

Особенности состояния микробиоценоза кишечника у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне ожирения

С. Ю. Соколова*, Ю. А. Осипов*, А. Е. Билев**

Самарский военно-медицинский институт, кафедра военно-полевой терапии*, кафедра общей и военной эпидемиологии**.

Резюме

Цель исследования — выявить эпидемиологические особенности нарушений в составе микрофлоры кишечника при ХОБЛ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Под наблюдением находилось 114 больных ХОБЛ. Диагноз и тяжесть заболевания устанавливались по критериям, представленным в программе GOLD (2003). В зависимости от индекса массы тела (ИМТ) выделены 3 группы (классификация ВОЗ, 1997) пациентов с ХОБЛ: 1-я — с нормальной массой тела (ИМТ 19-25 кг/м²) — 36 больных; 2-я — с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,9 кг/м²) — 30 больных; 3-я — с ожирением (ИМТ более 30 кг/м²) — 48 больных.

Дисбиотические изменения в микробиоценозе кишечника при ХОБЛ выявлены у большинства больных с преобладанием II и III степени микробиологических нарушений. Фактором риска, определяющим характер и выраженность нарушений микробной экологии (наряду с тяжестью заболевания и фазой его течения) является ожирение. С нарастанием массы тела у таких пациентов увеличивается тяжесть дисбиотических изменений в кишечнике.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, дисбиоз кишечника.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших проблем современной пульмонологии. В настоящее время около 600 млн. человек в мире страдают ХОБЛ [1, 2]. Ежегодно диагностируется около 25% новых случаев заболевания (GOLD, 2003). Наряду с повсеместным ростом заболеваемости ХОБЛ, проведенные эпидемиологические исследования свидетельствуют о возрастании смертности и инвалидизации от данной патологии [3, 4, 5]. Эксперты Всемирного банка предполагают также глобальное увеличение экономического ущерба от этого заболевания в следующие 20 лет (GOLD, 2003).

К сожалению, все накопленные на современном этапе знания не способствуют снижению заболеваемости этой патологии. Особое неблагоприятное положение данной проблеме придает значительное ухудшение экологической обстановки на планете, широкая распространенность табакокурения, поздняя диагностика обструктивного синдрома [6, 7].

Нормальная микрофлора, колонизируя эпителиальные покровы, выступает в роли посредника во взаимоотношениях организма человека с окружающей средой. Воздействие пол-

лютантов внешней среды приводит не только к развитию воспаления в бронхах, но и нарушает эволюционно сложившееся равновесие между макроорганизмом и микрофлорой. Изменение микробного пейзажа обуславливает существенные метаболические, ферментативные и иммунологические нарушения, отражающиеся на работе всего человеческого организма [8].

Наблюдения последних лет подтверждают нередкое сочетание болезней органов дыхания и дисбиотических сдвигов в кишечнике [9, 10]. Дисбиоз рассматривается как стартовая площадка заболеваний дыхательной системы, и, кроме того, установлено влияние нарушений микробиоценоза кишечника на последующее течение бронхолегочной патологии [11, 12].

В современном обществе врач встречается с полиморбидностью или множественностью заболеваний у одного пациента, в том числе сочетанием ХОБЛ и ожирения. У тучных людей наблюдаются напряжение адаптационных механизмов и вторичные иммунодефицитные состояния [13, 14], являющиеся факторами риска развития дисбиоза [8, 15].

Сведения о состоянии микрофлоры кишечника у больных ХОБЛ на фоне ожирения в доступной литературе отсутствуют. На наш взгляд, такое исследование представляет оп-

Ю. А. Осипов — д. м. н., профессор;

А. Е. Билев — д. м. н., профессор.

ределенный интерес в связи с широкой распространенностью рассматриваемых видов патологии в популяции и формированием «синдрома взаимного отягощения». Изучение взаимосвязи ХОБЛ, дисбиоза кишечника и ожирения, несомненно, перспективно с точки зрения выявления универсальных механизмов общей патологии, разработки профилактических мероприятий и обоснования терапии.

Цель исследования — выявить эпидемиологические особенности нарушений в составе микрофлоры кишечника при ХОБЛ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе стационара городской клинической больницы №3 и городской поликлиники №15 г. Самары. Под наблюдением находилось 114 больных с обострением ХОБЛ: 65 мужчин (57%) и 49 женщин

(43%). Диагноз и тяжесть заболевания устанавливались по критериям, представленным в программе GOLD (2003) и Федеральной программе «Хроническая обструктивная болезнь легких» (2003).

В исследование не включали пациентов с сопутствующими тяжелыми заболеваниями органов пищеварения, а также принимавших антибиотики в течение более 24 часов по поводу данного обострения.

В зависимости от индекса массы тела (ИМТ) выделены 3 группы (классификация ВОЗ, 1997) пациентов с ХОБЛ: 1-я — с нормальной массой тела (ИМТ $22,3 \pm 1,7$ кг/м²) — 36 больных (средний возраст $58,3 \pm 10,1$ лет); 2-я — с избыточной массой тела (ИМТ $27,6 \pm 1,1$ кг/м²) — 30 больных (средний возраст $58,6 \pm 9,9$ лет); 3-я — с ожирением (ИМТ $33,9 \pm 3,0$ кг/м²) — 48 больных (средний возраст — $61,3 \pm 9,6$ лет).

Таблица 1. Показатели микробного пейзажа кишечника у пациентов с ХОБЛ, ожирением и у здоровых лиц

Микроорганизмы	Концентрация микроорганизмов (log КОЕ/г) в обследованных группах (M±σ)				
	1, (n=36)	2, (n=30)	3, (n=48)	4, (n=38)	5, (n=30)
Эшерихии типичные	6,53±1,1	6,57±0,9	6,20±0,9*	6,45±0,8	6,9±1,1
Энтерококки	4,58±0,6*	4,37±0,5*	4,54±0,8*	4,87±1,0*	5,5±0,6
Стафилококки	3,42±0,9	3,30±0,7	3,36±0,8	3,18±0,6	3,2±0,6
Грибы рода кандида	3,30±0,7	3,30±0,5	3,36±0,7	3,16±0,4	3,3±0,6
Бифидобактерии	7,56±0,8*	7,53±0,8*	7,21±0,7*	7,3±0,6*	8,9±1,1
Лактобактерии	6,64±0,7	6,70±0,7	6,61±0,8	6,84±0,7	6,8±1,1

Примечание. * — наличие достоверных различий в концентрации микроорганизмов у больных ХОБЛ (1-4-я группы) и у практически здоровых лиц (5-я группа) при $p < 0,05$;
n — здесь и далее количество обследованных пациентов;
log КОЕ/г — десятичный логарифм концентрации живых бактерий в 1 г фекалий.

Таблица 2. Особенности дисбиотических изменений в составе кишечной микрофлоры у пациентов с ХОБЛ, ожирением и у здоровых лиц

Исследуемый признак	Частота признака в обследованных группах, %				
	1, (n=36)	2, (n=30)	3, (n=48)	4, (n=38)	5, (n=30)
Снижение содержания типичных эшерихий менее 10^7 КОЕ/г	44,4	46,7	58,3	44,7	0
Наличие лактозонегативных эшерихий	30,6	36,7	56,3**	23,7	0
Наличие эшерихий с гемолитической активностью	11,1	10,0	18,8	2,6	0
Повышение содержания других факультативных бактерий более 10^4 КОЕ/г	19,4	20,0	31,3	10,5	5,0
Снижение содержания энтерококков менее 10^5 КОЕ/г	47,2	63,3*	62,5*	39,5	0
Повышение содержания стафилококков более 10^4 КОЕ/г	19,4	13,3	17,4	10,5	10,0
Повышение содержания грибов рода кандида более 10^3 КОЕ/г	19,4	20,0	18,8	15,8	20,0
Снижение содержания бифидобактерий менее 10^8 КОЕ/г	63,9	63,3	87,5**	68,4	0
Снижение содержания лактобактерий менее 10^7 КОЕ/г	47,2	40	41,7	26,3	0

Примечание. * — наличие достоверных различий (при $p < 0,05$) между 2-й, 3-й и другими группами;
** — наличие достоверных различий между 3-й и остальными группами;
— к другим факультативным бактериям отнесены клебсиеллы, энтеробактеры, гафнии и псевдомонады.

Группы сравнения составили лица без бронхолегочной патологии — 38 пациентов с ожирением (ИМТ $34,7 \pm 3,4$ кг/м²), средний возраст $48,9 \pm 9,4$ лет (4-я группа) и 30 практически здоровых лиц с нормальной массой тела (ИМТ $22,0 \pm 1,8$ кг/м²), средний возраст $40,5 \pm 3,1$ лет, у которых при обследовании не выявлено патологии со стороны жизненно важных органов и систем (5-я группа).

По показателям окружности талии (у мужчин более 94 см, у женщин более 80 см) у тучных пациентов верифицирован абдоминальный тип ожирения (International Diabetic Foundation, 2005).

В программу комплексного обследования вошли общеклинические методы, антропометрические измерения (массы тела, роста, окружности талии). Состояние бронхолегочной проходимости и функцию внешнего дыхания исследовали с помощью компьютерного пневмотахографа «Spirosift». Количественный и качественный состав микрофлоры кишечника изучали согласно требованиям «Руководства по военной микробиологии» (2003). Оценку степени микробиологических нарушений в кишечнике проводили по ОСТ 915000.11.0004-2003 «Протокол ведения больного. Дисбактериоз кишечника».

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0 for Windows» с предварительным анализом закона распределения для изучаемых параметров. Для представления вариабельности данных использовали стандартное отклонение. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Эпидемиологические исследования разных авторов показывают, что дисбиоз при хронических бронхолегочных заболеваниях — чаще правило, чем исключение. Тем не менее, особенностью наблюдаемых нами больных с ХОБЛ являлось отсутствие в большинстве случаев

Рисунок 1. Частота дисбиоза кишечника при ХОБЛ в зависимости от ИМТ и в группах сравнения. По оси абсцисс — группы наблюдения, по оси ординат — доли лиц с дисбиозом кишечника (в %).

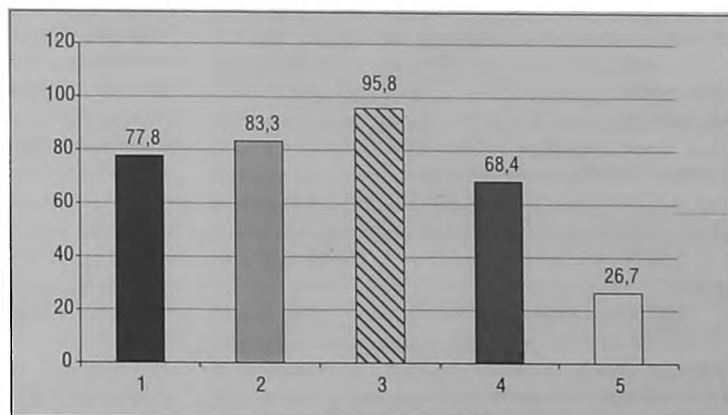
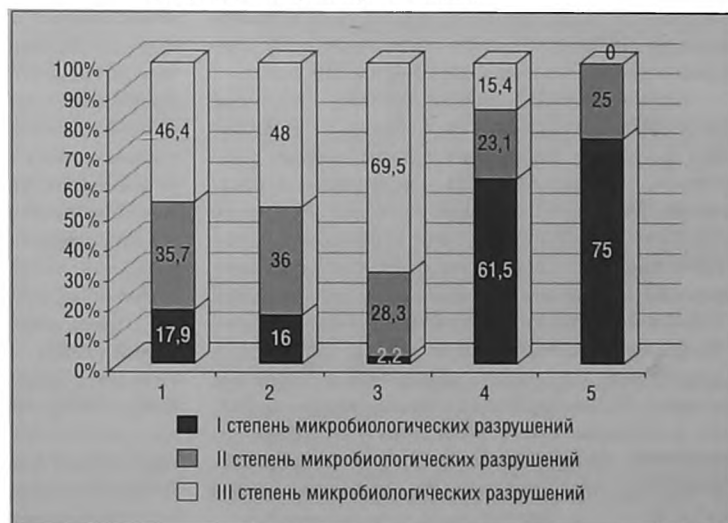


Рисунок 2. Структура дисбиоза кишечника по степени микробиологических нарушений (в %) у пациентов с ХОБЛ, ожирением и у здоровых лиц.



активных жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта. В связи с этим была разработана специальная анкета, которая позволила более подробно выяснить гастроэнтерологический анамнез.

Наиболее часто встречались следующие клинические симптомы: повышенное газообразование — у 46,5% обследованных лиц, вздутие живота — у 44,7% больных, нарушение стула (чаще в виде запоров) — у 62,3% пациентов, боли в животе — у 49,1% и снижение аппетита у 73,7% наблюдаемых лиц. Это косвенно указывало на наличие патологии пищеварительной системы у значительной части больных ХОБЛ, на что обычно не обращают

внимания практические врачи, а сами больные не придают значения кишечной дисфункции на фоне страданий, вызванных основным заболеванием.

Результаты классического бактериологического анализа на дисбиоз показали, что частота лабораторно подтвержденного дисбиоза кишечника у пациентов с обострением ХОБЛ нарастала с увеличением массы тела (по первым трем группам соответственно: 77,8, 83,3, 95,8%). В 4-й группе (у пациентов с ожирением) нарушения микробиоценоза кишечника были выявлены только у 68,4% обследованных, а у практически здоровых — в 26,7% случаев (рис. 1).

Анализ структуры дисбиозов кишечника по характеру изменений микробной экологии показал, что у больных ХОБЛ преобладала II и III степень микробиологических нарушений, причем у пациентов с ИМТ > 30 кг/м² в 69,5% случаев изменения кишечной микрофлоры соответствовали III степени. В противоположность этому, в группе сравнения (ожирение без ХОБЛ) чаще встречалась I степень микробиологических нарушений (у 61,5% лиц с выявленным дисбиозом), доля пациентов с III степенью составила лишь 15,4% (рис. 2).

Ключевая оценка состава кишечной микрофлоры в исследуемых группах представлена в табл. 1. Полученные нами данные указывают, что при ХОБЛ (1-3-я группы) и ожирении (4-я группа) достоверно снижено содержание бифидобактерий и облигатных энтерококков (по сравнению с практически здоровыми). Кроме того, во 2-й и 3-й группах (при ХОБЛ с избыточной массой тела и ожирением) содержание энтерококков менее 105 КОЕ/г встречалось достоверно чаще, чем в 1-й и 4-й группах. В 3-й группе (по сравнению с другими) достоверно выше доля лиц, у которых содержание типичных эшерихий и бифидобактерий было ниже установленных границ нормы (табл. 2).

У пациентов 1-4-й групп отмечались изменения в структуре популяций эшерихий: снижение содержания типичных эшерихий с сопутствующим повышенным ростом штаммов с измененными ферментативными свойствами. Например, при ХОБЛ с нарастанием ИМТ увеличивалась встречаемость лактозонегативных эшерихий (по первым трем группам соответственно: 30,6, 36,7, 58,3%) и эшерихий с гемолитической активностью.

Наиболее глубокие нарушения микробной экологии в кишечнике были выявлены у пациентов с ХОБЛ на фоне ожирения (3-я группа). В этом случае достоверно выше, чем в 1-й группе (ХОБЛ с физиологическими показателями ИМТ 19-25 кг/м²) и 4-й группе (ожире-

ние без ХОБЛ), доли лиц со сниженным содержанием бифидобактерий и энтерококков, а также тех, у кого кишечник колонизирован факультативными эшерихиями и другими условно-патогенными бактериями (клебсиеллами, энтеробактером, дафнией и псевдомонадами).

Таким образом, увеличение ИМТ при ХОБЛ и крайняя степень его проявлений — ожирение — негативно влияют на состояние кишечного микробиотопа. Действительно, в отдельных публикациях сообщалось, что ожирение и гиперхолестеринемия могут рассматриваться как системные проявления дисбиоза вследствие продукции микроорганизмами веществ, вызывающих соответствующие биологические эффекты [16]. Это свидетельствует в пользу предположения о формировании так называемого «синдрома взаимного отягощения» (порочного круга).

Нельзя не заметить, что у больных ХОБЛ, и особенно, в сочетании с ожирением (у 69,5%) отношения в системе «микробиотопа-хозяин» отличаются более глубокими дисбиотическими нарушениями и носят агрессивный характер. Выявленная значительная разбалансированность микробиоценоза кишечника на фоне измененной реактивности макроорганизма и нарушений барьерной функции кишечника способствует транслокации бактерий из просвета кишечника в лимфоузлы и поступлению бактериальных липополисахаридов в кровеносное русло с последующим развитием иммунологических процессов, включая аллергизацию или усиление воспаления за счет выделения различных медиаторов.

Здесь уместно привести мнение Н. М. Грачевой (1999), что если II степень микробиологических нарушений является «пограничным состоянием, относящим пациента к группе риска», то при III степени происходят значительные качественные и количественные нарушения микробиоценоза и реализация риска возникновения более выраженных клинических отклонений, угроза бактериемических осложнений [17].

При ожирении изменения в микробиоте кишечника характеризовались, прежде всего, дефицитом облигатной флоры, однако, это относительно компенсированное «пограничное состояние» относит пациента к группе риска развития различных клинических симптомокомплексов, в том числе поражения бронхолегочной системы.

В контексте вышесказанного, ожирение следует рассматривать как возможный фактор риска развития нарушений микробной экологии в кишечнике у больных ХОБЛ.

Полученные нами материалы позволили согласиться с точкой зрения ряда авторов о

возможной роли дисбиоза кишечника в отягощении течения ХОБЛ [9-12]. Несмотря на то, что ХОБЛ по своему патогенезу считается мультикомпонентным заболеванием, ведущим триггером ступенчатого каскада событий при этом заболевании является воспалительный процесс [18]. В настоящее время условно-патогенной микрофлоре, особенно грамотрицательной, отводится важная роль в инициации и поддержании системного воспаления. Синтез провоспалительных цитокинов может запускаться и поддерживаться липополисахаридом клеточной стенки грамотрицательных бактерий [19]. В структуре дисбиотических изменений в кишечнике по видам ведущей факультативной микрофлоры у больных ХОБЛ преобладали лактозонегативные эшерихии. Следовательно, можно предположить, что именно эта грамотрицательная флора способствует развитию и отягощению течения рассматриваемого заболевания.

Представленные результаты углубляют наши сведения о многообразных аспектах взаимозависимости ХОБЛ, ожирения и дисбиотических нарушений в кишечнике. В сознании практического врача развитие бронхолегочной патологии не всегда связывается с микробиологическими нарушениями в кишечнике. Лечебные мероприятия, как правило, направлены на компенсацию измененных структур и функций макроорганизма и не касаются симбиотной микрофлоры. Исходя из вышеизложенного, и ориентируясь на данные других исследователей, необходима коррекция состава кишечной микрофлоры у пациентов с ХОБЛ, протекающей на фоне ожирения.

Выводы

1. На фоне повышенной массы тела и ожирения дисбиоз кишечника выявляется у большинства больных ХОБЛ в фазе обострения с преобладанием II и III степени микробиологических нарушений.

2. Дисбиотические изменения в микробиоценозе кишечника при ХОБЛ проявляются дефицитом облигатной микрофлоры (бифидобактерий, лактобактерий, энтерококков, типичных эшерихий), глубокими нарушениями в структуре популяций эшерихий, пролиферацией популяций факультативных микроорганизмов.

3. Фактором риска, определяющим характер и выраженность нарушений в составе кишечной микрофлоры при ХОБЛ (наряду с тяжестью заболевания и фазой его течения), является ожирение. С нарастанием массы тела у таких пациентов увеличивается тяжесть дисбиотических изменений в кишечнике.

Литература

1. Овчаренко С. И., Голикова Е. П. Место ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении хронической обструктивной болезни легких. Тер. архив. 2005; 11: 81-87.
2. Rennard S. I., Farmer S. G. COPD in 2001: major challenge for medicine, the pharmaceutical industry and society. Chest. 2002; 121: 1138-1158.
3. Lacasse Y., Brooks D., Goldstein R. S. Trends in the epidemiology of COPD in Canada, 1980 to 1995. COPD and Rehabilitation Committee of the Canadian Thoracic Society. Chest. 1999; 116 (2): 306-313.
4. Barnes P. J. Chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 269-280.
5. Britton M. The burden of COPD in the U.K.: results from the Confronting COPD survey. Respir. Med. 2003; 97: 71-79.
6. Чучалин А. Г., Сахарова Г. М. Болезни легких курящего человека. В: Чучалин А. Г. (ред.) Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: ЗАО «Издательство БИНОМ»; 2000. 338-366.
7. Ивичик Т. В., Кокосов А. Н., Янчина Е. Д. с соавт. Факторы риска хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2003; 3: 6-14.
8. Лобзин Ю. В., Корвякова Е. Р., Захарченко С. М. Дисбактериоз кишечника (клиника, диагностика, лечение): Руководство для врачей. СПб.: ООО Изд-во «Фолиант», 2003.
9. Винжегина В. А., Медведева С. Ф. Состояние местного иммунитета слизистых оболочек бронхов и кишечника у больных хроническим обструктивным бронхитом, ассоциированным с кишечным дисбиозом. Сборник — резюме XII Национального Конгресса по болезням органов дыхания. М., 2002; XVII.2: 129.
10. Медведева С. Ф. Оптимизация методов коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у больных хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2002.
11. Билев А. Е. Нарушение микробной экологии при бронхиальной астме и хроническом обструктивном бронхите (эпидемиологические и клинические аспекты): Автореф. дис. ... докт. мед. наук СПб., 2003.
12. Осипов П. Ю. Клинико-эпидемиологические сопоставления при различных видах дисбиоза у больных хроническим бронхитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2003.
13. Акмаев И. Г. Проблемы и перспективы развития нейрориммуноэндокринологии. Проблемы эндокринологии. 1999; 45 (5): 3-8.
14. Tanaka S.-I., Isoda F., Ishihara Y et al. T lymphopenia in relation body mass index and TNF- α in human obesity: adequate weight reduction can be corrective. Clin. Endocrinol. 2001; 54 (3): 347-354.
15. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т.3: Пробиотики и функциональное питание. М.: Изд-во «Грантъ», 2001.
16. Парфенов А. И., Осипов Г. А., Ручкина И. Н. Теоретические и прикладные вопросы дисбактериоза кишечника. Consilium-medicum. 2003; 5 (6): 328-330.
17. Грачева Н. М., Ющук Н. Д., Чупринина Р. П. и др. Дисбактериозы кишечника, причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов: Пособие для врачей и студентов. М., 1999.
18. Кокосов А. Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких: аналитический очерк. Терапевтический архив. 2000; 3: 70-76.
19. Хромова С. С., Ефимов Б. А., Тарабрина Н. П. и др. Иммунорегуляция в системе микрофлора — интерстициальный тракт. Аллергология и иммунология. 2004; 5 (2): 256-271.