



МИКРОБИОТА ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ



Сатликов Р.К., Арипова Т.У., Абдуллаев Р.Б., Зиядуллаев Ш.Х.  
Ургенческий государственный медицинский институт,  
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

Резюме

В исследование включены 26 пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (9 мужчин - 34,6%, 17 женщин - 65,4%; средний возраст -  $41,9 \pm 15,8$  лет). Диагноз и степень тяжести оценивали по критериям GINA-2024. Микробиологическое исследование мазков из верхних дыхательных путей выявило рост аэробной микрофлоры у 83-85% пациентов. Основными изолятами были *Staphylococcus epidermidis* (57,7%), *Staphylococcus aureus* (30,8%), *Staphylococcus haemolyticus* (3,8%) и *Candida spp.* (11,5%). Среди *S. aureus* 60% составили MRSA-штаммы, устойчивые к  $\beta$ -лактамам, макролидам и тетрациклинам; сохранялась чувствительность к гентамицину, амикацину и ко-тримоксазолу. *Candida spp.* проявляли множественную устойчивость к азольным препаратам. Таким образом, микробиота верхних дыхательных путей при тяжелой бронхиальной астме характеризуется преобладанием стафилококков с высокой частотой антибиотикорезистентных форм, что требует микробиологического мониторинга и рационального подбора антибактериальной терапии.

Введение

Бронхиальная астма - хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся гиперреактивностью бронхов и вариабельной обструкцией. Около 5-10% от общего числа пациентов страдают тяжелой персистирующей астмой, плохо контролируемой даже при применении высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия [1,2,3]. Пациенты с тяжелой бронхиальной астмой испытывают значительное бремя симптомов, обострений и побочных эффектов терапии. Побочные эффекты медикаментозной терапии особенно часто встречаются при применении системных глюкокортикостероидов (ГКС), которые нередко являются основой лечения тяжелой астмы. Длительное или частое применение системных ГКС сопровождается такими нежелательными эффектами, как ожирение, сахарный диабет, остеопороз и переломы, катаракта, артериальная гипертензия и подавление функции надпочечников; психические нарушения, включая депрессию и тревожность, также являются серьезной проблемой. Даже кратковременное использование системных ГКС связано с нарушением сна, повышенным риском инфекций, переломов и тромбоэмболий [4,5]. Поэтому стратегии, направленные на минимизацию необходимости применения системных ГКС, имеют приоритетное значение.

Одним из факторов, определяющих тяжесть и течение заболевания, становится дисбиоз микробиоты дыхательных путей. Первое сообщение о том, что инфекция может быть связана с типом астмы, называемым «хронической инфекционной астмой», было основано на эффективном лечении триметилолеадомицином, макролидным антибиотиком [6]. Много лет



спустя *Mycoplasma pneumoniae* (Mpn) и *Chlamydomphila pneumoniae* (Cpn) были обнаружены с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в бронхиальных биопсиях больных астмой в гораздо большей пропорции, чем у здоровых людей, а клиническое улучшение было показано после длительного лечения кларитромицином у пациентов с положительным результатом ПЦР, что дополнительно подтверждает идею об инфекционном компоненте патогенеза астмы [7,8].

Целью работы явилось изучение состава микробиоты верхних дыхательных путей у пациентов с тяжелой астмой, и проанализировать чувствительность к антимикробным препаратам.

#### Материал и методы

В исследовании приняли участие 26 пациента с диагнозом тяжёлая бронхиальная астма (мужчин - 9 (34,6%), женщин - 17 (65,4%); средний возраст -  $41,9 \pm 15,8$  года, обратившихся в Семейную поликлинику №1, Центральную многопрофильную поликлинику города Ургенча. В возрастной структуре преобладали взрослые пациенты (88,5%), детская группа составила 11,5%. Тяжесть заболевания и уровень контроля бронхиальной астмы оценивали в соответствии с критериями GINA-2024 с использованием шкал АСТ (Asthma Control Test) и АСQ-7 (Asthma Control Questionnaire). Пациенты с диагнозом тяжёлая бронхиальная астма не получали лечения антибактериальными и противогрибковыми препаратами в течение предыдущих двух месяцев. Работа одобрена локальным этическим комитетом ИИГЧ АН РУз, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для микробиологических исследований взятие материала проводилось из верхних дыхательных путей стерильным свабом с транспортной средой. Посев материала осуществляли на селективные среды: кровяной агар, желточно-солевой агар (ЖСА), Эндо, Сабуро. Посевы проводили по методу Голда, засеянные среды инкубировали в термостате при  $+36^{\circ}\text{C}$  в течение 24-48 ч, а далее - до 5 суток при комнатной температуре, просматривая посевы каждые 24 ч на наличие роста. Рост появлялся на 2-4-е сутки. После этого подсчитывали число выросших колоний из засеянного материала. Количество микроорганизмов выражали в колониеобразующих единицах в 1 г (КОЕ/г) согласно международным стандартам. После получения «чистой» культуры дальнейшую идентификацию характерных изолятов до вида проводили методом время пролетной массспектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) с использованием спектрометра Microflex Lt/Sh и программного обеспечения Biotyper RTC (Bruker Daltonics GmbH, Германия). Значения SCORE  $\geq 2,0$  использовали в качестве критерия надежной видовой идентификации. Определена чувствительность к антибактериальным и антимикотическим препаратам по стандартам EUCAST (2025).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10.0. Для оценки достоверности различий применяли параметрический t-критерий Стьюдента. Результаты представлены как  $M \pm m$ , различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение.

Рост микроорганизмов на кровяном агаре и ЖСА наблюдался в 83–85% случаев, что свидетельствует о высоком уровне колонизации аэробной микрофлорой. Рост на средах Эндо отсутствовал, что исключает присутствие значимой грамотрицательной флоры. На Сабуро положительные результаты зарегистрированы у трёх пациентов, что указывает на носительство грибов рода *Candida*.

Основными микроорганизмами, выделенными из мазков носоглотки, являлись: *Staphylococcus epidermidis* - у 15 пациентов (57,7%), *Staphylococcus aureus* - у 8 (30,8%), *Staphylococcus haemolyticus* - у 1 (3,8%), *Candida spp.* - у 3 (11,5%). У четырёх пациентов рост отсутствовал либо идентификация была невозможна из-за низкой биомассы (табл.1).



Таблица 1

Результаты идентификации микробиоты дыхательных путей пациентов с тяжелой  
бронхиальной астмой

| Выделенные микроорганизмы          | Кол-во пациентов | Доля (%) | Примечание                                                        |
|------------------------------------|------------------|----------|-------------------------------------------------------------------|
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>  | 15               | 57,7%    | Нормальный комменсал слизистой                                    |
| <i>Staphylococcus aureus</i>       | 8                | 30,8%    | Условно-патогенный, 60% изолятов - MRSA                           |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | 1                | 3,8%     | Комменсал, редкий изолят                                          |
| <i>Candida spp.</i>                | 3                | 11,5%    | Обнаружены только у трёх пациентов - совместно с <i>S. aureus</i> |
| Неидентифицированные штаммы        | 4                | 7,7%     | Низкая бактериальная обсеменённость                               |

Таким образом, носительство *S. aureus* составило около одной трети обследованных, что соответствует тенденциям, описанным в литературе [9]. Примечательно, что *S. aureus* выявлялся как у взрослых, так и у детей, без выраженных гендерных различий.

Большинство штаммов проявляли резистентность к бензилпенициллину (100%) и цефокситину (до 67%), что позволило отнести их к группе MRSA. Все MRSA-изоляты были устойчивы к макролидам (эритромицин) и тетрациклину, частично - к фторхинолонам (ципрофлоксацин, левофлоксацин) (табл.2).

Таблица 2

Результаты чувствительности к антибактериальным препаратам (*S. aureus*)

| Класс антибиотиков                                           | R   | I   | S                      |
|--------------------------------------------------------------|-----|-----|------------------------|
| Бета-лактамы<br>(пенициллин, цефокситин)                     | 67% | -   | 33%                    |
| Фторхинолоны<br>(ципро-, нор-, лево-, моксифлоксацин)        | 33% | 33% | 67%                    |
| Аминогликозиды<br>(Гентамицин, Амикацин)                     | 0%  | 0%  | 100%                   |
| Макролиды/Линкозамины<br>(эритромицин, клиндамицин)          | 33% | -   | 100% (по клиндамицину) |
| Тетрациклины<br>(тетрациклин, доксициклин)                   | 33% | -   | 67%                    |
| Другие классы<br>(ко-тримоксазол, хлорамфеникол, рифампицин) | 0%  | 0%  | 100%                   |

Наиболее высокая чувствительность отмечена к аминогликозидам (гентамицин, амикацин), доксициклину, рифампицину и ко-тримоксазолу. Эти данные указывают на сохраняющуюся терапевтическую эффективность комбинированных режимов с аминогликозидами и тетрациклинами, а также на необходимость отказа от эмпирического применения β-лактамов при подозрении на MRSA-инфекцию. Выделенные штаммы *Candida spp.* демонстрировали множественную устойчивость: резистентность к нистатину, флуконазолу, кетоконазолу и амфотерицину В составила 100%. Отмечена умеренная чувствительность лишь к итраконазолу (67%), что ограничивает выбор эффективной антимикотической терапии (табл.3).





**Таблица 3**

**Чувствительность к антимикотическим препаратам (*Candida spp.*)**

| Препарат                          | Результат                    |
|-----------------------------------|------------------------------|
| Нистатин, флюконазол, кетоконазол | Не чувствительны             |
| Итроконазол                       | Чувствителен (в 67% случаев) |
| Остальные препараты               | Не чувствительны             |

Полученные результаты подтверждают, что микробиота носоглотки пациентов с тяжелой бронхиальной астмой характеризуется стабильным присутствием комменсальных коагулазонегативных стафилококков (*S. epidermidis*), которые выполняют защитную роль, конкурируя с патогенными бактериями. Однако значительное количество пациентов с тяжелой бронхиальной астмой носителей *S. aureus*, включая MRSA, свидетельствует о тенденции к увеличению числа потенциально опасных штаммов, особенно в условиях нерационального применения антибиотиков. Выявление *Candida spp.* у части пациентов с тяжелой бронхиальной астмой может отражать вторичные изменения микробиоты вследствие антибактериальной терапии или снижения местного иммунитета слизистой оболочки. Совокупность данных указывает на необходимость комплексного подхода - сочетания микробиологического мониторинга, контроля антибиотикорезистентности и оценки факторов иммунной защиты слизистой.

**Заключение**

Микробиота верхних дыхательных путей пациентов с тяжелой бронхиальной астмой преимущественно представлена *Staphylococcus epidermidis* и *S. aureus*. Среди изолятов *S. aureus* около 60% относятся к MRSA-штаммам, проявляющим множественную устойчивость к  $\beta$ -лактамам и макролидам. Высокая чувствительность сохраняется к аминогликозидам, рифампицину и доксициклину. У трёх пациентов выявлено сочетанное носительство *S. aureus* и *Candida spp.*, что требует дополнительного клинико-иммунологического анализа. Данные подтверждают необходимость регулярного микробиологического контроля микробиоты дыхательных путей, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями и ослабленным иммунным ответом.

**Литература**

1. Wang, E., Wechsler, M. E., Tran, T. N., Heaney, L. G., Jones, R. C., Menzies-Gow, A. N., ... & Price, D. B. (2020). Characterization of severe asthma worldwide: data from the International Severe Asthma Registry. *Chest*, 157(4), 790-804.
2. Hekking, P. P. W., Wener, R. R., Amelink, M., Zwinderman, A. H., Bouvy, M. L., & Bel, E. H. (2015). The prevalence of severe refractory asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(4), 896-902.
3. Vos, T., Lim, S. S., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi, M., Abbasifard, M., ... & Bhutta, Z. A. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The lancet*, 396(10258), 1204-1222.
4. Caminati, M., & Senna, G. (2019). Uncontrolled severe asthma: starting from the unmet needs. *Current Medical Research and Opinion*, 35(2), 175-177.
5. Barberio, J., Li, X., & Sinnott, S. J. (2025). Comparing Two Approaches to Identify Individuals with Severe Asthma in United States Claims Data. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 34(9), e70220.
6. Kaplan, M. A., & Goldin, M. (1958). The use of triacetyloleandomycin in chronic infectious asthma. *Antibiotics annual*, 6, 273-276.



**TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI**  
**JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI**

**1-TOM, 4-SON. 2025**

**14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740**

7. Kraft, M., Cassell, G. H., Henson, J. E., Watson, H., Williamson, J., Marmion, B. P., ... & Martin, R. J. (1998). Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in the airways of adults with chronic asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 158(3), 998-1001.
8. Kraft, M., Cassell, G. H., Pak, J., & Martin, R. J. (2002). *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. *Chest*, 121(6), 1782-1788.
9. Flora, M., Perrotta, F., Nicolai, A., Maffucci, R., Pratillo, A., Mollica, M., ... & Calabrese, C. (2019). *Staphylococcus Aureus* in chronic airway diseases: An overview. *Respiratory Medicine*, 155, 66-71.

