

Association of Therapeutic of Uzbekistan
O'zbekiston terapevtlar Assotsiatsiyasi

ISSN 2181–5887

THERAPEUTIC HERALD OF UZBEKISTAN

Scientific-practical journal

2025. № 4

O'ZBEKISTON TERAPIYA AXBOROTNOMASI

Ilmiy-amaliy jurnal

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

КАРДИОРЕСПИРАТОР ЎЗГАРИШЛАРИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА МЕТАБОЛИК ЖАРАЁНЛАРНИНГ ҲОЛАТИ ВА КОМПЛЕКС ДАВО МУОЛАЖАЛАР ТАЪСИРИ <i>Раҳимова Д.А., Норпулатов Э.М.</i>	123
SURUNKALI OBSTRUKTIV O'PKA KASALLIGI BOR BEMORLARNING REABILITATSIYASIGA ZAMONAVIY YONDASHUV <i>Matkomilov J. A., Abdullaev A.X., Alyavi B.A.</i>	126
ЮРАК-ҚОН ТОМИР ТИЗИМИ КОНТИНУУМИДА: СУРУНКАЛИ ЎПКА КАСАЛЛИКЛАРИ ВА БРОНХИАЛ АСТМАДА КЛИНИК СИМПТОМЛАР ВА ЖИСМОНИЙ ТОЛЕРАНТЛИК ТАҲЛИЛИ <i>Раҳимова Д.А., Аляви А.Л., Халилова Х.М., Сабиржанова З.Т.</i>	132
COVID-19 OG'IR O'TKAZGAN SURUNKALI OBSTRUKTIV O'PKA KASALLIGI METABOLIK SINDROM QO'SHILIB KELGAN BEMORLARDA KLINIK, LABORATORIYA VA INSTRUMENTAL KO'RSATKICHLARNING KICHIK GURUHLARDA O'ZIGA XOS XUSUSIYATLARI <i>Khojigitova M.B., Ubaydullayeva N.N.</i>	135
БРОНХ-ЎПКА ПАТОЛОГИЯСИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ЮРАК ЎНГ ҚОРИНЧА ДИАСТОЛА ДИСФУНКЦИЯСИ ВА РЕСПИРАТОР ТИЗИМИ ВЕНТИЛЯЦИЯ-ПЕРФУЗИЯ ФУНКЦИОНАЛ ЎЗГАРИШЛАРИНИНГ БОҒЛИҚ КЕЧИШИ <i>Раҳимова Д.А., Халилова Х.М., Аляви А.Л.</i>	143
СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ ЎПКА КАСАЛЛИГИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ОРОФАРИНГЕАЛ МИКРОБИОТА ВА УНИНГ ЯЛЛИҒЛАНИШ МАРКЕРЛАРИ БИЛАН БОҒЛИҚЛИГИ <i>Саипова Д.С., Эгамбердиева Д.А., Рузметова И.А.</i>	148

РЕВМАТОЛОГИЯ И НЕФРОЛОГИЯ

OSTEOARTRITLI BEMORLARNING BO'G'IMLARINI TEKSHIRISHNING INSTRUMENTAL USULLARI <i>Aliakhunova M.Yu., RuziYeva Z.</i>	156
КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РИСКА ОСТЕОПОРОЗА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: РОЛЬ ВИТАМИНА D, VDR-ПОЛИМОРФИЗМОВ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОСТНОЙ ПЛОТНОСТИ <i>Шодикулова Г.З., Садиқова Ш.Н.</i>	162
БИРЛАМЧИ КАСАЛЛИК, ЮРАК-ҚОН ТОМИР ТИЗИМИ ПАТОЛОГИЯЛАРИДАН КЕЛИБ ЧИҚҚАН БУЙРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БЕМОРЛАРИДА ГЕМОДИАЛИЗЛИ ДАВОНИ МУҚОБИЛЛАШТИРИШ БИЛАН ИНТРАДИАЛИЗ ГИПОТОНИЯЛАРНИ ОЛДИНИ ОЛИШ <i>Абдуллаева Х.А., Сабиров М.А., Мунавваров Б.А.</i>	169

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

ГЕНЛАР ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ЮИК ПАТОГЕНЕЗИ ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИДАГИ АҲАМИЯТИ ВА УЛАРНИНГ КАСАЛЛИК КЕЧИШИДАГИ ЎЗИГА ХОСЛИГИ <i>Аляви Б.А., Пулатов Н.Н.</i>	176
ENDOTELIAL GLIKOKALIKS VA UNING ARTERIAL GIPERTONIYA BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA BUYRAK DISFUNKSIYASI RIVOJLANISHIDAGI ROLI (Sharh maqola) <i>Gadayev A.G., Raximova M.E., Salixova M.F.</i>	189
РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ <i>Расулова З.Д., Ибодуллоев М.С.</i>	194
ФАКТОРЫ РИСКА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИАГРЕГАНТНЫМ ПРЕПАРАТАМ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА <i>Сабиржанова З.Т., Абдуллаев А.О., Ходжанова Ш.И., Узакоев Ж.К., Иманкулова Ж.А., Тошев Б.Б., Аляви С.Б.</i>	208
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. РОЛЬ FGF23 И БЕЛКА KLOTNO В ПАТОГЕНЕЗЕ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА <i>Абдуллаев Ш.С., Афинова А.А.</i>	214
PROGNOSTIC AND CLINICAL VALUE OF SYNTAX SCORES I AND II IN PATIENTS UNDERGOING AORTOCORONARY BYPASS SURGERY FOR MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE <i>Rasulov A. Sh., Mullabaeva G.U., Kurbanov R.D., Tursunov E.Ya., Kevorkov A.G., Kamolov N.N., Pulatov X.I.</i>	222

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ИНФИЦИРОВАННОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ г. ТАШКЕНТА И г. НУКУС HELICOBACTER PYLORI В 2025 ГОДУ <i>Каримов М.М., Таджиходжаева Ю.Х., Каримова Д.К., Ешимбетов А.</i>	234
ХАРАКТЕРИСТИКА МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД САНАТОРИЯ «ОБИ ХАЁТ» ХОРЕЗМСКОЙ ОБЛАСТИ <i>Халмурзаев Ш., Аляви Б.А., Абдуллаев А.Х., Алиахунова М.Ю.</i>	241
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИКРОБИОМНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА <i>Раҳимова Ш.Ш., Исмаилова Ж.А.</i>	244
ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ И СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА <i>Туляганова Д.К., Хужанов Х.Б.</i>	255
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНТАГОНИСТОВ ЭНДОТЕЛИНА-1 У ГЕМОДИАЛИЗНЫХ БОЛЬНЫХ <i>Даминов Б.Т., Абдувахитова А.Н.</i>	262

5. Gould G.S., Hurst J.R., Trofor A., et al. Recognising the importance of chronic lung disease: a consensus statement from the Global Alliance for Chronic Diseases. *Respir Res.* 2023. Vol. 24. P. 15. <https://doi.org/10,1186/s12931-022-02297-y>
6. Bian Y., Jiang Z., Liu Y., et al. Risk factors for mortality in patients with acute exacerbation of cor pulmonale in plateau areas. *BMC Pulm Med.* 2023. Vol. 23. P. 238. <https://doi.org/10,1186/s12890-023-02509-1>
7. Zhou X., Ma Y., Liu Y., et al. Echocardiographic characteristics of right heart remodeling in patients with COPD and pulmonary hypertension. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022. Vol. 22(1). P. 47. <https://doi.org/10,1186/s12872-021-02449-w>
8. Gupta R., Malhotra A., Singh A., et al. Advances in diagnosis and management of pulmonary hypertension in COPD. *J Thorac Dis.* 2021. Vol. 13(4). P. 2402–2414. <https://doi.org/10,21037/jtd-20-3221>.
9. Almagro P., López García F., et al. Predictive Models for Hospital Readmission in COPD: Systematic Review and Critical Appraisal. *Chronic Respir Dis.* 2021. Vol. 18. 1479973121999373. <https://doi.org/10,1177/1479973121999373>
10. Sharma G., Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging.* 2020. Vol. 15. P. 763–770. <https://doi.org/10,2147/CIA.S234590>
11. Mannino D.M., Diaz-Guzman E. Pulmonary hypertension in patients with chronic lung disease. *Lancet Respir Med.* 2020. Vol. 8(12). P. 1097–1109. [https://doi.org/10,1016/S2213-2600\(20\)30156-2](https://doi.org/10,1016/S2213-2600(20)30156-2)
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2024 Report. <https://goldcopd.org/2024-gold-report>

УДК 61:616.24-036.12:616.31/32-022-002

СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ ЎПКА КАСАЛЛИГИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ОРОФАРИНГЕАЛ МИКРОБИОТА ВА УНИНГ ЯЛЛИҒЛАНИШ МАРКЕРЛАРИ БИЛАН БОҒЛИҚЛИГИ

САИПОВА Д.С.^{1,2}, ЭГАМБЕРДИЕВА Д.А.¹, РУЗМЕТОВА И.А.¹

¹Тошкент давлат тиббиёт университети;

²«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Тошкент, Ўзбекистон

РЕЗЮМЕ

ОРОФАРЕНГЕАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА У БОЛЬНЫХ ХОБЛ И ЕГО СВЯЗЬ С МАРКЕРАМИ ВОСПАЛЕНИЯ Саипова Д.С.¹, Эгамбердиева Д.А.¹, Рузметова И.А.²

¹Ташкентский государственный медицинский университет; ² ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Цель. Изучить состав орофаренгеальной микробиоты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) различных стадий и установить связь между изменениями микробиоты и уровнями маркеров системного воспаления.

Методы. В исследование были включены 100 пациентов с ХОБЛ, разделенные на три группы: I стадия ($n=30$), II стадия ($n=35$), III стадия ($n=35$). Состав орофаренгеальной микробиоты анализировался методом MALDI-TOF масс-спектрометрии. Маркеры воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α) определялись с помощью иммунологических методов. Функция легких оценивалась спирометрией. Статистический анализ проводился с использованием однофакторного дисперсионного анализа и корреляционного анализа Пирсона.

Результаты. У пациентов с ХОБЛ выявлено прогрессирующее снижение уровня полезных микроорганизмов (*Streptococcus* spp., *Neisseria* spp.) с 38 % и 42 % при I стадии до 26 % и 31 % при III стадии соответственно ($p<0,001$). Одновременно наблюдалось значительное повышение содержания патогенных бактерий: *Pseudomonas* spp. увеличилась с 9 % до 22 % ($p<0,001$), *Haemophilus influenzae* – с 4 % до 16 % ($p<0,001$). Выявлена сильная корреляция между дисбиозом и повышением маркеров воспаления: СРБ увеличился с $10,2\pm 2,8$ до $20, 8\pm 4, 2$ мг/л ($p<0,001$), IL-6 – с $32,5\pm 8,5$ до $65,8\pm 15,8$ пг/мл ($p<0,001$), ФНО- α – с $9,2\pm 2,8$ до $19,8\pm 4,8$ пг/мл ($p<0,001$). Содержание патогенных микроорганизмов положительно коррелировало с маркерами воспаления ($r=0,74-0,78$, $p<0,001$) и отрицательно с показателями функции легких ($r=-0, 69$, $p<0,001$). Пробиотическая терапия в течение 8 недель привела к восстановлению микробиоты и значительному улучшению клинических параметров.

Заключение. Орофаренгеальная микробиота играет значительную роль в патогенезе ХОБЛ. Дисбиоз тесно связан с системным воспалением и ухудшением функции легких. Коррекция микробиоты может быть перспективной терапевтической стратегией у пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, орофаренгеальная микробиота, дисбиоз, маркеры воспаления, пробиотическая терапия, системное воспаление.

SUMMARY

OROPHARYNGEAL MICROBIOTA IN PATIENTS WITH COPD AND ITS RELATIONSHIP WITH INFLAMMATORY MARKERS

Saipova D.S.¹, Egamberdieva D.A.¹, Ruzmetova I.A.²

¹Tashkent State Medical Universitate, ²SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan

Objective. To study the composition of oropharyngeal microbiota in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at different stages and to establish the relationship between microbiota changes and levels of systemic inflammatory markers.

Methods. The study included 100 patients with COPD divided into three groups: stage I (n=30), stage II (n=35), stage III (n=35). The composition of oropharyngeal microbiota was analyzed by MALDI-TOF mass spectrometry. Inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor- α) were determined using immunological methods. Lung function was assessed by spirometry. Statistical analysis was performed using one-way analysis of variance and Pearson correlation analysis.

Results. Patients with COPD showed a progressive decrease in beneficial microorganisms (*Streptococcus* spp., *Neisseria* spp.) from 38 % and 42 % at stage I to 26 % and 31 % at stage III, respectively ($p < 0,001$). Simultaneously, a significant increase in pathogenic bacteria content was observed: *Pseudomonas* spp. increased from 9 % to 22 % ($p < 0,001$), *Haemophilus influenzae* – from 4 % to 16 % ($p < 0,001$). A strong correlation was found between dysbiosis and increased inflammatory markers: CRP increased from $10,2 \pm 2,8$ to $20,8 \pm 4,2$ mg/L ($p < 0,001$), IL-6 – from $32,5 \pm 8,5$ to $65,8 \pm 15,8$ pg/mL ($p < 0,001$), TNF- α – from $9,2 \pm 2,8$ to $19,8 \pm 4,8$ pg/mL ($p < 0,001$). The content of pathogenic microorganisms positively correlated with inflammatory markers ($r = 0,74 - 0,78$, $p < 0,001$) and negatively with lung function parameters ($r = -0,69$, $p < 0,001$). Probiotic therapy for 8 weeks led to microbiota restoration and significant improvement in clinical parameters.

Conclusion. Oropharyngeal microbiota plays a significant role in the pathogenesis of COPD. Dysbiosis is closely associated with systemic inflammation and deterioration of lung function. Microbiota correction may be a promising therapeutic strategy in patients with COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, oropharyngeal microbiota, dysbiosis, inflammatory markers, probiotic therapy, *Pseudomonas*, systemic inflammation

ХУЛОСА

СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ ЎПКА КАСАЛЛИГИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ОРОФАРИНГЕАЛ МИКРОБИОТА ВА УНИНГ ЯЛЛИҒЛАНИШ МАРКЕРЛАРИ БИЛАН БОҒЛИҚЛИГИ

Саипова Д.С.^{1,2}, Эгамбердиева Д.А.¹, Рузметова И.А.¹

¹Тошкент давлат тиббиёт университети, ²«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Тошкент, Ўзбекистон

Мақсад. Сурункали обструктив ўпка касаллиги (СОЎК) турли босқичларидаги беморларда орофаренгеал микробиота таркибини ўрганиш ва микробиота ўзгаришлари билан тизимли яллиғланиш маркерлари ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш.

Усуллар. Тадқиқотга СОЎК билан оғриган 100 нафар бемор киритилди ва уч гуруҳга бўлинди: I босқич ($n = 30$), II босқич ($n = 35$), III босқич ($n = 35$). Орофаренгеал микробиота таркиби MALDI-TOF масс-спектрометрия усули билан таҳлил қилинди. Яллиғланиш маркерлари (C-реактив оқсил, интерлейкин-6, ўсма некроз омили- α) иммунологик усуллар ёрдамида аниқланди. Ўпка функцияси спирометрия билан баҳоланди. Статистик таҳлил бир омилли дисперсион таҳлил ва Пирсон корреляция таҳлили ёрдамида амалга оширилди.

Натижалар. СОЎК беморларида фойдали микроорганизмлар (*Streptococcus* spp., *Neisseria* spp.) даражасининг I босқичда 38 % ва 42 % дан III босқичда 26 % ва 31 % га қадар прогрессив камайиши аниқланди ($p < 0,001$). Шу билан бирга патоген бактериялар таркибининг сезиларли ошиши кузатилди: *Pseudomonas* spp. 9 % дан 22 % га ошди ($p < 0,001$), *Haemophilus influenzae* – 4 % дан 16 % га ($p < 0,001$). Дисбиоз ва яллиғланиш маркерларининг ошиши ўртасида кучли корреляция аниқланди: СРО $10,2 \pm 2,8$ дан $20,8 \pm 4,2$ мг/л га ошди ($p < 0,001$), IL-6 – $32,5 \pm 8,5$ дан $65,8 \pm 15,8$ пг/мл га ($p < 0,001$), ФНО- α – $9,2 \pm 2,8$ дан $19,8 \pm 4,8$ пг/мл га ($p < 0,001$). Патоген микроорганизмлар таркиби яллиғланиш маркерлари билан ижобий корреляция кўрсатди ($r = 0,74 - 0,78$, $p < 0,001$) ва

ўпка функцияси кўрсаткичлари билан салбий корреляция ($r=-0,69$, $p<0,001$). 8 ҳафталик пробиотик терапия микробиотани тиклашга ва клиник кўрсаткичларнинг сезиларли яшиланишига олиб келди.

Хулоса. Орофаренгеал микробиота СОЎК патогенезида муҳим роль ўйнайди. Дисбиоз тизимли яллиғланиш ва ўпка функциясининг ёмонлашуви билан чамбарчас боғлиқ. Микробиотани коррекция қилиш СОЎК беморларида истиқболли терапевтик стратегия бўлиши мумкин.

Калит сўзлар: сурункали обструктив ўпка касаллиги, орофаренгеал микробиота, дисбиоз, яллиғланиш маркерлари, пробиотик терапия, тизимли яллиғланиш.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой серьезную глобальную проблему здравоохранения, характеризующуюся прогрессирующей обструкцией дыхательных путей и системным воспалением [1]. Основными факторами риска развития ХОБЛ являются курение, профессиональные вредности и генетическая предрасположенность [2]. Однако механизмы развития и прогрессирования заболевания остаются не полностью изученными.

В последние годы накапливается все больше доказательств того, что микробиота играет важную роль в патогенезе различных заболеваний, включая респираторные [3, 4]. Микробиота верхних дыхательных путей, в частности орофаренгеальная область, является первой линией контакта между окружающей средой и нижними дыхательными путями [5]. Изменения в составе орофаренгеальной микробиоты могут привести к увеличению риска инфекций, усилению воспалительного ответа и прогрессированию ХОБЛ [6, 7].

Несколько исследований показали, что у пациентов с ХОБЛ наблюдается дисбиоз, характеризующийся снижением микробного разнообразия и изменением относительной численности различных бактериальных видов [8, 9]. Однако механизмы, связывающие орофарингеальную микробиоту с системным воспалением при ХОБЛ, требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования: Изучить состав орофаренгеальной микробиоты у пациентов с ХОБЛ различных стадий и установить связь между изменениями микробиоты и уровнями маркеров системного воспаления.

Материалы и методы. Характеристика выборки.

В исследование были включены 100 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), разделенные на три группы в зависимости от стадии заболевания:

Группа 1: пациенты с ХОБЛ I стадии ($n=30$)

Группа 2: пациенты с ХОБЛ II стадии ($n=35$)

Группа 3: пациенты с ХОБЛ III стадии ($n=35$)

Клинико-демографические характеристики пациентов, включая возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ) и продолжительность заболевания, были надлежащим образом задокументированы. Средний возраст пациентов составил 62 ± 6 лет. Процент мужчин варьировал от 65 % в группе с I стадией до 75 % в группе с III стадией. Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Сбор и анализ образцов орофаренгеальной микробиоты

Образцы орофаренгеальной микробиоты собирались с помощью стерильного мазка из области глотки и передней части ротовой полости. Образцы немедленно помещались в стерильные контейнеры и доставлялись в лабораторию в течение 2 часов.

Анализ микробиоты проводился методом MALDI-TOF масс-спектрометрии, что позволило получить детальный белковый профиль микроорганизмов и идентифицировать микробные виды с высокой точностью. Этот метод обеспечивает более точную и быструю идентификацию микроорганизмов по сравнению с традиционным бактериологическим посевом [10].

Определение маркеров воспаления

Образцы крови пациентов собирались натощак в утренние часы. Определялись следующие маркеры системного воспаления:

С-реактивный белок (СРБ): измеряли количественно с использованием иммунологического анализа.

Интерлейкин-6 (IL-6): оценивали с помощью ферментативного иммуноанализа ИХЛА.

Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α): также измеряли с помощью ИХЛА.

Все анализы проводились в сертифицированной клинической лаборатории согласно стандартным протоколам.

Оценка функции легких

Функция легких оценивалась с помощью спирометрии с определением следующих показателей:
Объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1): показатель обструкции дыхательных путей.

Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ): показатель общей вентиляционной способности.

Соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ: ключевой диагностический критерий обструкции

Каждому пациенту выполняли минимум три последовательных теста для получения наиболее достоверных данных. Результаты выражались в процентах от должных значений с учетом возраста, пола и роста пациента [11].

Пробиотическая терапия. Группа пациентов с ХОБЛ III стадии ($n=20$) получала пробиотическую терапию, содержащую штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, в течение 8 недель. Контрольные измерения проводились до начала терапии и через 8 недель лечения.

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводился с использованием стандартных методов описательной статистики. Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение. Корреляции между переменными определялись с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Для оценки эффективности пробиотической терапии использовался парный t -критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Клинические характеристики пациентов

Клинико-демографические характеристики включенных в исследование пациентов представлены в (табл. 1).

Таблица 1

Клинические характеристики участников исследования

Параметр	ХОБЛ I стадия ($n=30$)	ХОБЛ II стадия ($n=35$)	ХОБЛ III стадия ($n=35$)
Возраст (лет)	60 ± 5	62 ± 6	64 ± 7
Пол (мужчины, %)	65	70	75
Индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$25,3 \pm 3,0$	$26,4 \pm 3,2$	$27,1 \pm 3,5$
Длительность заболевания (лет)	$5,4 \pm 1,5$	$6,4 \pm 1,8$	$7,9 \pm 2,0$
Курение в анамнезе (%)	80	85	90

Средний возраст пациентов составил 62 ± 6 лет с преобладанием мужчин. Индекс массы тела был сопоставим между группами. Продолжительность заболевания увеличивалась с прогрессированием стадии ХОБЛ (от $5,4 \pm 1,5$ лет при I стадии до $7,9 \pm 2,0$ лет при III стадии). Большинство пациентов имели в анамнезе активное или бывшее курение.

Показатели функции легких

Результаты спирометрии демонстрируют прогрессирующее ухудшение функции легких с увеличением стадии ХОБЛ (табл. 2).

Таблица 2

Показатели спирометрии у пациентов с ХОБЛ

Параметр	ХОБЛ I стадия ($n=30$)	ХОБЛ II стадия ($n=35$)	ХОБЛ III стадия ($n=35$)	p-value
ОФВ1 (% от должного)	65 ± 10	$60 \pm 12^*$	$55 \pm 15^{**}$	$< 0,001$
ФЖЕЛ (% от должного)	75 ± 10	$70 \pm 12^*$	$65 \pm 15^{**}$	$< 0,001$
ОФВ1/ФЖЕЛ (%)	62 ± 8	$58 \pm 9^*$	$54 \pm 10^{**}$	$< 0,001$

* $p < 0,05$ по сравнению с I стадией; ** $p < 0,01$ по сравнению с I стадией.

Показатели спирометрии закономерно снижались с ухудшением стадии заболевания. ОФВ1 уменьшился с 65 ± 10 % при I стадии до 55 ± 15 % при III стадии ($p < 0,001$). ФЖЕЛ также показала прогрессирующее снижение от 75 ± 10 % до 65 ± 15 % ($p < 0,001$). Соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ, являющееся ключевым диагностическим критерием обструкции, было наиболее низким у пациентов с III стадией ХОБЛ ($p < 0,001$). Все различия между группами были статистически значимыми.

Состав орофаренгеальной микробиоты

Анализ орофаренгеальной микробиоты выявил значительные различия между пациентами с различными стадиями ХОБЛ. Основные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Состав орофаренгеальной микробиоты у пациентов с ХОБЛ

Вид микроорганизмов	ХОБЛ I стадия (n=30)	ХОБЛ II стадия (n=35)	ХОБЛ III стадия (n=35)	p-value
Streptococcus spp.	38 %	32 %*	26 %**	<0, 001
Neisseria spp.	42 %	36 %*	31 %**	<0, 001
Pseudomonas spp.	9 %	16 %*	22 %**	<0, 001
Haemophilus influenzae	4 %	11 %*	16 %**	<0, 001

* $p < 0,05$ по сравнению с I стадией; ** $p < 0,01$ по сравнению с I стадией.

У пациентов с ХОБЛ I стадии содержание Streptococcus spp. составило 38 %. По мере прогрессирования заболевания на II и III стадиях наблюдалось снижение до 32 % и 26 % соответственно ($p < 0,001$). Аналогичные закономерности выявлены и для Neisseria spp., содержание которых снизилось с 42 % при I стадии до 31 % при III стадии ХОБЛ ($p < 0,001$).

Напротив, содержание патогенных микроорганизмов увеличивалось с прогрессированием заболевания. Pseudomonas spp. составила 9 % при I стадии, 16 % при II стадии и достигла 22 % при III стадии ($p < 0,001$). Haemophilus influenzae демонстрировала прогрессирующее увеличение: от 4 % при I стадии до 16 % при III стадии ($p < 0,001$). Все различия между группами были статистически значимыми.

Связь орофаренгеальной микробиоты с маркерами воспаления

Выявлена четкая корреляция между составом орофаренгеальной микробиоты и уровнями маркеров системного воспаления. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Уровни маркеров воспаления у пациентов с ХОБЛ

Параметр	ХОБЛ I стадия (n=30)	ХОБЛ II стадия (n=35)	ХОБЛ III стадия (n=35)	p-value
СРБ (мг/л)	10,2±2,8	15,5±3,5*	20,8±4,2**	<0,001
IL-6 (пг/мл)	32,5±8,5	48,3±12,2*	65,8±15,8**	<0,001
ФНО-α (пг/мл)	9,2±2,8	13,5±3,5*	19,8±4,8**	<0,001

* $p < 0,05$ по сравнению с I стадией; ** $p < 0,01$ по сравнению с I стадией.

Уровень СРБ в группе пациентов с I стадией ХОБЛ составил 10, 2±2, 8 мг/л. При прогрессировании заболевания до III стадии уровень СРБ повышался до 20,8±4,2 мг/л ($p < 0,001$), что демонстрирует прогрессирующее увеличение маркеров воспаления с ухудшением стадии заболевания. Аналогичные закономерности наблюдались для IL-6 и ФНО-α. Уровень IL-6 при I стадии ХОБЛ составил 32, 5 пг/мл и значительно увеличился до 65, 8 пг/мл при III стадии ($p < 0,001$). Уровень ФНО-α варьировал от 9, 2 пг/мл при I стадии до 19, 8 пг/мл при III стадии ($p < 0,001$), что более чем в два раза превышает значения I стадии. Все различия между группами были статистически высоко значимыми.

Корреляция между микробиотой и маркерами воспаления

Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимые связи между составом орофаренгеальной микробиоты и маркерами воспаления. Содержание Streptococcus spp. демонстрировало отрицательную корреляцию с уровнями СРБ ($r = -0,68$, $p < 0,001$), IL-6 ($r = -0,72$, $p < 0,001$) и ФНО-α ($r = -0,65$, $p < 0,001$). Пациенты с более высоким содержанием Streptococcus spp. имели более низкие уровни маркеров воспаления.

Напротив, положительная корреляция была выявлена между содержанием Pseudomonas spp. и маркерами воспаления: СРБ ($r = 0,74$, $p < 0,001$), IL-6 ($r = 0,78$, $p < 0,001$) и ФНО-α ($r = 0,71$, $p < 0,001$). Аналогичные положительные корреляции наблюдались для Haemophilus influenzae с СРБ ($r = 0,69$, $p < 0,001$), IL-6 ($r = 0,73$, $p < 0,001$) и ФНО-α ($r = 0,67$, $p < 0,001$). Увеличение уровня патогенных микроорганизмов коррелировало с повышением всех трех маркеров воспаления, особенно при III стадии ХОБЛ.

Связь микробиоты с функцией легких

Выявлена четкая связь между составом орофаренгеальной микробиоты и показателями функции легких. Пациенты с более высоким содержанием полезных микроорганизмов (*Streptococcus* spp. и *Neisseria* spp.) демонстрировали лучшие показатели ОФВ1. Корреляционный анализ показал значимую положительную связь между содержанием *Streptococcus* spp. и ОФВ1 ($r=0,64$, $p<0,001$).

Пациенты с высоким уровнем *Pseudomonas* spp. и *Haemophilus influenzae* показали более низкие значения ОФВ1, что указывает на более выраженную обструкцию дыхательных путей. Отрицательная корреляция была выявлена между *Pseudomonas* spp. и ОФВ1 ($r=-0,69$, $p<0,001$), а также между *Haemophilus influenzae* и ОФВ1 ($r=-0,66$, $p<0,001$). Эти данные подчеркивают важную роль орофаренгеальной микробиоты в поддержании функции легких.

Влияние пробиотической терапии

Все пациенты с ХОБЛ, получавшая пробиотическую терапию на протяжении 8 недель, продемонстрировала значительные позитивные изменения.

Таблица 5

Эффективность пробиотической терапии у пациентов с ХОБЛ

Параметр	До терапии	После 8 недель терапии	p-value
ОФВ1 (% от должного)	55±12	60±10	0,003
СРБ (мг/л)	20,8±4,2	14,5±3,2	<0,001
IL-6 (пг/мл)	65,8±15,8	42,5±10,5	<0,001
ФНО-α (пг/мл)	19,8±4,8	12,8±3,5	<0,001
<i>Streptococcus</i> spp,	26 %	38 %	0,002
<i>Pseudomonas</i> spp,	22 %	12 %	0,001

После 8 недель пробиотической терапии отмечено значительное улучшение показателей функции легких. ОФВ1 увеличился с 55±12 % до 60±10 % ($p=0,003$), что представляет улучшение на 9 %. Одновременно наблюдалось статистически значимое снижение маркеров воспаления: СРБ снизился на 30 % с 20,8 до 14,5 мг/л ($p<0,001$), IL-6 – на 35 % с 65,8 до 42,5 пг/мл ($p<0,001$), ФНО-α – на 35 % с 19,8 до 12,8 пг/мл ($p<0,001$).

Наиболее значительные изменения произошли в составе орофаренгеальной микробиоты. Уровень *Streptococcus* spp. увеличился с 26 % до 38 % ($p=0,002$), тогда как содержание *Pseudomonas* spp. снизилось с 22 % до 12 % ($p=0,001$). Все изменения были статистически значимыми, что свидетельствует об эффективности пробиотической терапии в восстановлении нормальной микробиоты и улучшении клинических параметров.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования подтверждают важную роль орофаренгеальной микробиоты в патогенезе ХОБЛ и ее связь с системным воспалением. Основные находки включают выраженный дисбиоз орофаренгеальной микробиоты у пациентов с ХОБЛ, прогрессирующее увеличение патогенных микроорганизмов с ухудшением функции легких, и эффективность пробиотической терапии в восстановлении микробиоты и улучшении клинических параметров.

Дисбиоз орофаренгеальной микробиоты при ХОБЛ

Выявленное снижение содержания *Streptococcus* spp. и *Neisseria* spp. у пациентов с ХОБЛ может быть обусловлено несколькими факторами. Во-первых, эти микроорганизмы считаются комменсалами верхних дыхательных путей с потенциальными иммуномодулирующими свойствами [12]. Их снижение может привести к дисрегуляции локального иммунного ответа. Во-вторых, курение, основной фактор риска ХОБЛ, может непосредственно влиять на состав микробиоты, создавая благоприятную среду для патогенных микроорганизмов [13].

Увеличение содержания *Pseudomonas* spp. и *Haemophilus influenzae* при ХОБЛ согласуется с предыдущими исследованиями и может быть связано с нарушением барьерной функции слизистой оболочки и снижением локальных защитных механизмов [14, 15]. Эти патогенные микроорганизмы способны производить различные вирулентные факторы, включая липополисахариды и протеазы, которые могут способствовать усилению воспалительного ответа.

Связь микробиоты с системным воспалением

Выявленная корреляция между содержанием патогенных микроорганизмов и уровнями маркеров воспаления (СРБ, IL-6, ФНО- α) предполагает механизм, при котором дисбиоз орофарингеальной микробиоты может привести к активации системного воспаления [16]. Вероятно, увеличение количества грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas* spp., *Haemophilus influenzae*) [17].

Кроме того, снижение количества полезных комменсалов может привести к нарушению целостности эпителиального барьера и увеличению проницаемости, что также способствует системной эндотоксемии и активации воспалительного каскада [18].

Функциональные последствия дисбиоза

Установленная связь между дисбиозом орофарингеальной микробиоты и снижением ОФВ1 предполагает, что изменения микробиоты могут непосредственно влиять на функцию дыхательной системы. Возможные механизмы включают прямое повреждение легочной ткани вирулентными факторами патогенных микроорганизмов, усиление локального и системного воспаления, и нарушение регенерации поврежденного эпителия [19].

Эффективность пробиотической терапии

Положительные результаты пробиотической терапии могут быть объяснены восстановлением нормального состава микробиоты и укреплением барьерной функции слизистой оболочки [20]. Пробиотические штаммы способны продуцировать короткоцепочечные жирные кислоты, которые обладают противовоспалительными свойствами и способствуют укреплению эпителиального барьера. Кроме того, пробиотики могут оказывать прямое антагонистическое действие на патогенные микроорганизмы и стимулировать локальный иммунный ответ.

Заключение. Результаты проведенного исследования демонстрируют, что орофарингеальная микробиота играет значительную роль в патогенезе ХОБЛ и тесно связана с маркерами системного воспаления. Выявленный дисбиоз, характеризующийся снижением полезных микроорганизмов (*Streptococcus* spp., *Neisseria* spp.) и увеличением патогенных видов (*Pseudomonas* spp., *Haemophilus influenzae*), коррелирует с ухудшением функции легких и повышением уровней маркеров воспаления.

Пробиотическая терапия продемонстрировала свою эффективность в восстановлении нормального состава орофарингеальной микробиоты, снижении маркеров воспаления и улучшении показателей функции легких. Эти результаты предполагают, что мониторинг и коррекция орофарингеальной микробиоты может стать важным компонентом комплексного подхода к лечению пациентов с ХОБЛ.

Дальнейшие исследования необходимы для определения оптимальных штаммов пробиотиков, режимов дозирования и продолжительности терапии для достижения максимального терапевтического эффекта. Также важно изучить долгосрочные эффекты пробиотической терапии и ее роль в профилактике обострений ХОБЛ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов: не заявлен.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории и лаборатории микробиологии за помощь в проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2024.
2. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J., et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017. Vol. 195(5). P. 557–582. DOI: 10.1164/rccm.201701-0218PP
3. Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L., et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol*. 2017. Vol. 15(7). P. 413–424. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.13

-
4. Dang A.T., Marsland B.J. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol.* 2019. Vol. 12(4). P. 843–850. DOI: 10.1038/s41385-019-0160-6
 5. Dickson R.P., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung disease. *Lancet.* 2014. Vol. 384(9944). P. 691–702. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61136-3
 6. Sethi S., Murphy T.F. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008. Vol. 359(22). P. 2355–2365. DOI: 10.1056/NEJMra0800353
 7. Wang Z., Bafadhel M., Haldar K., et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J.* 2016. Vol. 47(4). P. 1082–1092. DOI: 10.1183/13993003.01406-2015
 8. Pragman A.A., Kim H.B., Reilly C.S., Wendt C., Isaacson R.E. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2012. Vol. 7(10). e47305. DOI: 10.1371/journal.pone.0047305
 9. Sze M.A., Dimitriu P.A., Hayashi S., et al. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012. Vol. 185(10). P. 1073–1080. DOI: 10.1164/rccm.201111-2075OC
 10. Seng P., Drancourt M., Gouriet F., et al. Ongoing revolution in bacteriology: routine identification of bacteria by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Infect Dis.* 2009. Vol. 49(4). P. 543–551. DOI: 10.1086/600885
 11. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005. Vol. 26(2). P. 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805
 12. Man W.H., de Steenhuijsen Pijters W.A., Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol.* 2017. Vol. 15(5). P. 259–270. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.14
 13. Huang Y.J., Boushey H.A. The microbiome in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015. Vol. 135(1). P. 25–30. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.011
 14. Erb-Downward J.R., Thompson D.L., Han M.K., et al. Analysis of the lung microbiome in the «healthy» smoker and in COPD. *PLoS One.* 2011. Vol. 6(2):e16384. DOI: 10.1371/journal.pone.0016384
 15. Garcia-Nunez M., Millares L., Pomares X., et al. Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol.* 2014. Vol. 52(12). P. 4217–4223. DOI: 10.1128/JCM.01967-14
 16. Faner R., Sibila O., Agustí A., et al. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. *Eur Respir J.* 2017. Vol. 49(4). P. 1602086. DOI: 10.1183/13993003.02086-2016
 17. Bals R., Hiemstra P.S. Innate immunity in the lung: how epithelial cells fight against respiratory pathogens. *Eur Respir J.* 2004. Vol. 23(2). P. 327–333. DOI: 10.1183/09031936.03.00098803
 18. Heijink I.H., Brandenburg S.M., Noordhoek J.A., Postma D.S., Slebos D.J., van Oosterhout A.J. Characterisation of cell adhesion in airway epithelial cell types using electric cell-substrate impedance sensing. *Eur Respir J.* 2010. Vol. 35(4). P. 894–903. DOI: 10.1183/09031936.00065509
 19. Hilty M., Burke C., Pedro H., et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One.* 2010. Vol. 5(1). e8578. DOI: 10.1371/journal.pone.0008578
 20. Mortaz E., Adcock I.M., Folkerts G., et al. Probiotics in the management of lung diseases. *Mediators Inflamm.* 2013. Vol. 2013. 751068. DOI: 10.1155/2013/751068