

УДК 616.24-008.811.6-036.12:616.34-008.64

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСБАКТЕРИОЗОМ КИШЕЧНИКА**Л.В.Круглякова<sup>1</sup>, С.В.Нарышкина<sup>1</sup>, Л.Г.Нахамчен<sup>2</sup>, Л.К.Решетникова<sup>1</sup>, М.В.Сулима<sup>1</sup><sup>1</sup>Амурская государственная медицинская академия, 67500, г. Благовещенск, ул. Горького, 95<sup>2</sup>Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 67500, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22**РЕЗЮМЕ**

Изучены клинико-лабораторные особенности течения заболевания у 60 пациентов хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), ассоциированной с дисбактериозом кишечника. В 1 группе находилось 16 больных, не получавших в течение года антибактериальные препараты, 2 группу составили 44 пациента, принимавших антибиотики по поводу обострения ХОБЛ или наличия интеркуррентных заболеваний. При изучении микробного пейзажа кишечника установлена взаимосвязь между выраженностью дисбактериоза кишечника и приемом антимикробных препаратов: во всех случаях выявлен дисбактериоз, при этом у больных во 2 группе чаще ( $p < 0,05$ ) встречался дисбактериоз II и III степени. Всем больным проводилось исследование микрофлоры лаважной жидкости бронхов, степень ее обсемененности возбудителями определялась методом секторных посевов. У пациентов 2 группы при исследовании лаважной жидкости чаще выявлялись ассоциации микроорганизмов. Выявлена обратная корреляционная зависимость между выраженностью дисбактериоза кишечника и обсемененностью слизистой оболочки бронхов. У больных 2 группы выявлена более высокая интенсивность воспаления в бронхах. Установлена зависимость интенсивности воспалительного процесса в бронхиальном дереве, содержания нейтрофилов в лаважной жидкости от выраженности дисбиотических изменений в кишечнике. Иммуный статус у больных ХОБЛ, ассоциированной с дисбактериозом кишечника, характеризовался снижением показателей клеточного и гуморального звена иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов, при этом изменения были более выражены у больных 2 группы. Полученные данные свидетельствуют о глубоких нарушениях биоценоза в организме больных ХОБЛ. Выявленные закономерности диктуют необходимость коррекции нарушений и проведения персонализированной терапии.

*Ключевые слова:* хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоальвеолярный лаваж, микрофлора бронхов, дисбактериоз кишечника, вторичный иммунодефицит.

**SUMMARY****CLINICAL-LABORATORY FEATURES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ASSOCIATED WITH INTESTINE DYSBACTERIOSIS**L.V.Kruglyakova<sup>1</sup>, S.V.Naryshkina<sup>1</sup>, L.G.Nakhamchen<sup>2</sup>, L.K.Reshetnikova<sup>1</sup>, M.V.Sulima<sup>1</sup><sup>1</sup>Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation<sup>2</sup>Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

Clinical-laboratory features of the disease course in 60 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) associated with intestine dysbacteriosis were studied. In the 1<sup>st</sup> group there were 16 patients who did not take antibacterial drugs during a year, the 2<sup>nd</sup> group was made of 44 patients who took antibiotics because of COPD exacerbation or because of intercurrent diseases. While studying the microflora of intestines the correlation between intestine dysbacteriosis and the intake of antibacterial drugs was found: in all cases dysbacteriosis was identified, and in the 2<sup>nd</sup> group dysbiosis of II and III degree happened oftener ( $p < 0.05$ ). The study of microflora with lavage fluid of bronchi, the identification of the degree of its bacterial content were done to all the patients with the method of sector inoculation. The patients of the 2<sup>nd</sup> group at the study of lavage fluid had the associations of microorganisms oftener. The reverse correlation dependence between the intestine dysbacteriosis intensity and inoculation of bronchi mucosa was found out. The patients of the 2<sup>nd</sup> group had more intensive inflammation in bronchi. The dependence of the inflammatory process intensiveness in the bronchial tree, the concentration of neutrophils in lavage fluid on the severity of dysbiotic changes in intestines was revealed. The immune status of the patients with COPD associated with the intestine dysbacteriosis was characterized with the decrease of the indices of cellular and humoral part of the immunity and neutrophil phagocytic rate, and the changes were more intensive in the patients of the 2<sup>nd</sup> group. The obtained data prove the serious damage of biocenosis in the body of COPD patients. The identified features dictate the necessity to correct the damage and conduct a personal therapy.

*Key words:* chronic obstructive pulmonary disease, bronchoalveolar lavage, bronchi microflora, intestine dysbacteriosis, secondary immunodeficiency.

Распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в России остается высокой и продолжает возрастать. Согласно докладу экспертов ВОЗ, до 2020 г. прогнозируется дальнейшее увеличение распространенности заболевания. Ожидается, что

ХОБЛ выйдет на 4-5-е место в структуре заболеваемости, смертности и социального бремени, обусловленных болезнями органов дыхания [23, 24]. Основные причины этого – антропогенная нагрузка на дыхательную систему, связанная с неконтролируемым загрязнением окружающей среды, пандемией табакокурения, увеличением уровня промышленных и бытовых поллютантов и аллергенов, а также генетической предрасположенностью [16, 22, 24]. Угнетение иммунобиологической устойчивости организма в условиях экологического и социального неблагополучия, формирование иммунодефицита способствуют неполному излечению острых заболеваний, трансформации их в затяжные и хронические формы с развитием системного воспаления и аллергических процессов [1, 7, 11]. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 3 млн человек. Снижение смертности при данном заболевании становится одной из стратегических задач здравоохранения во всем мире. Широкое применение в лечении ХОБЛ антибактериальных препаратов позволяет уменьшить продолжительность обострений, но чревато развитием осложнений – дисбактериозом кишечника и антибиотикорезистентностью [2, 4, 9, 10, 17, 20]. В последние годы все большее внимание уделяется коморбидности ХОБЛ и других заболеваний, в частности, ХОБЛ и болезней пищеварительного тракта [3, 5, 9].

За последние десятилетия сформировалось представление о роли кишечного микробиоценоза, четко реагирующего качественными и количественными изменениями на динамическое состояние организма и неблагоприятные воздействия [10, 12]. Существует мнение, что микроорганизмы, живущие в желудочно-кишечном тракте, мочеполовых путях, дыхательных органах, коже и даже во внутренней среде, составляют сообщество (микробиоценоз) [8, 20]. При стрессе, иммунодефиците, различных заболеваниях наряду с поражением заинтересованных органов и систем также страдает и желудочно-кишечный тракт [15, 25]. При этом закономерно происходят изменения в системе «организм человека – нормальная микрофлора». Микроорганизмы, в норме вегетирующие только в толстом кишечнике, появляются и в тонком. Развивается дисбактериоз и патологическая транслокация [12]. Одним из механизмов развития дисбактериоза является применение антибиотиков. Согласно данным литературы, нарушения кишечной микрофлоры встречаются у 88-100% больных с заболеваниями внутренних органов [5, 9]. В свою очередь, сопутствующие дисбиотические изменения кишечника ухудшают клиническое течение основного заболевания. Чрезвычайно важным является то, что дисбактериоз кишечника – не клинический диагноз, а состояние, сопровождающее возникновение и развитие большинства заболеваний человека, первичным смыслом которого является поддержание нарушенного гомеостаза макроорганизма. Однако, при чрезмерном воздействии повреждающих факторов компенсаторные возможности системы «организм человека – нормальная микрофлора» истощаются, дальнейшие изменения носят дезадаптивный характер. Измененный кишеч-

ный микробиоценоз становится дополнительным фактором агрессии в отношении организма человека [2, 4]. Изменения клеточного и гуморального иммунного ответа при этом рассматриваются как конкретные иммунные механизмы, определяющие развитие патологического процесса, его хронизацию и прогрессирование.

Цель исследования – изучить клинико-лабораторные особенности ХОБЛ, ассоциированной с дисбактериозом кишечника.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 60 больных ХОБЛ средней степени тяжести, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении, в том числе 41 мужчина и 19 женщин. Средний возраст больных составил  $52,6 \pm 3,4$  года, стаж курения  $21,4 \pm 3,1$  года. Интегральная оценка ХОБЛ проводилась с учетом спирометрических данных, количества обострений в анамнезе, симптомов с использованием шкалы MRC и теста CAT. Все наблюдаемые больные были отнесены к группе В. Пациенты, получавшие антибактериальную терапию в течение последнего года, составили 2 группу ( $n=44$ ), а не получавшие – 1 группу ( $n=16$ ).

Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании клинико-инструментальных методов обследования, согласно международным и отечественным рекомендациям [23, 24]. Всем больным проводилось исследование кала на дисбактериоз в соответствии с Методическими указаниями №10-11/31 МЗ СССР от 14.04.1986 г. При этом определялось количество бифидобактерий, лактобактерий, спороносных микроорганизмов, эшерихий с нормальной и измененной ферментативной активностью, лактозонегативных и гемолизирующих кишечных палочек, протей и других условно-патогенных бактерий, дрожжевых грибов, патогенных микроорганизмов. Всем больным проводилось исследование микрофлоры лаважной жидкости бронхов, полученной при бронхоскопии [14, 18]. Степень обсемененности лаважной жидкости бронхов возбудителями определялась методом секторных посевов (Приложение №1 к Приказу МЗ СССР №535 от 22.04.1985 г.). При интерпретации эндоскопической картины бронхов руководствовались классификацией J.Lemoine (1971). Оценивалась интенсивность воспаления слизистой оболочки бронхов [6, 13].

Иммунологическое обследование включало в себя иммунофенотипирование CD-антигенов иммунокомпетентных клеток с помощью соответствующих моноклональных антител (ООО «Сорбент», Москва) согласно инструкции производителя. Определяли содержание Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), Т-супрессоров/цитотоксических клеток (CD8+), В-лимфоцитов (CD20+), натуральных киллеров – NK (CD16+), активированных Т-лимфоцитов (CD25+), рассчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ). Содержание Ig A, M, G определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Определяли фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарное число (ФЧ), интенсивность кислородзависимого мета-

близма нейтрофилов в спонтанном и стимулированном тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ).

Математическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0. Значимость различий сравниваемых параметров определяли по t-критерию Стьюдента, критерию  $\chi^2$  К.Пирсона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$  [21].

**Результаты исследования и их обсуждение**

У большинства наблюдаемых больных помимо респираторных симптомов отмечались разнообразные жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта. Так, пациенты 2 группы отмечали ухудшение аппетита (76,6%), боли в животе (53,3%), тошноту (38,3%), отрыжку (45%), изжогу (43,3%), вздутие живота (31,6%), непереносимость молока (11,6%), нарушение стула в виде поносов (28,3%) или запоров (46,6%), неустойчивость стула (21,6%), чувство неполного опорожнения кишечника (8,33%), тенезмы (6,6%), ложные позывы (3,3%), наличие патологических примесей в кале (слизь) в 15% случаев. При пальпации живота у части пациентов (43,3%) выявлялась болезненность по ходу толстого кишечника, чаще в левых его отделах. У больных 1 группы частота жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта была меньшей. Так, тошнота, отрыжка и изжога встречались с одинаковой частотой и имели место у 3 больных (18,75%). Явления кишечной диспепсии выражались вздутием живота у 4 пациентов (25%), непереносимость молока выявлена у 1 больного (6,25%), диарея у 5 (31,25%) запоры у 4 (25%), неустойчивость стула у 2 (12,5%), чувство неполного опорожнения кишечника у 4 (25%) пациентов.

Всем больным ХОБЛ проводилось изучение микрофлоры кишечника. Степень выявленных изменений биоценоза кишечника оценивалась по классификации

Н.М.Грачевой с соавт. [19].

I степень дисбактериоза характеризовалась снижением общего количества основных представителей микрофлоры (бифидо- и лактобактерий до  $10^8$ - $10^7$ КОЕ/г, уменьшением количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью до  $10^6$ КОЕ/г).

II степень дисбактериоза кишечника проявлялась снижением общего количества представителей кишечной микрофлоры до  $10^5$ КОЕ/г, увеличением количества лактозонегативной кишечной палочки до  $10^4$ - $10^5$ КОЕ/г на фоне уменьшения их нормальных форм, повышением уровня условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода *Candida* до  $10^4$ КОЕ/г.

III степень дисбактериоза была констатирована при снижении общего количества представителей кишечной микрофлоры до  $10^3$ - $10^4$ КОЕ/г, отсутствии эшерихий с нормальной ферментативной активностью на фоне повышения числа неполноценных штаммов, повышении уровня условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода *Candida* до  $10^5$ - $10^8$ КОЕ/г.

IV степень дисбактериоза проявляется отсутствием основных представителей анаэробной микрофлоры, отсутствием эшерихий с нормальной ферментативной активностью при подавляющем превосходстве условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода *Candida* и их ассоциаций – более  $10^8$ КОЕ/г.

Дисбактериоз кишечника выявлен у всех больных ХОБЛ (табл. 1). При межгрупповом сравнении оказалось, что в 1 группе достоверно чаще выявлялся дисбактериоз I степени, тогда как во 2 группе преобладал дисбактериоз II и III степеней.

**Таблица 1**

**Дисбиотические изменения кишечника у больных ХОБЛ**

Степень дисбактериоза кишечника	В целом у больных ХОБЛ (n=60)	1 группа (n=16)	2 группа (n=44)	p
I степень	16 (26,6%)	9 (56,3%)	7 (15,9%)	<0,01
II степень	29 (48,4%)	7 (43,7%)	22 (50%)	>0,05
III степень	15 (25%)	0	15 (34,1%)	<0,05
IV степень	-	-	-	-

*Примечание:* здесь и в табл. 2, 4, 5: p – уровень значимости отличий по критерию  $\chi^2$  Пирсона между 1 и 2 группами.

Всем больным производилась бронхофиброскопия с последующим микроскопическим и микробиологическим анализом лаважной жидкости методом секторальных посевов. При этом у пациентов 1 группы преимущественно выявлялся эндобронхит I степени, а во 2 группе – II и III степени (табл. 2).

Показатели интенсивности воспаления слизистой оболочки бронхов при визуальной оценке в баллах и содержание нейтрофилов в лаважной жидкости в наблюдаемых группах больных ХОБЛ представлены в таблице 3. Содержание нейтрофилов в центрифугате

лаважной жидкости было достоверно выше во 2 группе.

**Таблица 2**

**Степень эндобронхита у больных ХОБЛ**

Степень эндобронхита	1 группа (n=16)	2 группа (n=44)	p
I степень	11 (68,7%)	11 (25%)	<0,01
II степень	5 (31,3%)	19 (43,2%)	>0,05
III степень	0	14 (31,8%)	<0,05

Таблица 3

**Показатели интенсивности воспаления слизистой оболочки бронхов у больных ХОБЛ (M±m)**

Интенсивность воспаления	1 группа (n=16)		2 группа (n=44)		p
	кол-во баллов	% нейтрофилов	кол-во баллов	% нейтрофилов	
	1	2	3	4	
I степень	1,89±0,26	5,67±0,71	2,09±0,25	8,27±0,38	p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> <0,01
II степень	4,14±0,59	7,14±0,67	4,89±0,20	21,89±1,41	p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> <0,001
III степень	-	-	8,07±0,22	38,71±0,38	-

При межгрупповом сравнении видно, что интенсивность воспаления слизистой оболочки бронхов III степени отмечалась только во 2 группе, I и II степени – в обеих группах с одинаковой частотой. Результаты микробиологического исследования лаважной жидкости методом секторальных посевов представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, в 1 группе преобладал

какой-либо один вид возбудителя, тогда как во 2 группе чаще выделялись ассоциации микробов. Каких-либо значимых закономерностей изменения микробного пейзажа при сопоставлении обеих групп не отмечено.

Интенсивность обсемененности лаважной жидкости бронхов колебалась от 10<sup>3</sup> до 10<sup>8</sup> КОЕ/1мл материала (табл. 5).

Таблица 4

**Микробный пейзаж лаважной жидкости бронхов у больных ХОБЛ**

Выделенные возбудители	1 группа (n=16)	2 группа (n=44)	p
Не выделено возбудителя	3 (18,75%)	6 (13,6%)	>0,05
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (37,5%)	9 (20,5%)	>0,05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (12,5%)	11 (25,0%)	>0,05
<i>Candida albicans</i>	3 (18,75%)	2 (4,5%)	>0,05
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	-	3 (6,8%)	>0,05
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (12,5%)	7 (15,9%)	>0,05
<i>Haemophilus influenzae</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	4 (9,1%)	>0,05
<i>Clamydophila pneumoniae</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	-	2 (4,5%)	>0,05

Таблица 5

**Интенсивность обсемененности лаважной жидкости бронхов у больных ХОБЛ (в КОЕ/1 мл лаважной жидкости)**

Обсемененность лаважной жидкости	1 группа (n=16)	2 группа (n=44)	p
Микрофлоры не выявлено	3 (18,75%)	6 (13,6%)	>0,05
Менее 10 <sup>3</sup>	3 (18,75%)	5 (11,4%)	>0,05
3×10 <sup>3</sup>	4 (25%)	5 (11,4%)	>0,05
5×10 <sup>3</sup>	3 (18,75%)	3 (6,8%)	>0,05
10 <sup>4</sup>	1 (6,25%)	1 (2,3%)	>0,05
5×10 <sup>4</sup>	2 (12,5%)	2 (4,6%)	>0,05
10 <sup>5</sup> -10 <sup>8</sup>	0	22 (50%)	<0,01

Как видно из таблицы, в 1 группе преобладали показатели невысокой степени обсемененности лаважной жидкости (скудный рост микрофлоры на средах при секторальных посевах), тогда как во 2 группе отмечался рост интенсивности обсеменения до высоких показателей (обильный рост). Логично ожидание снижения степени бактериальной нагрузки в процессе

лечения антибиотиками. Но полученные результаты свидетельствуют о возрастании обсемененности лаважной жидкости бронхов в группе больных, получавших антимикробную терапию. Данный процесс можно объяснить тем, что бактериальная инфекция дыхательных путей является динамичной, и в процессе обострения ХОБЛ приобретаются новые штаммы бактерий

[1]. Так же возможен другой механизм развития обострения, при котором наблюдается переход микроорганизмов из состояния биопленок в свободное планктоническое состояние, повышение бактериальной нагрузки или реинфекция вследствие резкого снижения иммунитета.

Имела место зависимость интенсивности воспаления слизистой оболочки бронхов от степени бактериальной обсемененности лаважной жидкости. Так, при

I степени воспаления слизистой оболочки бронхов обсемененность составила  $10^3$  КОЕ/1мл ( $p < 0,05$ ), при II степени –  $10^4$ - $10^5$  КОЕ/1мл ( $p < 0,001$ ), при III степени преобладала обсемененность  $1^6$ - $1^7$  КОЕ/1мл ( $p < 0,001$ ).

Изучена корреляционная зависимость между степенью дисбиотических сдвигов в кишечнике и выраженностью воспаления слизистой оболочки бронхов (табл. 6).

Таблица 6

**Корреляционная зависимость между показателями дисбактериоза кишечника и признаками воспаления слизистой оболочки бронхов (n=60)**

Количество бактерий в КОЕ/1г (n=60)	Интенсивность воспаления в баллах	r	Количество нейтрофилов в лаважной жидкости	r
Бифидобактерии $11897 \times 10^4 \pm 3852 \times 10^4$	4,58±0,32	-0,42 ( $p < 0,01$ )	19,17±1,74	-0,38 ( $p < 0,05$ )
Лактобактерии $5840 \times 10^4 \pm 23,39 \times 10^4$	4,58±0,32	-0,30 ( $p < 0,05$ )	19,17±1,74	-0,29 ( $p < 0,05$ )

Выявлена обратная корреляционная зависимость между содержанием бифидобактерий и интенсивностью воспаления слизистой оболочки бронхов, выраженной в баллах, а также содержанием нейтрофилов в лаважной жидкости бронхов. Корреляционная взаимосвязь между лактобактериями и теми же показателями степени воспаления слизистой оболочки бронхов

менее выражена.

Изучены показатели состояния иммунного статуса у больных ХОБЛ, которые свидетельствуют о том, что выявленные изменения более выражены у больных ХОБЛ, ассоциированной с дисбактериозом кишечника, получавших антибактериальную терапию (табл. 7).

Таблица 7

**Показатели иммунного статуса у больных ХОБЛ (M±m)**

Показатели	1 группа (n=16)	2 группа (n=44)	p
Лейкоциты, $\times 10^9$	5,6±0,5	6,8±0,46	>0,05
Лимфоциты, %	24,13±1,8	23,0±1,6	>0,05
Лимфоциты, $\times 10^9$	1,3±0,4	1,5±0,7	>0,05
CD3+, %	48,24±1,46	44,02±1,12	<0,05
CD3+, абс. (г/л)	0,8±0,02	0,6±0,03	<0,001
CD 4+, %	33,8±1,4	31,5±1,2	>0,05
CD4+, абс. (г/л)	0,62±0,08	0,48±0,06	>0,05
CD 8+, %	17,9±1,2	16,6±1,1	>0,05
CD 8+, абс. (г/л)	0,4±0,04	0,4±0,06	>0,05
ИРИ, отн. ед	1,83±0,08	1,8±0,09	>0,05
CD 16+, %	7,88±0,64	6,44±0,52	>0,05
CD16+, абс. (г/л)	0,19±0,04	0,13±0,04	>0,05
CD 25+, %	9,5±0,92	12,4±0,84	<0,05
CD 20+, %	12,4±1,8	13,6±1,8	>0,05
CD 20+, абс. (г/л)	1,2±0,02	1,6±0,08	<0,001
Ig A, г/л	1,26±0,04	1,08±0,02	<0,001
Ig M, г/л	1,42±0,08	1,6±0,06	>0,05
Ig G, г/л	13,2±1,28	14,8±1,24	>0,05
ФАН, %	52,8±2,6	49,8±2,8	>0,05
ФЧ	5,64±0,64	4,49±0,58	>0,05
НСТ спонтанный, %	7,64±0,28	6,0±0,34	<0,001
НСТ стимулированный, %	22,6±0,66	20,4±0,68	<0,05
КФР	1,45±0,08	1,39±0,09	>0,05

Так, во 2 группе вторичное иммунодефицитное состояние характеризовалось снижением клеточного иммунитета, выразившемся в достоверном снижении Т-лимфоцитов (CD3+). Показатели цитотоксических клеток CD8+, CD16+ имели тенденцию к снижению, но существенных отличий в клеточном составе в сравниваемых группах не отмечено. Содержание CD25+ было достоверно выше во 2 группе ( $p < 0,05$ ). Выраженная напряженность Т-клеточных механизмов защиты за счет некоторого снижения активности CD4+ в сочетании с недостаточностью пролиферативной активности лимфоцитов, оцениваемая по активационному маркеру CD25+, свидетельствует о постоянном привлечении иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления, разбалансированности гомеостаза иммунной системы с одной стороны, и синтезе иммунодепрессивных факторов – с другой. Постоянная персистенция инфекционного агента, возможно, усиливающаяся сопутствующим дисбактериозом кишечника, приводит к более глубоким иммунологическим нарушениям.

В гуморальном звене иммунитета наряду с невыраженным повышением содержания В-лимфоцитов (CD20+) отмечено существенное снижение уровня IgA ( $p < 0,001$ ) и тенденция повышения содержания IgM и IgG. Очевидно, это связано с повышенной антигенной нагрузкой на организм.

У большинства пациентов 2 группы выявлены более заметные изменения в фагоцитарном звене иммунитета по сравнению с показателями 1 группы: снижение ФАН ( $p > 0,05$ ), ФЧ и КФР ( $p > 0,05$ ), НСТ спонтанного ( $p < 0,001$ ) и повышение НСТ стимулированного ( $p < 0,05$ ). Учитывая, что у больных ХОБЛ имеется хронический воспалительный процесс в бронхолегочной системе, трудно провести грань между первичным снижением фагоцитарной активности нейтрофилов, способствующим персистенции инфекционного агента, и вторичным угнетением ФАН, с развитием «порочного круга» хронизации воспаления в легких. При снижении ФАН происходит нарушение функции поглощения антигена, что затрудняет формирование гуморального иммунитета. Это приводит к персистирующему течению заболевания с частыми обострениями.

Таким образом, установлено, что ХОБЛ, ассоциированная с дисбактериозом кишечника, протекает на фоне значительного угнетения иммунитета, включающего в себя клеточное, гуморальное звено и фагоцитарную активность нейтрофилов. Эти изменения выражены более значительно при лечении антибактериальными препаратами.

В заключение следует отметить: полученные данные свидетельствуют о глубоких нарушениях биоценоза в организме больных ХОБЛ, что обусловлено не только применением антибиотиков, оказывающих прямое цитотоксическое действие на микрофлору кишечника и, несомненно, играющих существенную роль в нарушении соотношения «организм человека – нормальная микрофлора», но и другими факторами. Это приводит к угнетению симбионтной микрофлоры кишечника и активации условно-патогенной и патоген-

ной флоры в кишечнике и несвойственных для неё биотопах. Данные изменения способствуют нарушениям в системе иммунитета, снижению резистентности организма и могут приводить к увеличению частоты обострений ХОБЛ и ускорению процессов прогрессирования заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения // Пульмонология. 2013. №3. С.5–19.
2. Белобородова Э. Н. Состояние пищеварительной функции кишечника у больных с ХОБЛ: клинико-морфологические аспекты // Сиб. мед. журн. (Томск). 2009. Т.24, №4-1. С.11–16.
3. Вахрушев Я.М., Шаверская Э.Ш. Клинико-патогенетическая оценка сочетанного течения хронической обструктивной болезни легких и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Пульмонология. 2012. №4. С.85–88.
4. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Добрынин В.М., Захарченко М.М., Богданов И.В. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике: учебно-методическое пособие. СПб., 2003. 37 с.
5. 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.
6. Диспергационный и мукоцилиарный транспорт при болезнях органов дыхания / В.П.Колосов [и др.]. Владивосток: Дальнаука, 2011. 276.
7. Колосов В.П., Кочегарова Е.Ю., Нарышкина С.В. Внебольничная пневмония (клиническое течение, прогнозирование исходов). Благовещенск, 2012. 124 с.
8. Конович Е. А., Халиф И.Л., Шапина М. В. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2013. Т.23, №4. С.69–78.
9. Хроническая обструктивная болезнь легких и дисбактериоз кишечника / Л.В.Круглякова [и др.]. Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2013. Вып.47. С.103–110.
10. Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современное состояние проблемы // Consilium medicum. 2009. Т.9, №7. С.59–64.
11. Нарышкина С.В., Коротич О.П., Круглякова Л.В. Клиническая пульмонология (учебное пособие). Благовещенск, 2010. 142 с.
12. Никитенко В.И., Копылов В.А., Никитенко М.В. Транслокация бактерий из желудочно-кишечного тракта – естественный защитный механизм // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2004. №2-3. С.16–18.
13. Одиреев А.Н., Колосов В.П., Сурнин Д.Е. Диагностика мукоцилиарной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2006. Вып. 23 (приложение). С.47–50.
14. Одиреев А.Н., Колосов В.П., Луценко М.Т.

Новый подход к диагностике мукоцилиарной недостаточности у больных бронхиальной астмой // Бюл. СО РАМН. 2009. №2(139). С.75–80.

15. Состояние иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с дисбактериозом кишечника / Л.К.Решетникова [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2014. Вып.52. С.41–46.

16. Респираторная медицина: в 2-х т. / под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т.1. 800 с.

17. Рыбась Е.Г., Нарышкина С.В. Современные представления о противовоспалительной терапии хронической обструктивной болезни легких // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2013. Вып.48. С.90–96.

18. Самсонова М.В. Диагностические возможности бронхоальвеолярного лаважа / Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2006. №4. С.8–12.

19. Сулима М.В., Солюянова И.П., Круглякова Л.В. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры при заболеваниях органов пищеварения (учебное пособие). Благовещенск, 2014. 104 с.

20. Микрофлора бронхов и толстого кишечника у больных ХОБЛ / М.В.Сулима [и др.] // Материалы XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М., 2014. С.407.

21. Использование дискриминантного анализа при разработке диагностических (прогностических) решающих правил / Н.В.Ульянычев [и др.] // Информатика и системы управления. 2009. №4. С.13–15.

22. Чучалин А.Г. Табакокурение и болезни органов дыхания // РМЖ. 2008. №22: С.1477–1481.

23. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г.Чучалин [и др.] // Пульмонология. 2014. №3. С.15–36.

24. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. NHLBI/WHO workshop report. 2013. URL: <http://www.goldcopd.com>

25. Reshetnikova L.K., Naryshkina S.V., Kruglyakova L.V., Sulima M.V. The study of immunological indexes at chronic obstructive pulmonary disease associated with the intestinal dysbacteriosis // The 11th Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science. The conference proceeding. 2014. P.195.

## REFERENCES

1. Avdeev S.N. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya* 2013; 3:5–19 (in russian).

2. Beloborodova E.I., Akimova L.A., Asanova A.V., Semenenko Ye.V., Kritskaya N.G., Bourkovskaya V.A. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk)* 2009; 24(4-1):11–16.

3. Vakhrushev Ya.M., Shaverskaya E.Sh. *Pul'monologiya* 2012; 4:85–88.

4. Grinevich V.B., Uspenskiy Yu.P., Dobrynin V.M., Zakharchenko M.M., Bogdanov I.V. Clinical aspects of diagnosis and treatment of intestinal dysbiosis in general

therapeutic practice. St. Petersburg; 2003 (in russian).

5. Kirillov S.M., Kirillov M.M. *Pul'monologiya* 2010; 5:85–89.

6. Kolosov V.P., Dobrykh V.A., Odireev A.N., Lutsenko M.T. Dispergation and mucociliary transport at respiratory diseases. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in russian).

7. Kolosov V.P., Kochegarova E.Yu., Naryshkina S.V. Community-acquired pneumonia (clinical course, predicting outcomes). Blagoveshchensk; 2012 (in russian).

8. Konovich E.A., Khalif I.L., Shapina M.V. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2013; 23(4):69–78.

9. Kruglyakova L.V., Naryshkina S.V., Sulima M.V., Soluyanov I.P., Reshetnikova L.K. Chronic obstructive pulmonary disease and intestines dysbacteriosis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2013; 47:103–110 (in russian).

10. Minushkin O.N. *Consilium medicum* 2009; 9(7):59–64.

11. Naryshkina S.V., Korotich O.P., Kruglyakova L.V. Clinical Pulmonology. Blagoveshchensk; 2010 (in russian).

12. Nikitenko V.I., Kopylov V.A., Nikitenko M.V. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga* 2004; 2-3:16–18.

13. Odireev A.N., Kolosov V.P., Surmin D.E. Mucociliary insufficiency diagnostics in patients with chronic obstructive pulmonary disease *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2006; 23(Suppl.):47–50 (in russian).

14. Odireev A.N., Kolosov V.P., Lutsenko M.T. *Bulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN – Bulletin SB RAMS* 2009; 2:75–80.

15. Reshetnikova L.K., Naryshkina S.V., Kruglyakova L.V., Sulima M.V. Immune status in chronic obstructive pulmonary disease associated with intestinal dysbacteriosis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2014; 52:41–46 (in russian).

16. Chuchalin A.G., editor. Respiratory medicine. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (in russian).

17. Rybas' E.G., Naryshkina S.V. Modern conceptions about anti-inflammatory therapy of chronic obstructive pulmonary disease *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2013; 48:90–96 (in russian).

18. Samsonova M.V. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2006; 4:8–12.

19. Sulima M.V., Soluyanov I.P., Kruglyakova L.V. Disturbance of intestinal microflora normal composition in digestive system diseases. Blagoveshchensk; 2014 (in russian).

20. Sulima M.V., Kruglyakova L.V., Soluyanov I.P., Reshetnikova L.K. The microflora of the large intestine and bronchi in patients with COPD. In: The materials of the 24<sup>th</sup> National Congress on Respiratory Diseases. Moscow; 2014: p.407 (in russian).

21. Ul'yanychev N.V., Ul'yanycheva V.F., Kolosov V.P., Perelman J.M. *Informatika i sistemy upravleniya* 2009; 4:13–15.

22. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N.,

Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. *Pul'monologiya* 2014; 3:15–36.

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

24. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. NHLBI/WHO workshop report.

2013. Available at: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).

25. Reshetnikova L.K., Naryshkina S.V., Kruglyakova L.V., Sulima M.V. The study of immunological indexes at chronic obstructive pulmonary disease associated with the intestinal dysbacteriosis. In: The 11<sup>th</sup> Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science (conference proceeding); 2014: p.195 (in russian).

*Поступила 12.02.2015*

*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*