

## Сведения об авторах:

**Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Астрахань**

Петрова Ольга Владимировна — канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лабораторией; e-mail: students\_asma@mail.ru

Шашин Сергей Александрович — д-р мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург; e-mail: fcssh@astra-cardio.ru

Тарасов Дмитрий Георгиевич — канд. мед. наук, гл. врач центра; e-mail: fcssh@astra-cardio.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А. Система гемостаза при операциях на сердце и магистральных сосудах. М.: Геотар-Мед; 2009.
2. Мининкова А.И. Аналитические возможности гематологических анализаторов в оценке тромбоцитов (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 3: 27—33.
3. Пучинская М.В., Почтовцев А.Ю. Клиническое значение тромбоцитарных индексов в кардиологии. *Военная медицина*. 2011; 2: 77—81.
4. Ranjith V.P., Divea R. Significance of platelet volume indices and platelet count in ischaemic heart disease. *Clin. Pathol.* 2009; 62: 830—3.
5. Oqura M. Clinical significance of platelet volume indices estimated by automated blood cell analyzer. *Rinsho Byori*. 1995; 43 (4): 385—90.
6. Vorcheimer D.A., Becker R. Platelets in atherothrombosis. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81 (1): 59—68.
7. Vizioli L., Muscari S., Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63: 1509-15.

## REFERENCES

1. Dement'eva I.I., Charnaya M.A., Morozov Yu.A. *Hemostasis system at heart operations and the main vessels*. Moscow: Geotar-Med.; 2009. (in Russian)
2. Mininkova A.I. The analytical possibilities of hematologic analyzers in evolution of thrombocytes: a literature review. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 3: 27—33. (in Russian)
3. Puchinskaya M.V., Pochtavtsev A.Yu. Clinical significance of platelet in cardiology. *Voennaya meditsina*. 2011; 2: 77—81. (in Russian)
4. Ranjith V.P., Divea R. Significance of platelet volume indices and platelet count in ischaemic heart disease. *Clin. Pathol.* 2009; 62: 830-3.
5. Oqura M. Clinical significance of platelet volume indices estimated by automated blood cell analyzer. *Rinsho Byori*. 1995; 43 (4): 385-90.
6. Vorcheimer D.A., Becker R. Platelets in atherothrombosis. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81 (1): 59—68.
7. Vizioli L., Muscari S., Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63: 1509-15.

Поступила 12.02.14  
Received 12.02.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.2331.24-007.272-07:616.24-008.87-078

## СОСТАВ СООБЩЕСТВА МИКРООРГАНИЗМОВ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

**Федосенко С.В.<sup>1</sup>, Огородова Л.М.<sup>1</sup>, Фрейдин М.Б.<sup>2</sup>, Салтыкова И.В.<sup>1</sup>, Куликов Е.С.<sup>1</sup>, Деев И.А.<sup>1</sup>, Кириллова Н.А.<sup>1</sup>, Селиванова П.А.<sup>1</sup>, Балашева И.И.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050 Томск;

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинской генетики» СО РАМН, 634050 Томск

*Обобщены результаты исследований по изучению состава сообщества микроорганизмов в дыхательных путях у здоровых людей, а также у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Современные технологии молекулярно-генетической идентификации микроорганизмов позволяют выполнить глубокий анализ состава сообществ микроорганизмов у больных хроническими бронхообструктивными заболеваниями. Это представляет значительный интерес как для определения роли микробиома в развитии заболеваний бронхолегочной системы человека, так и для понимания влияния микробиотических сообществ на особенности течения болезни и формирование резистентности к проводимой терапии.*

**Ключевые слова:** сообщество микроорганизмов; микробиом; бронхиальная астма; хроническая обструктивная болезнь легких.

### COMPOSITION OF MICROORGANISM COMMUNITY IN THE AIRWAYS OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

**Fedosenko S.V.<sup>1</sup>, Ogorodova L.<sup>1</sup>, Freidin M.B.<sup>2</sup>, Saltykova I.V.<sup>1</sup>, Kulikov E.S.<sup>1</sup>, Deev I.A.<sup>1</sup>, Kirillova N.A.<sup>1</sup>, Selivanova P.A.<sup>1</sup>, Balashova I.I.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk; <sup>2</sup>Research Institute of Medical Genetics, Siberian Division of Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

*This review summarizes results of research on the composition of microorganism community in the airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Modern technologies for molecular genetic identification of microorganisms provide a deep insight into the microbiota of patients with chronic broncho-obstructive diseases for the better understanding of bronchopulmonary pathology in man and effect of microbiotic communities on the clinical course of diseases and formation of resistance to antibiotics.*

**Key words:** microorganism community; microbiom; bronchial asthma; chronic obstructive pulmonary disease.

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относятся к наиболее распространенным заболеваниям бронхолегочной системы у взрослого населения, приводящим к существ-

венному ухудшению качества жизни, ранней инвалидизации больных и высокой смертности [1]. Указанные болезни являются социально значимыми, поскольку сопряжены с существенным экономическим и соци-

альным ущербом. ХОБЛ характеризуются высокими прямыми (медикаментозное обеспечение, дорогостоящая экстренная медицинская помощь) и косвенными (длительные периоды нетрудоспособности, выплаты по инвалидности) затратами ресурсов здравоохранения [1, 2]. Основные усилия глобального здравоохранения, помимо профилактики, направлены на раннее выявление БА и ХОБЛ, подбор адекватной базисной терапии с целью замедления прогрессирования болезни и предотвращения тяжелых обострений.

Идентификация микробиоты легких (совокупности микроорганизмов, населяющих бронхиальное дерево) является относительно новой областью исследования, которая может позволить по-другому взглянуть на заболевания респираторного тракта. Основываясь на данных культуральных исследований, ранее полагали, что бронхиальное дерево здорового человека стерильно. Сегодня молекулярно-генетические исследования позволили установить, что легкие здорового некурящего человека населены сообществами микроорганизмов. В нормальных условиях бронхиальное дерево содержит около 2000 бактериальных геномов на 1 см<sup>2</sup> [3].

Роль микробиоты показана при всех заболеваниях легочной системы. Так, например, вирусная инфекция является индуктором сезонных обострений при болезнях легких [3]. В свою очередь исследование микробиоты дыхательных путей у здорового человека является необходимым шагом для оценки роли микроорганизмов в развитии таких болезней легких, ассоциированных с инфекционным процессом, как респираторные заболевания новорожденных, БА и ХОБЛ [4, 5].

### **Микробиота нижних дыхательных путей здорового человека**

Длительное время в пульмонологии ответ на вопрос о стерильности нижних дыхательных путей был однозначен: в норме бронхиальное дерево стерильно. Указанная концепция была обусловлена, с одной стороны, ограниченностью экспериментального доступа к дыхательным путям у здоровых людей, а с другой — ничтожно малыми возможностями верификации микроорганизмов классическими культуральными методами [5, 6].

Внедрение современных технологий секвенирования по 16S-рибосомному региону позволило установить, что микрофлора, населяющая бронхолегочную систему, гораздо более разнообразна, чем предполагалось ранее. В Великобритании группа исследователей Imperial College London изучила количественный и качественный состав микробиоты респираторного тракта, характерный для здоровых людей, а также больных БА и ХОБЛ, исследуя лаважную жидкость и браш-биоптаты. Показана корреляция между микробиотой биоптатов легких и микробиотой ротоглотки у обследованных. Результаты исследования продемонстрировали высокое сходство микробиоты бронхиального дерева у здоровых людей и больных БА (как детской, так и взрослой популяции) [3, 7].

На основании проведенных исследований М. Hilty и соавт. [3] не только подтвердили факт нестерильности бронхиального дерева, но и охарактеризовали среднюю микробиологическую обсемененность слизистой оболочки бронхов. Идентифицировав 5054 бактериальных сиквенса 16S rRNA в биологических образцах от 43 добровольцев, исследователи пришли к выводу, что на 1 см<sup>2</sup> поверхности бронхов приходится около 2000 бактериальных геномов [3, 8]. Наиболее частыми микроорганизмами, колонизирующими бронхиальное дерево у здоровых добровольцев, являются бактерии родов *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium* и *Veillonella*. В меньшей степени представлены потенциально патогенные *Haemophilus* и *Neisseria* [4, 9].

Среди этих микроорганизмов есть анаэробы, такие как *Prevotella spp.*, с трудом произрастающие на специальных средах. *Bacteroides* (в частности, *Prevotella spp.*) более распространены у здоровых людей, чем у больных с БА и ХОБЛ [3]. *Prevotella spp.* — грамотрицательные анаэробы — признаются частью нормальной оральной и вагинальной микробиоты и являются преобладающими представителями анаэробных грамотрицательных бактерий, выделенных у пациентов с респираторными инфекциями [10, 11].

По мнению М. Hilty и соавт. [3], уменьшение содержания *Bacteroides* в бронхиальном дереве у больных бронхообструктивными заболеваниями в сравнении со здоровыми добровольцами может быть проявлением модификации нормальной микрофлоры на фоне болезни.

Большое внимание в исследованиях микробиоты следует уделять анализу географической области проживания обследуемых. Резонно предполагать, что микробное сообщество будет варьировать в зависимости от климата, микроорганизмов окружающей среды, источником которых являются другие люди, а также домашние животные. Так, в сравнительном исследовании J. Weck и соавт. [4] оценили влияние места проживания обследуемых на состав сообщества микроорганизмов у больных фиброзом легких. Исследовали образцы слюны, полученные от двух групп пациентов: 19 пациентов из одной местности Великобритании и 19 — из одного региона США. В результате проведенного исследования были получены статистически значимые различия состава микроорганизмов в группах. Кластерный анализ выявил значимый вклад географического различия в отношении количественного и качественного состава микробного сообщества [4].

В настоящее время исследование микробиотических сообществ — активно развивающаяся область науки, однако стандартные методологические и статистические подходы для сопоставления результатов таких исследований не разработаны.

### **Роль сообщества микроорганизмов в развитии и прогрессировании бронхолегочной патологии**

В настоящее время вопрос о роли микробиотических сообществ дыхательных путей в развитии и прогрессировании бронхообструктивных заболеваний

остаётся открытым. Ряд микробиологических исследований в этой области демонстрирует различия состава микробиоты дыхательных путей у больных БА и ХОБЛ и относительно здоровых добровольцев. Так, например, выявлено увеличение количества микроорганизмов типа *Proteobacteria* в респираторном тракте у больных БА и ХОБЛ. Потенциально значимыми патогенами в развитии и прогрессировании ХОБЛ, по мнению M. Hilty и соавт. [3], являются *Haemophilus*, *Moraxella* и *Neisseria spp.* [3].

По данным P. Wark и соавт. [12], проанализировавших 235 случаев госпитализации по поводу обострения БА и ХОБЛ у 199 больных (96 с обострением БА и 103 с обострением ХОБЛ) в течение 2 мес, роль сочетанной респираторной вирусной и бактериальной инфекции в развитии обострения обоих заболеваний очень высока. Исследователи использовали мультиплексную полимеразную цепную реакцию для верификации вирусной инфекции и культуральные методы для идентификации сообщества бактерий в орофарингеальных и назальных мазках у пациентов, поступающих в стационар в течение первых 24 ч. В 40% случаев обнаружена изолированная вирусная инфекция (наиболее часто — риновирус А), в 21% случаев — изолированная бактериальная инфекция; при этом в 18% случаев наблюдалась сочетанная вирусная и бактериальная инфекция. В результате мультивариантного анализа факторов риска продемонстрирована роль бактериальной и вирусной инфекции, а также низкого показателя объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) как независимых прогностических критериев более длительного пребывания больных в стационаре. Также следует отметить значимую роль сочетанной респираторной вирусной и бактериальной инфекции в повышении риска развития повторных обострений и госпитализаций больных БА и ХОБЛ в течение последующих 60 дней. Исследователи сделали вывод о значимости вирусной инфекции (особенно на фоне хронической бактериальной контаминации) в развитии более тяжелых рецидивирующих обострений БА и ХОБЛ с высоким риском повторных эпизодов и госпитализаций [12].

### **Состав сообщества микроорганизмов нижних дыхательных путей и хроническая обструктивная болезнь легких**

Известно, что дыхательные пути у больных ХОБЛ (особенно тяжелого и очень тяжелого течения) часто колонизированы бактериями. При этом наиболее высокая вероятность обсемененности респираторного тракта при ХОБЛ такими микроорганизмами, как *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, на поздних стадиях заболевания — *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* [13].

Интересные результаты были показаны в исследовании A. Marc Sze и соавт. [14]. Исследователи, используя современные молекулярно-генетические методы идентификации микроорганизмов по 16S rRNA-участкам

генома, выполнили качественный и количественный анализ микробиома во фрагментах легочной ткани, полученной от здоровых некурящих людей, курильщиков без признаков ХОБЛ, больных ХОБЛ очень тяжелого течения (IV стадия по классификации GOLD) и больных муковисцидозом. В качестве отрицательного контроля использовалась стерильная вода. Установлено, что во всех группах, исключая контрольную, присутствовали бактериальные клетки. В целом обсемененность исследуемых фрагментов легочной ткани была сравнительно небольшой — от 20 до 1252 бактериальных клеток на 1000 клеток человека. Интересно, что для здоровых некурящих людей и курильщиков без признаков ХОБЛ был характерен сходный по качественному составу тип микробиоты. В то же время сообщества микроорганизмов в группах больных ХОБЛ IV стадии и больных муковисцидозом различались между собой и отличались от таковых в первых двух группах. В частности, у больных ХОБЛ IV стадии отмечалось достоверно более высокое по сравнению с другими группами присутствие грамположительных бактерий *Firmicutes* ( $p < 0,003$ ) [14].

В ряде исследований продемонстрировано, что колонизация дыхательных путей сама по себе не является главным стимулом для привлечения нейтрофилов — ключевых иммунокомпетентных клеток, способствующих повреждению паренхимы легкого и прогрессированию бронхиальной обструкции. Тем не менее существует четкая взаимосвязь между бактериальной нагрузкой в дыхательных путях и интенсивностью нейтрофильного ответа [15].

Обострение инфекционного процесса в респираторной системе является важным фактором, усугубляющим бронхиальную обструкцию, и ведущим к нарастанию всех признаков болезни и ее дальнейшему прогрессированию [16].

Безусловно, каждое инфекционно-зависимое обострение ХОБЛ ухудшает прогноз болезни. С клинической точки зрения все обострения следует рассматривать как фактор прогрессирования болезни. Обычно в течение года больной ХОБЛ переносит от 1 до 4 обострений и более [16]. Их частота заметно варьирует в зависимости от степени тяжести заболевания и адекватности выбранной схемы лечения. Так, при ОФВ<sub>1</sub> 50—55% от должного средняя частота обострений составляет 1,9—2,1 обострения в год, а у больных с ОФВ<sub>1</sub> менее 40% — 2—3 обострения в год, поэтому одним из основных критериев эффективного лечения стабильной ХОБЛ является уменьшение частоты обострений и увеличение продолжительности периода жизни больного без эпизодов обострения заболевания [16].

Из всего многообразия причин, ведущих к обострению ХОБЛ, наибольшее значение имеет респираторная инфекция, с развитием которой связывают до половины всех случаев обострения заболевания [17]. Однако примерно в 1/3 случаев причина обострения ХОБЛ так и остается неустановленной, поскольку у многих пациентов, обследованных в период обострения, не удается получить бактериальные культуры при посеве [18, 19].

Именно трансформация бактериальной контаминации в инфекционный процесс является наиболее частой причиной развития обострений ХОБЛ [20]. В то же время результаты ряда исследований указывают на то, что появление в дыхательных путях больного ХОБЛ новых бактериальных штаммов является более вероятным фактором провоцирования обострения болезни, чем постоянно присутствующие («привычные» для пациента) штаммы бактерий [21].

### **Бронхиальная астма и сообщество микроорганизмов бронхиального дерева**

Респираторные инфекции тесно связаны с БА, поскольку провоцируют возникновение свистящих хрипов и увеличение выраженности симптомов у многих больных [21, 22]. По данным эпидемиологических исследований, инфекционными микроорганизмами, вызывающими увеличение выраженности симптомов БА, обычно являются респираторные вирусы, а также бактерии [22]. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция — наиболее частая причина появления свистящих хрипов у детей первого года жизни, тогда как у детей старшего возраста и взрослых основными пусковыми механизмами свистящих хрипов и ухудшения течения БА служат риновирусы [22—24]. Прочие респираторные вирусы, такие как вирусы парагриппа, гриппа, аденовирусы и коронавирусы, также могут вызывать усиление свистящих хрипов и симптомов БА [24].

Обнаружен ряд механизмов, объясняющих появление свистящих хрипов и увеличение бронхиальной гиперреактивности при респираторных инфекциях. К таким механизмам относят повреждение эпителия дыхательных путей, стимуляцию образования вирусспецифических антител — иммуноглобулинов класса Е, усиление высвобождения медиаторов и развитие позднего астматического ответа на вдыхаемый антиген. Таким образом, имеются данные о том, что вирусные инфекции увеличивают выраженность воспалительной реакции и тем самым способствуют повреждению дыхательных путей [25].

Бактериальная инфекция дыхательных путей обсуждается как фактор, провоцирующий обострения БА и/или являющийся причиной сохранения симптомов заболевания. Получены доказательства наличия связи между хронической бактериальной инфекцией дыхательных путей и тяжестью БА, между бактериальными инфекциями и обострениями БА [3, 26]. Бактериальные антигены достаточно редко выступают в качестве аллергенов, однако они выступают в роли триггерных факторов, запускающих каскад аллергического воспаления. У больных БА барьерные функции слизистых оболочек дыхательных путей изначально нарушены, а в результате прямого микробного повреждения и местного воспаления в ответ на бактериальную инфекцию еще более облегчается процесс проникновения аллергенов в организм [3]. Такие возбудители респираторных инфекций, как *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*,

*K. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, обладают набором факторов вирулентности, которые ведут к ослаблению мукоцилиарного клиренса, участвуют в повреждении бронхолегочного эпителия и нарушении его проницаемости, усиливают местную воспалительную реакцию, которая в свою очередь усугубляет повреждение. При этом бывает трудно добиться хорошего клинического эффекта проводимой базисной терапии на фоне различных инфекционно-воспалительных заболеваний [26].

F. Arocha-Sandoval F. и соавт. [19] при исследовании орофарингеальных мазков у больных БА в период обострения и у здоровых людей обнаружили, что временная бактериальная флора присутствовала в 75,8% случаев при обострении БА. В группе здоровых добровольцев бактериальная контаминация регистрировалась достоверно реже (у 27,5%;  $p < 0,05$ ). Примечательно, что у больных БА наиболее часто (17,2%) выделенной бактерией был *Str. pyogenes*, в то время как в контрольной группе преобладала кишечная палочка [19].

Данные M. Hilty и соавт. [3] свидетельствуют о том, что *Staphylococcus spp.* в избытке присутствует в дыхательных путях у детей, страдающих тяжелой БА. Следует отметить, что обнаруженные указанными исследователями в бронхах у пациентов с БА *Haemophilus*, *Moraxella* и *Neisseria spp.* были также ассоциированы с повышенным риском развития БА у детей раннего возраста. Подобные результаты были получены в исследовании H. Bisgaard и соавт. [10, 27]. Вероятно, присутствие указанных выше потенциально патогенных микроорганизмов в дыхательных путях даже в количествах, не превышающих пороговые для развития инфекционного процесса значения, может способствовать поддержанию хронического воспаления в бронхиальном дереве у больных БА и ХОБЛ. Кроме того, бактериальная контаминация создает благоприятные условия для развития бактериальной инфекции на фоне респираторной вирусной инфекции, например сезонного гриппа [28—30].

Роль хронических инфекций, вызванных *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, в патогенезе ухудшения течения БА по-прежнему до конца не ясна. Несмотря на высокую частоту инфекций, вызванных этими возбудителями, их роль недооценена в связи со сложностью верификации из-за нетипичного клинического течения и отсутствия легкодоступных диагностических тестов.

Известно, что положительные результаты серологических исследований, подтверждающие наличие острой хламидийной или микоплазменной инфекции в прошлом или ее хронического течения, встречаются чаще у больных БА по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев. Кроме того, результаты культуральных и молекулярно-генетических методов также свидетельствуют о более высокой вероятности колонизации бронхиального дерева *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* у больных БА. Полученные результаты особенно актуальны в случаях неконтролируемой БА с симптомами респираторной инфекции.

В то же время у пациентов с ранее не диагностированной БА атипичная инфекция, вызванная *S. pneumoniae* и/или *M. pneumoniae*, может клинически сопровождаться типичными симптомами бронхообструктивного заболевания: длительным приступообразным сухим кашлем, обструктивными нарушениями функции внешнего дыхания, рассеянными сухими хрипами при аускультации, эпизодами диспноэ. Это заставляет задуматься о роли атипичных микроорганизмов в индукции БА у ранее здоровых людей, а также об ухудшении течения заболевания.

Вероятно, более масштабные исследования микробиоты дыхательных путей у детей и взрослых с БА позволят также расширить знания о значимости в патогенезе заболевания таких микроорганизмов, как *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.* и *Streptococcus spp.* [27, 31].

Рассматривая бактериальную контаминацию при БА как важный фактор риска обострения заболевания, следует отметить данные об эффективности антибактериальной терапии в устранении хронического влажного кашля [32, 33].

Результаты последних исследований, вероятно, формируют предпосылки для модификации существующих фармакотерапевтических подходов к лечению, например, тяжелой БА, ассоциированной с частыми инфекционно-зависимыми обострениями. В частности, обсуждается эффективность применения макролидных антибактериальных препаратов. Так, в некоторых исследованиях применение макролидов у больных БА продемонстрировало обнадеживающие результаты в отношении улучшения контроля над БА, но в большинстве случаев улучшение было временным [34].

В свою очередь новые терапевтические возможности для пациентов, у которых респираторные заболевания характеризуются персистенцией *Haemophilus influenzae*, может открыть появление эффективных вакцин против указанного возбудителя [3].

Роль сообщества микроорганизмов в развитии и прогрессировании хронических бронхообструктивных заболеваний легких неоднозначна. По данным некоторых авторов, ранняя стимуляция иммунной системы бактериальными антигенами (контакт с разнообразными микроорганизмами в раннем детском возрасте), возможно, препятствует формированию БА, способствуя развитию толерантности иммунного ответа к потенциально «безобидным» антигенам. Напротив,

злоупотребление антибактериальными препаратами и ассоциированные с этим изменения состава нормальной микрофлоры бронхиального дерева могут способствовать развитию БА [35].

Обобщая результаты ряда последних исследований, включая данные М. Hilty и соавт. [3], можно сделать несколько выводов.

1. В нормальных условиях нижние дыхательные пути здорового человека не являются стерильными.

2. Наиболее типичными бактериями-колонистами респираторного тракта у здоровых людей являются представители родов *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacteria* и *Veilonella*, в значительно меньшей степени представлены потенциально патогенные *Haemophilus* и *Neisseria*.

3. Нормальная микробиота здорового респираторного тракта у больных БА и ХОБЛ подвергается качественной и количественной модификации.

4. Ассоциация отдельных представителей микробиоты бронхиального дерева с болезнями органов дыхания определенно есть, однако не установлено, как именно те или иные микроорганизмы, составляющие микробиоту у конкретного индивида, влияют на развитие и дальнейшее течение заболевания. В настоящее время не изучены ассоциации состава микробиоты с тяжестью, стадией и прогнозом болезни, влиянием курения, особенностями функционирования иммунной системы и эффективностью проводимой терапии.

Современные молекулярно-генетические методы идентификации микроорганизмов открывают принципиально новые возможности для полноценного анализа микробиома респираторного тракта как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с различными заболеваниями дыхательной системы, включая БА и ХОБЛ.

В настоящее время исследование состава сообщества микроорганизмов и его взаимодействия с организмом-хозяином является приоритетной задачей, решение которой необходимо для последующего выявления молекулярных маркеров диагностики и профилактики БА и ХОБЛ. Полученные результаты не только позволят уточнить вклад микроорганизмов в формирование и прогрессирование синдрома хронической бронхиальной обструкции, но и, вероятно, создадут предпосылки для стратегического пересмотра концепции лечения хронических бронхообструктивных заболеваний.

#### Сведения об авторах:

**Сибирский государственный медицинский университет, Томск**

Кафедра госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины  
Федосенко Сергей Вячеславович — канд. мед. наук, докторант кафедры; e-mail: s-fedosenko@mail.ru  
Куликов Евгений Сергеевич — канд. мед. наук, докторант кафедры.

Селиванова Полина Александровна — канд. мед. наук, докторант кафедры.

Кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета

Огородова Людмила Михайловна — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАМН, зав. кафедрой; зам. министра науки и образования Российской Федерации.

Деев Иван Анатольевич — д-р мед. наук, проф. кафедры; первый зам. начальника департамента здравоохранения Томской области.

Балашева Ирина Ивановна — д-р мед. наук, проф. кафедры.

Центральная научно-исследовательская лаборатория

Салтыкова Ирина Владимировна — канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник.

ЛИТЕРАТУРА

- Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance Summaries. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2002; 51 (No. SS-6).
- Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Жестков А.В., Илькович М.М., Мартыненко Т.И. и др. Мониторинг и лечение тяжелой бронхиальной астмы у взрослых: результаты национального многоцентрового исследования НАБАТ. *Терапевтический архив*. 2005; 77 (3): 36—42.
- Hilty M., Burke C., Pedro H., Cardenas P. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 2010; 5 (1): e8578.
- Beck J.M., Young V.B., Huffnagle G.B. The microbiome of the lung. *Transl. Res.* 2012; 160 (4): 258—66.
- Staley J.T., Konopka A. Measurement of in situ activities of nonphotosynthetic microorganisms in aquatic and terrestrial habitats. *Annu. Rev. Microbiol.* 1985; 39: 321—46.
- NIH HMP Working Group. The NIH human microbiome project. *Genome Res.* 2009; 19 (12): 2317—23.
- Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. *Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование*. М: Мир; 1984.
- Мирзабеков А.Д., Прокопенко Д.В., Четкин В.Р. Применение матричных биочипов с иммобилизованной ДНК в биологии и медицине. В кн.: *Информационные медико-биологические технологии*. М: ГЭОТАР-Мед.; 2002; 166—98.
- Collins M.D., Walbanks S. Comparative sequence analysis of the 16S rRNA genes of *Lactobacillus mitsuus*, *Lactobacillus rimae* and *Streptococcus parvulus*: proposal for the creation of a new genus *Atopobium*. *FEMS Microbiol. Lett.* 1992; 95: 235—40.
- Aas J.A., Paster B.J., Stokes L.N., Olsen I., Dewhirst F.E. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 5721—32.
- Tunney M.M., Field T.R., Moriarty T.F., Patrick S., Doering G. Detection of anaerobic bacteria in high numbers in sputum from patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 995—1001.
- Wark P., Toozé M., Powell H., Parsons K. Viral and bacterial infection in acute asthma and chronic obstructive pulmonary disease increases the risk of readmission. *Respirology*. 2013; doi: 10.1111/resp.12099.
- Bilde L., Rud Svenning A., Dollerup J. The cost of treating patients with COPD in Denmark — A population study of COPD patients compared with non-COPD controls. *Respir. Med.* 2007; 101: 539—46.
- Sze M.A., Dimitriu P.A., Hayashi S., Elliott W.M., McDonough J.E., Gosselink J.V. et al. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 10: 1073—80.
- Hill A.T., Campbell E.J., Hill S.L. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am. J. Med.* 2000; 109: 288—95.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* [Electronic resource]. — Update 2011. — Mode of access: <http://www.goldcopd.com/GuidelineItem.asp?intId=989>.
- Monso E., Ruiz J., Tosell A. 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—20.
- Синопальников А.И., Маев Э.З. Обострение хронической обструктивной болезни легких. Современные подходы к лечению. *Антибиотики и химиотерапия*. 1999; 4: 35—8.
- Arocha-Sandoval F., Parra-Quevedo K. Oropharyngeal bacteria in asthmatic patients in the city of Maracaibo, Venezuela. *Invest. Clin.* 2002; 43 (3): 145—55.
- Monso E., Rosell A., Bonet G. Risk factors for lower airway colonization in chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 338—42.
- Sehti S., Evans N., Grant B.J.B., Murphy T.F. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 465—71.
- Gern J.E., Lemanske R.F. Infectious triggers of pediatric asthma. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2003; 50 (3): 555—75.
- Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332 (3): 133—8.
- Johnston S.L. Viruses and asthma. *Allergy*. 1998; 53 (10): 922—32.
- Busse W.W. Respiratory infections: their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 85 (4): 671—83.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Бабак С.Л. *Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Руководство для практикующих врачей*. М.: Издательство «Литтерра». 2004.
- Biggaard H., Hermansen M.N., Buchvald F., Loland L., Halkjaer L.B. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1487—95.
- Sutherland E.R., Martin R.J. Asthma and atypical bacterial infection. *Chest*. 2007; 132: 1962—6.
- Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. Predominant role of bacterial influenza as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J. Infect. Dis.* 2008; 198: 962—70.
- Hussell T., Wisinger E., Goulding J. Bacterial complications during pandemic influenza infection. *Future Microbiol.* 2009; 4: 269—72.
- Didierlaurent A., Goulding J., Hussell T. The impact of successive infections on the lung microenvironment. *Immunology*. 2007; 122: 457—65.
- Blasi F., Johnston S.L. The role of antibiotics in asthma. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2007; 29: 485—93.
- Donnelly D., Critchlow A., Everard M.L. Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis. *Thorax*. 2007; 62: 80—4.
- Specjalski K. Role of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in the course of asthma. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78 (4): 284—95.
- Han M.K., Huang Y.J., LiPuma J.J. Significance of the microbiome in obstructive lung disease. *Thorax*. 2012; 67 (5): 456—63.

REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance Summaries. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2002; 51 (No. SS-6).
- Chuchalin A.G., Ogorodova L.M., Petrovskiy F.I., Zhestkov A.V., Il'kovych M.M., Martynenko T.I. et al. Monitoring the treatment and severe asthma in adults: results of a national multicenter study ALARM. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2005; 77 (3): 36—42 (in Russian).
- Hilty M., Burke C., Pedro H., Cardenas P. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 2010; 5 (1): e8578.
- Beck J.M., Young V.B., Huffnagle G.B. The microbiome of the lung. *Transl. Res.* 2012; 160 (4): 258—66.
- Staley J.T., Konopka A. Measurement of in situ activities of non-photosynthetic microorganisms in aquatic and terrestrial habitats. *Annu. Rev. Microbiol.* 1985; 39: 321—46.
- NIH HMP Working Group. The NIH human microbiome project. *Genome Res.* 2009; 19 (12): 2317—23.
- Maniatis T., Fritsch E., Sambrook J. *Methods of genetic engineering. Molecular cloning*. Moscow: Mir; 1984 (in Russian).
- Mirzabekov A.D., Prokopenko D.V., Chechetkin V.R. Application matrix with immobilized DNA biochips in biology and medicine. In: *Information biomedical technology*. Moscow: GEOTAR-Ned.; 2002: 166—98 (in Russian).
- Collins M.D., Walbanks S. Comparative sequence analysis of the 16S rRNA genes of *Lactobacillus mitsuus*, *Lactobacillus rimae* and *Streptococcus parvulus*: proposal for the creation of a new genus *Atopobium*. *FEMS Microbiol. Lett.* 1992; 95: 235—40.
- Aas J.A., Paster B.J., Stokes L.N., Olsen I., Dewhirst F.E. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 5721—32.
- Tunney M.M., Field T.R., Moriarty T.F., Patrick S., Doering G. Detection of anaerobic bacteria in high numbers in sputum from patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 995—1001.
- Wark P., Toozé M., Powell H., Parsons K. Viral and bacterial infection in acute asthma and chronic obstructive pulmonary disease increases the risk of readmission. *Respirology*. 2013; doi: 10.1111/resp.12099.
- Bilde L., Rud Svenning A., Dollerup J. The cost of treating patients with COPD in Denmark — A population study of COPD patients compared with non-COPD controls. *Respir. Med.* 2007; 101: 539—46.

14. Sze M.A., Dimitriu P.A., Hayashi S., Elliott W.M., McDonough J.E., Gosselink J.V. et al. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 10: 1073—80.
15. Hill A.T., Campbell E.J., Hill S.L. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am. J. Med.* 2000; 109: 288—95.
16. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* [Electronic resource]. — Update 2011. — Mode of access: <http://www.goldcopd.com/GuidelineItem.aspx?intId=989>.
17. Monso E., Ruiz J., Tosell A. 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—20.
18. Sinopal'nikov A.I., Maev E.Z. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Modern approaches to treatment. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 1999; 4: 35—8 (in Russian).
19. Arocha-Sandoval F., Parra-Quevedo K. Oropharyngeal bacteria in asthmatic patients in the city of Maracaibo, Venezuela. *Invest. Clin.* 2002; 43 (3): 145—55.
20. Monso E., Rosell A., Bonet G. Risk factors for lower airway colonization in chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 338—42.
21. Sehti S., Evans N., Grant B.J.B., Murphy T.F. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 465—71.
22. Gern J.E., Lemanske R.F. Infectious triggers of pediatric asthma. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2003; 50 (3): 555—75.
23. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332 (3): 133—8.
24. Johnston S.L. Viruses and asthma. *Allergy.* 1998; 53 (10): 922—32.
25. Busse W.W. Respiratory infections: their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 85 (4): 671—83.
26. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Arkhipov V.V., Babak S.L. *Rational pharmacotherapy of respiratory diseases: Hands for practitioners.* Moscow: Publisher «Litterra»; 2004 (in Russian).
27. Bisgaard H., Hermansen M.N., Buchvald F., Loland L., Halkjaer L.B. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1487—95.
28. Sutherland E.R., Martin R.J. Asthma and atypical bacterial infection. *Chest.* 2007; 132: 1962—6.
29. Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J. Infect. Dis.* 2008; 198: 962—70.
30. Hussell T., Wissinger E., Goulding J. Bacterial complications during pandemic influenza infection. *Future Microbiol.* 2009; 4: 269—72.
31. Didierlaurent A., Goulding J., Hussell T. The impact of successive infections on the lung microenvironment. *Immunology.* 2007; 122: 457—65.
32. Blasi F., Johnston S.L. The role of antibiotics in asthma. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2007; 29: 485—93.
33. Donnelly D., Critchlow A., Everard M.L. Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis. *Thorax.* 2007; 62: 80—4.
34. Specjalski K. Role of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in the course of asthma. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78 (4): 284—95.
35. Han M.K., Huang Y.J., LiPuma J.J. Significance of the microbiome in obstructive lung disease. *Thorax.* 2012; 67 (5): 456—63.

Поступила 26.12.13  
Received 26.12.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.441-008.921.5-008.64-053.6-07

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У ШКОЛЬНИКОВ СТАРШИХ КЛАССОВ С ЭНДЕМИЧЕСКИМ ЗОБОМ

Цаболова З.Т.<sup>1</sup>, Сингх Р.Б.<sup>2</sup>, Корнаева И.Г.<sup>3</sup>, Задиева И.Н.<sup>3</sup>, Басиева О.О.<sup>1</sup>, Зангиева О.Д.<sup>1</sup>, Казани З.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ;

<sup>2</sup>Госпиталь им. Халберга и научно-исследовательский институт, Индия; <sup>3</sup>УЗД ФГБУ «Северо-Кавказский многопрофильный медицинский центр» Минздрава России, Беслан; <sup>4</sup>Республика Македония

*Изучены взаимосвязь йододефицита, уровня кортизола в крови, гемодинамические параметры у школьников Владикавказа. Обследовано 536 школьников в возрасте от 13 до 17 лет. Исследованы уровень экскреции йода в моче церий-арсенитовым методом, функция щитовидной железы — уровень тиреотропного гормона, общего трийодтиронина, свободного тироксина; кортизола в крови иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы «Алкор Био». Опытную группу составили 24 школьника с эндемическим зобом, контрольную — 14 здоровых подростков. Оценены гемодинамические параметры с помощью ультразвукового сканера Vivid 7 dimeshion.*

*Ключевые слова:* эндемический зоб; гемодинамические параметры; пролапс митрального клапана.

### THYROID FUNCTIONAL ACTIVITY AND HEMODYNAMIC PARAMETERS IN UPPER-CLASS SCHOOLCHILDREN PRESENTING WITH ENDEMIC GOITER

*Tsabolova Z.T.<sup>1</sup>, Singh R.B.<sup>2</sup>, Kornayeva I.G.<sup>3</sup>, Zadiyeva I.N.<sup>3</sup>, Basiyeva O.O.<sup>1</sup>, Zangiyeva O.D.<sup>1</sup>, Kazani Z.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>North Ossetian State Medical Academy, Russia; <sup>2</sup>Halberg Hospital and Research Institute, India; <sup>3</sup>North Caucasian Multifield Medical Centre, Beslan, Russia; <sup>4</sup>Republic of Macedonia

*We studied the relationship between iodine deficiency, blood cortisol levels, and hemodynamic parameters in 536 schoolchildren of Vladikavkaz aged 13-17 years. Urine iodine was measured using cerium arsenite reaction, thyroid function was evaluated from thyrotropin, T3, and free T4 levels, blood cortisol was determined by the immunoenzyme assay using Alcor Bio kits. The study group included 24 subjects with endemic goiter, control group was comprised of 14 healthy adolescents. hemodynamic parameters were studied using a Vivid 7 Dimension scanner.*

*Key words:* endemic goiter; hemodynamic parametrs; mitral valve prolapse.

В последние десятилетия проблема ассоциированных с йододефицитом состояний приобретает все большее значение, поскольку наличие йододефицита даже без зоба ведет к функциональным нарушениям, а за-

тем — к органическим изменениям всех без исключения органов и систем [1, 2].

Известно, что пубертатный период характеризуется активной гормональной перестройкой организма и