

УДК 616.22/24-008.87:616.248:616.379-008.64-008.9

## ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА НА МИКРОБИОЦЕНОЗ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Н.А. Любавина<sup>1</sup>, Г.Н. Варварина<sup>1</sup>, Е.В. Макарова<sup>1</sup>, Н.В. Меньков<sup>1</sup>, Е.В. Беляева<sup>2</sup>, Г.Б. Ермолина<sup>2</sup>,<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,<sup>2</sup>ФГН «Нижегородский научно-исследовательский институт им. акад. И.Н. Блохиной»*Любавина Наталья Александровна – e-mail: n.lubavina@yandex.ru*

Проведено микробиологическое исследование образцов мокроты у больных с сочетанием бронхиальной астмы смешанного генеза (БА) и сахарного диабета 2-го типа (СД 2). Выявлена взаимосвязь степени бактериальной обсемененности нижних дыхательных путей с показателями углеводного обмена и функциональными параметрами легких. У больных тяжелым течением БА установлено нарастание колонизации бронхиального дерева энтеробактериями и кандидами. Наличие декомпенсации углеводного обмена усугубляет влияние бронхообструкции на формирование микробиоценоза бронхиального дерева. Это приводит к более высокой микробной обсемененности нижних дыхательных путей условно-патогенной флорой и, вероятно, способствует прогрессированию заболевания.

**Ключевые слова:** микрофлора, астма, сахарный диабет 2-го типа.

Microbiological research of samples of sputum at patients with a combination a nonatopic bronchial asthma and type 2 diabetes is conducted. The interrelation of degree bacterial colonization of low part of respiratory tract with indicators of glucose metabolism and functional parameters of lungs is taped. At sick serious current asthma establishes increase of colonization of bronchus by Enterobacteria and Candida. Presence of a decompensation of glucose metabolism aggravates influence of bronchoobstruction on formation of a microbiocenosis in bronchial tree. It leads higher microbic colonisation the low part of respiratory tract is conditional-pathogenic flora and, possibly, promotes disease advance.

**Key words:** microflora, asthma, type 2 diabetes.

### Введение

Сахарный диабет является глобальной проблемой медицины XXI века. Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) – наиболее частая форма заболевания, распространенность его в промышленно развитых странах мира составляет 5–7% и имеет тенденцию к дальнейшему повышению [1, 2, 3]. Бронхиальная астма (БА) является серьезной проблемой здравоохранения. По данным ВОЗ в мире насчитывается около 300 млн больных бронхиальной астмой [4]. Одной из основных причин, обуславливающей обострение БА и приводящей к ее утяжелению и формированию неконтролируемого течения, является наличие респираторных инфекций [5, 6]. Инфекционные агенты, колонизирующие нижние дыхательные пути, могут играть роль аллергенов с формированием аллергического воспаления и вызывать обструкцию бронхов путем высвобождения биологически активных веществ бронхоконстриктивного действия. У больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой развитие или обострение заболевания зависит от воздействия различных инфекционных агентов, чаще всего – вирусов, бактерий и грибов [6, 7, 8]. На фоне сахарного диабета частота различных инфекционных заболеваний значительно повышается. Связано это не только с угнетением функции иммунной системы, но и с тем, что повышенное содержание глюкозы в крови больных диабетом стимулирует размножение бактерий [3, 9]. Состояние микробного пейзажа нижних дыхательных путей у больных с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа изучено недостаточно, не определена роль нарушений углеводного обмена в формировании микробиоценоза бронхиального дерева у данной категории больных. Учитывая вышеизложенное, была предпринята настоящая работа.

**Целью настоящей работы** явилась оценка влияния нарушений углеводного обмена на формирование микробиоценоза нижних дыхательных путей (НДП) у больных с сочетанием смешанной БА и СД 2.

### Материалы и методы

В условиях пульмонологического отделения ГКБ № 10 проведено обследование 90 больных бронхиальной астмой смешанного генеза неконтролируемого течения в стадии обострения. Из них 40 человек (13 мужчин и 27 женщин в возрасте 62(9) года) имели сопутствующий СД 2 среднетяжелого течения (1-я группа), 50 (20 мужчин и 30 женщин в возрасте 56(13) лет) больных не имели нарушений углеводного обмена (2-я группа). Продолжительность БА у больных 1-й группы составила 11 [5;20] лет, во 2-й группе – 12 [7;20] лет. БА средней степени тяжести была диагностирована у 15 (40%) пациентов 1-й группы и 25 (50%) больных БА без нарушений углеводного обмена, все остальные обследуемые имели тяжелое течение болезни. В диагностике степени тяжести БА руководствовались критериями GINA пересмотра 2007 года. Тяжесть течения и степень компенсации сахарного диабета определяли согласно рекомендованным алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [2]. Всем больным проводилось общеклиническое обследование, спирометрия, микробиологическое исследование мокроты. Бактерии выделяли и идентифицировали согласно Приложению к приказу № 535 МЗ СССР от 22.04.1985 г. с модификацией количественного определения бактерий по методу секторных посевов. Выделенные культуры микроорганизмов идентифицированы до рода и до вида с использованием систем индикаторных бумажных для проведения идентификации бактерий (НПО «Микроген» МЗРФ) и СТРЕПТОтеста 16 («ЛАХЕМА»,

Чехия). Диагностически значимыми считали изоляты кандид в количестве более 500 КОЕ/мл, энтеробактерий и стафилококков – более  $10^2$  КОЕ/мл при их стократном преобладании в мокроте по сравнению со слизистой зева, остальных бактерий – в количестве более  $10^6$  КОЕ/мл [10, 11].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием критерия Манна-Уитни, критерия ранговой корреляции Спирмена, критерия Вилкоксона. Математическая обработка результатов осуществлялась с применением пакета статистических программ Statistica 6.0. За уровень статистической значимости принималась величина  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

При обследовании больных с обострением БА выявлено, что частота приступов удушья не отличалась в сравниваемых группах (4,3 [3;6] приступа в сутки во 2-й группе, 5 [1,5] – в 1-й группе,  $p=0,36$ ). Мокроту продуцировали 70% пациентов 1 группы, ее характер варьировал от слизистого до гнойного. Гнойность мокроты была выше при тяжелом течении болезни, чему соответствовало нарастание уровня нейтрофилов в мокроте (49 [12;80] против 22 [4;30] при БА средней тяжести,  $p=0,05$ ). Среди больных БА, имеющих сопутствующий сахарный диабет 2-го типа, мокроту продуцировали 80% больных. Гнойность мокроты была выше у больных с сочетанной патологией, количество нейтрофилов в ней у больных 1-й группы имело тенденцию к более высоким значениям и составило 58 [6;80], тогда как во 2-й группе – 46 [8;80] ( $p=0,19$ ). Усугубление углеводных нарушений способствовало нарастанию количества нейтрофильных лейкоцитов в мазках мокроты: при компенсированном СД 2 – 4 [2;78], при субкомпенсации – 37 [2;100], при декомпенсации диабета – 73 [12;150] нейтрофилов в поле зрения. Воспалительные изменения периферической крови были выражены сильнее у больных сочетанной патологией: средний уровень СОЭ в 1-й группе был 20 [6;30], тогда как у пациентов без нарушений углеводного обмена – 16 [4;28] мм/ч ( $p=0,05$ ).

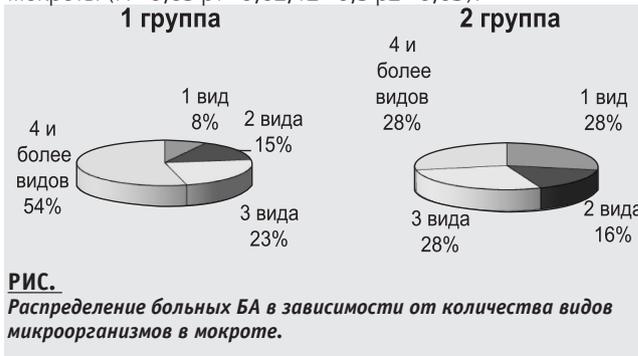
Посев мокроты проводился у 23 и 25 больных 1-й и 2-й групп соответственно (у остальных пациентов микробиологическое исследование мокроты не выполнено из-за контаминации материала слюной). Были выделены 62 культуры микроорганизмов у больных БА без нарушений углеводного обмена и 64 культуры – в 1-й группе.

В составе микрофлоры мокроты обследованных пациентов были выявлены представители следующих родов микроорганизмов: Streptococcus, Staphylococcus, Neisseria, Stomatococcus, Moraxella, Corynebacterium, Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Acinetobacter и Candida.

При микробиологическом исследовании мокроты у больных исследуемых групп было выделено от 1 до 6 видов культур микроорганизмов. При этом ассоциации четырех и более видов встречались почти в 2 раза чаще у больных сочетанной патологией ( $p=0,047$ ), а монокультура – преимущественно у пациентов без нарушений углеводного обмена ( $p=0,038$ ) (рис.).

Усиление бронхообструкции, а также воспалительных изменений периферической крови у больных БА без нарушений углеводного обмена характеризовалось многообразием выделяемых из мокроты видов микроорганизмов. Выявлена обратная связь между количеством видов микроорганизмов, обнаруженных в посевах мокроты и ОФВ1

( $r=-0,49$   $p=0,04$ ), а также прямая корреляция с количеством нейтрофильных лейкоцитов периферической крови и мокроты ( $r_1=0,65$   $p_1=0,02$ ;  $r_2=0,5$   $p_2=0,03$ ).



**РИС.**  
Распределение больных БА в зависимости от количества видов микроорганизмов в мокроте.

В микробном пейзаже НДП больных 2-й группы преобладали стрептококки, представленные  $\alpha$ -гемолитическими (21%),  $\beta$ -гемолитическими (2%), негемолитическими (7%) стрептококками и пневмококками (2%), а также флора, соответствующая микрофлоре верхних дыхательных путей (ВДП) (23%), представленная стафилококками, непатогенными нейссериями, дифтероидами и др. Практически с одинаковой частотой были обнаружены стафилококки (золотистые и эпидермальные), энтеробактерии (эшерихии, клебсиеллы, энтеробактер) и кандиды (14%, 10% и 17% соответственно). Реже встречались гемофильные палочки и моракселлы (по 2% каждая). Тяжелое течение бронхиальной астмы у больных 2-й группы, подтвержденное данными спирометрии, сопровождалось нарастанием колонизации НДП энтеробактериями и кандидами. При менее выраженных obstructивных изменениях чаще выявлялись стрептококки в посевах мокроты. Обнаружена связь показателя проходимости мелких бронхов МОС25 (максимальный экспираторный поток на уровне 25% ФЖЕЛ) и количества энтеробактерий ( $r=-0,54$   $p=0,03$ ), кандид ( $r=-0,6$   $p=0,042$ ), стрептококков ( $r=0,79$   $p=0,03$ ) в мокроте.

У больных БА в сочетании с СД 2 видовое многообразие выделяемых из мокроты микроорганизмов зависело от состояния компенсации углеводного обмена. Выявлена прямая связь между количеством видов микроорганизмов, обнаруженных при микробиологическом исследовании мокроты, и показателями гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и гликозилированного гемоглобина ( $r_1=0,6$ ,  $p_1=0,02$ ;  $r_2=0,5$ ,  $p_2=0,04$ ;  $r_3=0,64$ ,  $p_3=0,01$  соответственно).

Микрофлора мокроты у пациентов 1-й группы в основном была представлена стрептококками ( $\alpha$ -гемолитическими в 25%,  $\beta$ -гемолитическими в 6%, негемолитическими в 9% случаев) и грибами рода Candida (20%). Реже были выделены стафилококки (13%), энтеробактерии (10%), флора, соответствующая микрофлоре ВДП (12%), моракселлы составили 5% всех выделенных культур.

Как видно из таблицы, у больных с сочетанием БА и СД 2 в посевах мокроты стрептококки были обнаружены с одинаковой частотой при любой степени компенсации углеводного обмена. Стафилококки преобладали при компенсированном и субкомпенсированном сахарном диабете, а энтеробактерии при компенсации углеводного обмена обнаружены не были. Обсемененность грибами рода Candida нарастала при декомпенсации СД 2.

**ТАБЛИЦА.**

*Распределение микрофлоры мокроты в зависимости от состояния компенсации углеводного обмена у больных с сочетанием БА и СД 2*

бактерии (относительное количество)	состояние углеводного обмена		
	компенсация	субкомпенсация	декомпенсация
стрептококки	33%	33%	33%
стафилококки	35%	50%	15%
энтеробактерии	0	50%	50%
грибы <i>Candida</i>	20%	30%	50%

Выявлена корреляционная взаимосвязь уровня гликозилированного гемоглобина и количества энтеробактерий в мокроте ( $r=0,6$   $p=0,03$ ), а также постпрандиальной гликемии и обсемененности бронхов грибами рода *Candida* ( $r=0,7$   $p=0,01$ ).

**Заключение**

У больных бронхиальной астмой смешанного генеза количество выделяемых видов микроорганизмов зависит от выраженности бронхообструкции, а при наличии сахарного диабета – и от степени компенсации углеводного обмена. Тяжелое течение бронхиальной астмы сопровождается нарастанием колонизации НДП энтеробактериями и кандидами. При менее выраженных obstructивных изменениях чаще выявляются стрептококки в посевах мокроты. В формировании микробного пейзажа бронхиального дерева у больных с сочетанием БА и СД 2-го типа наибольший вклад вносили стрептококки и кандиды при участии стафилококков, энтеробактерий, моракселл и флоры, соответствующей микрофлоре верхних дыхательных путей. Вместе с тем, при нарастании нарушений углеводного обмена возрастает роль грибов рода *Candida* и энтеробактерий. По-видимому, наличие декомпенсации углеводного обмена усугубляет влияние бронхообструкции на формирование микробиоце-

ноза бронхиального дерева. Это приводит к более высокой микробной обсемененности НДП условно-патогенной флорой и, вероятно, способствует прогрессированию заболевания.


**ЛИТЕРАТУРА**

1. Сахарный диабет. Клиника, диагностика, поздние осложнения, сахароснижающая и метаболическая терапия: учеб.-метод. пособие. Москва: Изд. дом «МЕДПРАКТИКА-М», 2009. 60 с.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. /Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М. 2009. 105 с.
3. Bertoni A.G., Saydah S., Brancati F.L. Diabetes and the Risk of Infection-Related Mortality in the U.S. *Diabetes Care*. 2001. Jun. № 24. 1044-1049.
4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической obstructивной болезни легких, пересмотр 2007 г. (под ред. А.Г. Чучалина) М.: Атмосфера, 2008. 102 с.
5. Гервазиева В.Б., Сверановская В.В., Штерншис Ю.А., Семенов Б.Ф. Роль респираторных вирусов в развитии аллергии. Цитокины и воспаление. 2003. № 2 (3). С. 3–8.
6. Чучалин А.Г., Оспельникова Т.П., Осипова Г.Л. и соавт. Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы. Пульмонология. 2007. № 5. С. 14-18.
7. Корвяков С.А. Влияние инфекционного фактора на течение бронхиальной астмы. Пульмонология. 2007. № 5. С. 33-39.
8. Собченко С.А., Счетчикова О.С., Яковлева Н.В. Обострение неаллергической поздней астмой, индуцированное респираторной инфекцией. Пульмонология. 2005. № 1. С. 53-57.
9. Sunny Park, Jeremy Rich, Frank Hanses, and Jean C. Lee. Defects in Innate Immunity Predispose C57BL/6J-Leprdb/Leprdb Mice to Infection by *Staphylococcus aureus*. *Infect. Immun.* 2009. Mar. № 77. P. 1008-1014.
10. Зубков М.Н. Сбор, транспортировка биологического материала и трактовка результатов микробиологических исследований. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2004. Т. 2. С. 143-154.
11. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов. М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1999. 622 с.