяжкості БА. 49,2 %

пацієнтів застосовували будесонід 320 мкг та формотерол 9 мкг на добу, решта 50,8 % – приймали флутиказон 500 мкг та сальматерол 100 мкг на добу. Тривалість прийому ІКС склала в середньому ($5,31 \pm 0,2$) роки. Для купування приступів задухи хворі використовували β_2 -агоніст короткоткої дії сальбутамол 100 мкг. Застосування СКС під час загострення 1-2 рази на рік, останнє – ($4,1 \pm 0,4$) міс. тому, АБТ – ($4,2 \pm 0,5$) міс. тому. Середня частота госпіталізацій з приводу загострення БА ($2,31 \pm 0,4$) випадків на рік, тривалість ремісії до першого загострення астми ($4,8$ міс. $\pm 0,3$) міс.

Оцінка стану колонізуючої мікрофлори слизової оболонки дихальних шляхів проводилася тричі: в фазу загострення астми на початку дослідження (візит 1), в фазу ремісії до лікування (візит 2) та після лікування (візит 3). Матеріалом для мікробіологічного дослідження було харкотиння, мазки з носової порожнини та зіву. Видовий склад мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів визначався у лабораторії мікробіології НІФП за допомогою загальноприйнятих методів (згідно Наказу МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985р.). З метою виявлення ступеню обсіменіння дихальних шляхів та ідентифікації збудників застосовували бактеріологічний метод (мазок з зіву та носу на флору). Матеріал збирали ранком до проведення туалету ротової порожнини. Потім матеріал засівали на чашки Петрі з 5% кров'яним агаром та шоколадним агаром, матеріал інкубувався на протязі доби при 37 С. У подальшому проводилася видова ідентифікація колоній. Критерієм бактеріального обсіменіння враховували ріст УПМ у титрі 10^3 та більше КУО в 1 мл. Зразки харкотиння збиралися ранком, після санації ротової порожнини у стерильні контейнери та доставлялися в мікробіологічну лабораторію не пізніше 2 годин. Проводилася мікроскопія мазків для оцінки якості матеріалу. Зразки харкотиння вважалися репрезентативними, якщо кількість лейкоцитів була більш ніж 25, а кількість епітеліальних клітин менше 10 в одному полі зору. Після мікроскопії проводили бактеріологічне дослідження мокроти. Для первинного засіву харкотиння застосовували кількісний метод на кров'яний та шоколадний агари (основу яких складав

Колумбійський агар), агар Макконки, жовточно-сольовий агар, середовище Сабуро, сусло-агар, та ін. Засів на ці середовища здійснювали традиційними методами (секторних засівів, об'ємним методом з розведенням матеріалу та ін.) для одержання ізольованих колоній, які використовували для отримання чистих культур, їх диференціації та подальшої ідентифікації. Враховувалась кількість виділених штамів сапрофітних бактерій (*St. epidermidis*, *St. saprophiticus* i *S. sanguis*, *S. oralis*, *S. intermedius*, *S. viridans*, *S. haemoliticus*, *S. hominis* i ін.), умовно-патогенних (*St. aureus*, грам-негативні бактерії) та дріжджових грибів роду *Candida spp.* у титрі 10^3 Од/мл та вище [62, 63, 64]. У складі мікрофлори дихальних шляхів у хворих на БА було виявлено представників більш ніж 10 родин – *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. aureus*, *Str. viridans*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Str. agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiellae spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Candida spp.*, а також асоціацію *Staphylococcus aureus* та *Candida spp.* у значного відсотку хворих. Більшість із вищевказаних мікроорганізмів було виділено із носової порожнини та зіву. Відсоток хворих із ізольованими штамми *S. haemolyticus*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Str. agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiellae spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* був незначний. Тому діагностичними вважались лише ізоляти *S. aureus*, *Candida spp.* та їх асоціація у кількості 10^3 Од/мл та вище.

Всі пацієнти отримували стандартну базисну терапію БА, котра включала ІКС та пролонгований β_2 -агоніст. За результатами мікробіологічного обстеження хворих на БА рандомізували простим методом на 4 групи порівняння в залежності від спектру й локалізації мікрофлори у дихальних шляхах та об'єму запланованого лікування. Групи хворих були однорідними 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, FEV1 ($64,2 \pm 3,6$) %, загальний астма-рахунок ($5,7 \pm 2,1$) балів, кількість застосування β_2 -агоністів короткої дії ($0,7 \pm 0,1$) разів за добу, котрі отримували тільки стандартну базисну терапію періоду ремісії (ІКС та пролонгований β_2 -агоніст). У 36,7 % хворих виявлено сапрофітну мікрофлору в дихальних шляхах, у 63,3 % – потенційно патогенну: *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.* та їх асоціації.

II-ї групу склали 30 пацієнтів (63,3 % жінок та 36,7 % чоловіків), середній вік яких становив ($48,2 \pm 0,4$) роки, FEV1 ($63,3 \pm 3,5$) %, загальний астма-рахунок ($6,1 \pm 2,1$) балів, кількість застосування β_2 -агоністів короткої дії ($0,6 \pm 0,1$) разів за добу, котрим на тлі базисної терапії додатково призначили протимікробний препарат піобактеріофаг у дозі по 2 краплі у кожен ніздрю носа тричі на день 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, FEV1 ($63,8 \pm 3,5$) %, загальний астма-рахунок ($6,0 \pm 2,0$) балів, кількість застосування β_2 -агоністів короткої дії ($0,7 \pm 0,1$) разів за добу, які на тлі базисної терапії додатково отримували 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, FEV1 ($64,1 \pm 3,7$) %, загальний астма-рахунок ($6,1 \pm 2,1$) балів, кількість застосування β_2 -агоністів короткої дії ($0,6 \pm 0,1$) разів за добу. 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.

Усім пацієнтам проводилось загальне клінічне обстеження (збирання анамнезу, огляд, оцінка скарг хворого), пікфлоуметрія (визначення ранкової та вечірньої ПОШвид, її добової варіабельності). Клінічні симптоми астми (нічні та денні симптоми, моніторинг користування β_2 -агоністу короткої дії за добу) оцінювалися за допомогою щоденників самостереження на всіх етапах дослідження (візити 1, 2, 3). Оцінка симптомів за попередні 7 днів складала сумарний (загальний) астма-рахунок. Важкість кожного з симптомів оцінювалася за 3-бальною шкалою: 0 – відсутність симптомів; 1 – слабо виражені, без застосування сальбутамолу; 2 – помірно виражені, застосування сальбутамолу; 3 – сильно виражені.

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). Перед дослідженням пацієнти дотримувались часу вимивання ліків: від прийому β_2 -агоністів короткої дії хворий утримувався на протязі 6-ти годин, пролонгованих β_2 -агоністів – 12 годин, пролонгованих теофілінів – 24 години. ФЗД проводили до та після 15-30 хв. 4-х інгаляцій β_2 -агоністів короткої дії для визначення вираженості зворотності бронхіальної обструкції. Контроль показників ФЗД проводився на візитах 1-3.

Дослідження стану системного імунітету проводилось згідно Наказу МОЗ України № 422 від 19.11.2002р. Імунограму оцінювали двічі: в фазу ремісії до лікування (візит 2) та після лікування (візит 3) за показниками, які характеризували Т-, В- та фагоцитарну системи і їх ланки: визначали загальну кількість лейкоцитів, відносний та абсолютний вміст лімфоцитів,

моноцитів, нейтрофільних гранулоцитів, еозинофілів. Фенотипування головних популяцій лімфоцитів Т-лімфоцитів (CD3+CD19–), В-лімфоцитів (CD3–CD19+) та природних кілерів (CD3–CD16+), відносний вміст хелперів/індукторів (CD4⁺CD8[–]-лімфоцитів) та кілерів/супресорів (CD4[–]CD8⁺-лімфоцитів), імунорегуляторний індекс (ІРІ), функціональну активність Т-клітин РБТЛ з ФГА, оцінювали функціонування В-клітин за рівнями сироваткових імуноглобулінів (Іг) класів А, М, G, рівні циркулюючих імунних комплексів (ЦК), стан фагоцитуючих клітин оцінювали за відносним та абсолютним вмістом нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів у крові та функціональною їх активністю.

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). Для перевірки нормальності розподілу даних в окремих вибірках використовували функцію NORMSAMP-1, вбудовану в середовище Excel [37]. Для порівняльного аналізу частоти індивідуальних змін імунологічних показників використовували альтернативне варіювання (наявність або відсутність знижених, референтних або підвищених показників серед представників відповідної групи). Для оцінки достовірності відмінностей показників користувалися двохстороннім t-критерієм Ст'юдента. За рівень вірогідності приймали значення показників вірогідності (p), які дорівнювали або були меншими за 0,05.

Клінічну ефективність терапії визначали за результатами аналізу комплексу клініко-функціональних та лабораторних показників. Клінічно ефективним лікування вважали, якщо після проведеного курсу було досягнуто: ерадикації/або значного зменшення ступеню колонізації верхніх дихальних шляхів потенційно патогенними мікроорганізмами (*S. aureus*, *Candida spp.* та їх асоціація), 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.

Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ, їх тяжкістю та появою клінічно значущих змін показників лабораторних досліджень. Небажаними вважали будь-яке несприятливе явище (в тому числі клінічно значуще відхилення даних лабораторних досліджень), яке виникло у пацієнта під час проведення клінічного дослідження незалежно від того, пов'язано воно чи ні з прийомом препаратів дослідження. Для кожного небажаного явища у відповідності з визначеними критеріями оцінювали зв'язок з препаратом дослідження (сумнівний, можливий, ймовірний, неможливо оцінити, відсутній) та ступінь тяжкості (легкий, середній, тяжкий).

Для вивчення частоти та характеру мікрофлори верхніх дихальних шляхів у хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості з березня 2010 р. по червень 2014 р. було обстежено 120 пацієнтів. Аналізуючи дані, отримані при мікробіологічному обстеженні було встановлено, що у хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості спостерігається інтенсивна колонізація верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою як в фазі загострення, так і ремісії. При загостренні БА порушення мікробіоценозу в носовій порожнині виявлено у 85,0 % хворих, у зіві – у 78 %, у харкотинні – у 65 %. Порівняно зі здоровими донорами, у хворих на БА достовірно менше висівалася сапрофітна мікрофлора в носовій порожнині та в зіві (*Staphylococcus epidermidis* в носовій порожнині здорових осіб у 80,0 % випадків, у хворих на БА – в 13,3 %, в зіві сапрофіти у здорових донорів у 80,0 % випадків, у хворих на БА – в 17,5 %). Персистенція умовно-патогенних мікроорганізмів 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 % випадків), що насамперед пов'язано з постійним застосуванням ІКС, та *S. aureus* (31,9 %). Серед мікробних штамів харкотиння найбільш значущі були колонії *Candida spp.* – в 33,0 % випадків та асоціації мікроорганізмів – у 23,7 %.

В фазу ремісії колонізацію верхніх дихальних шляхів 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 внаслідок виснаження окремих їх ланок та імуносупресивної дії ІКС. В подальшому втрачається ефективність інфекційного контролю на рівні слизової оболонки дихальних шляхів, що потім впливає на кількість загострень БА.

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 були ідентифіковані у 75,0 % випадків, у зіві – у 72,7 %, що статистично не відрізнялось від здорових донорів (80,0 %), тоді як у пацієнтів з неповним контролем БА сапрофіти виявилися у носовій порожнині лише у 43,4 % хворих, у зіві – у 48,7 % ($p < 0,05$). Це може свідчити про позитивний вплив сапрофітної мікрофлори на стан контролю БА. Доведено, що саме сапрофітна мікрофлора слизової оболонки верхніх дихальних шляхів забезпечує дозрівання макрофагів в крові, нормалізацію секреції Ig E, зниження кількості альвеолярних макрофагів та дендритних

клітин. Оскільки стан мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів є показником неспецифічного захисту організму, виявлені зміни свідчать про порушення функції неспецифічного імунітету, про що зокрема, говорить дисбаланс співвідношення нормальної та умовно-патогенної мікрофлори на користь останньої. Не виключено, що усі ці дані порушення є ознакою імунodefіцитного стану хворих на БА.

Стан системного імунітету хворих на БА оцінювався залежно від характеру мікрофлори, яка висівалася у дихальних шляхах. 24 хворих із сапрофітами, 36 хворих з бактеріальною флорою, 16 хворих з грибковою мікрофлорою, 30 хворих з асоціацією мікроорганізмів. До контрольної групи увійшли 25 здорових осіб без клінічних ознак соматичної патології. Аналіз імунограм хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості з колонізацією дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою виявив ознаки алергічної сенсibiliзації, які виражені не менше, ніж у пацієнтів із сапрофітною мікрофлорою. У більшості хворих на БА зафіксовано підвищений рівень загального Ig E, у пацієнтів з колонізацією дихальних шляхів *Candida spp.* – ознаки абсолютної еозинофілії. У хворих на БА з колонізацією дихальних шляхів УПМ абсолютний рівень лейкоцитів не перевищував показник хворих із сапрофітною мікрофлорою, проте у 57,9 % пацієнтів з грибковою мікрофлорою спостерігався лейкоцитоз, що вказує на наявність запального процесу. Зниження нейтрофілоцитів виявили у третини хворих із сапрофітною мікрофлорою, у кожного четвертого пацієнта з колонізацією кандидами, у 41,3 % хворих з колонізацією УПМ і лише у 19,4 % – з асоціацією мікробів. У 60,0 % хворих з колонізацією УПМ спостерігалася лімфопенія, тоді як у хворих із сапрофітами жодного випадку лімфопенії не було зафіксовано ($p < 0,05$). Моноцитопенію встановили у 30,6 % хворих з асоціацією мікроорганізмів, проте достовірної різниці між іншими групами хворих не було. У 60,0 % хворих з колонізацією *Candida spp.* виявлено порушення у Т-системі імунітету: достовірне зниження відносного вмісту

Т-клітин (CD3) та їхніх імунорегуляторних субпопуляцій (CD8). Функціональна активність Т-лімфоцитів (РБТЛ з ФГА) знижена у всіх хворих незалежно від характеру мікрофлори, яка висівалася в дихальних шляхах. Стан гуморального імунітету характеризувався зростанням вмісту В-лімфоцитів (CD 22), розвитком дисімуноглобулінемії за рахунок підвищення рівня сироваткових Ig E, але статистично підтверджених відмінностей між хворими з різним характером мікробної колонізації не зафіксовано. 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 ($p < 0,05$)). Пригнічення функціональної активності нейтрофілоцитів було зафіксовано в усіх хворих на БА. Серед хворих з колонізацією *Candida spp* – найбільша кількість осіб (76,5 %) з низькою поглинальною активністю моноцитів, що свідчить про наявність функціональної недостатності фагоцитів. Отже, в усіх хворих на БА з колонізацією дихальних шляхів УПМ було виявлено ознаки імунологічної недостатності, що з часом призводить до послаблення контролю над умовно-патогенною мікрофлорою, а отже, хронізації місцевого інфекційного процесу і потребує проведення корекції.

Дослідження особливостей перебігу бронхіальної астми 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 були пов'язані з респіраторними інфекціями у 2 рази частіше, ніж у хворих із сапрофітною мікрофлорою (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. За 3 міс спостереження у половини з них було зафіксовано загострення БА, що в 2-х випадках призвело до госпіталізації. 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 $ПОШ_{\text{вид.}}$ впродовж усього спостереження зберігалася на вихідному рівні, що свідчить про наявність гіперреактивності бронхів, персистенції хронічного запалення в дихальних шляхах та низький рівень контролю астми.

Аналіз особливостей клінічного перебігу БА у хворих з колонізацією дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою показав, що на тлі ознак імунологічної недостатності та послаблення ефективності інфекційного контролю над умовно-патогенною мікрофлорою, порушений баланс мікрофлори дихальних шляхів зумовлює хронізацію місцевого інфекційного процесу та підтримує запальний процес у бронхах. Алергени умовно-патогенних мікроорганізмів формують бактеріальну сенсibiliзацію, що проявляється посиленням важкості клінічних симптомів астми, підвищеною потребою у застосуванні короткодійних інгаляторів, сприяє респіраторно-вірусним інфекціям, провокує загострення захворювання, а отже – знижує ефект базисної терапії та контроль астми.

Враховуючи негативний вплив колонізації дихальних шляхів УПМ на перебіг бронхіальної астми, було застосовано комбінацію індуктора інтерферону з полівалентним піобактеріофагом в комплексному лікуванні хворих цієї категорії. В дослідження по вивченню ефективності цих препаратів у лікуванні хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього

ступеня тяжкості включали пацієнтів згідно розроблених критеріїв включення/виключення, котрі наведені у розділі 2. В залежності від об'єму запланованої терапії пацієнтів рандомізували простим методом на 4 групи порівняння, котрі були співставні за статтю, віком, станом мікробіологічного пейзажу ВДШ, клінічними симптомами астми та показниками функції зовнішнього дихання.

Для визначення ефективності призначених схем лікування двічі (до початку лікування – візит 2 та після – візит 3) проводили оцінку стану мікрофлори носової порожнини, зіву та харкотиння, системного імунітету, клінічних симптомів астми та показників функції зовнішнього дихання.

Додаткове застосування комбінації індуктора інтерферону (акридонуксусної кислоти) з полівалентним піобактеріофагом 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.

Стан системного імунітету хворих на БА досліджувався до та після призначення різних схем лікування. Імунологічну реактивність хворих оцінювали за показниками, які характеризували Т-, В- систему імунітету та стан фагоцитуючих клітин. Проведений аналіз показників імунограм хворих на БА перед початком лікування (візит 2) підтвердив наявність хронічного запального процесу й атопії. Відзначалося зменшення середніх показників відносної кількості Т-клітин ($CD3^+$ –Лф) при відсутності достовірних змін їх абсолютного вмісту, зниження середніх показників відносного вмісту Т-хелперів на тлі зростання їх абсолютної чисельності, низький відносний вміст цитотоксичних Т-клітин, а також пригнічення проліферативної відповіді Т-лімфоцитів на ФГА.

Вміст В-клітин та рівні Ig E виявилися підвищеними, проте відсутність зростання рівнів сироваточного Ig A свідчить про виснаження В-системи імунітету (попри тривалу наявність активного запалення слизової оболонки дихальних шляхів). Зміни стану клітинних факторів природної резистентності у хворих на БА характеризувалися зменшенням відносного вмісту природних кілерів, дисфункцією нейтрофільних гранулоцитів, яка характеризувалася послабленням їх поглинальної здатності та посиленням

кисень залежного метаболізму, пригніченням продукції активних форм кисню моноцитами, яке свідчить про недостатність протиінфекційного контролю.

У хворих І-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 дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою 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 індуктора інтерферону (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 акридонуксусної 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, котрі додатково отримували полівалентний піобактеріофаг, після лікування (візит 3) спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) зменшення нічних та денних симптомів БА з $(0,5 \pm 0,1)$ до $(0,2 \pm 0,1)$ та з $(1,4 \pm 0,2)$ до $(0,9 \pm 0,2)$ балів відповідно, задишки з $(2,1 \pm 0,2)$ до $(1,4 \pm 0,2)$ балів та частоти застосування бронхолітика короткої дії у разі потреби з $(0,6 \pm 0,1)$ до $(0,3 \pm 0,1)$ інгаляцій на добу. Зменшився загальний астма-рахунок з $(6,1 \pm 2,1)$ до $(3,6 \pm 0,9)$ балів. Також під впливом піобактеріофагу у пацієнтів II-ї групи порівняно з I-ю групою достовірно зменшився кашель з $(1,4 \pm 0,2)$ до $(0,6 \pm 0,1)$ балів ($p < 0,05$). Додаткове застосування індуктора інтерферону (акридонуксусної кислоти) сприяло покращенню показників: денних симптомів, задишки та використання β_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 завершення лікування (візит 3) відносно візиту 2, зафіксовано суттєве покращання більшості

показників астми: зменшення нічних пробуджень з $(0,5 \pm 0,1)$ до $(0,2 \pm 0,1)$ балів ($p < 0,05$), ранкової скутості з $(0,8 \pm 0,1)$ до $(0,4 \pm 0,1)$ балів, денних симптомів з $(1,5 \pm 0,2)$ до $(0,5 \pm 0,1)$ балів, кашлю з $(1,2 \pm 0,2)$ до $(0,5 \pm 0,1)$ балів, задишки з $(2,1 \pm 0,2)$ до $(1,1 \pm 0,2)$ балів, частоти потреби застосування β_2 -агоністів короткої дії з $(0,6 \pm 0,1)$ до $(0,2 \pm 0,1)$ інгаляцій за добу та загального астма-рахунку з $(6,1 \pm 2,1)$ до $(2,7 \pm 0,5)$ балів. Також у хворих цієї групи отримали достовірно кращі результати ніж у пацієнтів контрольної групи за такими показниками як денні симптоми, кашель, задишка та потреба в бронхолітиках короткої дії.

Оцінка ефективності різних схем комплексного лікування хворих на БА засвідчила, що після лікування достовірно 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 хворих IV-ї групи він достовірно вищий, ніж у пацієнтів I-ї групи). Достовірно зменшення потреби в бронхолітику короткої дії на 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-ї групі).

При аналізі показників функції зовнішнього дихання після лікування було відзначено покращення швидкісних показників у всіх хворих, проте статистично достовірних відмінностей не було виявлено, за винятком хворих IV-ї групи. При оцінці динаміки показника приросту ОФВ1 під час проведення проби з бронхолітиком відзначено тенденцію до його покращення у пацієнтів II-III груп. У пацієнтів IV-ї групи виявлено статистичну достовірність у прирості ОФВ1 ($p < 0,05$) після завершення лікування. Після лікування FEV_1 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. При цьому 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 протягом року та тривалістю ремісії до першого загострення астми. В усіх хворих перед лікуванням частота загострень БА 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 індуктора інтерферону (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 індуктора інтерферону (акридонуксусної кислоти) з піобактеріофагом у хворих на 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 ($6,7 \pm 0,4$ міс. та $5,3 \pm 0,3$ міс. відповідно). Призначення індуктора інтерферону (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 призначення препаратів акридонуксусна кислота та піобактеріофаг у комплексному лікуванні хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості.

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 верхніх

дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою, яка полягає у проведенні комплексного лікування з додатковим призначенням комбінації імуномодулятора (індуктора інтерферону – акридонуксусної кислоти) в поєднанні з протимікробним препаратом полівалентним піобактеріофагом. Запропонований спосіб дав змогу підвищити ефективність лікування таких хворих за рахунок ерадикації патогенних мікроорганізмів (*S. aureus* та асоціації мікроорганізмів) у верхніх дихальних шляхах 93,3 % пацієнтів, нормалізації імунологічних показників у 72,7 %, достовірного зменшення клінічних симптомів астми у 85,0 %, потреби у бронхолітиках короткої дії у 83,3 %, покращення показників ФЗД у 86,7 % хворих, а також зменшити кількість загострень астми до 1,4 епізодів на рік й подовжити період ремісії до 8,2 міс. 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 в 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 %) 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 % випадків), 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. У разі 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, 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 індуктора інтерферону (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 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 епізодів на рік та подовжити період ремісії до 8,2 міс.

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 кожную ніздрю носової порожнини тричі на добу впродовж 14 днів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ахундова, Ю. К. Порухення мікробіоценозу рото глотки у хворих на грип і ГРВІ [Текст] / Ю. К. Ахундова [та ін.] // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2012. – № 4 (53). – С. 63–64.
2. Азнабаева, Л. М. «Микробные социумы» или жизнь микроорганизмов на слизистых оболочках [Текст] / Л. М. Азнабаева // Бюл. Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). – 2012. – Т. 74, № 3. – С. 1–14.
3. Антонова, Л. П. Применение поликомпанентной вакцины ВП-4 комбинированным назально-подкожным методом в лечении больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом [Текст] / Л. П. Антонова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – № 6. – С. 36–40.
4. Балкарова, Е. О. Вирусно-бактериальный дисбиоз и клинимо-морфологические изменения респираторного и желудочно-кишечного тракта при атопическом синдроме [Текст] / Е. О. Балкарова [и др.] // Пульмонология. – 1998. – № 2. – С. 47–53.
5. Беляева, Е. В. Исследование персистентных свойств микрофлоры респираторного тракта больных хроническими неспецифическими заболеваниями нижних дыхательных путей [Текст] / Е. В. Беляева [и др.] // Медицинский альманах. – 2010. – № 2 (11). – С. 266–269.
6. Беляева, Е. В. Биологическая характеристика бактерий, колонизирующих слизистые оболочки дыхательных путей, при хронических заболеваниях [Текст] / Е. В. Беляева [и др.] // Медицинский альманах. – 2009. – № 2 (7). – С. 114–117.
7. Беш, Л. В. Бронхіальна астма та інфекція; чи існує зв'язок між ними. [Текст] / Л. В. Беш // Здоров'я України. – 2010. – № 2. – С. 11.

8. Больбот, Ю. К. Профилактика и лечение острых респираторных инфекций у часто и длительно болеющих детей [Текст] / Ю. К. Больбот // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 8. – С. 8.
9. Бухарин, О. В. Некоторые особенности микрофлоры миндалин и межмикробного взаимодействия (в норме и при патологии). [Текст] / О. В. Бухарин, Б. Я. Усвятцов, Л. М. Хуснутдинова // Журн. Микробиология. – 2000. – № 4. – С. 82–85.
10. Бухарин, О. В. Биология патогенных кокков [Текст] / О. В. Бухарин, Б. Я. Усвятцов, О. Л. Чернова. – Москва: Медицина, 2002. – 120 с.
11. Бухарин, О. В. Механизмы выживания бактерий [Текст] / О. В. Бухарин, А. П. Гинцбург, Ю. М. Романова. – Москва: Медицина, 2005. – 367 с.
12. Бухарин, О. В. Персистенция патогенных бактерий [Текст] / О. В. Бухарин, Б. Я. Усвятцов, О. Л. Чернова. – Москва: Медицина, 2000. – 364 с.
13. Вишнякова, Л. А. Роль различных микроорганизмов и инфекционных процессов в возникновении и течении бронхиальной астмы [Текст] / Л. А. Вишнякова // Терапевт. арх. – 1990. – № 11. – С. 59–62.
14. Воробьев, А. А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология (2-е изд.) [Текст] / под ред. А. А. Воробьева. – М. : «Медицинское информационное агентство», 2006. – 704 с.
15. Григорьева, М. П. Разработка микромодификации культивирования клеток крови человека [Текст] / М. П. Григорьева, И. И. Копелян // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1972. – Т 74, № 8. – С. 119–122.
16. Динаміка колонізуючої мікрофлори верхніх дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму в процесі лікування [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Астма та алергія. – 2011. – № 3. – С. 5–8.
17. Дзюблик, А. Я. Роль инфекционных агентов в развитии и обострении бронхиальной астмы [Текст] / А. Я. Дзюблик [та ін.] // Астма та алергія. – 2012. – № 2. – С. 36–41.
18. Егорова, Н. Б. Итоги экспериментального и клинического изучения поликомпонентной вакцины из антигенов условно патогенных

микроорганизмов [Текст] / Н. Б. Егорова [и др.] // Журн. микробиол. – 1997. – № 6. – С. 96–101.

19. Егорова, Н. Б. Иммунотерапевтическая концепция использования микробных антигенов при атопии и патологии, ассоциированной с условно-патогенной микрофлорой (на примере поликомпонентной вакцины Иммуновак-ВП-4) [Текст] / Н. Б. Егорова, Е. А. Курбатова // Медицинская Иммунология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 13–20.

20. Енина, Е. А. Клинико-иммунологическое обоснование и совершенствование иммуномодулирующей терапии у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с очагами инфекции в носоглотке: дис. канд. мед. наук / Енина Елена Александровна. Ставрополь, 2009. – 125 с.

21. Зайков, С. В. Особенности клиники, діагностики и лечения бронхиальной астмы с микогенной сенсibiliзациею [Текст] / С. В. Зайков, А. П. Гришило // Астма та алергія. – 2011. – № 2. – С. 46–51.

22. Захарова, И. А. Иммунологические аспекты бронхиальной астмы [Текст] / И. А. Захарова [и др.] // Актуальные вопросы практической и теоретической медицины. Сборник научно-практических работ врачей клиники и ученых Челябинской государственной медицинской академии, посвященный 60-летию клиники Челябинской государственной медицинской академии. Выпуск III. – Челябинск. – 2012. – С. 46–48.

23. Ільїнська, І. Ф. Визначення поглинальної здатності фагоцитуючих клітин індукваного харкотиння у хворих з бронхо-легеневими захворюваннями для здійснення їх моніторингу та оцінки ефективності лікування [Текст] / І. Ф. Ільїнська, Ю. О. Матвієнко, Л. В. Ареф'єва // Лабораторна діагностика. – 2006. – № 4. – С. 26–30.

24. Игнатова, Г. Л. Изменения системного иммунитета при бронхиальной астме в зависимости от фазы процесса [Текст] / Г. Л. Игнатова, И. А. Захарова // Вестник современной клинической медицины. – Казань. – 2008. – С. 38–42.

25. Иммунокорригирующий эффект циклоферона в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей [Текст] / В. Г. Чернуский [и др.] // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2011. – № 2 (51). – С. 113–120.
26. Исакова, И. И. Клинико-аллергологические и клеточно-гуморальные особенности течения бронхиальной астмой у пациентов с сочетанной патологией [Текст] / И. И. Исакова, С. А. Гуменюк, С. А. Польшер // Российский Аллергологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 93–96.
27. Каменева, М. А. Применение бактериофагов в антимикробной терапии [Текст] / М. А. Каменева // Медицинский совет. – 2010. – № 11. – С. 10–16.
28. Карташова, О. Л. Диагностическое значение персистентных характеристик стафилококков при бактерионосительстве [Текст] / О. Л. Карташова [и др.] // Жур. Микробиология. – 2007. – № 5. – С. 13–16.
29. Козлов, Р. С. Современные принципы антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей: эффективно, рационально, безопасно [Текст] / Р. С. Козлов // Здоров'я України. – 2011. – № 8. – С. 41.
30. Корвяков, С. А. Влияние инфекционного фактора на течение бронхиальной астмы [Текст] / С. А. Корвяков // Пульмонология. – 2007. – № 5. – С. 33–39.
31. Корчева, Е. Г. Особенности бронхиальной астмы у детей при бактериальной контаминации верхних дыхательных путей [Текст] / Е. Г. Корчева // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – № 4 (1). – С. 15–18.
32. Костина, Е. М. Специфическая и неспецифическая иммунотерапия некоторых клинико-патогенетических вариантов бронхиальной астмы: дис. док. мед. наук / Костина Елена Михайловна. Москва, 2014. – 336 с.
33. Копосова, Л. С. Модифікація способу визначення концентрації сироваточних імуноглобулінів трьох класів [Текст] / Л. С. Копосова, Ю. О. Матвієнко. – № 1177 ; подана 06.04.94 ; визнана раціоналізаторською 18.04.94 ; Інститут фтизіатрії і пульмонології АМН України. – Київ. – 3 с.

34. Коробко, О. А. Цитологічний склад індукованого харкотиння у хворих із загостренням бронхіальної астми [Текст] / О. А. Коробко, І. А. Ільюк, Н. П. Масік // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 1. – С. 69–70.
35. Кулагина, В. В. Особенности бактериальной флоры респираторного тракта при бронхиальной астме у детей [Текст] / В. В. Кулагина // Вестник СамГУ. Естественно-научная серия. – 2005. – № 3 (370). – С. 201–206.
36. Курбачева, О. М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии [Текст] / О. М. Курбачева // Российский Аллергологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 15–24.
37. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : Морион, 2000. – 320 с.
38. Ларина, О.Н. Специфическая гипосенсибилизирующая терапия при нейссеральной и стафилококковой инфекционно-аллергической бронхиальной астме (клинико-иммунологическая, медико-социальная и экономическая характеристика): автореф. дис. канд .мед. наук.: 14.00.36 – М., 1998. – 186 с.
39. Лизогуб, Н. В. Бронхиальная астма: нарушения продукции интерферонов и пути их коррекции: дис. канд. мед. наук / Лизогуб Наталья Васильевна. Москва, 2008. – 132 с.
40. Лизогуб, Н. В. Влияние поликомпонентной вакцины Иммуновак-ВП-4 на систему врожденного иммунитета у больных атопической бронхиальной астмой [Текст] / Н. В. Лизогуб, Г. Л. Осипова, Т. П. Оспельникова // Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 53–57.
41. Лукачев, И. В. Бронхиальная астма и бактериальная инфекция [Текст] / И. В. Лукачев, М. П. Костинов, С. В. Шабалина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2003. – № 4. – С. 48–52.

42. Микробный пейзаж и пути рациональной антибактериальной терапии при острых гнойных заболеваниях ЛОР-органов [Текст] / В. Т. Пальчун, Н. П. Кунельская // Вестник оториноларингологии. – 2004. – № 5. – С. 4–8.
43. Микрофлора верхних дыхательных путей больных аллергией [Текст]: методические рекомендации; ГУ «НИИ вакцин и сывороток» им. И. И. Мечникова РАМН, ФГУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» Росздрава. – Москва, 2006. – 27 с.
44. Миронов, А. Ю. Условно-патогенные микроорганизмы при гнойно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов и менингитах. [Текст] / А. Ю. Миронов, К. И. Савицкая, А. А. Воробьев // ЖМЭИ. – 2001. – № 2. – С. 21–25.
45. Моногарова, Н. Е. Пациент с бронхиальной астмой. Как удерживать контроль в сезон ОРВИ и гриппа ? [Текст] / Н. Е. Моногарова [и др.] // Астма та алергія. – 2010. – № 3–4. – С. 59–64.
46. Мокроносова, М. А. Особенности микрофлоры слизистых оболочек верхних дыхательных путей при аллергическом рините / М. А. Мокроносова, Э. Е. Романенко, А. П. Батуро // Росс. оториноларинголог. – 2003. – № 2. – С. 134–138.
47. Молотилев, Б. А. Бактериальные аллергены (новые формы, принципы применения): автореф. дис. докт. мед. наук: 14.00.36 – Киев, ГМУ, 1986. – 290 с.
48. Наказ МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985 року.
49. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua>.
50. Осипова, Г. Л. Оптимизация патогенетической терапии бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний автореф. дис. доктора мед. наук: код. – 14.00.43, 14.00.36. – М., 2003. – 40 с.

51. Особливості колонізуючої мікрофлори верхніх дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Астма та алергія. – 2010. – № 1–2. – С. 46–49.
52. Особливості стану системного імунітету у хворих на бронхіальну астму з різним типом мікробної колонізації дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Астма та алергія. – 2012. – № 2. – С. 5–13.
53. Островский, Н. Н. Контроль бронхиальной астмы: будьте на шаг впереди [Текст] / Н. Н. Островский // Здоров'я України. – 2015. – № 4 (32). – С. 16–17.
54. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека [Текст]: пособие для врачей-лаборантов / Б. В. Пинегин [и др.]. – М. : Государственный научный центр РФ, 2001. – 53 с.
55. Применение циклоферона у больных атопической бронхиальной астмой [Текст] / Н. В. Лизогуб [и др.] // Медицинская иммунология. – 2006. – № 8. – С. 447.
56. Рекалова, Е. М. Условно-патогенная микрофлора при неспецифических заболеваниях легких [Текст] / Е. М. Рекалова // Укр. Пульмонол. Журнал. – 2003. – № 3. – С. 65–69.
57. Райкис, Б. Н. Современные взгляды на иммунологические механизмы формирования и течения бронхиальной астмы у взрослых [Текст] / Б. Н. Райкис, М. Н. Гоголева // Аллергология. – 2006. – № 3. – С. 47–50.
58. Рекалова, О. М. Інфікованість мікроміцетами і пневмоцистами нижніх дихальних шляхів хворих на хронічні неспецифічні захворювання легень: дис. док. мед. наук / Рекалова Олена Михайлівна. Київ, 2008. – 314 с.
59. Речкіна, О. О. Етіопатогенетичні механізми формування вірус-індукованого загострення бронхіальної астми у дітей [Текст] / О. О. Речкіна // Астма та алергія. – 2011. – № 3. – С. 45–47.

60. Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы [Текст] / А. Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2007. – № 5. – С. 14–18.
61. Роль вірусів у загостренні бронхіальної астми [Текст] / О. Я. Дзюблик [та ін.] // Астма та алергія. – 2011. – № 3. – С. 23–31.
62. Роль инфекционного фактора при бронхиальной астме / Э. И. Колдынская, В. И. Коноплева, К. А. Силин // Актуальные вопросы в клинике внутренних болезней: Сб. науч. тр. / Под ред. С. С. Якушина. – М., Медицина. – 2001. – С. 113–118.
63. Романенко, Э. Е. Микрофлора слизистой носа при аллергическом круглогодичном и инфекционном ринитах [Текст] / Э. Е. Романенко, А. П. Батуро, М. А. Мокроносова // Журн. Микробиология. – 2003. – № 3. – С. 75–84.
64. Савичук, Н. О. Колонізаційна резистентність порожнини рота [Текст] / Н. О. Савичук // Укр. Мед. Часопис. – 2012. – № 4 (90). – С. 57–60.
65. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа [Текст] / Л. В. Ковальчук [и др.]. – М. : Изд-во Российского гос. Мед. Ун-та., 2001. – 81 с.
66. Султанов, Н. М. Антибактериальная активность и клиническая эффективность препарата пиобактериофага поливалентного очищенного при лечении хронического гнойного риносинусита: дис. канд. мед. наук / Султанов Назиф Мударисович. Уфа, 2007. – 113 с.
67. Толох, О. С. Гетерогенність бронхіальної астми та вибір терапевтичної тактики [Текст] / О. С. Толох [та ін.] // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2015. – № 7. – С. 3–11.
68. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения [Текст]: методические рекомендации; Киевский НИИ фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского. – К., 1988. – 18 с.
69. Федосеева В. Н. Бактериальная аллергия [Текст] / В. Н. Федосеева [и др.]. – Пенза, 2004. – 213 с.

70. Федосеева, В. Н. Молекулярные механизмы формирования инфекционно-обусловленных форм аллергии [Текст] / В. Н. Федосеева, Т. Г. Федоскова // Российский Аллергологический журнал. – 2013. – № 2. ч. 2 – С. 298–300.
71. Федосеев, Г. Б. Бронхиальная астма и инфекция: диагностика и принципы лечения [Текст] / Г. Б. Федосеев, Б. И. Трофимов, Е. И. Ровкина // Пульмонология. – 2008. – № 5. – С. 86–93.
72. Федосеев, Г. Б. Роль нейтрофилов и бактериальной инфекции респираторного тракта у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Г. Б. Федосеев, Б. И. Трофимов, Н. Н. Рогачева // Российский аллергологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 34–43.
73. Федосеева, В. Н. Аллергенные свойства бактерий [Текст] / В. Н. Федосеева // Российский аллергологический журнал. – 2005. – № 3. – С. 3–11.
74. Федосеева, В. Н. Бактериальные алерговакцины (БАВ) в лечении инфекционно-зависимых форм аллергических заболеваний (ИАЗ) [Текст] / В. Н. Федосеева // тез. Всеросс. научно-практ. конф. «Вакцинология 2006. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней» (21-22 ноября 2006г). – М., 2006. – С. 95.
75. Фещенко, Ю. И. Современная стратегия ведения бронхиальной астмы [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // Астма та алергія – 2007. – № 3 – 4 – С. 8–11.
76. Фещенко, Ю. И. Особливості перебігу бронхіальної астми у хворих з інфікованістю нижніх дихальних шляхів умовно-патогенними бактеріями [Текст] / Ю. И. Фещенко [и др.] // Астма та алергія. – 2007. – № 1 – 2. – С.187–188.

77. Фещенко, Ю. И. Особенности течения бронхиальной астмы у больных с кандидозной колонизацией респираторного тракта [Текст] / Ю. И. Фещенко [и др.] // Астма та алергія. – 2008. – № 1 – 2. – С. 32–36.
78. Фещенко, Ю. І. Вплив комплексного лікування на стан місцевого імунітету хворих на тяжку персистуючу бронхіальну астму [Текст] / Ю. І. Фещенко [и др.] // Международная научно-практическая конференция «Креативные направления в диагностике патогенезе и лечении внутренних болезней». – Запоріжжя, 2008. – С. 34–35.
79. Фещенко Ю. И. Ингаляционные стероиды в современной концепции противовоспалительной терапии бронхиальной астмы [Текст] / Ю. И. Фещенко // Астма та алергія. – 2002. – № 2. – С. 65–68.
80. Фещенко, Ю. І. Клініко-імунологічні риси фунгальної сенсibiliзації у хворих на бронхіальну астму та роль інфікування нижніх дихальних шляхів пліснявими мікроміцетами в її розвитку [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Астма та алергія. – 2008. – № 2/4. – С. 7–11.
81. Фещенко, Ю. І. Особливості загострення бронхіальної астми при супутній кандидозній інфекції [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Астма та алергія. – 2008. – № 1/2. – С. 126–127.
82. Фещенко, Ю. І. Особливості стану системного імунітету у хворих на бронхіальну астму з різним типом мікробної колонізації дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Астма та алергія. – 2012. – № 2. – С. 5–13.
83. Фещенко, Ю. І. Новітні методи діагностики, сучасні підходи до терапії, перспективи розвитку [Текст] / Ю. І. Фещенко // Здоров'я України. – 2015. – № 4 (32). – С. 14–15.
84. Хаитов, Р. М. Иммуногенетика и биомедицина [Текст] / Р. М. Хаитов, Л. П. Алексеев // Российский Аллергологический Журнал. – 2013. – № 1. – С. 5–14.

85. Хаитов, Р. М. Основные принципы иммуномодулирующей терапии [Текст] / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Аллергология, астма и клиническая иммунология. – 2000. – № 1. – С. 9–16.
86. Хаитов, Р. М. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения [Текст] / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2005. – № 5. – С. 4–7.
87. Хаитов, Р. М. Современные представления о защите организма от инфекций [Текст] / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 61–64.
88. Хаитов, Р. М. Иммуномодуляторы: механизмы действия и клиническое применение [Текст] / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2003. – № 4. – С. 196–203.
89. Хіміон, Л. В. Симптоматичне лікування кашлю у дорослих [Текст] / Л. В. Хіміон, О. Б. Яценко, С. В. Данилюк // Здоров'я України. – 2016. – № 1 (374). – С. 3–5.
90. Хуснутдинова, Л. М. Микрофлора слизистой оболочки миндалин человека в норме и при патологии [Текст] / Л. М. Хуснутдинова // Журн. Микробиол. – 2006. – № 1. – С. 60–63.
91. Цой, А. Н. Бронхиальная астма: диагноз и лечение [Текст] / А. Н. Цой, В. В. Архипов // Consilium-medicum. – 2003. – № 2. – С. 9–11.
92. Червинская, Т. А. Инфекционная бронхиальная астма и аллергены из условно-патогенных микробов [Текст] / Т. А. Червинская, Г. А. Керопян, В. Н. Федосеева // Врач. – 1998. – № 6. – С. 28–29.
93. Чернуский, В. Г. Иммунокорригирующий эффект циклоферона в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей [Текст] / В. Г. Чернуский [и др.] // Експериментальна і клінічна медицина. – 2012. – № 2 (51). – С. 113–121.

94. Чопяк, В. В. Клініко-імунологічні особливості хворих на бронхіальну астму з еозинофілією та без неї [Текст] / В. В. Чопяк, Х. О. Ліщук-Якимович, Р. М. Пукаляк // Астма та алергія. – 2011. – № 1. – С. 11–16.
95. Чучалин, А. Г. Бронхиальная астма: терапия при острых респираторных инфекциях. Применение меглюмина акридонацетата в комплексной терапии бронхиальной астмы при острых респираторных инфекциях / А. Г. Чучалин, Ф. И. Ершов. – М.: Медицина, 2012. – 123 с.
96. Чучалин, А. Г. Влияние сопутствующих заболеваний и патологических состояний на качество жизни детей с бронхиальной астмой [Текст] / А. Г. Чучалин, А. С. Белевский, Н. А. Смирнов // Пульмонология и аллергология. – 2003. – С. 33–40.
97. Чучалин А. Г. Респираторная медицина: 2 т. – М.: Геотар-Медиа, 2007. – Т. 1. – 800 с.
98. Чучалин, А. Г. Контролируемые исследования по эффективности поликомпонентной вакцины при иммунотерапии у больных хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания [Текст] / А. Г. Чучалин, Г. Л. Осипова, Н. Б. Егорова и др. // Пульмонология. – 1995. – № 2. – С. 55–61.
99. Чучалин, А. Г. Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы [Текст] / А. Г. Чучалин, Т. П. Оспельникова, Г. Л. Осипова и др. // Пульмонология. – 2007. – № 5. – С. 14–18.
100. Юдина, Л. В. Обострение бронхиальной астмы. Что предпочесть: гормоны или антибиотики? [Текст] / Л. В. Юдина // Здоров'я України. – 2012. – № 3 (19). – С. 27–28.
101. Яшина, Л.А. Эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортико-стероидов в лечении обострений бронхиальной астмы [Текст] / Л. А. Яшина, И. В. Гогунская // Астма и аллергия. – 2002. – № 1. – С. 21–24.
102. Agache, I. Untangling asthma phenotypes and endotypes [Text] / I. Agache, C. Akdis, M. Jutel // Clin Transl Allergy. – 2012. – № 67 – P. 835-846.

103. Barnes, P. J. Achieving asthma control [Text] / P. J. Barnes // Current medical research and opinion. – 2005. – Vol. 21, Suppl. 4 – P. 5–9.
104. Bachert, C. Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease [Text] / C. Bachert, N. Zhang, J. Patou // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2008. – № 8 (1). – P. 34–42.
105. Bisgaard, H. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neo-nates [Text] / H. Bisgaard, M. N. Hermansen, F. Buchvald // N. Engl. J. Med. – 2007. – № 357 (15). – P. 1487–1582.
106. Brightling, C. E. Eosinophils, bronchitis and asthma : pathogenesis of cough and airflow obstruction [Text] / C. E. Brightling // Pulm. Pharmacol.ther. – 2010. Vol. 10, Suppl. 9. – P. 29–31.
107. Busse, W. W. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations [Text] / W. W. Busse [et al.] // Lancet. – 2010. Vol. 376, Suppl. 43. – P. 25–30.
108. Butler, C. C. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma [Text] / C. C. Butler, L. G. Heaney // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1324–1325.
109. Calus, L. Local inflammation in chronic upper airway disease [Text] / L. Calus, T. van Zele, L. Derycke // Curr. Pharm. Des. – 2012. – № 18 (16). – P. 2336–2382.
110. Chang, K. K. Increases in airway eosinophilia and a th1 cytokine during the chronic asymptomatic phase of asthma [Text] / K. K. Chang [et al.] // Respiratory Medicine. – 2010. – Vol. 104, Issue 10. – P. 1436–1443.
111. Collins, M. D. Reclassification of *Bacterionema matruchotii* in the genus *Corynebacterium* as *Corynebacterium matruchotii* [Text] / M. D Collins // J. Zbl. Bact. Parasit. Infektionskr. Hyg. Abt. 1. Orig C. – 1982. – Vol. 3 – P. 364–367.
112. Collins, M. D., Jones D., Scholfield G.M. Reclassification of *Corynebacterium haemolyticum* in the genus *Arcanobacterium* gen. nov. as *Arcanobacterium haemolyticum* [Text] / M. D Collins, D Jones, G. M Scholfield // J Gen. Microbiol. – 1982. – Vol. 128 – P. 1279–1281.

113. Cole, P. Host microbe relationships in chronic respiratory infection [Text] / P. Cole [et al.] // *Respiration*. – 1989. – V. 55. – S. 1. – P. 5–8.
114. Cramer, R. Allergy and immunity to fungal infections and colonization [Text] / R. Cramer, K. Blaser // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 19. – P. 151–157.
115. Daniel, T. M. Chase and cellular immunology [Text] / T. M. Daniel [et al.] // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2010. – Vol. 14, N 4. – P. 397–398.
116. Denning, D. W. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence [Text] / D. W. Denning [et al.] // *Respir. J.* – 2009. – Vol. 27. – P. 615–626.
117. Derycke, L. Staphylococcus aureus and Chronic Airway Disease [Text] / L. Derycke, C. Perez-Novo, Van Crombruggen K. // *WAO Journal*. – 2010. – № 3. – P. 223–228.
118. Douwes, J. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms [Text] / J. Douwes [et al.] // *Thorax*. – 2013. – Vol. 57. – P. 643–648.
119. Dulek Daniel, E. Viruses and asthma [Text] / E. Daniel Dulek, R. Monroe Carell // *Jr. Biochimica et Biophysica Acta*. – 2011. – № 2. – P. 1–10.
120. Ignatova, G. Spectrum of sputum microflora during infectious exacerbation of bronchial asthma [Text] / G. Ignatova, I. Zakharova // *European Respiratory Society Annual Congress 2009, October*. P. 3422.
121. Edwards, M. R. Interferon-lambda as a new approach for treatment of allergic asthma? [Text] / M. R. Edwards, S. L. Johnston // *EMBO Mol Med*. – 2011. – № 3 (6). – P. 306–308.
122. Fagon, J. Y. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis: use of protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients [Text] / J. Y. Fagon [et al.] // *Am. Rev. Resp. Dis.* – 1998. – № 142. – P. 100–1008.
123. Fabbri, L. M. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease [Text] / L. M. Fabbri [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167. –

P. 418–424.

124. Fan, Y. P. Detection of specific IgE of anti- Staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyps and analis theoretically about the superantigen hypothesis [Text] / Y.P. Fan, G. Xu, K. J. Zuo // Zhongghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. – 2006. – Vol. 41, № 11. – P. 825–829

125. Fikly, E. L. Staphilococcal infection and toxin prodaction in chronic rhinosinusitis [Text] / E. L. Fikly, N. Khamis, B. D. Mostafa // Am. J. Rhonol. – 2009. – Vol. 22, № 3. – P. 264–267.

126. Gibeon, D. The investigation of severe asthma to define phenotypes [Text] / D. Gibeon, K. F. Chung // Clinical & Experimental Allergy. – 2012. – № 42. – P. 678–692.

127. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) [Электронный ресурс] / National Institutes Of Health: National Heart, Lung, and Blood Institute – 2015. – 85 p. – Режим доступа : <http://www.ginasthma.org>.

128. Guilbert, T. W. Role of infection in the development and exacerbation of asthma [Text] / T. W. Guilbert, L. C. Denlinger // Expert Rev. Respir. Med. – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 71–83.

129. Hancox, R. J. Asthma phenotypes: consistency of classification using induced sputum [Text] / R. J. Hancox, D. C. Cowan, R. E. Aldridge // Respirology. – 2012. – № 17 (3). – P. 461–467.

130. Harju T. N. Pathogenic bacteria and viruses in induced sputum or pharyngeal secretions of adults with stable asthma [Text] / T. N. Harju [et al.] // Torax. – 2011. – V. 15. – P. 75–82.

131. Hedlin, G. Severe asthma and allergy: mechanisms, diagnostics and treatment [Text] /G. Hedlin, M. van Hage // Journal of Internal Medicine. – 2012. – № 272. – P. 104–107.

132. Herbst, T. Dysregulation of Allergic Airway Inflammation in the Absence of Microbial Colonization [Text] / T. Herbst [et al.] // Am. Resp J. – 2011. – Vol. 184. – P. 198–205.

133. Herbert, C. Alveolar Macrophages Stimulate Enhanced Cytokine Production by Pulmonary CD4⁺ T-Lymphocytes in an Exacerbation of Murine Chronic Asthma [Text] / C. Herbert [et al.] // American Journal of Pathology. – 2010. – Vol. 177. – P. 1657–1664.
134. Hiraguchi, Y. Inhibition of eosinophil activation mediated by a Toll – like receptor 7 ligand with a combination of procaterol and budesonide [Text] / Y. Hiraguchi [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – № 6 (1). – P. 116–123.
135. Hollams, E. M. TH2-associated immunity to bacteria in teenagers and susceptibility to asthma [Text] / E. M. Hollams [et al.] // Eur. Resp. J. – 2010. – Vol. 36. – P. 509–516.
136. Holtzman, M. J. Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens [Text] / M. J. Holtzman // Journal of Clinical Investigation. – 2012. – Vol. 122, № 8. – P. 2741–2748.
137. Ikeda, K. Bacteriology of recurrent exacerbation of postoperative course in chronic rhinosinusitis in relation to asthma [Text] / K. Ikeda, H. Yokoi, T. Kusunoki // Auris Nasus Larynx. – 2011. – № 38 (4). – P. 469–473.
138. Kamath, A. V. Is the neutrophil the key effector cell in severe asthma? [Text] / A. V. Kamath [et al.] // Thorax. – 2009. – Vol. 60. – P. 529–530.
139. Kelly, F. J. Air pollution and airway disease [Text] / F. J. Kelly, J. C. Fussell // Clin Exp Allergy. – 2011. – № 41(8). – P. 1059–1071.
140. Kennedy, J. L. The role of allergy in severe asthma [Text] / J. L. Kennedy, P. W. Heymann, T. A. Platts-Mills // Clinical & Experimental Allergy. – 2012. – № 42. – P. 659–669.
141. Kim, H. Asthma [Text] / H. Kim, J. Mazza // Allergy Asthma Clin Immunol. – 2011. – № 10 (1). – P. 7.
142. Kowalski, M. L. Clinical and immunological determinants of severe refractory asthma (SRA): association with Staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies [Text] / M. L. Kowalski, M. Cieslak, C. A. Perez-Novo // Allergy. – 2011. – № 66. – P. 32–38.

143. Korppi, M. Management of bacterial infections in children with asthma [Text] / M. Korppi // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2009. – № 7 (7). – P. 869–946.
144. Kloepfer, K. M. Virus/allergen interactions and exacerbations of asthma [Text] / K. M. Kloepfer, J. E. Gern // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2013. – № 30 (4). – P. 553–563.
145. Kurup, V. P. Respiratory fungal allergy [Text] / V. P. Kurup, H. Der Shenc, B. Banerjee // *Microbes and Infection.* – 2013. – V. 2, S. 9. – P. 1101–1110.
146. Lloyd, C. M. T cells in asthma: Influences of genetics, environment, and T-cell plasticity [Text] / C. M. Lloyd, S. Saglani // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – № 131. – P. 1267–1340.
147. Lucy, J. Increased Airway T Regulatory Cells in Asthmatic Subjects [Text] / J. Lucy [et al.] // *Chest.* – 2014. – Vol. 138. – P. 905–912.
148. Makinde, T. O. Immunomodulatory role of bacillus calmette-guerin in the prevention and therapy of allergy and asthma [Text] / T. Makinde [et al.] // *Allergy Frontiers: therapy and prevention.* – 2011. – № 5 (2). – P. 713–726.
149. Mari, A. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and Ig E reactivity of fungal extracts [Text] / A. Mari [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2012. – V. 33. – P. 1429–1438.
150. Marcotte, H. C. Oral microbial ecology and the role of salivary immunoglobulin A [Text] / H. C. Marcotte, C. M. Lavoie // *Microbiol. And molec. biol. J.* – 2011. – Vol. 62. – P. 71–109.
151. Melen, E. Pathophysiology of asthma: lessons from genetic research with particular focus on severe asthma [Text] / E. Melen, G. Pershagen // *Journal of Internal Medicine.* – 2012. – № 272 (2). – P. 108–120.
152. Mubecel Akdis The pathogenesis of asthma // *Global Atlas of Asthma*, editors Cezmi A. Akdis, Ionna Agache, published by the European of Allergy and Clinical immunology. – 2013. – P. 28–30.
153. Moore, W. C. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program [Text] / W. C. Moore, D. A. Meyers,

- S. E. Wenzel // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* – 2010. – Vol. 181. – P. 315–323.
154. Mirkin, G. Late onset asthma usually caused by infection [Text] / G. Mirkin [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2013. – Vol. 30. – P. 142–148.
155. Navarro, S. The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cell to the airways [Text] / S. Navarro [et al.] // *Mucosal immunology*. – 2011. – № 4. – P. 53–65.
156. Niederfuhr, A. Staphylococcus aureus in nasal lavage and biopsy of patients with chronic rhinosinusitis [Text] / A. Niederfuhr, H. Kirsche, T. Deutschle et al. // *Allergy*. – 2008. – Vol. 63, № 10. – P. 1359–1367.
157. Osborne, J. Quadrupling the Dose of Inhaled Corticosteroid to Prevent Asthma Exacerbations: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-Group Clinical Trial [Text] / J. Osborne [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 180. – P. 598–602.
158. Obyrne, P. M. Therapeutic strategies to reduce asthma exacerbations [Text] / P. M. Obyrne // *J Allergy Clin Immunol.* – 2011. – № 128 (2). – P. 257–263.
159. Obyrne, P. M. Severe asthma: future treatments [Text] / P. M. Obyrne, N. Naji, G. M. Gauvreau // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2012. – № 42. – P. 706–711.
160. Omahony, L. Novel immunotherapeutic approaches for allergy and asthma [Text] / L. Omahony [et al.] // *Autoimmunity*. – 2010. – № 43 (7). – P. 493–503.
161. Parry-Billings, M. Oligonucleotides: new therapeutic approaches for asthma and chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M. Parry-Billings, N. Ferrari, R. Seguin // *Curr Opin Investig Drugs*. – 2012. – № 11. – P. 1276–1285.
162. Papandopoulos, N. G. Antimicrobial strategies: an option to treat allergy? [Text] / N. G. Papandopoulos [et al.] // *Biomed Pharmacoser.* – 2012. – Vol. 61. – P. 21–28.
163. Papadopoulos, N. G. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations a GA2 len-dare systematic review [Text] / N. G. Papadopoulos [et al.] // *J. Allergy*. – 2011. – Vol. 66, № 4. – P. 458–468.

164. Pastacaldi, C. Staphylococci and staphylococcal superantigens in asthma and rhinitis: a systematic review and meta-analysis [Text] / C. Pastacaldi, P. Lewis, P. Howarth // *Allergy*. – 2011. – № 66. – P. 549–555.
165. Pfaar, O. Safety of a depigmented, polymerized vaccine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma [Text] / O. Pfaar [et al]. // *Amer. Jour. of Rhinology and Allergy*. – 2014. – № 24 (3). – P. 220–225.
166. Pezato, R. Convergence of two major pathophysiologic mechanisms in nasal polyposis: immune response to *Staphylococcus aureus* and airway remodeling / R. Pezato, L. Balsalobre, M. Lima et al. // *Journal of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2013, 42:27: [Электронный ресурс] режим доступа: <http://www.journalotolhns.com/content/42/1/27>
167. Prescott, S. L. Novel immunomodulatory strategies for the prevention of atopy and asthma [Text] / S. L. Prescott // *Allergy Frontiers: therapy and prevention*. – 2012. – № 5 (1). – P. 417–432.
168. Poon, A. H. Pathogenesis of severe asthma [Text] / A. H. Poon, D. H. Eidelman, J. G. Martin // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2012. – № 42. – P. 625–637.
169. Racila, D.M. Perspectives in asthma: Molecular use of microbial products in asthma prevention and treatment [Text] / D.M. Racila, J.N. Kline // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – № 116. – P. 1202–1207.
170. Ring, J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT) [Text] / J. Ring, J. Gutermuth // *Allergy*. – 2011. – № 66 (6). – P. 713–737.
171. Rothe, T. Treatment Options for Asthma [Text] / T. Rothe // *European Respiratory Disease*. – 2011 – № 7 (1) – P. 18–22.
172. Tanaka, I. Investigation of normal bacterial flora in the upper respiratory tract. [Text] / I. Tanaka, K. Suzuki // *Acta Otolaryngol. J.* – 1999. – Vol. 525 – P. 44–50.
173. Traclet, J. Asthma exacerbation [Text] / J. Traclet, D. Montani // *Rev Prat*. – 2011. – № 61 (3). – P. 346–348.

174. Thorburn, A. N. Harnessing regulatory T cell to suppress asthma: from potential to therapy [Text] / A. N. Thorburn, P. M. Hansbro // *Am journal of respiratory cell and molecular biology*. – 2010. – № 43 (5). – P. 511–519.
175. Sachs, P. Oropharyngeal flora in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. Indigenous oropharyngeal microorganisms in outpatients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P. Sachs [et al.] // *Chest*. – 2011. – Vol. 148. – P. 405–411.
176. Sevin, C. M. Infections and asthma: new insights into old ideas [Text] / C. M. Sevin, R. S. Peebles Jr // *Clin. Exp. Allergy*. – 2010. – № 40 (8). – P. 1142–1154.
177. Shaw, D. E. Association Between Neutrophilic Airway Inflammation and Airflow Limitation in Adults With Asthma [Text] / D. E. Shaw, M. A. Berry // *CHEST*. – 2007. – № 132. – P. 1871–1875.
178. Schwerk, N. Wheeze in preschool age is associated with pulmonary bacterial infection and resolves after antibiotic therapy [Text] / N. Schwerk, F. Brinkmann, B. Soudah // *PLoS One*. – 2011. – № 6 (11). – P. 2713.
179. Sigua, J. A. Evidence mounts that viruses drive atopic development [Text] / J. A. Sigua, M. H. Grayson // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – № 131. – P. 1340–1341.
180. Simon, D. Extracellular DNA traps in allergic, infectious, and autoimmune diseases [Text] / D. Simon, H.U. Simon, S. Yousefi // *Allergy*. – 2013. – № 68. – P. 409–416.
181. Slopek S. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. II. Detailed evaluation of the results [Text] / S. Slopek [et al.] // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. – 1983. – V. 31 (3). – P. 293–327.
182. Tieu, D.D. Alterations in epithelial barrier function and host defense responses in chronic rhinosinusitis [Text] / D.D. Tieu, R.C. Kern, R.P. Schleimer // *Allergy Clin Im-munol.* – 2009. – № 124 (1). – P. 37–42.

183. Thorburn, A.N. Pneumococcal vaccines for allergic airways diseases [Text] / A.N. Thorburn, P.M. Hansbro, P.G. Gibson // *Expert Opin Biol Ther.* – 2009. – № 9 (5). – P. 621–630.
184. Vega, A. Neutrophil defensins: their possible role in allergic asthma [Text] / A. Vega, I. Ventura, C. Chamorro et al. // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2011. – № 21 (1). – P. 38–43.
185. Von Hertzen L.C. Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on Chlamydia pneumonia [Text] / Von Hertzen L.C. // *Eur Respir J.* – 2002. – № 19 (3). – P. 546–602.
186. Virchow, J.C. What is asthma? [Text] / J.C. Virchow // *Global Atlas of Asthma*, editors Cesmi A. Akdis, Ionna Agache, published by the European of Allergy and Clinical immunology. – 2013. – P. 2–3.
187. Wang, W. Inhibition of inflammatory mediators: role of statins in airway inflammation [Text] / W. Wang [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2011. – № 144 (6). – P. 982–987.
188. Wark, P.A. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune re-sponse to infection with rhinovirus [Text] / P.A. Wark, S.L. Johnston, F. Bucchieri et al. // *J Exp Med.* – 2005. – № 201 (6). – P. 937–984.
189. Wenzel, S. Update in asthma 2005 [Text] / S. Wenzel [at all.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2011. – Vol. 173. – P. 698–706.
190. Wenzel, S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes / S. Wenzel // *Clinical & Experimental Allergy.* – 2012. – № 42 – P. 650–658.
191. Wood L. G. Potentially pathogenic bacteria cultured from the sputum of stable asthmatics are associated with increased 8-isoprostane and airway neutrophilia [Text] / L. G. Wood [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2010. – Vol. 40. – P. 146–154.
192. Woodruff1, P.G. T-helper Type 2-driven Inflammation Defines Major Subpheno-types of Asthma / P.G. Woodruff1, B. Modrek, D.F. Choy et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 180. – P. 388–395.
193. Yu, R.L. Proinflammatory impact of Staphylococcus aureus enterotoxin B on

hu-man nasal epithelial cells and inhibition by dexamethasone [Text] / R.L. Yu, Z. Dong // *Am. J. Rhinol Allergy*. – 2009. – Vol. 23, № 1. – P. 15–20.

194. Zureik, M. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey [Text] / M. Zureik [et al.] // *Br. Med. J.* – 2010. – Vol. 325. – P. 411–415.

195. Zhang, N. Pattern of inflammation and impact of *Staphylococcus aureus* enterotox-ins in nasal polyps from southern China [Text] / N. Zhang, G. Holtappels, C. Claeys // *Am. J. Rhinol.* – 2006. – № 20 (4). – P. 445–495.

196. Zemskov, A.M. Clinical efficacy of immunostimulating drugs in treatment of pu-rulent infections [Text] / A.M. Zemskov, V.M. Zemskov, A.I. Tokmakov // *Khirurgiia (Mosk)*. – 2011. – № 2. – P. 4–10.

197. Zhang, N. An update on the impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in chronic sinusitis with nasal polyposis [Text] / N. Zhang, P. Gevaert, T. Van Zele et al. // *Rhinology*. – 2005. – № 43 (3). – P. 162–170.