

# ОБЗОРЫ

УДК 616.24-002.2-008.64:616.34-008.6

## ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И ДИСБАКТЕРИОЗ КИШЕЧНИКА

Л.В.Круглякова, С.В.Нарышкина, М.В.Сулима, И.П.Солуянова, Л.К.Решетникова

*Амурская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95*

### РЕЗЮМЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание с неуклонно прогрессирующим течением. Одним из патогенетических моментов прогрессирования болезни является инфекция и вызываемое ею нейтрофильное воспаление дыхательных путей. Последнее присутствует на самых ранних стадиях заболевания, и его выраженность увеличивается по мере прогрессирования ХОБЛ. Тяжесть самого заболевания и использование для лечения антибактериальных препаратов приводят к нарушению клеточного и гуморального иммунитета и микробиоценоза в кишечнике. Однако вопрос о взаимоотношениях ХОБЛ и нарушений состояния микрофлоры кишечника при дисбактериозе остается изученным недостаточно. Эти заболевания не связаны патогенетически, но кишечник является самым большим иммунным органом, поэтому его роль в развитии иммунологических сдвигов при ХОБЛ не вызывает сомнений. Дисбактериоз кишечника всегда сопровождается формированием вторичного иммунодефицита. Это способствует более тяжелому и затяжному течению ХОБЛ. Известна высокая эффективность пробиотиков (препаратов, содержащих живые штаммы нормальной кишечной микрофлоры) при кишечных расстройствах, вызванных приемом антибиотиков, их нормализующее влияние на микрофлору кишечника и естественную защиту организма от инфекции. В данной работе изложены современные представления о влиянии кишечной микрофлоры на течение ХОБЛ и состояние иммунного статуса у пациентов с этим заболеванием, рассмотрена возможность применения пробиотиков для нормализации состава и функции кишечной микрофлоры и коррекции иммунных нарушений при лечении больных ХОБЛ.

*Ключевые слова:* хроническая обструктивная болезнь легких, дисбактериоз кишечника, вторичный иммунодефицит, пробиотики.

### SUMMARY

#### CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND INTESTINES DISBACTERIOSIS

L.V.Kruglyakova, S.V.Naryshkina, M.V.Sulima,

### I.P.Soluyanova, L.K.Reshetnikova

*Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

Chronic obstructive pulmonary disease is a disease with a constantly progressive clinical course. Infection and neutrophilic airways inflammation caused by it is one of the pathogenetic moments of the disease progressive worsening. This neutrophilic airways inflammation is typical at the earliest stages of the disease and its intensity increases altogether with the progressive worsening of COPD. The severity of the disease and the use of antibacterial medicines for treatment lead to the disturbance of cell and humoral immunity and microbio-coenosis in the intestines. But the question about the correlation between COPD and the disturbance of intestines microflora at disbacteriosis is still studied not enough. These diseases are not connected pathogenetically, but the intestine is the biggest immune organ, so its role in the development of immunologic shifts at COPD is obvious. Intestinal disbacteriosis is always concomitant with the formation of the secondary immune deficiency. This leads to a more severe and prolonged course of COPD. High effectiveness of probiotics (medications which contain live strains of normal intestine-microflora) at intestines disturbances, caused by antibiotics intake and their positive influence on intestines microflora and the natural organism protection from infections are known. This work presents modern conceptions about intestines microflora influence on COPD course and the state of the immune status in patients with this disease. The possibility of probiotics intake for normalization of the content and function of intestines microflora in the correction of immune disturbances at the treatment of COPD patients is studied.

*Key words:* chronic obstructive pulmonary disease, intestine disbacteriosis, secondary immunodeficiency, probiotics.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является основной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Снижение смертности при данном заболевании становится одной из главных задач здравоохранения во всем мире» [58]. Медико-социальная значимость ХОБЛ обусловлена преобладанием среди больных лиц трудоспособного

возраста, а также неуклонным прогрессированием болезни, приводящим к ранней инвалидизации и летальности [13, 16, 19, 25, 41, 52, 53]. Тяжесть самого заболевания, применение антибиотиков приводят к угнетению иммунной системы и развитию дисбактериоза. По данным ВОЗ, одной из причин хронизации заболевания следует считать развитие у больных вторичного иммунодефицита, ведущего к снижению сопротивляемости организма к инфекционным агентам [9,48]. Установлена тесная взаимосвязь между тяжестью клинических проявлений, степенью вентиляционных нарушений, с одной стороны, и нарушением клеточного звена иммунной системы у лиц с различными хроническими неспецифическими заболеваниями легких [46, 50, 51]. Вполне вероятно, что ХОБЛ не является исключением. Выявление и коррекция данных нарушений является актуальной проблемой терапии ХОБЛ.

Современные данные указывают, что на рубеже третьего тысячелетия наблюдается устойчивый рост распространенности респираторной патологии, и, согласно докладу экспертов ВОЗ, до 2020 г. прогнозируется дальнейшее увеличение распространенности (ХОБЛ выйдет на 5 место), смертности и социального бремени, обусловленных болезнями органов дыхания [53]. Основные причины этого – антропогенная нагрузка на дыхательную систему, связанная с неконтролируемым загрязнением окружающей среды, пандемией табакокурения, увеличением уровня промышленных и бытовых поллютантов и аллергенов и генетической предрасположенностью [15, 35, 38, 53]. Угнетение иммунобиологической устойчивости организма в условиях экологического и социального неблагополучия, формирование иммунодефицита способствуют неполному излечению острых заболеваний, трансформации их в затяжные и хронические формы, развитию аллергических процессов [8, 14, 15, 19]. В последние годы смертность от ХОБЛ стремительно растет, снижение её уровня при данном заболевании становится одной из стратегических задач здравоохранения во всем мире [19, 49, 52, 58]. Согласно данным ВОЗ, ежегодно от ХОБЛ погибает около 3 млн человек, к 2020 г. она может занять 4 место среди ведущих причин смерти человека [26, 34, 53, 56].

Существующий уровень знаний и клинический опыт не позволяют предупредить развитие ХОБЛ или существенно снизить скорость потери легочной функции. Цель современной терапии ХОБЛ – уменьшить выраженность симптомов и предупредить развитие рецидивов обострений, сохранить легочную функцию на оптимальном уровне и повысить качество жизни пациентов [53]. По мнению ведущих пульмонологов мира, «ХОБЛ можно предупреждать и лечить» [53]. Причины хронизации и прогрессирования данного заболевания многообразны. Это продолжающееся курение и воздействие других поллютантов, генетические факторы [34], а также нарушение клеточного и гуморального иммунитета, продукции цитокинов, активности фагоцитарных клеток, механизмов местной защиты. Эти факторы способствуют персистенции воспалительных

процессов в легких, снижению эффективности проводимой терапии и указывают на целесообразность использования иммуномодулирующих препаратов при ХОБЛ [8, 32]. При использовании интерферона в комплексном лечении ХОБЛ отмечается уменьшение выраженности клинических симптомов, улучшение результатов лечения [30].

Часто тяжесть течения и прогноз ХОБЛ определяется экстрапульмональными проявлениями болезни. Необходимо отметить, что лечебные и профилактические программы при ХОБЛ в значительной степени зависят от сопутствующих заболеваний, на фоне которых она протекает. К ним относят группу сердечно-сосудистых патологий, остеопороз, кахексию, гипотрофию скелетных мышц, артериальную гипертонию, заболевания гепатобилиарной системы, онкологические заболевания, бронхиальную астму, ожирение, заболевания кишечника и др. [37, 53]. В современной концепции ХОБЛ, разработанной экспертами ВОЗ, подчеркивается, что тяжесть течения, исход ХОБЛ, а также эффективность лечебных и профилактических программ в значительной степени зависят от сопутствующих заболеваний, на фоне которых протекает ХОБЛ [53, 57].

Медикаментозная терапия ХОБЛ и других сопутствующих заболеваний относится к числу наиболее актуальных задач внутренней медицины, но в настоящее время отсутствуют исследования, посвященные адекватному подбору лекарственных средств у данной категории больных [39, 40]. Воспаление дыхательных путей присутствует уже на ранних стадиях болезни, а его выраженность увеличивается по мере утяжеления ХОБЛ [1, 2, 18]. Одним из звеньев патогенеза воспаления является фосфодиэстераза – фермент, регулирующий метаболизм циклического аденозинмонофосфата в провоспалительных и иммунных клетках [4, 52]. Ингибиторы фосфодиэстеразы тормозят его разрушение, что снижает активность воспаления. Способность ингибировать фосфодиэстеразу известна еще с 30-х годов XX века. Она найдена у теофиллина (неселективного ингибитора фосфодиэстеразы). Но применение этого препарата ограничено большим числом нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта [64]. Созданные позднее селективные ингибиторы фосфодиэстеразы циломиласт и рофлумиласт также обладают частыми побочными эффектами и нежелательными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота) [59, 61], что привело к запрету циломиласта [55]. Рофлумиласт обладает меньшим количеством нежелательных явлений [54, 55, 60, 64].

Бактериальная инфекция также считается ведущей причиной обострения ХОБЛ. Бактериальные агенты выявляются у 50-60% больных с обострением этого заболевания, чаще всего у них выделяется *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus Pneumonia* и *Moraxella catarrhalis*. У больных с тяжелым течением ХОБЛ возрастает роль грамотрицательной микрофлоры, в том числе *Pseudomonas aeruginosa*. Антибактериальная терапия назначается пациентам с обострением ХОБЛ, имеющим: а) три признака – усиление одышки, уве-

личение объема мокроты и усиление гнойного характера мокроты; б) два кардинальных признака, если один из них – усиление гнойности мокроты; в) пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких [1, 2, 53]. Известно, что антибиотики снижают риск смерти в краткосрочной перспективе на 77%, риск безуспешности терапии на 53% и риск выделения гнойной мокроты на 44% [53]. Рекомендуемая длительность антибактериальной терапии 5-10 дней. Рекомендуемые препараты: аминопенициллины, макролиды и тетрациклины [53]. Основными клетками, принимающими участие в воспалительном процессе, являются нейтрофилы, Т-лимфоциты и макрофаги [1, 33, 54]. Эти клетки накапливаются в легких и запускают каскад воспалительных реакций, которые приводят к ограничению бронхиальной проходимости и воздушного потока, а также к системному воспалению вне легких. Высвобождаются воспалительные медиаторы, такие как TNF- $\alpha$ , матриксные металлопротеиназы и IL-1,6,8. В основе обострений ХОБЛ лежит дальнейшее усиление воспалительного процесса, присутствующего и в стабильном состоянии [33, 35, 53, 62].

Воспаление удлиняет процесс восстановления [64], по мере увеличения тяжести ХОБЛ обострения становятся более частыми и тяжелыми [64]. В подавляющем большинстве случаев назначается эмпирическая терапия: макролиды II поколения, амоксициллина клавуланат, цефалоспорины II-III поколения [1]. Современная адекватная антибактериальная терапия позволяет значительно улучшить прогноз у этих пациентов [2, 18, 23]. К современным перспективным препаратам для лечения ХОБЛ относятся респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) и синтетические пенициллины: амоксициллина клавуланат [2, 9, 36]. В отличие от препаратов ранних поколений (офлоксацин, ципрофлоксацин), они обладают высокой активностью в отношении *Streptococcus Pneumonia*. Левофлоксацин рекомендуется и для лечения инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. Он удобен для дозирования, применяется один раз в сутки [36]. Оценка эффективности лечения проводится по симптомам обострения ХОБЛ (кашель, характер мокроты, одышка), уменьшению количества лейкоцитов крови и улучшению функциональных показателей, а также по оценке бактериологической эффективности [36]. Побочными эффектами лечения левофлоксацином являются диарея, тошнота, сухость во рту, которые обнаруживаются у ряда больных [36]. В связи с появлением бактерий, обладающих способностью разрушать пенициллин, предпочтительно назначение новых  $\beta$ -лактамовых антибиотиков, устойчивых к действию пенициллиназы бактерий. Это проблема была решена путем включения в молекулу лекарственного средства клавулановой кислоты. Но при этом увеличилась частота нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта [1, 9, 37, 53]. Особенно выражены побочные эффекты у пациентов пожилого возраста, при наличии сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, злокачественных образований, хронических

заболеваний почек и воспалительных заболеваний кишечника) [9]. Для снижения частоты диареи рекомендуется использовать диспергируемые таблетки амоксициллина/клавулановой кислоты. При этом число осложнений уменьшается с 17 до 6% (в связи с более быстрой и полной абсорбцией клавулановой кислоты в кишечнике) [20]. При применении современных макролидов, в частности, азитромицина, возникают нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, в связи с чем рекомендуется использовать лучше переносимый препарат зетамакс-ретарт [37]. Повышение резистентности возбудителей респираторных инфекций к антимикробным препаратам является объективной реальностью [11]. Отмечен прогрессивный рост резистентности пневмококков к пенициллину и макролидам (более 30-50% в отдельных регионах страны). Аналогичные изменения чувствительности выявлены и у пиогенного стрептококка. Увеличивается резистентность гемофильных бактерий. Стирается грань между госпитальными и внебольничными штаммами – у них формируется устойчивость к целым группам антибиотиков. С ростом резистентности возбудителя к антибиотикам снижается и эффективность стандартных режимов дозирования. Это требует разработки новых схем лечения, основанных на фармакокинетических и фармакодинамических параметрах, направленных на преодоление резистентности. Залогом успешного лечения ХОБЛ является последовательное проведение лечебно-реабилитационных мероприятий. В период обострения приоритет принадлежит этиотропной лекарственной терапии, направленной на устранение инфекционного процесса, бронхоспазма, легочной недостаточности и т.д. Однако, при сохранении клинической симптоматики, при вынужденном использовании большого спектра препаратов неизбежно формирование токсических, аллергических реакций, угнетение иммунитета, развитие дисбактериоза [29, 32]. У больных ХОБЛ отмечается нарушение клеточного и гуморального иммунитета, продукции цитокинов, активности фагоцитарных клеток, механизмов местной защиты. Эти дефекты способствуют персистенции воспалительного процесса в легких и снижают эффективность проводимой терапии [8]. Бесконтрольное назначение антибиотиков приводит к антибиотикоассоциированной диарее, псевдомембранозному колиту, синдрому избыточного бактериального роста, которые усугубляют тяжесть состояния, ухудшают прогноз, замедляют выздоровление [25].

Несмотря на множество публикаций, касающихся ХОБЛ, многие патогенетические, диагностические и терапевтические проблемы остаются нерешенными, в том числе вопрос «взаимоотношения» ХОБЛ и заболеваний желудочно-кишечного тракта. Большие трудности связаны с тем, что они часто сочетаются с патологией других органов и систем, особенно пищеварительной системы [14, 33]. По мнению С.М.Кириллова и М.М.Кириллова «роль пищеварительной системы не исследована ни пульмонологами, ни гастроэнтерологами». Патологические изменения пище-

варительной системы делятся на две группы: патогенетически связанные с легочным заболеванием, и не имеющие с ним патогенетической связи. К первым относятся гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, симптоматические язвы и эрозии, функциональные расстройства желудка и кишечника. Их частота составляет 20% [14, 33]. Вторая группа – не связанные патогенетически с заболеванием легких. Это многочисленные заболевания двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря и, частично, печени и поджелудочной железы. На их долю приходится около 70%. Выделена группа интеркуррентных заболеваний – случаи лекарственных поражений желудка, кишечника, печени и поджелудочной железы. На эту группу приходится около 10% случаев. Львиную долю заболеваний этой группы составляют нарушения микрофлоры кишечника [14, 36, 45, 46, 47] и сопутствующих ХОБЛ заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) [33, 53]. «При этом возникает своеобразное и интригующее перемещение воспаления из кишечника в легкие, что, возможно, объясняется общностью происхождения кишки и бронхиальной трубки» [53].

В здоровом организме нормальная микрофлора кишечника стабильна и выполняет многочисленные функции, основной из которых является обеспечение колонизационной резистентности. Флора также участвует в синтезе витаминов, холестерина, жирных кислот, оказывает иммуностимулирующее действие и т.д. [6, 7, 21, 22, 24, 27, 31, 42, 44–47]. Желудочно-кишечный тракт выполняет не только пищеварительную, но и иммунную функцию, в частности, участие в реализации защитных реакций организма против патогенных, условно-патогенных микроорганизмов и многих неорганических веществ [24]. Около 80% всех иммунокомпетентных клеток организма локализовано именно в слизистой оболочке кишечника, около 25% слизистой оболочки кишечника состоит из иммунологически активной ткани и клеток, каждый метр кишечника содержит  $10^{10}$  лимфоцитов. Иммунокомпетентная лимфоидная ткань желудочно-кишечного тракта представлена организованными структурами (пейеровы бляшки, аппендикс, лимфатические узлы) и отдельными клеточными элементами (интерэпителиальные лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки, гранулоциты). Популяция клеток лимфоидной ткани разнородна и состоит из множества групп, подгрупп и клонов клеток с различными функциональными свойствами и специфичностью рецепторов к антигенам. Известно, что IgA преобладает среди иммуноглобулинов во всех секретах и в собственной пластинке кишечника. Так, соотношение плазматических клеток, продуцирующих IgA, IgM, IgG, равно, соответственно, 20:3:1. Микрофлора кишечника защищает человека от колонизации экзогенными патогенными микроорганизмами и участвует в реализации иммунологических защитных механизмов. Иммунная система обеспечивает баланс биоценоза кишечника, т.е. механизмы саморегуляции нормофлоры контролируются местным иммунитетом кишечника. Клеточный иммунитет кишечника в отличие от системы секрет-

руемых им антител изучен недостаточно [18].

Изменения в кишечнике во взаимосвязи с клиническими проявлениями позволяют рассматривать его как принципиально новый орган-мишень при ХОБЛ и определить одним из факторов в патогенезе нарушений трофологии у данной категории больных [3, 64]. В данном контексте обосновано изучение микробиоценоза организма и назначение средств его коррекции. От состояния микробиоценоза зависит эффективность адаптивного процесса. Изменение микробиоценоза кишечника сопровождается различными нарушениями жизненно важных функций [5, 8, 29, 38, 39, 45]. Включение средств коррекции кишечного дисбактериоза и иммуномодулирующих препаратов в комплексную терапию больных с хроническими заболеваниями позволяет добиться лучших результатов [19, 29, 30, 31, 38, 42–47]. Возникновение иммунодефицита, микробиологических нарушений в кишечнике, развивающихся вследствие основного заболевания или его лечения (на фоне антибактериальной терапии), имеет существенное значение в патогенезе ХОБЛ [32]. Такой подход к этой сложной проблеме представляется весьма актуальным. При изменении видового и количественного состава кишечной микрофлоры при дисбиозе нарушаются не только процессы пищеварения, иммунные механизмы, но и возникают системные нарушения при транслокации кишечной микрофлоры и ее токсинов во внутреннюю среду макроорганизма. Без микроорганизмов не существует защитной системы макроорганизма от чужеродного агента [5, 10, 24, 43]. Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта обладает самой большой частью иммунной системы, известной как ассоциированная с желудочно-кишечным трактом лимфоидная ткань (*gut-associated lymphoid tissue – GALT*). При нормальном её функционировании идет созревание В-лимфоцитов с последующей трансформацией в плазматические клетки, синтез IgA. Секреторный IgA обеспечивает нейтрализацию и блокаду адгезии антигенов, токсинов и лейкоцитов, связывает аллергены и пищевые антигены, провоцирующие аллергические реакции, потенцирует антибактериальные эффекты лактоферрина и лактопироксидазы. Созревшие В-лимфоциты уходят для размножения в селезенку и лимфоузлы, затем кровью разносятся в слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта (70%), бронхи, полость рта, влагалище и др., продуцируя в них огромное количество IgA (хoming-эффект). Любые заболевания, микробы и их токсины, операции, длительный прием лекарственных препаратов (особенно антибиотиков), неполноценное питание, злоупотребление алкоголем, местные и системные нарушения и многое другое могут привести к количественным и качественным нарушениям кишечной микрофлоры [8, 10, 17, 19–22, 27, 28, 31, 42, 44]. Это сопровождается продукцией широкого спектра медиаторов: провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, интерферонов, регуляторных пептидов процессов регенерации и апоптоза и др. [29, 30, 33, 44, 45]. IL-1, 2, 6, TNF- $\alpha$  регулируют молекулы адгезии, способствуют миграции клеток воспаления, ин-

дуцируют образование активных форм кислорода, которые могут повреждать различные легочные структуры [33]. Иммунная система кишечника реагирует на антигены бактерий, входящих в пробиотические средства, что обеспечивает защиту от инфекции и поддержание тканевого гомеостаза [7, 31, 46, 47].

В последние годы опубликовано достаточно работ, подтверждающих высокую эффективность пробиотиков при лечении острой инфекционной и неинфекционной диареи [27, 42], антибиотикоассоциированной диареи [22], псевдомембранозного колита [19]. Доказано положительное влияние пробиотиков на течение воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженного кишечника [8, 12, 20, 47], при лечении болезней, ассоциированных с *Helicobacter pylori* [12]. Имеются работы, подтверждающие эффективность пробиотиков при лечении печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени [12, 46]. В то же время свидетельств эффективности пробиотиков при лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, болезней легких, системных инфекций пока недостаточно [14, 25, 29]. Мультивидовые и мультиштаммовые пробиотики доказали свою высокую эффективность как средства, снижающие риск развития кишечных расстройств, вызванных приемом антибиотиков, нормализующие состав микрофлоры кишечника и естественную защиту организма от инфекции [47].

Таким образом, уточнение состояния микрофлоры кишечника при ХОБЛ и своевременная коррекция нарушенного микробиоценоза являются важной проблемой, требующей глубокого изучения. Ведущая роль в нормализации состава и функции кишечной микрофлоры, а также коррекции иммунных нарушений принадлежит пробиотикам – препаратам, содержащим живые штаммы нормальной кишечной микрофлоры.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Антибактериальная терапия при обострении хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2010. №2. С.96–106.
2. Авдеев С.Н. Современные подходы к антибактериальной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2012. №3. С.109–114.
3. Аджигайтканова С.К. Подходы к медикаментозному лечению дисбактериоза кишечника // Рус.мед. журн. Болезни органов пищеварения (приложение). 2007. №2. С.73–76.
4. Айсанов З.Р. Калманова Е.Н., Стулова О.Ю. Ингибитор фосфодиэстеразы-4 рофлумиласт в лечении хронической обструктивной болезни легких // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2011. №2. С.27–32.
5. Астанина М.А. Дисбактериоз кишечника – это срыв адаптации // Мед. вестн. 2010. №12. С.17.
6. Состояние пищеварительной функции кишечника у больных ХОБЛ: клинико-морфологические аспекты / Э.И.Белобородова [и др.] // Сиб. мед. журн. 2009. Т.24, №4-1. С.11–16.
7. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактери-

ального роста тонкой кишки в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему // Фарматека. 2009. №2. С.8–16.

8. Воеводин Д.А., Розанова Г.Н., Стенина М.А. Дисбактериоз и иммунопатологический процесс // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2005. №2. С.89–92.

9. Гучев И.А., Козлов Р.С. Безопасность и эффективность различных лекарственных форм амоксицилина/клавулановой кислоты при инфекциях нижних дыхательных путей у взрослых: открытое проспективное рандомизированное исследование // Пульмонология. 2008. №2. С.73–80.

10. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению / под ред. Е.И.Ткаченко, А.Н.Суворова. СПб.: ИнформМед, 2009. 282 с.

11. Зубков М.Н. Современные проблемы резистентности пневмотропных патогенов // Пульмонология. 2007. №5. С.5–14.

12. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / В.Т. Ивашкин [и др.]. М., Литтерра, 2011. 844 с.

13. Камалова Л.М., Лисовская Т.В., Хроническая обструктивная болезнь легких у больных с гастроинтестинальной патологией (обзор литературы) // Уральский мед. журн. 2011. №6. С.5–12.

14. Кириллов С.М., Кириллов М.М. Патология пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких: сравнительный анализ // Пульмонология. 2010. №5. С.85–89.

15. Кокосов А.Н., Никулин К.Г. Хронический бронхит: этиология и патогенез // Тер.арх. 2002. №3. С.102–105.

16. Колосов В.П., Трофимова А.Ю., Нарышкина С.В. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких. Благовещенск, 2011. 132 с.

17. Копанев Ю.А. Взаимосвязь функции местного иммунитета и микробиоценоза кишечника, возможности иммунокоррекции дисбактериоза // Леч. врач. 2009. №9. С.66–69.

18. Кострова Т.О., Лисаченко Г.В., Шабалдин А.В. Клинико-иммунологические аспекты хронической обструктивной болезни легких // Мед. иммунопатол. 2010. Т.12, №3. С.207–212.

19. Лыкова Е.А. Диагностика и лечение дисбактериоза кишечника у взрослых // Справ. врача общей практ. 2006. №7. С.20–30.

20. Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современное состояние проблемы // Consilium medicum. 2009. Т.9, №7. С.59–64.

21. Дисбактериоз кишечника (понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции). Современные возможности пребиотической терапии: учебно-методическое пособие / О.Н.Минушкин [и др.]. М.: Учеб.-науч. мед. центр. Упр. делами Президента Рос. Федерации. 2010. 52 с.

22. Митрохин С.Д. Дисбактериоз: современные представления. Диагностика. Возможности лечения. // Антибиотики и химиотер. 2004. Т.49, №7. С.22–33.

23. Нарышкина С.В., Коротич О.П., Круглякова Л.В. Клиническая пульмонология (методическое пособие). Благовещенск, 2010. 143 с.
24. Руш К., Питерс У. Кишечник – центр управления иммунной системы // Биол. мед. 2003. Т.9, №1. С.4–8.
25. Симаненков И., Ильяшевич И., Коновалова Н. Пробиотическая терапия в комплексном лечении пневмонии // Врач. 2010. №3. С.45–46.
26. Синопальников А.И., Воробьев А.В. Эпидемиология ХОБЛ: современное состояние актуальной проблемы // Пульмонология. 2007. №6. С.78–86.
27. Таран Н.Н. Дисбактериоз кишечника // *Consilium medicum*. Педиатрия (приложение). 2010. №2. С.50–54.
28. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит. 2006. 590 с.
29. Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Ш.У. Эффективность иммунокорректирующей терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2008. №5. С.60–74.
30. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение // Иммунология. 1999. №1. С.14–17.
31. Дисбактериоз мукозной микрофлоры эзофагогастроуденальной зоны / В.В.Чернин [и др.]. М.: МИА, 2011. 143 с.
32. Концепция развития пульмонологической помощи населению Российской Федерации (2004-2008 гг.) / А.Г.Чучалин [и др.] // Пульмонология. 2004. №1. С.34–37.
33. Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера, 2008. 567 с.
34. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология // Пульмонология. 2004. №1. С.7–34.
35. Респираторная медицина: в 2-х т. / под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т.1. 800 с.
36. Открытое несравнительное исследование эффективности и безопасности левофлоксацина при обострении ХОБЛ / А.Г.Чучалин [и др.] // Пульмонология. 2007. №6. С.67–72.
37. Решение экспертного совещания «Новые возможности лечения внебольничной пневмонии и бактериального синусита» / А.Г.Чучалин [и др.] // Пульмонология. 2007. №1. С.117–120.
38. Чучалин А.Г. Табакокурение и болезни органов дыхания // Рус. мед. журн. 2008. №22. С.1477–1481.
39. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. 2008. №2. С.5–14.
40. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. 2007. №2. С.5–9.
41. Шмелев Е.И., Визель И.Ю., Визель А.А. Изменение параметров спирометрии форсированного выдоха у больных ХОБЛ (результаты длительного наблюдения) // Туб. и бол. легких. 2010. №8. С. 50–56.
42. Щеплягина Л.А., Круглова И.В., Лазарева Т.С. Дисбактериоз кишечника у детей: новые возможности терапии // *Consilium medicum*. Педиатрия (приложение). 2009. №2. С.15–17.
43. Юсан Н.В., Кулакова Е.С., Даниленко С.А. Сравнительная характеристика препаратов коррекции микробного пейзажа кишечника и влагалища (методические рекомендации). Благовещенск, 2011. 15 с.
44. Синдром избыточного бактериального роста в кишечнике – клиническое значение и вопросы терапии / Э.П.Яковенко [и др.] // *Consilium medicum*. Экстравыпуск. 2006. С.3–8.
45. Нарушение нормального состава кишечных бактерий: клиническое значение и вопросы терапии / Э.П.Яковенко [и др.] // Рус. мед. журн. 2008. Т.10, №2. С.41–46.
46. Использование пробиотиков в клинической практике / Э.П.Яковенко [и др.] // Леч. врач. 2011. №10. С.74–78.
47. Яковенко Э.П., Лаврентьева С.А., Яковенко А.В. Инновационные пробиотики – ключ к управлению функциями нормальной кишечной микрофлоры // Леч. врач. 2012. №7. С.30–32.
48. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999. 608 с.
49. Barnes P.J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol.343, №4. P.269–280.
50. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary diseases: molecular and cellular mechanisms // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol.22, №4. P.672–688.
51. Barnes P.J. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2009; Vol.41, №6. P.631–638.
52. Boswell-Smith V. Cazzola V., Page C.D. Are phosphodiesterase4 inhibitors just more theophylline? // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol.117, №6. P.1237–1243.
53. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2010. URL: <http://www.goldcopd.org>.
54. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patient with COPD / D.C.Grootendorst [et al.] // *Thorax.* 2007. Vol.62, №12. P.1081–1087.
55. Hatzelmann A. Schudt C. Anti-inflammatory and immunomodulatory potential of the novel PDE4 inhibitor roflumilast *in vitro* // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001. Vol.297, №1. P.267–279.
56. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease / J.C.Hogg [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol.350, №26. P.2645–2653.
57. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J.R.Hurst [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol.363, №12. P.1128–1138.
58. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002 / A.Jemal [et al.] // *J.A.M.A.* 2005. Vol.294, №10. P.1255–1259.
59. The use of roflumilast in COPD: a primary care perspective / D.Price [et al.] // *Prim. Care Respir. J.* 2010. Vol.19, №4. P.342–351.
60. Perera W. Inflammatory changes, recovery and re-

currence at COPD exacerbation // Eur. Respir. J. 2007. Vol.29, №3. P.527–534.

61. Rennard S.I. Choice of bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease // Respirology. 1997. Vol.2. Suppl.1. P.11–15.

62. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease / M.Saetta [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. Vol.163, №6. P.1304–1309.

63. Mortality in COPD: role of comorbidities / D.D.Sin [et al.] // Eur. Respir. J. 2006. 28, №6. P.1245–1257.

64. Wang D., Cui X. Evaluation of PDE4 inhibition for COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2006. Vol.1, №4. P.373–379.

REFERENCES

1. Avdeev S.N. *Pul'monologiya* 2010; 2:96–106.
2. Avdeev S.N. *Pul'monologiya* 2012; 3:109–114.
3. Adzhigaytkanova S.K. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. Bolezni organov pishchevareniya (prilozhenie)* 2007; 2:73–76.
4. Aysanov Z.R., Kalmanova E.N., Stulova O.Yu. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2011; 2:27–32.
5. Astanina M.A. *Meditsinskiy vestnik* 2010; 12:17.
6. Beloborodova E.I., Akimova L.A., Asanova A.V., Semenenko Ye.V., Kritskaya N.G., Bourkovskaya V.A. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2009; 24(4-1):11–16.
7. Belousova E.A. *Farmateka* 2009; 2:8–16.
8. Voevodin D.A., Rozanova G.N., Stenina M.A. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* 2005; 2:89–92.
9. Guchev I.A., Kozlov R.S. *Pul'monologiya* 2008; 2:73–80.
10. Tkachenko E.I., Suvorova A.N., editors. *Disbioz kishchnika. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu* [Intestinal dysbiosis. Guidelines for the diagnosis and treatment]. St. Petersburg: InformMed; 2009.
11. Zubkov M.N. *Pul'monologiya* 2007; 5:5–14.
12. Ivashkin V.T., Ivashkina N.Yu., Baranskaya E.K. et al. *Ratsional'naya farmakoterapiya zabolevaniy organov pishchevareniya* [Rational pharmacotherapy of digestive system diseases]. Moscow: Littera; 2011.
13. Kamalova L.M., Lisovskaya T.V. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* 2011; 6:5–12.
14. Kirillov S.M., Kirillov M.M. *Pul'monologiya* 2010; 5:85–89.
15. Kokosov A.N., Nikulin K.G. *Terapevticheskiy arkhiv* 2002; 3:102–105.
16. Kolosov V.P., Trofimova A.Yu., Naryshkina S.V. *Kachestvo zhizni bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'u legkikh* [Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Blagoveshchensk; 2011.
17. Kopanov Yu.A. *Lechashchiy vrach* 2009; 9:66–69.
18. Kostrova T.O., Lisachenko G.V., Shabaldin A.V. *Meditsinskaya immunopatologiya* 2010; 12(3):207–212.
19. Lykova E.A. *Spravochnik vracha obshchey praktiki* 2006; 7:20–30.
20. Minushkin O.N. *Consilium medicum* 2009; 9(7):59–64.
21. Minushkin O.N., Ardatskaya M.D., Zverkov I.V., Chicherin I.Yu. *Disbakterioz kishchnika (ponyatie, diag-*

*nostika, printsipy lechebnoy korreksii). Sovremennye vozmozhnosti prebioticheskoy terapii* [Disbacteriosis (concept, diagnosis, principles of therapeutic correction). Modern possibilities of prebiotic therapy]. Moscow; 2010.

22. Mitrokhin S.D. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2004; 49(7):22–33.

23. Naryshkina S.V., Korotich O.P., Kruglyakova L.V. *Klinicheskaya pul'monologiya (metodicheskoe posobie)* [Clinical Pulmonology (handbook)]. Blagoveshchensk; 2010.

24. Rusch K., Peters U. Der Darm – Zentrale des Immunsystems. *Biologische Medizin* 2002; 4: 76–180.

25. Simanenkov I., Il'yashevich I., Konovalova N. *Vrach* 2010; 3:45–46.

26. Sinopal'nikov A.I., Vorob'ev A.V. *Pul'monologiya* 2007; 6: 78–86.

27. Taran N.N. *Consilium medicum. Pediatriya (prilozhenie)* 2010; 2:50–54.

28. Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P. *Pitanie, mikrobiotsenoz i intellekt cheloveka* [Nutrition, microbiocenosis and sandhuman intelligence]. St. Petersburg: SpetsLit; 2006.

29. Farkhutdinov U.R., Farkhutdinov Sh.U. *Pul'monologiya* 2008; 5:60–74.

30. Khaitov R.M., Pinegin B.V. *Immunologiya* 1999; 1:14–17.

31. Chernin V.V., Bondarenko V.M., Chervinets V.M., Batlov S.N. *Disbakterioz mukoznoy mikroflory ezofagogastroduodenal'noy zony* [Dysbacteriosis of mucosal microflora of the esophagogastroduodenal zone]. Moscow: MIA; 2011.

32. Chuchalin A.G., Aver'yanov A.V., Antonova N.V., Chernyaev A.L. *Pul'monologiya* 2004; 1:34–37.

33. Chuchalin A.G., editor. *Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh* [Chronic obstructive pulmonary disease]. Moscow: Atmosfera; 2008.

34. Chuchalin A.G. *Pul'monologiya* 2004; 1:7–34.

35. Chuchalin A.G., editor. *Respiratornaya meditsina* [Respiratory medicine]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007.

36. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Baymakanova G.E., Nuralieva G.S. *Pul'monologiya* 2007; 6:67–72.

37. Chuchalin A.G., Belousov Yu.B., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. *Pul'monologiya* 2007; 1:117–120.

38. Chuchalin A.G. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2008; 22:1477–1481.

39. Chuchalin A.G. *Pul'monologiya* 2008; 2:5–14.

40. Shmelev E.I. *Pul'monologiya* 2007; 2:5–9.

41. Shmelev E.I., Vizeľ I.Yu., Vizeľ A.A. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2010; 8:50–56.

42. Shcheplyagina L.A., Kruglova I.V., Lazareva T.S. *Consilium medicum. Pediatriya (prilozhenie)* 2009; 2:15–17.

43. Yusan N.V., Kulakova E.S., Danilenko S.A. *Sravnitel'naya kharakteristika preparatov korreksii mikrobnogo peyzazha kishchnika i vlagalishcha (metodicheskie rekomendatsii)* [The comparative characteristic of medicines for the correction of microbial picture of the intestine and vagina (guidelines)]. Blagoveshchensk; 2011.

44. Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Yakovenko A.V.,

- Yufatov V.I. *Consilium medicum. Ekstravypusk* 2006;3–8.
45. Yakovenko E.P., Ivanov A.N., Kazarina A.V., Matkhozhaev R.Kh., Pokhal'skaya O.Yu., Grigor'eva Yu.V., Kagramanova A.V., Popova E.V., Gioeva I.Z., Yakovenko A.V., Agafonova N.A., Pryanishnikova A.S. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2008; 10(2):41–46.
46. Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Agafonova N.A., Kovtun A.V., Vasil'ev I.V., Pryanishnikova A.S. *Lechashchiy vrach* 2011; 10:74–78.
47. Yakovenko E.P., Lavrent'eva S.A., Yakovenko A.V. *Lechashchiy vrach* 2012; 7:30–32.
48. Yarin A.A. *Osnovy immunologii* [Fundamentals of Immunology]. Moscow: Meditsina; 1999.
49. Barnes P.J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343(4):269–280.
50. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary diseases: molecular and cellular mechanisms. *Eur. Respir. J.* 2003; 22(4):672–688.
51. Barnes P.J. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2009; 41(6):631–638.
52. Boswell-Smith V, Cazzola V., Page C.D. Are phosphodiesterase 4 inhibitors just more theophylline? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117(6):1237–1243.
53. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2010. Available at: <http://www.goldcopd.com>.
54. Grootendorst D.C., Gauw S.A., Verhoosel R.M., Sterk P.J., Hoppers J.J., Bredenbröker D., Bethke T.D., Hiemstra P.S., Rabe K.F. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patient with COPD. *Thorax.* 2007; 62(12):1081–1087.
55. Hatzelmann A. Schudt C. Anti-inflammatory and immunomodulatory potential of the novel PDE4 inhibitor roflumilast *in vitro*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001; 297(1):267–279.
56. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S., Woods R., Elliott W.M., Buzatu L., Cherniack R.M., Rogers R.M., Sciurba F.C., Coxson H.O., Paré P.D. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350(26):2645–2653.
57. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A., Locantore N., Müllerova H., Tal-Singer R., Miller B., Lomas D.A., Agusti A., Macnee W., Calverley P., Rennard S., Wouters E.F., Wedzicha J.A. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(12):1128–1138.
58. Jemal A., Ward E., Hao Y., Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *J.A.M.A.* 2005; 294(10):1255–1259.
59. Price D., Chisholm A., Ryan D., Crockett A., Jones R. The use of roflumilast in COPD: a primary care perspective. *Prim. Care Respir. J.* 2010; 19(4):342–351.
60. Perera W.R., Hurst J.R., Wilkinson T.M., Sapsford R.J., Müllerova H., Donaldson G.C., Wedzicha J.A. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2007; 29(3):527–534.
61. Rennard S.I. Choice of bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 1997; 2 (Suppl.1):S11–15.
62. Saetta M., Turato G., Maestrelli P., Mapp C.E., Fabri L.M. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163(6):1304–1309.
63. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28(6):1245–1257.
64. Wang D., Cui X. Evaluation of PDE4 inhibition for COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2006; 1(4):373–379.

Поступила 02.02.2012

Контактная информация

Людмила Владимировна Круглякова,  
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии,  
Амурская государственная медицинская академия,  
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: amurgma@list.ru

Correspondence should be addressed to

Lyudmila V. Kruglyakova,  
MD, PhD, Assistant of Department of Faculty Therapy,  
Amur State Medical Academy,  
95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.  
E-mail: amurgma@list.ru