

УДК 616.23/.24-002.2+616.248]-036.65:615.357:616.2-008.87

DOI 10.20538/1682-0363-2016-5-159-165

Для цитирования: Федосенко С.В., Карнаушкина М.А., Огородова Л.М., Петров В.А., Деев И.А., Куликов Е.С., Сазонов А.Э. Влияние курсового назначения системных глюкокортикостероидов при обострении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких на состав респираторной микробиоты в стабильный период. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (5): 159–165

Влияние курсового назначения системных глюкокортикостероидов при обострении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких на состав респираторной микробиоты в стабильный период

Федосенко С.В.¹, Карнаушкина М.А.², Огородова Л.М.¹,
Петров В.А.¹, Деев И.А.¹, Куликов Е.С.¹, Сазонов А.Э.³

¹ Сибирский государственный медицинский университет
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Первый Московский государственный медицинский университет (МГМУ) им. И.М. Сеченова
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2

³ Московский государственный университет (МГУ) им. М.В. Ломоносова
Россия, 119991, г. Москва, Ленинские Горы, 1

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценка способности системных глюкокортикостероидов, назначенных в период обострения заболевания, оказывать модифицирующее влияние на качественный и количественный состав орофарингеальной микробиоты.

Материал и методы. В исследование включены 88 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и 50 пациентов с бронхиальной астмой (БА) стабильного течения, анамнезом наблюдения за больным на протяжении 12 мес и более, с отсутствием обострений и системной антибиотикотерапии на протяжении 4 нед и более, предшествующих включению в работу. Также у всех пациентов, участвующих в исследовании, были взяты образцы орофарингеальной микробиоты для выделения бактериальной ДНК и секвенирования по последовательностям 16S рРНК генов с последующим анализом таксономического состава микробиоты. Для выявления взаимосвязи между таксономическим составом метабеномов и их метаданными использована обобщенная линейная модель (Generalised Linear Model, GLM) в ее реализации на программном языке R версии 3.1.0, пакет glm2.

Результаты. Получены данные о том, что использование системных глюкокортикостероидов, назначенных в период обострения БА и ХОБЛ, модифицирует состав респираторного микробиома в стабильный период, увеличивая орофарингеальную представленность непатогенных бактерий типа *Bacteroidetes* (включая представителей рода *Prevotella*) и снижая бактериальную обсемененность орофарингеальных мазков протеобактериями родов *Streptococcus* и *Haemophilus*, включающих патогенные микроорганизмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, системные глюкокортикостероиды, орофарингеальная микробиота, обострение.

✉ Федосенко Сергей Вячеславович, e-mail: s-fedosenko@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Хронические обструктивные заболевания легких, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА), ассоциированы с персистирующим бронхолегочным воспалением, которое лежит в основе развития, поддержания и усугубления вентиляционных нарушений [1, 2]. Персистирующее бронхолегочное воспаление и выраженные вентиляционные нарушения у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких представляют собой значимый фактор риска контаминации дыхательных путей условно-патогенными и патогенными микроорганизмами, что наиболее выражено в случае ХОБЛ [3]. Выполнен ряд исследований орофарингеальной микробиоты с использованием современных молекулярно-генетических методов. Вне обострения в группах больных БА и ХОБЛ по мере увеличения выраженности вентиляционных нарушений и тяжести заболевания отмечается уменьшение содержания непатогенных представителей типа *Bacteroidetes* (прежде всего рода *Prevotella*), в норме составляющих подавляющее большинство микроорганизмов респираторного тракта здорового человека. Вместе с тем установлено увеличение содержания потенциально патогенных и патогенных представителей *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinomyces*, *Mycoplasma* [4–6]. При этом степень указанных изменений наиболее выражена у больных тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ [4]. Вероятно, проводимая фармакотерапия может оказывать влияние на качественный и количественный состав микробиоты дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ.

Системные глюкокортикостероиды представляют собой одну из важнейших групп препаратов, широко используемых у больных БА и ХОБЛ в период обострения в дополнение к бронхолитической терапии [1, 2]. Следует отметить, что роль курсового приема системных глюкокортикостероидов в трансформации респираторной микробиоты у данной группы больных исследована слабо. В нескольких опубликованных результатах исследований, выполненных с участием больных ХОБЛ, отмечается положительное влияние применения системных кортикостероидов в период обострения заболевания как на качественные характеристики мокроты, так и на состав микробиоты сразу после разрешения обострения. Так, А.Е. Evensen (2010) отмечает уменьшение продукции гнойной мокроты при ХОБЛ на

фоне назначения короткого курса пероральных кортикостероидов [7].

В другом исследовании Y.J. Huang и соавт. (2014), используя высокотехнологичные методики секвенирования бактериальных генов 16S рРНК, полученных из мокроты 60 больных ХОБЛ в период обострения, описали динамику состава респираторной микробиоты непосредственно до и сразу после курса терапии. Последний включал помимо бронхолитиков только антибиотики, только системные кортикостероиды (СКС) или комбинацию антибактериальной терапии с курсом приема пероральных глюкокортикостероидов (ГКС). Оказалось, что применение антибактериальных препаратов без ГКС приводило сразу после курса лечения к существенному сокращению численности бактерий в мокроте по многим таксонам (преимущественно за счет представителей *Proteobacteria*). Однако при этом в значительной степени снижался показатель α -разнообразия микробиоты. Снижение таксономического разнообразия респираторной микробиоты скорее следует расценивать как неблагоприятный эффект терапии, поскольку такое микробиотическое сообщество имеет меньший метаболический потенциал. Оно является менее устойчивым к внедрению и закреплению в нем микроорганизмов извне, в том числе и способных провоцировать развитие инфекционного процесса и, следовательно, обострение заболевания. С другой стороны, в группе больных ХОБЛ, получавших пероральные глюкокортикостероиды без антибиотиков, респираторная микробиота демонстрировала увеличение индекса таксономического разнообразия, но со значительным ростом численности многих микроорганизмов, включая представителей типа *Proteobacteria*. Оптимальный результат был получен в группе больных с обострением ХОБЛ, которые получали СКС в дополнение к антибактериальной терапии. В мокроте отмечалось снижение бактериальной нагрузки на фоне увеличения индекса таксономического разнообразия микробиоты [8].

В связи с тем, что остается неочевидным отдаленный эффект курсовой терапии СКС, проводимой в период обострения, на состав респираторной микробиоты у больных БА и ХОБЛ вне обострения, целью данного исследования стала оценка способности системных глюкокортикостероидов, назначенных в период обострения заболевания, оказывать модифицирующее влияние на качественный и количественный состав орофарингеальной микробиоты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В соответствии с поставленной целью по единому протоколу спланировано и выполнено одномоментное сравнительное неинтервенционное исследование, в которое включены 88 больных ХОБЛ (средний возраст (58 ± 9) лет, из них 57 пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести и 31 больной ХОБЛ тяжелого и очень тяжелого течения) и 50 пациентов с БА (средний возраст (57 ± 7) лет, из них 23 пациента с легкой контролируемой и частично контролируемой астмой и 27 больных тяжелой неконтролируемой астмой). В исследование включали мужчин и женщин, больных БА и ХОБЛ стабильного течения, с подтвержденным диагнозом (в соответствии с международными (GINA, GOLD) и Российскими клиническими рекомендациями), анамнезом наблюдения за больным на протяжении 12 мес и более, отсутствием анамнеза обострений и системной антибиотикотерапии на протяжении 4 нед и более, предшествующих включению в работу.

Всем больным проводилось объективное клиническое обследование с тщательным сбором анамнестических данных и анализом медицинской документации, особое внимание уделено частоте курсов приема СКС за предшествующие включению 12 мес.

Также у всех пациентов, участвующих в исследовании, были взяты образцы орофарингеальной микробиоты для выделения бактериальной ДНК с помощью набора FastDNA[®] SPIN Kit for Soil (MPBIO, США). Все образцы подвергнуты секвенированию по последовательностям 16S рРНК генов, V3–V4 варибельные регионы на приборе Illumina MiSeq (Illumina, США). Фильтрация ридов по качеству и их таксономическая классификация по байесовскому алгоритму против базы данных Greengenes V13.5 проведены с помощью программного обеспечения QIIME. Среднее число соотношенных по таксономии ридов на образец составило $2\,151 \pm 245$.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ Statistica for Windows version 10.0. При сравнении частот качественных признаков использовался критерий χ^2 . Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные – в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$. Корреляционный анализ данных выполнен с использованием метода ранговой корреляции Спирмена (R) в пакете stats языка R.

Для выявления взаимосвязи между таксономическим составом метагеномов и их метаданными использована обобщенная линейная модель (Generalised Linear Model, GLM) в ее реализации на программном языке R версии 3.1.0, пакет glm2. Этот метод позволяет выявлять нелинейные взаимосвязи между данными с распределением, отличным от нормального. В качестве предикторных переменных использованы данные о диагнозе доноров образцов, а также сведения о терапии, в том числе частоте курсов СКС. В качестве ответных переменных использованы показатели представленности бактериальных видов или родов (%). Модель применена в предположении Пуассоновского распределения величин. Результатом анализа с помощью данного метода является определение набора значений параметра оценки (англ. estimate), отражающего влияние изменения регрессора – предикторной переменной (в данном случае клиничко-анамнестические факторы) – на зависимую переменную (представленность той или иной операционной таксономической единицы) в логарифмическом масштабе. Рассчитываемый при этом коэффициент наклона прямой (КНП), определяющий направление и степень зависимости, является значением из выдачи команды glm в поле estimate. В физическом понимании, если провести прямую аппроксимации тренда зависимости исследуемых величин, то данный коэффициент определяет степень наклона данной прямой относительно горизонтальной оси.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении анамнеза отмечено, что в группе больных астмой курсы терапии системными глюкокортикостероидами за предшествующие 12 мес получали 44% пациентов (13% больных легкой контролируемой и частично контролируемой БА, что статистически значимо отличалось от частоты эпизодов приема СКС в группе больных тяжелой неконтролируемой БА – 70,4%; $p = 0,00015$). Данный показатель у больных астмой прямо коррелировал с частотой обострений заболевания ($R = 0,68$; $p = 0,005$) и частотой случаев госпитализации по поводу обострения ($R = 0,58$; $p = 0,002$).

В группе больных ХОБЛ курсовую терапию СКС проводили 17,05% пациентов (в группе больных с ХОБЛ 2 степени тяжести – 8,8% случаев, у больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения – 32,3%, $p = 0,0001$). При этом так же как и в случае астмы частота эпизодов курсовой терапии системными кортикостероидами прямо коррелировала с частотой обострений ($R = 0,24$; $p = 0,0035$) и госпитализаций ($R = 0,73$; $p = 0,005$).

Следует отметить, что частота курсов приема СКС за предшествующие 12 мес терапии статистически значимо различалась между группами больных БА и ХОБЛ ($p = 0,006$).

При глубинном анализе таксономического состава микробиоты в образцах орофарингеальных мазков больных ХОБЛ и БА определены наиболее представленные роды микроорганизмов, составляющие в сумме 95% от всего микробиотического состава по всем образцам. Так, в число наиболее представленных микроорганизмов со значением 10% и более в структуре идентифицированного микробиотического генома в образцах больных ХОБЛ и пациентов с БА вошли роды *Streptococcus*, *Prevotella* и *Veillonella*. Среди преобладающих микроорганизмов, составляющих 2–10% микробиоты, в образцах больных ХОБЛ следует выделить роды *Fusobacterium*, *Neisseria*, *Leptotrichia*, *Haemophilus*, *Actinomyces*, *Rothia* и *Porphyromonas*, а в образцах пациентов с БА – роды *Fusobacterium*, *Neisseria*, *Leptotrichia*, *Porphyromonas*, *Haemophilus*, *Actinomyces*, *Rothia* и *Actinobacillus*.

Для выявления значимых трендов в изменении состава орофарингеальной микробиоты на уровне родов и отделов под влиянием клинико-анамнестических факторов, таких как количество эпизодов применения системных кортикостероидов, использован метод обобщенных линейных моделей.

Влияние эпизодов приема СКС больными БА и ХОБЛ по сравнению с пациентами без анамнеза курсового приема глюкокортикостероидов на протяжении предшествующих 12 мес нашло отражение в снижении содержания в орофарингеальных мазках представителей родов *Streptococcus* (КНП = $-0,091$; $p = 0,005$) (рис. 1) и *Haemophilus* (КНП = $-0,333$; $p = 0,006$) (рис. 2), а также в увеличении представленности микроорганизмов отдела *Bacteroidetes* (КНП = $0,091$; $p = 0,0087$) (рис. 3) и рода *Prevotella* (КНП = $0,176$; $p = 0,005$) (рис. 4).

Несмотря на более высокую обсемененность представителями отдела *Bacteroidetes* образцов больных с анамнезом курсового приема СКС (в течение года до включения в исследование) по сравнению с пациентами без анамнеза применения СКС, по мере увеличения частоты приема глюкокортикостероидов намечался тренд к снижению содержания данных микроорганизмов в образцах (см. рис. 3).

Схожая закономерность наблюдается и на рис. 4, отражающем динамику содержания бактерий рода *Prevotella* в орофарингеальных мазках больных БА и ХОБЛ в зависимости от частоты эпизодов терапии СКС за предшествующие 12 мес.

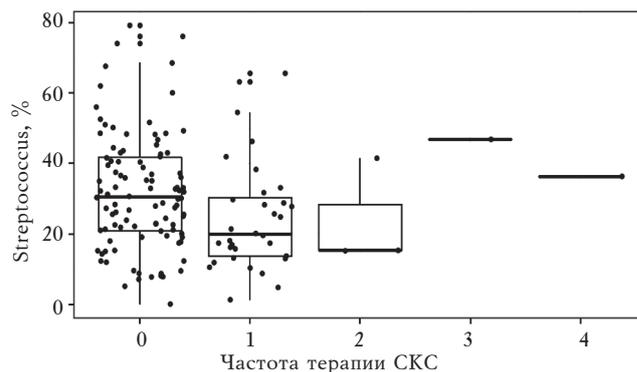


Рис. 1. Представленность рода *Streptococcus* в орофарингеальных мазках больных БА и ХОБЛ в зависимости от частоты эпизодов терапии СКС за предшествующие 12 мес

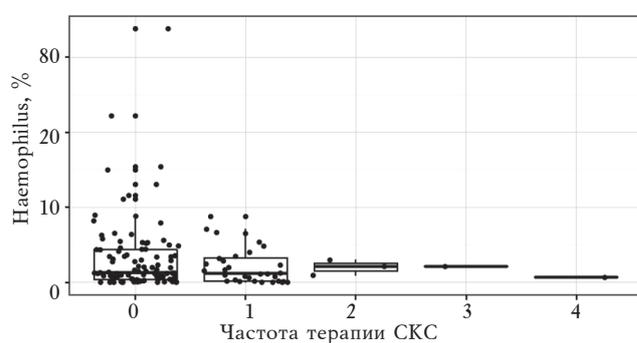


Рис. 2. Представленность рода *Haemophilus* в орофарингеальных мазках больных БА и ХОБЛ в зависимости от частоты эпизодов терапии СКС за предшествующие 12 мес

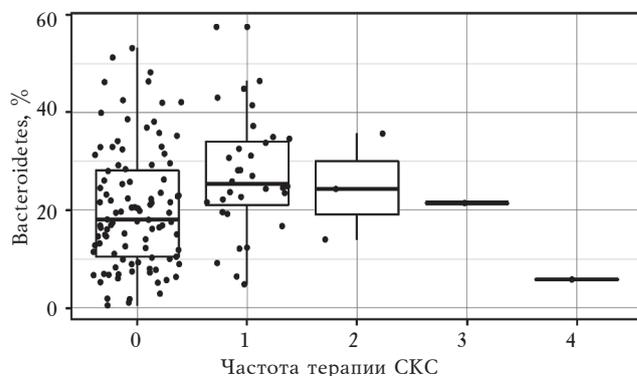


Рис. 3. Представленность отдела *Bacteroidetes* в орофарингеальных мазках больных БА и ХОБЛ в зависимости от частоты эпизодов терапии СКС за предшествующие 12 мес

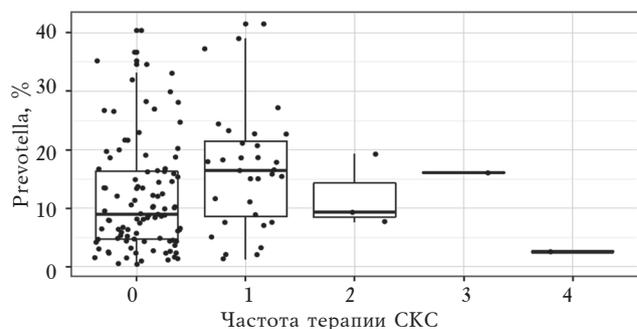


Рис. 4. Представленность рода *Prevotella* в орофарингеальных мазках больных БА и ХОБЛ в зависимости от частоты эпизодов терапии СКС за предшествующие 12 мес

Возможно, при включении в исследование большего количества пациентов с частыми обострениями и ассоциированными с ними эпизодами курсового применения СКС выявленный тренд был бы более значимым. Однако на протяжении предшествующего года подавляющее большинство скринированных в данной работе пациентов не применяло СКС ($n = 101$), а 30 больным потребовался один курс приема глюкокортикостероидов в течение 12 мес. Небольшому количеству пациентов с наиболее тяжелым течением заболевания и частыми эпизодами обострения потребовалось два (три больных тяжелой неконтролируемой БА и один пациент с ХОБЛ тяжелого течения), три (два пациента с тяжелой неконтролируемой БА) и четыре (один больной тяжелой неконтролируемой БА) курсовых приема преднизолона.

Следует отметить, что исключение из ассоциативной статистической обработки больных БА не привело к изменению выявленных трендов во взаимосвязи степени представленности указанных выше бактерий в структуре орофарингеальных метагеномов в изолированной группе пациентов с ХОБЛ и влияния терапии СКС (таблица).

Т а б л и ц а

Особенности количественного состава орофарингеальной микробиоты больных ХОБЛ ($n = 88$) в зависимости от частоты курсовой терапии СКС за предшествующие 12 мес		
Показатель	КНП	p
Род <i>Streptococcus</i>	-0,09	0,005
Род <i>Haemophilus</i>	-0,33	0,006
Род <i>Porphyromonas</i>	-0,35	0,01
Тип <i>Bacteroidetes</i>	0,09	0,01
Род <i>Prevotella</i>	0,18	0,005

П р и м е ч а н и е. Чем выше значение КНП по модулю, тем сильнее выявленное влияние (значительнее различие); представлены значения p с поправкой на множественное сравнение по формуле Бонферрони.

ОБСУЖДЕНИЕ

Новые данные в рамках ассоциативного анализа представленности различных микроорганизмов в орофарингеальной микробиоте больных БА и ХОБЛ и анамнеза фармакотерапии свидетельствуют о том, что использование СКС, назначенных в период обострения заболевания, модифицирует состав респираторного микробиома в стабильный период. Влияние частоты эпизодов приема СКС, назначенных по поводу обострения у больных БА и ХОБЛ, нашло отражение в снижении содержания в орофарингеальных мазках таких родов протеобактерий, включающих патогенные микроорганизмы, как *Streptococcus* и *Haemophilus*.

Важным является достоверный тренд к увеличению доли микроорганизмов типа *Bacteroidetes* и представляющих его бактерий рода *Prevotella* в орофарингеальных мазках у больных БА и ХОБЛ, использовавших СКС при обострениях, в отличие от образцов пациентов, не применявших СКС на протяжении предшествующего года. Установлено, что по мере увеличения количества эпизодов приема СКС, свидетельствовавших о большей частоте обострений, наблюдалось уменьшение содержания *Bacteroidetes* в мазках, однако оно по-прежнему оставалось статистически более высоким, чем в образцах пациентов, не применявших СКС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные о положительном модифицирующем влиянии СКС, назначенных при обострении БА и ХОБЛ, на состав респираторной микробиоты, проявляющемся в увеличении в стабильный период заболевания орофарингеальной представленности непатогенных бактерий типа *Bacteroidetes* и снижением бактериальной обсемененности представителями типа *Proteobacteria*, включающего условно патогенные и патогенные микроорганизмы, могут быть использованы в качестве дополнительного обоснования целесообразности назначения глюкокортикостероидов при обострении БА и ХОБЛ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы» (ГК № 14.604.21.0075, уникальный идентификатор RFMEFI60414X0075).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Данное исследование одобрено локальным комитетом по этике Сибирского государственного медицинского университета (№ 1927 от 28.03.2011).

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Electronic resource] // *Global Initiative for Asthma*. 2016. Vol. 2016. URL: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2016.pdf;

2. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Electronic resource] // *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. 2016. Vol. 2016. URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf
3. Monso E., Ruiz J., Tosell A. et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease: a study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1316–1320.
4. Огородова Л.М., Федосенко С.В., Попенко А.С. и др. Сравнительный анализ орофарингеальной микрофлоры у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой различной степени тяжести // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 6: 669–678.
5. Beck J.M., Young V.B., Huffnagle G.B. The microbiome of the lung // *Transl. Res.* 2012; 160 (4): 258–266.
6. Hilty M., Burke C., Pedro H. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways // *PLoS One*. 2010; 5 (1): e8578.
7. Huang Y.J., Sethi S., Murphy T. et al. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52 (8): 2813–2823. doi: 10.1128/JCM.00035-14.
8. Evensen A.E. Management of COPD exacerbations // *Am. Fam. Physician*. 2010. 81 (5): 607–613.

Поступила в редакцию 21.10.2016

Утверждена к печати 01.12.2016

Федосенко Сергей Вячеславович, д-р мед. наук, ассистент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск.

Карнаушкина Мария Александровна, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии № 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва.

Огородова Людмила Михайловна, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск.

Петров Вячеслав Алексеевич, мл. науч. сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, СибГМУ, г. Томск.

Деев Иван Анатольевич, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск.

Куликов Евгений Сергеевич, д-р мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск.

Сазонов Алексей Эдуардович, д-р мед. наук, зам. проректора по научной политике и организации научных исследований, МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва.

(✉) Федосенко Сергей Вячеславович, e-mail: s-fedosenko@mail.ru

УДК 616.23/.24-002.2+616.248]-036.65:615.357:616.2-008.87

DOI 10.20538/1682-0363-2016-5-159-165

For citation: Fedosenko S.V., Karnaushkina M.A., Ogorodova L.M., Petrov V.A., Deev I.A., Kulikov E.S., Sazonov A.E. Effect of systemic glucocorticosteroids in the management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease exacerbation on respiratory microbiota composition in the period of stability. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (5): 159–165

Effect of systemic glucocorticosteroids in the management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease exacerbation on respiratory microbiota composition in the period of stability

Fedosenko S.V.¹, Karnaushkina M.A.², Ogorodova L.M.¹, Petrov V.A.¹, Deev I.A.¹, Kulikov E.S.¹, Sazonov A.E.³

¹ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
8/2, Str. Trubetskay, 119991, Moscow, Russian Federation

³ M.V. Lomonosov Moscow State University
1, Leninskiye Goru, 119991, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The purpose of this study is to evaluate the ability of systemic glucocorticosteroids administered during the exacerbation of the disease to have a modifying effect on the qualitative and quantitative composition of the oropharyngeal microbiota.

Material and methods. The study included 88 patients with COPD and 50 patients with stable asthma. The patients have had a history of observation for twelve months or more; they are characterized by the absence of exacerbations and systemic antibiotic therapy for four weeks or more prior to inclusion in the study. Also, all patients participating in the study were taken samples of oropharyngeal microbiota for isolating bacterial DNA and sequencing 16S rRNA gene sequences followed by the analysis of the taxonomic composition of the microbiota. Generalized linear model implemented in the R programming language version 3.1.0, glm2 package was used to identify the relationship between taxonomic composition of metagenomes and metadata.

Results. The study suggests that the use of systemic glucocorticosteroids administered during the exacerbation of asthma and COPD modifies the composition of the respiratory microbiome in the period of stability increasing the oropharyngeal representation of non-pathogenic bacteria such as *Bacteroidetes* (including members of the genus *Prevotella*) and reducing bacterial contamination of oropharyngeal swabs by proteobacteria especially *Streptococcus*, and *Haemophilus*, which includes pathogens.

Key words: bronchial asthma, COPD, systemic glucocorticosteroids, oropharyngeal microbiota, exacerbation.

REFERENCES

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Electronic resource] // *Global Initiative for Asthma*. 2016. Vol. 2016. URL : http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2016.pdf;
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Electronic resource] // *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. 2016. Vol. 2016. URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf
3. Monso E., Ruiz J., Tosell A. et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease: a study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1995; 152: 1316–1320.
4. Ogorodova L.M., Fedosenko S.V., Popenko A.S. et al. Sravnitelnyi analiz orofaringealnoi mikrobioty u bolnykh khronicheskoi obstruktivnoi boleznyuy legkikh i bronkhialnoi astmoi razlichnoi stepeni tyazhesti [Comparative analysis of the oropharyngeal microbiota in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma of varying severity] // *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences – Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2015; 6: 669–678 (in Russian).
5. Beck J.M., Young V.B., Huffnagle G.B. The microbiome of the lung // *Transl. Res*. 2012; 160 (4): 258–266.
6. Hilty M., Burke C., Pedro H. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways // *PLoS One*. 2010; 5 (1): e8578.
7. Huang Y.J., Sethi S., Murphy T. et al. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *J. Clin. Microbiol*. 2014
8. Evensen A.E. Management of COPD exacerbations // *Am. Fam. Physician*. 2010; 81 (5): 607–613.

Received October 21.2016

Accepted December 01.2016

Fedosenko Sergey V., DM, Teaching Assistant of Department of General Medical Practice, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Karnaushkina Mariya A., PhD, Teaching Assistant of Department Hospital Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.

Ogorodova Ludmila M., DM, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Petrov Vyacheslav A., Junior Researcher, Central Research Laboratory, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Deev Ivan A., DM., Professor of Department of Faculty Pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Kulikov Evgeny S., DM, Associate Professor of Department of Division of General Medical Practice, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Sazonov Alexey E., MD, Deputy Vice-rector, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation.

(✉) Fedosenko Sergey V., e-mail: s-fedosenko@mail.ru