

Клінічна ефективність застосування піобактеріофага в комплексному лікуванні хворих на бронхіальну астму з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою

І.П. Турчина

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», м. Київ

У даній статті встановлено, що включення полівалентного піобактеріофага в комплексну терапію хворих на бронхіальну астму (БА) з колонізацією дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою протягом 1 міс приводить до зменшення вираженості симптомів БА (за даними щоденників самоспостереження), ерадикації патогенних мікроорганізмів на слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів (носова порожнина, зів), зниження частоти загострень БА і продовження ремісії.

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

Інфекційні загострення бронхіальної астми (БА) продовжують залишатися однією з головних причин втрати контролю над захворюванням. Однією з причин загострення БА є інфікування дихальних шляхів вірусами або патогенними мікроорганізмами. Встановлено, що 30% всіх загострень БА пов'язано з тривалою персистенцією патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів [1, 4]. Роботами А.Г. Чучаліна та А.Б. Малахова доведено, що інфекційні агенти здатні модифікувати перебіг БА, зумовлюючи бактеріальне запалення та посилюючи секрецію мокротиння, тим самим підтримуючи тривале запалення на слизовій оболонці бронхів [3, 5, 6].

Зазначимо, що структурно та функціонально верхній і нижній відділи респіраторної системи є єдиним цілим. Тому, безумовно, запалення у верхніх дихальних шляхах (ВДШ) підтримує аналогічний процес у нижніх відділах і навпаки, стимулюючи прогресування запалення на обох ділянках бронхолегеневої системи [2, 5]. Наприклад, встановлено, що наявність культури грампозитивних бактерій у порожнині носа корелює з вираженістю нейтрофільного запалення у нижніх дихальних шляхах при стерильному бронхоальвеолярному лаважу [6]. Нормальна мікрофлора ВДШ забезпечує «колонізаційний імунітет» та перешкоджає закріпленню патогенних мікробів на поверхні слизових оболонок [7].

Нормальною частотою висівання колоній мікроорганізмів (фізіологічна персистенція без розвитку запалення на слизовій оболонці) у ВДШ слід вважати наступні значення:

- Streptococcus spp.:
- альфа-гемолітичний – 105–106 колонієутворювальних одиниць (КУО)/мл;
- бета-гемолітичний – відсутній;
- гамма-гемолітичний – 105–106 КУО/мл;
- Neisseria spp. – 102–104 КУО/мл.
- Staphylococcus spp. – 101–104 КУО/мл.
- Staphylococcus aureus – відсутній.

- Haemophilus spp. – 101–102 КУО/мл.
- Corynebacterium spp. – 101–103 КУО/мл.
- Lactobacterium spp. – 101–103 КУО/мл.
- Bifidobacterium spp. – 101–103 КУО/мл.
- Гриби роду Candida – 101–103 КУО/мл.

Добре відомо, що *S. aureus* – умовно-патогенний мікроорганізм, але за певних умов (масивність інфікування, мутації штамів зі зростанням вірулентності, фізіологічний або патологічний дефіцит гуморальних і клітинних факторів захисту і т.п.) спричинює інфекційний запальний процес [4, 5]. У нормі в носоглотці 20% людей постійно живе стафілокок, у 60% – епізодично, і лише кожен п'ятий має настільки сильний захист, що носійство мікроба виявляється неможливим. Визначення «здорове носійство» нерідко зустрічається в літературі, проте доречність його застосування щодо золотистого стафілокока є спірним питанням, особливо у хворих на БА. Доведено, що дисбіоз ВДШ, зумовлений саме *S. aureus*, бета-гемолітичним стрептококом групи А (*S. pyogenes*) і дріжджоподібними грибами роду *Candida* (*C. albicans*), є найбільш небезпечний і практично завжди призводить до таких захворювань, як риніт, синусит, гайморит, ангіна, тонзиліт, фарингіт, бронхіт та ін. [2, 4].

У значній кількості пацієнтів з БА під впливом постійного застосування інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) та періодичного використання системних кортикостероїдів може бути порушений баланс мікроорганізмів слизової оболонки дихальних шляхів у бік надмірного розмноження умовно-патогенної мікрофлори, в тому числі дріжджоподібних грибів роду *Candida* [7–9]. Існує прямий зв'язок між станом імунної системи та активацією умовно-патогенної мікрофлори. Так, у 70% пацієнтів з БА під час обстеження виявляють порушення колонізаційної резистентності, що проявляється висівом грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, які не належать до облігатної мікрофлори носоглотки, саме *S. aureus* [7, 9].

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* [10, 11]. Поширення 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 ВДШ використовувати препарати бак-

теріофагів [10, 11]. Бактеріофаги належать до імунобіологічних препаратів, які мають лікувально-профілактичні властивості та є стерильним фільтратом бактеріальних фаголізатів. Розрізняють стафілококовий, стрептококовий, протейний, клебсієльозний, піобактеріофаг та ін. Бактеріофаги специфічно лізують відповідні до фага мікроорганізми у вогнищі запалення, стимулюють фактори специфічного та неспецифічного імунітету, тому фаготерапія особливо ефективна при лікуванні хронічних запальних процесів на тлі імуні-депресивних станів. При цьому бактеріофаги не чинять негативного впливу на сапрофітну флору на відміну від антибактеріальних препаратів; вони також є абсолютно безпечними та нетоксичними. Фаги ефективні у якості монотерапії та у комбінації з іншими препаратами [10, 11]. Найбільш універсальним препаратом, призначеним для лікування гнійно-запальних захворювань, є піобактеріофаг полівалентний очищений (Росія, НПО «Микроген»), який включає в себе бактеріофаги, активні щодо бактерій *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus*, *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*. Піобактеріофаг призначають per os, зовні та місцево для промивання ран, вводять у порожнини пазух носа, абсцесів, матки, сечового міхура, ран, а також застосовують у вигляді аерозолів [14]. Бактеріофаги досить широко використовують для лікування гнійно-запальних захворювань, які спричинюють умовно-патогенні мікроорганізми родів *Escherichia*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiellae* [10, 11]. Фаги активні по відношенню до антибіотикорезистентних штамів бактерій, не призводять до побічних, токсичних та алергійних реакцій, не мають протипоказань.

Ефективність фаготерапії при лікуванні гнійно-запальних захворювань підтверджена низкою досліджень, зокрема, Н.М. Султанов вивчав антибактеріальні властивості полівалентного піобактеріофага по відношенню до збудників гнійно-запальних захворювань лор-органів [10]. Автор встановив переваги застосування полівалентного піобактеріофага 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 нейтрофілних гранулоцитів і завершеність фагоцитозу, відсутність інфікування грибковою флорою, скорочення кількості рецидивів захворювання у порівнянні з антибіотикотерапією у 2,4 рази. Наші дослідження також встановили безпечність та ефективність цього препарату в лікуванні порушень мікробіоценозу у хворих на БА з колонізацією умовно-патогенною мікрофлорою ВДШ. Він дозволяє значно зменшити кількість потенційних патогенних мікроорганізмів та покращити баланс нормальної (облігатної) мікрофлори.

У літературних джерелах ми не знайшли даних щодо застосування піобактеріофага у хворих на БА. Таким чином, на тлі базисної терапії застосування фаготерапії (полівалентного піобактеріофага) може стати ефективним засобом профілактики загострень захворювання у хворих на БА з порушенням мікробіоценозу ВДШ.

Мета дослідження: вивчити ефективність застосування полівалентного піобактеріофага у комплексному лікуванні хворих на БА з колонізацією ВДШ умовно-патогенною мікрофлорою.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 60 хворих на БА середнього ступеня важкості з частково контрольованим перебігом віком від 25 до 67 років (середній вік – $48,1 \pm 1,9$ року), з них 18 чоловіків та 42 жінки, а також група здорових осіб у кількості 20 чоловік без супутньої важкої патології в анамнезі.

Хворих з II ступенем БА було 22 (36,7%) особи, з III ступенем БА – 38 (63,3%) осіб. Давність захворювання складала

10,2 \pm 0,8 року, частота загострень БА – 2,8 \pm 0,1 разу на рік. Тяжкої супутньої патології не виявлено у жодного з обстежуваних. Усі хворі отримували базисну терапію – ІКС (середній 25/250 мкг по 1 вдиху 2 рази на добу). Але через 3 міс лікування у 17 (28,3%) пацієнтів перебіг БА був погано контрольований, у решти 43 (71,7%) пацієнтів захворювання було частково контрольоване. Тривалість вживання ІКС складала в середньому 5,31 \pm 0,12 року. Останнє загострення БА було 0,68 \pm 0,04 року тому і спровоковано ГРВІ чи переохолодженням. Середній ОФВ₁ дорівнював 65,8 \pm 0,57%, ФЖЄЛ – 90,9 \pm 2,7%, ПШВ – 77,25 \pm 1,2%.

При спостереженні протягом 3 міс у частини хворих на БА, а саме у 21,0% осіб з нормальною мікрофлорою у ВДШ на початку дослідження, з часом (через 3 міс) було виявлено УПМ (*Staphylococcus aureus*, дріжджові гриби роду *Candida* spp.). Ураховуючи те, що мікробіоценоз слизових оболонок ВДШ може змінюватися на тлі вживання ІКС та впливати на перебіг БА, зокрема сприяти загостренню захворювання, хворим з нормальною мікрофлорою було запропоновано профілактичне застосування піобактеріофага місцево для попередження порушень з боку мікробного пейзажу слизової оболонки дихальних шляхів.

Так, при обстеженні 60 хворих на БА через 3 міс, у фазу ремісії, у 38 (63,3%) осіб у дихальних шляхах, а саме – у новій порожнині, зіві та/або в мокротинні, виявили умовно-патогенні або патогенні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus*, грамнегативні бактерії: *Haemophilus influenzae*, *Klebsiellae* spp., *Citrobacter* spp., дріжджові гриби роду *Candida* spp. З них у 13 (21,7%) хворих отримали асоціації умовно-патогенних бактерій (змішана бактеріально-грибкова мікрофлора) двох видів мікроорганізмів, у 12 (20,0%) пацієнтів потенційно патогенну мікрофлору виявили з двох, а у 4 (6,7%) осіб – з трьох місць локалізації збудників. У 22 (36,7%) пацієнтів висівали нормальну (облігатну) мікрофлору з ВДШ.

У фазу ремісії всіх хворих залежно від отриманого лікування було поділено на дві групи: I група (контрольна) – 30 хворих, які продовжували отримувати стандартну базисну терапію періоду ремісії, із них жінок було 23 (77%), чоловіків – 7 (23%), середній вік становив 48,8 \pm 0,5 року. На початку дослідження з 30 обстежених хворих I групи в 11 (36,6%) виявлено нормальну мікрофлору, а у 19 хворих (63,3%) – УПМ.

II група – 30 хворих, які після курсу лікування загострення додатково отримували полівалентний піобактеріофаг по 2 краплі у кожен ніздрю 3 рази на добу протягом 30 днів. Хворі II групи також отримували стандартну базисну терапію періоду ремісії, що включала застосування ІКС та бета-2-агоніста короткої дії для купірування симптомів БА. З них було 11 (36,6%) чоловіків та 19 (63,3%) жінок, середній вік – 47,3 \pm 0,4 року. До початку лікування з 30 хворих II групи УПМ отримано у 19 пацієнтів (63,3%), нормальну мікрофлору – в 11 (36,6%) пацієнтів.

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

Усім пацієнтам проводили загальне клінічне обстеження (збір анамнезу, огляд, оцінювання скарг хворого), були видані пікфлоуметри (для визначення ранкової та вечірньої ПОШ_{вид}, її добової варіабельності) та щоденники самопостереження (для реєстрації щоденних симптомів БА). Пацієнти протягом терміну дослідження вели щоденник самопостереження, оцінювали симптоми БА: нічні прояви (кількість пробуджень протягом ночі через респіраторні

Таблиця 1

Динаміка клінічних симптомів БА у хворих в процесі лікування за даними щоденників самоспостереження за тиждень, М±m

Показники	Контрольна група, n=30		Група піобактеріофага, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Нічні пробудження	1,2±0,1	0,8±0,1*	1,3±0,1	0,4±0,1**
Ранкова скутість, бали	1,1±0,1	0,9±0,1	1,0±0,1	0,8±0,1
Денні симптоми, бали	1,5±0,2	1,2±0,2	1,6±0,2	1,0 ± 0,2
Кашель, бали	1,3±0,2	1,0±0,1	1,4±0,2	0,6±0,1**
Задишка, бали	2,7±0,2	2,2±0,2	2,6±0,2	1,9±0,2*
Загальний астма-рахунок, бали	7,8±0,6	6,1±0,5*	7,9±0,6	4,7±0,4**
Кількість застосування β ₂ -агоністів короткої дії	2,8±0,4	2,3±0,3	3,0±0,5	1,8±0,2**

Примітки: * – статистично достовірна відмінність показників до і після лікування в групах (p<0,05);
 * – статистично достовірна відмінність показників контрольної та основної групи після лікування (p<0,05).

Таблиця 2

Динаміка показників ФЗД у хворих на БА в процесі лікування, М±m

Показники, % від належних	Контрольна група, n=30		Група піобактеріофага, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
FVC	79,7±4,5	80,2±4,7	78,4±4,4	80,5±4,7
FEV1	64,2±3,6	68,3±3,9	63,3±3,5	66,8±3,7
FEV1/FVC	76,8±4,2	80,7±4,5	75,3±4,1	79,8±4,5
FEF75	46,5±2,8	48,5±2,9	47,4±2,8	52,3±3,1
FEF50	30,6±1,5	35,3±1,9	31,2±1,6	36,2±1,9
FEF25	23,7±1,1	32,1±1,6	24,3±1,1	33,2±1,6
PEF	67,8±3,6	70,8±3,9	66,8±3,5	71,2±3,9

Примітки: статистично достовірних відмінностей не виявлено.

симптоми), ранкову скутість у грудній клітці, денні симптоми, кашель протягом дня та задишку. Оцінка цих симптомів за попередні 7 днів складала сумарний (загальний) астма-рахунок. Також хворі відзначали потребу в застосуванні інгаляцій β₂-агоніста короткої дії (сальбутамолу) протягом доби. Важкість кожного з симптомів оцінювали за 3-бальною шкалою: 0 – відсутність симптомів; 1 – слабо виражені, без застосування сальбутамолу; 2 – помірно виражені, із застосуванням сальбутамолу; 3 – сильно виражені.

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводили на базі комп'ютерної обробки показників спірографії, кривої потік–обсяг форсованого видиху з використанням апаратів «Пневмоскрин» (Німеччина).

Ефективність лікування оцінювали за динамікою клінічних (щоденники самоспостереження), функціональних показників та за даними мікробіологічних досліджень.

Стан мікрофлори ВДШ (носової порожнини, зіву та мокротиння) у хворих на БА оцінювали двічі – до та після лікування з додатковим застосуванням піобактеріофага на тлі базисної терапії.

Мікробіологічні дослідження видового складу мікробіоценозу ВДШ проводили у лабораторії мікробіології НІФП за допомогою загальноприйнятих методів (згідно з Наказом МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985 р.) з посівом харкотиння на поживні середовища (колумбійський агар, шоколадний агар, агар Макконки, жовточно-сольовий агар, середовище Сабуро, сусло-агар та ін.). З метою виявлення ступеня обсіменіння дихальних шляхів та ідентифікації збудників застосовували бактеріологічний метод (мазок із зіву та носа 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 інкубували протягом доби при 37°C. У подальшому проводили видову ідентифікацію колоній. Критерієм бактеріального обсіменіння враховували

ріст УПМ у титрі 10⁵ та більше КУО в 1 мл. Зразки мокротиння збирали уранці, після санації ротової порожнини у стерильні контейнери та доставляли у мікробіологічну лабораторію не пізніше 2 год. Проводили мікроскопію мазків для оцінювання якості матеріалу. Зразки мокротиння вважали репрезентативними, якщо кількість нейтрофільних гранулоцитів була більш ніж 25, а кількість епітеліальних клітин – менше 10 в одному полі зору. Після мікроскопії проводили бактеріологічне дослідження мокротиння. Ураховували кількість виділених штамів сапрофітних бактерій (*St. epidermidis*, *St. saprophyticus*, *S. sanguis*, *S. oralis*, *S. intermedius*, *S. viridans*, *S. haemolyticus*, *S. pyogenes* та ін.) [14] та умовно-патогенних бактерій (*St. aureus*, грамнегативні бактерії «кишкової» групи та ін.) у титрі бактерій 10³ Од/мл та вище, умовно-патогенних дріжджових (*Candida spp.*).

За допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2000 (ліцензія Russian Academic OPEN NO LEVEL № 17016297 на персональному комп'ютері IBM Atlon у програмі Excel), проводили статистичне оброблення отриманих даних. Для перевірки нормальності розподілу даних в окремих вибірках використовували функцію NORMSAMP-1, вбудовану в середовище Excel. Здійснювали методом альтернативного варіювання аналіз індивідуальних змін мікробіологічних показників [15]. Для оцінювання достовірності відмінностей показників використовували двосторонній t-критерій Стьюдента. За рівень вірогідності брали значення показників вірогідності (p), які дорівнювали або були менше за 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Хворі обох груп були однорідними за станом мікробіологічного пейзажу ВДШ та за показниками клінічних симптомів БА. До початку лікування у більшості пацієнтів

Динаміка мікрофлори носової порожнини хворих на БА в процесі лікування

Мікроорганізми (10 ⁵)	Контрольна група, n=30 (%)	Група піобактеріофага, n=30 (%)
Staphylococcus aureus		
– вихідні	36,7±8,8	33,3±8,6
– після лікування	53,3±9,1	6,7±4,6**
Candida albicans		
– вихідні	3,3±3,3	3,3±3,3
– після лікування	16,7±6,8	3,3±3,3#
Грамнегативна флора		
– вихідні	0±0,0	10,0±5,5
– після лікування	0±0,0	0±0,0*
Асоціація мікроорганізмів (Staph. aureus, грамнегативна флора та Candida albicans)		
– вихідні	3,3±3,3	6,7±4,6
– після лікування	10,0±5,5	0±0,0**
Сапрофітна мікрофлора		
– вихідні	63,3±8,8	63,3±8,8
– після лікування	36,7±8,8	93,3±4,6**

Примітки: * – статистично достовірна відмінність показників до і після лікування в групах (p<0,05);

– статистично достовірна відмінність показників контрольної та основної групи після лікування (p<0,05).

спостерігали приступи ядухи до 3–5 разів на тиждень, задишки при фізичному навантаженні, кількість використання інгаляцій β₂-агоністів короткої дії в середньому до 4–5 разів на тиждень, кашель малопродуктивний, іноді з відходженням харкотиння слизового характеру протягом дня, ранкову скутість грудної клітки та нічні симптоми 1–2 рази на тиждень. Хворі контрольної групи отримували лише стандартну базисну терапію БА. Пацієнти основної групи отримували полівалентний піобактеріофаг по 2 краплі у кожен ніздрю 3 рази на добу протягом 30 днів на тлі стандартної базисної терапії.

Бальне оцінювання симптомів проводили на початку дослідження та після курсу лікування. Під час аналізу щоденників самоспостереження у хворих на БА загальний астма-рахунок симптомів БА на початку дослідження в контрольній групі складав 7,8 бала, в основній групі – 7,9 бала.

Після курсу лікування загальний астма-рахунок у хворих, які отримували піобактеріофаг, достовірно зменшився порівняно з контрольною групою (p<0,05). Оцінюючи кожен з симптомів астми, необхідно відзначити, що до лікування нічні пробудження в обох групах були практично ідентичні (1,2 та 1,3 бала), після лікування відзначали регрес до 0,4 бала в основній групі та до 0,8 бала в контрольній (p<0,05). Через місяць лікування в контрольній групі, яка отримувала лише базисну терапію, відзначали тенденцію до зменшення вираженості симптомів БА (табл. 1). Додавання полівалентного піобактеріофага зумовило достовірне зменшення кашлю, задишки та потреби у бронхолітиках. В обох групах після лікування визначали тенденцію до зменшення денних симптомів та ранкової скутості.

Оцінювання функції зовнішнього дихання проводили

Таблиця 4

Динаміка мікрофлори зіву хворих на БА в процесі лікування

Мікроорганізми (10 ⁵)	Контрольна група, n=30 (%)	Група піобактеріофага, n=30 (%)
Staphylococcus aureus		
– вихідні	26,7±8,1	26,7±8,1
– після лікування	40,0±8,9	10,0±5,5**
Candida albicans		
– вихідні	6,7±4,6	6,7±4,6
– після лікування	16,7±6,8	3,3±3,3#
Грамнегативна флора		
– вихідні	13,3±6,2	10,0±5,5
– після лікування	13,3±6,2	3,3±3,3#
Асоціація мікроорганізмів (Staph. aureus, грамнегативна та Candida albicans)		
– вихідні	10,0±5,5	13,3±6,2
– після лікування	13,3±6,2	3,3±3,3**
Сапрофітна мікрофлора		
– вихідні	53,3±9,1	56,7±8,6
– після лікування	30,0±8,5	83,3±6,8*

Примітки: * – статистично достовірна відмінність показників до і після лікування в групах (p<0,05);

– статистично достовірна відмінність показників контрольної та основної групи після лікування (p<0,05).

Динаміка мікрофлори харкотиння хворих на БА в процесі лікування

Мікроорганізми (10 ⁵)	Контрольна група, n=30 (%)	Група піобактеріофага, n=30 (%)
Staphylococcus aureus		
– вихідні	6,7±4,6	13,3±6,2
– після лікування	3,3±3,3	0±0,0*
Candida albicans		
– вихідні	16,7±6,8	13,3±6,2
– після лікування	6,7±4,6	3,3±3,3*
Грамнегативна флора		
– вихідні	13,3±6,2	16,7±6,8
– після лікування	3,3±3,3	6,7±4,6
Асоціація мікроорганізмів (Staph. aureus, грамнегативна флора та Candida albicans)		
– вихідні	10,0±5,5	13,3±6,2
– після лікування	6,7±4,6	0±0,0*
– вихідні	26,7±8,1	26,7±8,1
– після лікування	13,3±6,2	10,0 ±5,5*
Наявність харкотиння		
– вихідні	26,7±8,1	26,7±8,1
– після лікування	13,3±6,2	10,0 ±5,5*
Відсутність харкотиння		
– вихідні	73,3±8,1	73,3±8,1
– після лікування	86,7±6,2	90,0±5,5*

Примітки: * – статистично достовірна відмінність показників до і після лікування в групах (p<0,05).

двічі, до та після лікування піобактеріофагом на тлі базисної терапії хворих на БА. Через місяць лікування показники ФЗД в обох групах підвищилися, проте статистично достовірних відмінностей не виявлено. Включення до комплексної терапії хворих на БА полівалентного піобактеріофага суттєво не впливає на спірометричні характеристики функції зовнішнього дихання (табл. 2).

За результатами аналізу стану бактеріальної колонізації ВДШ було встановлено наступне: в період ремісії захворювання до початку лікування у носовій порожнині хворих на БА потенційно патогенну мікрофлору виявили у 23 (38,3%), у зіві – у 19 (31,7%) та в харкотинні – у 16 (26,7%) хворих.

Оцінювання стану мікробіоценозу слизової оболонки ВДШ проводили двічі, до початку лікування та після за результатами посіву мікрофлори з носової порожнини, ротоглотки та харкотиння.

На початку дослідження потенційно патогенну мікрофлору в носовій порожнині було виявлено в основній групі у 12 (40,0%) хворих, в контрольній групі – у 11 (36,7%) осіб. Включення в комплексну терапію полівалентного піобактеріофага дозволяє статистично достовірно (p<0,05) досягнути ерадикації потенційно патогенних мікроорганізмів у носовій порожнині та підвищити кількість хворих з нормальною мікрофлорою з 60,0% до 93,3% (табл. 3). З 12 хворих основної групи з потенційно патогенною мікрофлорою, які отримували лікування бактеріофагом, у 10 після лікування піобактеріофагом досягли ерадикації патогенних мікроорганізмів, у 1 особи зменшився ступінь обсіменіння, ще в 1 пацієнта *Staphylococcus aureus* зник у носовій порожнині, проте з'явився у зіві. Грамнегативну флору та асоціацію грамнегативної флори з *Staphylococcus aureus* у носовій порожнині ерадіковано (p<0,05). В 1 хворого із сапрофітною мікрофлорою у носовій порожнині на початку лікування виявлено ріст грибів роду *Candida albicans* (в незначній кількості – 10²) після курсу лікування. Необхідно врахову-

вати те, що бактеріофаги, лізуючи тільки потенційно патогенні бактерії, не впливають на грибову флору. Таким чином, кількість хворих із сапрофітною мікрофлорою у носовій порожнині після курсу лікування піобактеріофагом достовірно зростає на 33,3% порівняно з вихідними даними та з контрольною групою.

Аналіз мікробіоценозу слизової оболонки зівя (табл. 4) засвідчив, що потенційно патогенну мікрофлору в зіві було виявлено в основній групі у 10 (33,3%) хворих, в контрольній групі – у 11 (36,7%) хворих. Після курсу комплексного лікування із застосуванням полівалентного піобактеріофага було досягнуто ерадикації *Staphylococcus aureus* (у 5 хворих), грамнегативної флори (у 2 хворих), на відміну від контрольної групи, де, навпаки, кількість хворих з потенційними збудниками збільшилася, а відсоток хворих із сапрофітною мікрофлорою зменшився на 23,3%. В основній групі кількість пацієнтів з нормальною мікрофлорою збільшилася на 26,7% (з 56,7% до 83,3%). Слід відзначити, що в одного хворого основної групи, який вживав піобактеріофаг, не вдалося попередити трансформацію нормальної мікрофлори зівя, проте в контрольній групі у 4 осіб було отримано умовно-патогенну флору після стандартної терапії, які на початку дослідження не мали порушень з боку мікробіоценозу слизової оболонки зівя. Також необхідно звернути увагу на те, що на відміну від контрольної групи в основній групі зменшилася кількість пацієнтів з наявністю *Candida albicans* у зіві (16,7% та 3,3% відповідно), хоча бактеріофаг не має прямої дії на грибову флору. Таким чином, застосування піобактеріофага ефективно контролює мікробіологічний стан слизової оболонки зівя, знищуючі потенційні патогени.

Що стосується аналізу динаміки мікрофлори мокротиння, слід зазначити наступне. На початку лікування у досліджуваних групах мокротиння виділяли у 8 хворих у кожній. Після додавання бактеріофага була відзначена тен-

денція до покращання стану хворих, а саме – достовірне зменшення ($p < 0,05$) відсотка хворих з наявністю харкотиння з 26,7% до 10,0%. Також в основній групі вдалося досягти санації від *Staphylococcus aureus* та асоціації мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, грамнегативна флора та *Candida albicans*). Статистично достовірних відмінностей між групами не виявлено (табл. 5).

Клінічну ефективність застосування піобактеріофага оцінювали також за кількістю загострень БА та тривалістю ремісії до першого загострення захворювання. В анамнезі у хворих обох груп частота загострень БА на рік в середньому становила до $2,5 \pm 0,5$ випадку, після призначення піобактеріофага кількість загострень БА зменшилася до $1,82 \pm 0,5$ випадку, а при застосуванні лише стандартної терапії – до $2,31 \pm 0,5$ випадку на рік. Тривалість ремісії до першого загострення БА в групі хворих, які отримували полівалентний піобактеріофаг, статистично достовірною більше, ніж в контрольній групі ($6,7 \pm 0,37$ міс та $5,3 \pm 0,28$ міс відповідно).

Клиническая эффективность применения пиобактериофага в комплексном лечении больных бронхиальной астмой с колонизацией верхних дыхательных путей условно-патогенной микрофлорой
И.П. Турчина

В данной статье установлено, что включение поливалентного пиобактериофага в комплексную терапию больных бронхиальной астмой (БА) с колонизацией дыхательных путей условно-патогенной микрофлорой на протяжении 1 мес приводит к уменьшению выраженности симптомов БА (по данным дневников самонаблюдения), эрадикации патогенных микроорганизмов на слизистой оболочке верхних дыхательных путей (носовая полость, зев), снижению частоты обострений БА и продлению ремиссии.

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

Сведения об авторе

Турчина Инна Петровна – ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», 03028, г. Киев, ул. Н. Амосова, 10; тел.: (044) 275-70-43

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Юдина Л.В. Обострение бронхиальной астмы. Что предпочесть: гормоны или антибиотики? [Текст] / Л.В. Юдина // Здоров'я України. – 2012. – № 3 (19). – С. 27–28.
- 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.
- Чучалин А.Г. Респираторная медицина: 2 т. – М.: Геотар-Медиа, 2007. – Т. 1. – 800 с.
- Корвяков С.А. Влияние инфекционного фактора на течение бронхиальной астмы [Текст] / С.А. Корвяков // Пульмонология. – 2007. – № 5. – С. 33–39.
- 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.
- 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.
- 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.
- Фещенко Ю.І. Особливості перебігу бронхіальної астми у хворих з

ВИСНОВКИ

Таким чином, додаткове застосування препарату полівалентний піобактеріофаг протягом 1 міс у комплексному лікуванні хворих на бронхіальну астму (БА) з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою дозволяє:

1) покращити стан мікрофлори верхніх дихальних шляхів, а саме: збільшити відсоток хворих із сапрофітною мікрофлорою у зіві та носовій порожнині, зменшити кількість мокротиння, ступінь обсіменіння і/або досягти ерадикації патогенних колоній золотистого стафілокока, грамнегативної флори та асоціації мікроорганізмів у зіві та носовій порожнині;

2) покращити перебіг захворювання, що підтверджується достовірним зменшенням нічних симптомів, кашлю, задишки, потреби у швидкодіючих бронхолітиках;

3) зменшити частоту загострень БА до $1,82 \pm 0,5$ випадку та подовжити період ремісії до першого загострення до $6,7 \pm 0,37$ міс.

Clinically effectiveness of pyobacteriophagum in complex treatment of patients with bronchial asthma and respiratory tract colonization by pathogenic microflora
I.P. Turchyna

This article shows that the inclusion of a polyvalent pyobacteriophagum in a comprehensive therapy in patients with bronchial asthma and respiratory tract colonization by pathogenic microflora for 1 month has led to: reduce severity of symptoms of asthma (according to the diaries of self-observation), the eradication of pathogenic microorganisms on the upper respiratory mucosa (nasal cavity, fauces), reduce the frequency of asthma exacerbations and prolongation remission.

Key words: bronchial asthma, pathogenic microflora, pyobacteriophagum.

- інфікованістю нижніх дихальних шляхів умовнопатогенними бактеріями [Текст] / Ю.І. Фещенко [и др.] // Астма та алергія. – 2007. – № 1–2. – С. 187–188.
- 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.
- 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.
- Каменева М.А. Применение бактериофагов в антимикробной терапии [Текст] / М.А. Каменева // Меди-
- цинский сонет. – 2010. – № 11. – С. 10–16.
- 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.
- 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. 75–79.
- Наказ МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985 року.
- Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

Статья поступила в редакцию 24.07.2014