

2. Развитие полиморбидного состояния у больных ГЭРБ и ХХ существенно снижает их качество жизни, в наибольшей степени отражаясь на шкалах психического здоровья опросника SF-36.

3. Ведущая роль в снижении качества жизни больных ХХ и ГЭРБ при формировании полиморбидного состояния принадлежит практически двукратному росту числа обострений заболевания в течение года.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Trukhmanov AS, Storonova OA, Ivashkin VT. The clinical role of gastrointestinal motor function investigation: the past, present and future. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 2013; 23 (5): 4–14. Russian (Трухманов А. С., Сторонова О. А., Ивашкин В. Т. Клиническое значение исследования двигательной функции пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2013; 2 (5): 4–14).
2. Vertkin AL, Romyantsev MA, Scotnikov AS. Comorbidity. Clinical Medicine 2012; 10: 4–11. Russian (Верткин А. Л., Румянцев М. А., Скотников А. С. Коморбидность. Клиническая медицина 2012; 10: 4–11).
3. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, et al. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. Digestion 2007; 132 (3): 883–9.
4. Lapina TL, Bueverov AO. Bitter taste in a mouth: view of gastroenterologist. Clinical Prospects of Gastroenterology, Hepatology 2013; 3: 18–24. Russian (Лапина Т. Л., Буеве-

ров А. О. Горечь во рту: интерпретация гастроэнтеролога. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2013; 3: 18–24).

5. Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT. Gastroesophageal reflux disease: from pathogenesis to therapeutic aspects. Consilium Medicum 2013; 15 (8): 30–4. Russian (Маев И. В., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. Consilium Medicum 2013; 15 (8): 30–4).

6. Ivashkin VT, ed. Gastroesophageal Reflux Disease: Clinical guidelines on diagnosis and therapy/Russian Gastroenterological Association. Moscow, 2017; 23 p. Russian (Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Клинические рекомендации по диагностике и лечению/Российская гастроэнтерологическая ассоциация/под ред. В. Т. Ивашкина. М., 2017; 23 с.).

7. Kachina AA, Khlynova OV, Tuev AV. Gastroesophageal reflux disease and obesity: characteristics of quality of life. Perm Medical Journal 2013; 30 (2): 27–33. Russian (Качина А. А., Хлынова О. В., Туев А. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение: особенности качества жизни. Пермский медицинский журнал 2013; 30 (2): 27–33).

8. Plotnikova EYu, Zolotukhina VN, Maksimov SA, Mukharlyamov FYu. The quality of life and commitment to the treatment of patients with chronic acalculous cholecystitis and cholelithiasis. Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center 2011; 6 (3): 71–5. Russian (Плотникова Е. Ю., Золотухина В. Н., Максимов С. А., Мухарлямов Ф. Ю. Качество жизни и приверженность к лечению больных хроническим бескаменным холециститом и желчнокаменной болезнью. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова 2011; 6 (3): 71–5).

УДК 616.24–007.63

Оригинальная статья

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХОБЛ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Н. А. Любавина — ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, доцент, кандидат медицинских наук; **Е. В. Макарова** — ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора, старший научный сотрудник, доцент, доктор медицинских наук; **Н. А. Березина** — ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, кандидат медицинских наук; **С. Г. Сальцев** — ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, доцент, кандидат медицинских наук; **Н. В. Меньков** — ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, доцент, кандидат медицинских наук; **Ю. А. Парамонова** — ГБУЗ НО Городская клиническая больница №10 Канавинского района г. Нижнего Новгорода, врач, кандидат медицинских наук.

FEATURES OF LOWER RESPIRATORY TRACT MICROBIOCENOSIS IN PATIENTS WITH A COMBINATION OF OCCUPATIONAL COPD AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

N. A. Lyubavina — Privolzhsky Research Medical University, Associate Professor of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Associate Professor, PhD; **E. V. Makarova** — Privolzhsky Research Medical University, Head of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Nizhny Novgorod Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology, Senior Research Assistant, Associate Professor, PhD; **N. A. Berezina** — Privolzhsky Research Medical University, Assistant of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, PhD; **S. G. Saltsev** — Privolzhsky Research Medical University, Associate Professor of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Associate Professor, PhD; **N. V. Menkov** — Privolzhsky Research Medical University, Associate Professor of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Associate Professor, PhD; **J. A. Paramonova** — City Clinical Hospital №10 of the Kanavinsky District of Nizhny Novgorod, Physician, PhD.

Дата поступления — 26.09.2019

Дата принятия в печать — 04.06.2020 г.

Любавина Н. А., Макарова Е. В., Березина Н. А., Сальцев С. Г., Меньков Н. В., Парамонова Ю. А. Особенности микробиоценоза нижних дыхательных путей у пациентов с сочетанием профессиональной ХОБЛ и сахарного диабета 2-го типа. Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (2): 446–451.

Цель: определить особенности микробиоценоза нижних дыхательных путей у пациентов с сочетанием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) профессионального генеза и сахарным диабетом (СД) 2-го типа. **Материал и методы.** В исследование включены 123 пациента с профессиональной ХОБЛ, 61 из которых имел СД 2-го типа. У всех больных проводилось общеклиническое обследование, исследование показателей углеводного обмена — уровня глюкозы натощак и HbA1c, спирометрия с оценкой постбронходилатационного ОФВ1 (объема форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха) и других показателей бронхиальной проходимости, микробиологическое исследование мокроты. **Результаты.** При наличии сопут-

ствующего СД 2-го типа у больных профессиональной ХОБЛ отмечено следующее: риск выявления микробных ассоциаций увеличивался в 4,5 раза, относительный риск выделения *Haemophilus spp.* составлял 3,1 [95%ДИ 2,0–5,0], энтеробактерий и энтерококков — 5,5 [95%ДИ 1,3–24,2]. Количество микроорганизмов в посевах мокроты коррелировало с выраженностью бронхиальной обструкции и уровнем гликемического контроля: выявлена связь между общей микробной нагрузкой и величиной HbA1c ($r=0,71$, $p<0,001$), а также значением ОФВ1 ($r=-0,53$, $p<0,001$). **Заключение.** При сочетании ХОБЛ и СД 2-го типа обнаружены изменения респираторного микробиоценоза с увеличением доли грамотрицательных микроорганизмов и представителей факультативной кишечной микрофлоры. Ухудшение гликемического контроля приводит к более высокой микробной колонизации бронхиального дерева у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: профессиональная ХОБЛ, сахарный диабет 2-го типа, микробиоценоз.

Lyubavina NA, Makarova EV, Berezina NA, Saltsev SG, Menkov NV, Paramonova J.A. Features of lower respiratory tract microbiocenosis in patients with a combination of occupational copd and type 2 diabetes mellitus. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (2): 446–451.

The aim of the study was to determine the features of the lower respiratory tract microbiocenosis in patients with a combination of professional chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and diabetes mellitus type 2 (T2DM). *Material and Methods:* The study included 123 patients with occupational COPD, 61 of them had T2DM. General clinical examination, investigation of fasting glucose and HbA1c levels, pulmonary function testing, microbiological examination of sputum were carried out in all patients. *Results:* The risk of detecting microbial associations increased by 4.5 times, and the relative risk of isolation of *Haemophilus spp.* was 3.1 [95%CI 2.0–5.0], enterobacteria and enterococcus — 5.5 [95%CI 1.3–24.2] in patients with professional COPD and diabetes mellitus type 2. The number of microorganisms in sputum cultures correlated with the severity of bronchial obstruction and the level of glycemic control: a relationship was found between the total microbial load and the value of HbA1c ($r=0.71$, $p<0.001$), as well as the value of FEV1 ($r=-0.53$, $p<0.001$). *Conclusion:* Increased proportion of gram-negative microorganisms was found in patients suffering from occupational COPD combined with T2DM. Deterioration of glycemic control leads to higher microbial colonization of the respiratory tract in COPD patients.

Key words: occupational COPD, diabetes mellitus type 2, microbiocenosis.

Введение. ХОБЛ занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности во всем мире [1], имеет прогрессирующее и инвалидизирующее течение и остается заболеванием, смертность от которого продолжает увеличиваться. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. ХОБЛ вышла на 3-е место среди причин смерти во всем мире [2]. В Российской Федерации смертность при ХОБЛ составляет 16,2 случая на 100 тыс. человек в год, что сопоставимо с показателями в большинстве европейских стран [1, 2]. Ведущим фактором риска является курение. В то же время наличие связи между ХОБЛ и производственными вредностями доказано во многих популяционных исследованиях. Согласно литературным данным, 15–20% случаев ХОБЛ обусловлены профессиональной деятельностью [3].

В последние годы активно обсуждается роль экстрапульмональных проявлений данного заболевания и коморбидных состояний. ХОБЛ и СД 2-го типа часто сосуществуют и тем самым привлекают внимание многих исследователей. По мнению разных авторов, распространенность сочетания этих заболеваний составляет от 2 до 35,8% [3, 4]. В настоящее время ХОБЛ можно рассматривать как самостоятельный фактор риска СД 2-го типа вследствие действия множества патогенетических факторов, к которым относятся системное воспаление, оксидативный стресс, гипоксия, эндотелиальная дисфункция, инсулинорезистентность, метаболические нарушения, а также влияние катехоламинов и кортикостероидов [5]. Однако проблемам сочетания профессионально обусловленных бронхообструктивных заболеваний и СД 2-го типа посвящено небольшое количество работ [6], с одной стороны.

С другой стороны, на протяжении второй половины прошлого века взгляды на роль бактериальной инфекции в патогенезе ХОБЛ неоднократно менялись: от признания ведущей роли инфекционных агентов

в возникновении обострений заболевания до отрицания причинно-следственной связи между выявлением бактерий в секрете дыхательных путей и усилением выраженности симптомов [1, 6]. Респираторные инфекции не относятся к числу ведущих факторов риска развития ХОБЛ [7]. Изначально под воздействием аэрополлютантов у предрасположенных лиц происходят структурные изменения воздухоносных путей и легочной ткани, нарушаются реологические свойства бронхиального секрета, что приводит к развитию эндобронхиального воспаления и, как следствие этого, к сужению просвета воздухоносных путей, составляющего основу развития ХОБЛ. Таким образом, изучение микробного пейзажа нижних дыхательных путей у пациентов с сочетанием профессиональной ХОБЛ и СД 2-го типа представляет особый интерес.

Целью настоящей работы явилось определение особенностей микробиоценоза нижних дыхательных путей у пациентов с сочетанием ХОБЛ, профессионального генеза и СД 2-го типа.

Материалы и методы. На базе ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора проведено обследование 123 больных с обострением ХОБЛ. Все пациенты — рабочие металлургической и машиностроительной промышленности г. Нижнего Новгорода и области, подвергавшиеся в процессе своей трудовой деятельности воздействию кремнийсодержащей и металлической пыли в концентрациях, превышавших предельно допустимые уровни, но уже выведенные из неблагоприятных производственных условий. Все обследованные лица подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Обследование соответствует этическим стандартам Хельсинской декларации (2000) и приказу Минздрава России от 19 июня 2003 г. №266.

Критерии включения: наличие установленного диагноза ХОБЛ, профессиональный стаж в условиях повышенной запыленности более 7 лет, возраст от 45 до 70 лет. Для решения поставленных задач все пациенты были разделены на две группы. Основную группу составил 61 больной ХОБЛ в сочетании

Ответственный автор — Сальцев Сергей Григорьевич
Тел.: +7 (910) 7934927
E-mail: ims@list.ru

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель		Основная группа ХОБЛ+СД 2-го типа	Группа сравнения ХОБЛ	<i>p</i>
Общее количество пациентов, абс.		61	62	–
Пол	Мужчины, абс. (% в группе)	34 (55,7)	38 (61,3)	0,53
	Женщины, абс. (% в группе)	27 (44,3)	24 (38,7)	
Возраст, годы, $M \pm \sigma$		59,6 \pm 5,1	57,4 \pm 5,6	0,07
Производственный стаж, лет, $M \pm \sigma$		22,2 \pm 6,8	24,1 \pm 7,7	0,13
Курение, абс. (% в группе)		13 (21,3)	13 (20,9)	0,96
Индекс курения, пачек/лет, $M \pm \sigma$		14,2 \pm 1,8	14,7 \pm 2,5	0,8
Степень тяжести ХОБЛ	II (среднетяжелая), абс. (%)	38 (62,3)	46 (74,2)	0,16
	III (тяжелая), абс. (%)	23 (37,7)	16 (25,8)	
Длительность ХОБЛ, лет, Me [Q_{25} ; Q_{75}]		17 [12;19]	16,3 \pm 4,9	0,19
Длительность СД 2-го типа, лет, Me [Q_{25} ; Q_{75}]		2,0 [1; 4]	–	–
Гипертоническая болезнь, абс. (%)		56 (91,8)	51 (82,3)	0,12
Различные формы ишемической болезни сердца, абс. (%)		12 (19,7)	9 (14,5)	0,45
Стенокардия, абс. (%)		8 (13,1)	8 (12,9)	0,97
Инфаркт миокарда в анамнезе абс. (%)		2 (3,3)	0	–
Фибрилляция предсердий абс. (%)		2 (3,3)	1 (1,6)	0,55

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, СД 2-го типа — сахарный диабет 2-го типа, *p* — уровень значимости.

с СД 2-го типа. В группу сравнения вошли 62 пациента с ХОБЛ, но без нарушений углеводного обмена.

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, полу, не отличались по тяжести, генезу и проводимому лечению ХОБЛ, длительности контакта с профессиональным вредным фактором и стажу курения (табл. 1).

Среди обследованных больных ХОБЛ мужчины преобладали как в основной группе, так и в группе сравнения. В обеих группах средняя продолжительность ХОБЛ составила более 15 лет, а производственный стаж в условиях повышенной запыленности — более 20 лет. Большая часть пациентов имела среднетяжелое течение болезни. Из сопутствующей патологии у большинства пациентов отмечалась артериальная гипертензия.

Среди больных ХОБЛ с сопутствующим СД 2-го типа преобладали пациенты с индивидуальным уровнем HbA1c < 7,0% (40 человек), у 15 больных индивидуальный уровень HbA1c был 7,0–7,5%, у остальных — выше 7,5%.

Для реализации поставленной цели был использован комплекс клинико-функциональных, лабораторных и инструментальных исследований. Клиническое обследование включало сбор жалоб, изучение анамнеза заболевания, осмотр, перкуссию и аускультацию; степень одышки определяли путем опроса с использованием модифицированной шкалы mMRC (Modified Medical Research Council), результат оценивался в баллах от 0 до 4; оценку общеклинических данных: общего анализа крови, общего анализа мокроты. Содержание глюкозы в венозной крови исследовали глюкозооксидазным методом на автоматическом анализаторе «Clima» натоцак (после 12–14-часового голодания пациента). Уровень HbA1c определяли быстрым ионообменным методом с применением реагентов «Гликогемотест» фирмы «Элта». С целью исключения наличия СД 2-го типа выполняли оральный глюкозотолерант-

ный тест. Рентгенография органов грудной клетки проводилась с использованием рентген-аппарата SIRESKOP CX-SIEMENS. Исследование функции внешнего дыхания проводилось на аппарате «Этон-1» (Россия) методами спирографии и пневмотахеометрии, анализируя кривую «поток — объем» и оценивая постбронходилататорные показатели: ОФВ1 (объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха), ОФВ1/ФЖЕЛ (индекс Тиффно), ЖЕЛ (жизненная емкость легких), ПОС_{выд} (пиковая объемная скорость выдоха), СОС 25–75 (средняя объемная скорость на уровне между 25 и 75% ЖЕЛ), МОС 25 (максимальный поток воздуха на уровне 25% ЖЕЛ), МОС 50 (максимальный поток воздуха на уровне 50% ЖЕЛ), МОС 75 (максимальный поток воздуха на уровне 75% ЖЕЛ). В качестве бронходилататора использовали сальбутамол 400 мкг. Кроме того, выполнялось микробиологическое исследование мокроты, бактерии выделяли и идентифицировали согласно Приложению к приказу №535 Минздрава СССР от 22 апреля 1985 г. с модификацией количественного определения бактерий по методу секторных посевов. Выделенные культуры микроорганизмов идентифицированы до рода и вида с использованием систем НПО «Микроген» и СТРЕПТО теста 16 («ЛАХЕМА», Чехия). Диагностически значимыми считали изоляты энтеробактерий и стафилококков в количестве более 10² колониеобразующих единиц в мл (КОЕ/мл), остальных бактерий — в количестве более 10⁶ КОЕ/мл.

Статистическая обработка выполнена при помощи лицензионной программы Statistica 6.0. Характер распределения анализируемых признаков оценивался критериями Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Если распределение было нормальным, то результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее значение показателя, σ — стандартное отклонение. В этом случае для сравнения групп по количественному признаку использовали

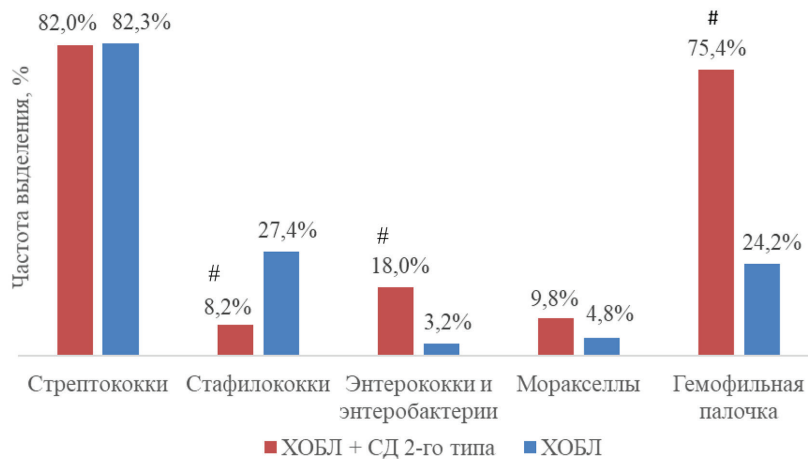


Рис. 1. Состав микрофлоры мокроты у больных с обострением ХОБЛ, обусловленной вдыханием пневмотропных поллютантов, в зависимости от наличия сопутствующего СД 2-го типа: # $p < 0,05$ vs ХОБЛ

параметрический метод с вычислением t -критерия Стьюдента для независимых групп. При распределении, отличном от гауссового, данные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$), анализ проводился с помощью методов непараметрической статистики, о достоверности межгрупповых различий судили по U -критерию Манна-Уитни. Анализ корреляционных взаимоотношений между исследуемыми показателями осуществлялся с помощью критерия ранговой корреляции Спирмена (r) с визуальным контролем диаграмм рассеяния и исключением выбросов. Для анализа номинальных данных в независимых выборках использовали критерий χ^2 , рассчитывали относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей при исследовании мокроты у больных ХОБЛ представлен в основном пятью родами микроорганизмов — *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Moraxella*, *Haemophilus*, *Enterococcus*. Частота выделения микроорганизмов со слизистых нижних дыхательных путей больных профессиональной ХОБЛ с СД 2-го типа и без него представлена на рис. 1. Наиболее часто в обеих группах высеивались α - и β -гемолитические стрептококки (82,1%), гемофильная палочка (49,6%) и стафилококки (17,9%), что подтверждает важную этиологическую роль этих возбудителей при обострении профессиональной ХОБЛ. Энтерококки и энтеробактерии обнаружены у 10,6% пациентов, моракселлы — у 7,3% больных.

Стафилококки чаще встречались при изолированной ХОБЛ ($p = 0,003$). У коморбидных больных отмечались изменения состава микрофлоры мокроты, заключающиеся в увеличении удельного веса грамотрицательной флоры и выделении микроорганизмов, относящихся к другим биотопам организма человека. *Haemophilus spp.* встречалась в 75,4% образцов, полученных от больных с сочетанием ХОБЛ и СД 2-го типа, что превышало частоту их обнаружения в группе сравнения (24,2% случаев, $p < 0,001$). Частота выделения энтерококков и энтеробактерий у коморбидных пациентов была значительно выше, чем при изолированной ХОБЛ (18 и 3,2% соответственно; $p = 0,004$). При наличии у больных ХОБЛ сопутствующего СД 2-го типа относительный риск выделения *Haemophilus spp.* составлял 3,1 [95%ДИ

2,0–5,0], энтеробактерий и энтерококков — 5,5 [95%ДИ 1,3–24,2].

Следует отметить, что в 17,7% случаев микробиологическое исследование мокроты не выявило микробного возбудителя у больных ХОБЛ, обусловленной вдыханием пневмотропных поллютантов. Это может свидетельствовать о значимости неинфекционных факторов (промышленные аэрозоли) в поддержании бронхиального воспаления у этой категории пациентов.

При обострении изолированной ХОБЛ моноинфекция встречалась у большинства больных (68% посевов), микробные ассоциации — в 10% случаев. Наличие сопутствующего СД 2-го типа характеризовалось увеличением частоты микст-инфекции: монокультура была выявлена только в 31% посевов ($p < 0,001$ при сравнении с изолированной ХОБЛ), ассоциации трех и более видов — в 41% ($p < 0,001$). При сочетании ХОБЛ профессионального генеза с СД 2-го типа риск выявления микробных ассоциаций увеличивался в 4,5 раза: ОР 4,5 [95% ДИ 2,0–9,8].

Результаты проведенного корреляционного анализа показателя микробиоценоза с параметрами функции внешнего дыхания в основной группе представлены в табл. 2. Было установлено, что степень

Таблица 2

Корреляционные связи между микробной нагрузкой и показателями функции внешнего дыхания у пациентов основной группы

Показатель		Коэффициент корреляции Спирмена, r	p
Количество микроорганизмов, КОЕ/мл	ОФВ1	–0,53	<0,001
	ПОС выдоха	–0,42	
	СОС 25–75	–0,75	
	МОС 25	–0,48	
	МОС 50	–0,65	
	МОС 75	–0,76	

Примечание: ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха, ПОС выдоха — пиковая объемная скорость выдоха, СОС 25–75 средняя объемная скорость на уровне между 25 и 75% ЖЕЛ, МОС 25 — максимальный поток воздуха на уровне 25% ЖЕЛ, 50 — максимальный поток воздуха на уровне 50% ЖЕЛ, 75 — максимальный поток воздуха на уровне 75% ЖЕЛ, КОЕ — колониеобразующая единица, p — уровень значимости.

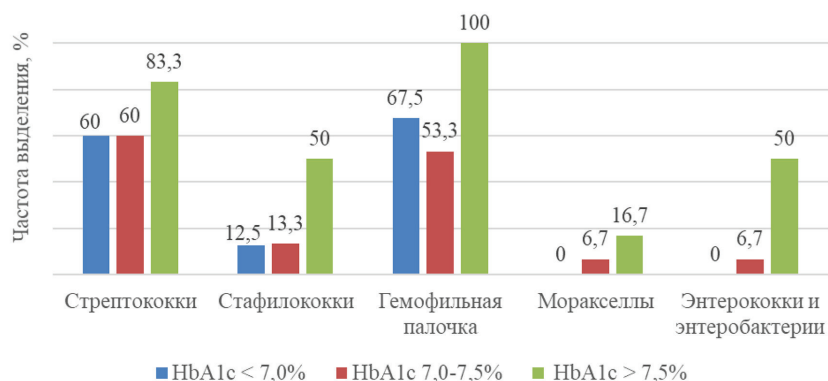


Рис. 2. Особенности микробиоценоза мокроты больных с ХОБЛ и СД 2-го типа в зависимости от уровня HbA1c

бактериальной обсемененности мокроты коррелирует с выраженностью бронхиальной обструкции. Наиболее сильные корреляционные связи были обнаружены между количеством микроорганизмов мокроты и показателями, отражающими нарушение проходимости на уровне мелких бронхов: СОС 25–75 ($r = -0,75$, $p < 0,001$) и МОС 75 ($r = -0,76$, $p < 0,001$).

У больных с сочетанием ХОБЛ и СД 2-го типа также была выявлена корреляционная связь между общей микробной нагрузкой и величиной HbA1c ($r = 0,71$, $p < 0,001$). Особенности микробиоценоза мокроты у пациентов основной группы в зависимости от компенсации углеводного обмена представлены на рис. 2. Микробный пейзаж различался у больных с разным содержанием HbA1c. Увеличение уровня HbA1c сопровождалось более частым обнаружением микробных возбудителей в отделяемом нижних дыхательных путей. У пациентов с уровнем HbA1c с более 7,5% достоверно чаще, чем при компенсированном СД, выявлялись стафилококки ($p = 0,011$), моракселлы ($p < 0,01$) и энтеробактерии ($p < 0,001$), гемофильная палочка ($p < 0,05$).

Обсуждение. Согласно современным представлениям, наличие сопутствующей патологии при ХОБЛ оказывает не менее выраженное влияние на смертность и частоту госпитализаций, чем прогрессирование бронхиальной обструкции [4]. СД 2-го типа часто отягощает коморбидный фон у больных ХОБЛ и ассоциирован с неблагоприятными исходами, увеличением длительности пребывания в стационаре и смертности при обострениях заболевания [7].

Важным фактором, определяющим ухудшение прогноза при обострении ХОБЛ, является повышение риска легочной инфекции в условиях гипергликемии. Инфекционные патогены являются причиной обострений бронхообструктивных заболеваний более чем в 50% случаев [8]. Изучение спектра потенциальных респираторных патогенов при коморбидной патологии с учетом региональных особенностей их распространения имеет большое значение для реальной клинической практики и определения тактики эмпирической антибактериальной терапии.

Наличие сахарного диабета у обследованных нами пациентов ХОБЛ ведет не только к усилению бактериальной нагрузки, выделению микробных ассоциаций, но и к изменению состава микробиоценоза дыхательных путей с увеличением доли грамотрицательных микроорганизмов и представителей факультативной кишечной микрофлоры. Факты, полученные в группах больных ХОБЛ, вызванной профессиональными аэрополлютантами, согласуются с резуль-

татами проведенных ранее исследований пациентов с сочетанием СД 2-го типа и ХОБЛ, ассоциированной с другими факторами риска (прежде всего курением) [9].

Особенности респираторного микробиоценоза при сочетанной патологии, выявленные нами, сопоставимы с данными других авторов, показавших, что высокий уровень глюкозы крови у больных с обострением ХОБЛ ассоциирован с выделением из мокроты множественных патогенов, в том числе золотистого стафилококка [10]. Кроме того, в нашем исследовании были обнаружены связи между бактериальной обсемененностью респираторного тракта и уровнем гликемического контроля. Согласно литературным данным, гипергликемия нарушает клеточные механизмы защиты от инфекции. Высокие уровни глюкозы индуцируют оксидативный взрыв и влияют на иммунную систему, ослабляя дегрануляцию нейтрофилов, вызывая дефекты адгезии лейкоцитов и ухудшая фагоцитоз, хемотаксис, бактериальный киллинг. Гипергликемия может также снижать секрецию протеазы нейтрофилами, что приводит к снижению антимикробной активности.

В последние годы предметом интенсивного изучения является поддержание гомеостаза глюкозы в бронхиальном дереве, имеющего большое значение для защиты от респираторной инфекции [11].

На гомеостаз глюкозы в дыхательных путях влияют два основных фактора: 1) воспаление респираторного тракта, увеличивающее проницаемость эпителия; 2) гипергликемия, приводящая к увеличению трансэпителиального градиента глюкозы. При сочетании этих факторов наблюдается наиболее выраженное накопление глюкозы в поверхностной жидкости дыхательных путей. Присутствие глюкозы в бронхальном дереве ассоциируется с существенным увеличением риска инфекции метициллин-резистентным золотистым стафилококком, повышением уровня С-реактивного белка и увеличением длительности пребывания в отделении интенсивной терапии [12].

Анализ современных научных данных свидетельствует о том, что гипергликемия способствует усилению бактериальной колонизации дыхательных путей, что вместе со снижением защитных механизмов повышает риск инфекционных осложнений и неблагоприятных исходов. В связи с этим своевременное вы-

явление и коррекция нарушений углеводного обмена у больных ХОБЛ, обусловленной профессиональными факторами, имеет большое значение.

Заключение. Таким образом, наличие СД 2-го типа у больных ХОБЛ, обусловленной вдыханием пневмотропных поллютантов, характеризуется увеличением бактериальной нагрузки, более частым выделением микробных ассоциаций и изменениями микробиоценоза нижних дыхательных путей с увеличением доли гемофильной палочки и энтеробактерий. Ухудшение гликемического контроля приводит к более высокой микробной колонизации бронхиального дерева.

Показана необходимость микробиологического исследования мокроты у пациентов с профессиональной ХОБЛ при наличии сопутствующего СД 2-го типа с целью выбора оптимальной тактики терапии инфекционного обострения. В перечень исследований, проводимых при профилактических медицинских осмотрах работников, контактирующих с пневмотропными поллютантами, необходимо включить исследование гликированного гемоглобина, проведение теста толерантности к глюкозе с целью своевременного выявления СД 2-го типа.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках НИР ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.

References (Литература)

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (Updated 2018) [Electronic resource]. URL: <http://goldcopd.org/>. Access: 11.05.2019.
2. Health topics. [Electronic resource]/World Health Organization. URL: <http://www.who.int/>. Access: 11.05.2019.
3. Berezina NA. Features of chronic obstructive pulmonary disease caused by inhalation of pneumotropic pollutants in patients with type 2 diabetes. PhD abstract. Nizhny Novgorod, 2012; 25 p. Russian (Березина Н. А. Особенности хронической обструктивной болезни легких, обусловленной вдыханием

пневмотропных поллютантов, у больных с сахарным диабетом 2 типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2012; 25 с.)

4. Gläser S, Kruger S, Merkei M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Respiration* 2015; 89 (3): 253–64.

5. Nagham J, Edriss H, Islam E, et al. The association between blood glucose levels and hospital outcomes in patients admitted with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles* 2014; 2 (7): 1–11.

6. Strakhova LA, Makarov IA, Blinova TV, et al. The state of lipid metabolism in professional chronic bronchitis associated with diabetes mellitus. *Occupational medicine and industrial ecology* 2012; 96: 27–32. Russian (Страхова Л. А., Макаров И. А., Блинова Т. В. и др. Состояние липидного обмена при профессиональном хроническом бронхите, ассоциированном с сахарным диабетом. *Медицина труда и промышленная экология* 2012; 96: 27–32).

7. Ho TW, Huang CT, Ruan SY, et al. Diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease — The impact on mortality. *PLoS One* 2017; 12 (4): e0175794.

8. Miravittles M, Anzueto A. Role of infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21 (3): 278–83.

9. Lyubavina NA, Varvarina GN, Makarova EV, et al. Effect of carbohydrate metabolism disorders on the microbiocenosis of the lower respiratory tract in patients with a combination of bronchial asthma and type 2 diabetes. *Medical almanac* 2011; 5 (18): 167–9. Russian (Любавина Н. А., Варварина Г. Н., Макарова Е. В. и др. Влияние нарушений углеводного обмена на микробиоценоз нижних дыхательных путей у больных с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский альманах* 2011; 5 (18): 167–9).

10. Kinney GL, Baker EH, Klein OL, et al. Pulmonary Predictors of Incident Diabetes in Smokers. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2016; 3 (4): 739–47.

11. Baker EH, Baines DL. Airway Glucose Homeostasis: A New Target in the Prevention and Treatment of Pulmonary Infection. *Chest* 2018; 153 (2): 507–14.

12. Alsayed S, Marzouk S, Mousa E, et al. Bronchial aspirates glucose level as indicator for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in intubated mechanically ventilated patients. *J Egypt Soc Parasitol* 2014; 44 (2): 381–8.