

УДК 616.2-008.87-092: 616.23/.24-002.2-02

РОЛЬ СООБЩЕСТВА МИКРООРГАНИЗМОВ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Федосенко С.В.¹, Огородова Л.М.¹, Карнаушкина М.А.², Куликов Е.С.¹,
Деев И.А.¹, Кириллова Н.А.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

РЕЗЮМЕ

В обзоре обобщены результаты исследований, посвященных изучению состава сообщества микроорганизмов в дыхательных путях у здоровых лиц и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Современные технологии молекулярно-генетической идентификации микроорганизмов позволяют выполнить глубокий анализ микробиоты респираторного тракта, что 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 ее прогрессирования, а также эффективности проводимой терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сообщество микроорганизмов, респираторный микробиом, хроническая обструктивная болезнь легких.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных заболеваний бронхолегочной системы среди взрослого населения, приводящим к существенному снижению качества жизни, ранней инвалидизации и высокой смертности больных [1]. Основные усилия глобального здравоохранения, помимо профилактики, направлены на раннее выявление ХОБЛ, подбор адекватной базисной терапии с целью замедления прогрессирования болезни и предотвращения тяжелых обострений.

Относительно новой областью исследования у больных хронической обструктивной болезнью легких является идентификация микробиома легких в период вне обострения заболевания, что, возможно, позволит по-другому взглянуть на роль микробиотических сообществ в развитии и прогрессировании ХОБЛ. Длительное время считалось, что бронхиальное дерево здорового человека стерильно. Вразрез традиционным данным культуральных исследований современные молекулярно-генетические методы продемонстрировали, что легкие здорового некурящего человека населены сообществами микроорганизмов. В нормальных

условиях бронхиальное дерево содержит около 2 000 бактериальных геномов на 1 см² [2].

Роль микробиоты в той или иной степени определена для многих респираторных заболеваний [2]. В свою очередь, исследование микробиома дыхательных путей у здорового человека является необходимым шагом для оценки роли микроорганизмов в развитии болезней легких, ассоциированных с инфекционным процессом, например, ХОБЛ [3].

Методы оценки респираторного микробиома

Основным методом оценки состава микробиотических сообществ до последнего времени было принято считать культуральный метод, который является золотым стандартом диагностики. Преимуществами данного метода являются его относительно невысокая стоимость и возможность полуколичественной оценки микроорганизмов, однако с помощью него возможно выявить только 1–10% бактерий. Подобными недостатками обладают и методы идентификации бактерий с использованием морфологических характеристик, а также химических и биохимических реакций [4].

На данный момент исследование взаимосвязи заболевания и микробиотического сообщества органов-

✉ Федосенко Сергей Вячеславович, e-mail: s-fedosenko@mail.ru

мишеней человека является актуальной научной проблемой мирового масштаба, решаемой с привлечением высокотехнологичных методов молекулярной биологии. Так, для характеристики микробиома человека, выявления связи между изменением состава сообщества микроорганизмов и здоровьем (болезнями) человека, а также создания стандартизованного ресурса для внедрения новых технологических подходов, доступного для всего мирового сообщества, в 2007 г. организован международный масштабный проект «Микробиом человека», реализованный с использованием современных молекулярно-генетических методов. Этот проект позволил создать базы данных последовательностей генов микроорганизмов, которые в настоящее время доступны для свободного пользования [5]. В процессе выполнения проекта созданы необходимые предпосылки для получения новых знаний о взаимосвязи микробиотических сообществ с заболеваниями человека, разработаны универсальные молекулярно-генетические методы идентификации микроорганизмов, составляющих микробиом. Эти методы основаны на определении последовательности консервативных участков генов, кодирующих белки, которые формируют 16s субъединицу рибосомной РНК (16srRNA) микроорганизмов различных видов. Установлено, что эти гены достаточно консервативны и удобны для анализа, поскольку имеют выявляемые секвенированием маркеры, характерные для отдельных микроорганизмов и их филогенетических групп [4]. Методы определения нуклеотидной последовательности, позволившие идентифицировать генетически важные участки ДНК, легли в основу разработки исключительно эффективных методик секвенирования ДНК. Секвенирование позволяет довольно быстро определить полную нуклеотидную последовательность сегмента длиной от 300 до 800 нуклеотидных пар. В настоящее время более 16000 последовательностей генов 16s РНК представлены в доступной базе данных [2].

Современные методы диагностики, в частности, молекулярные или некультуральные (cultivation independent) методы, особенно ценны тем, что дают возможность оптимизировать диагностику полимикробных состояний. Биочипы – устройства для одновременного анализа специфических взаимодействий биологических макромолекул (фрагментов нуклеиновых кислот, белков), ДНК-чипы (микроррей) позволяют провести анализ исследуемого материала на наличие одновременно большого количества разных микроорганизмов [6, 7]. С помощью этого полуквантитативного метода можно быстро получить данные о

филогенетических характеристиках микроорганизмов в исследуемом материале [6].

Понятие о респираторном микробиоме в норме и при бронхообструктивной патологии

Длительное время в пульмонологии устоявшейся концепцией считалось понятие о стерильности нижних дыхательных путей у здорового человека, обусловленное, прежде всего, сравнительно небольшими возможностями верификации микроорганизмов классическими культуральными методами и ограниченностью экспериментального доступа к дыхательным путям здоровых лиц [4].

Использование современных технологий секвенирования по 16s рибосомному региону убедительно продемонстрировало, что флора, населяющая бронхолегочную систему, гораздо более разнообразна, чем предполагалось ранее. Так, в Великобритании исследователи Imperial College London изучили количественный и качественный состав микробиома респираторного тракта, характерного для здоровых индивидов, а также больных БА и ХОБЛ, исследуя лаважную жидкость и браш-биоптаты. Ими была показана корреляция между микробиомом биоптатов легких и микробиомом ротоглотки у обследованных индивидов, что позволило в некоторой степени экстраполировать данные количественных и видовых характеристик орофарингеальных микробиотических сообществ на весь микробиом респираторного тракта [2].

Благодаря проведенным исследованиям, M. Hilty и соавт. охарактеризовали среднюю микробиологическую обсемененность слизистой бронхов у здорового человека. В биообразцах от 43 добровольцев было идентифицировано 5054 бактериальных сиквенса 16SrRNA. Ученые пришли к выводу, что на 1 см² поверхности бронхиального эпителия приходится порядка 2 000 бактериальных геномов [2]. При этом наиболее часто колонизируют бронхиальное дерево у здоровых добровольцев такие микроорганизмы, как бактерии рода *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacteria* и *Veillonella*. Реже встречаются потенциально патогенные *Haemophilus* and *Neisseria* [3].

Среди этих микроорганизмов есть анаэробы, такие как *Prevotella spp.*, с трудом произрастающие на специальных средах. *Bacteroidetes* (в частности, *Prevotella spp.*) более распространены у здоровых лиц, чем пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ [2]. Следует отметить, что *Prevotella spp.* – грамотрицательные анаэробы – могут являться частью нормального орального и вагинального микробиома

и преобладают среди анаэробных грамотрицательных бактерий, выделенных у пациентов с респираторными инфекциями [8, 9].

Снижение колонизации *Bacteroidetes* в бронхиальном дереве у больных бронхообструктивными заболеваниями в сравнении со здоровыми добровольцами, по мнению M. Hilty и соавт., вероятно, является следствием трансформации нормальной микрофлоры на фоне болезни [2]. Так, например, респираторный тракт больных бронхиальной астмой и ХОБЛ представлен большим количеством микроорганизмов типа *Proteobacteria*. Потенциально значимыми патогенами в развитии и прогрессировании хронических обструктивных болезней легких, по мнению M. Hilty и соавт., являются *Haemophilus*, *Moraxella* и *Neisseria spp.* [2].

В настоящее время вопрос о роли микробиома дыхательных путей в развитии и прогрессировании бронхообструктивных заболеваний остается открытым. И хотя исследование микробиотических сообществ является активно развивающейся областью науки, стандартные методологические и статистические подходы для сопоставления результатов таких исследований не разработаны.

Роль сообщества микроорганизмов в патогенезе хронической обструктивной болезни легких

Вдыхание аэрополлютантов (и, прежде всего, длительное табакокурение) рассматривается в качестве ключевого пускового фактора в патогенезе ХОБЛ, поскольку инициирует и поддерживает персистирующее воспаление в бронхиальном дереве. Однако лишь у 15% курильщиков развивается ХОБЛ, что, возможно, обусловлено наличием у этих лиц генетической восприимчивости и (или) воздействием дополнительных факторов воспаления. В то же время отказ от курения у пациентов с ХОБЛ, как правило, не приводит к подавлению бронхолегочного воспаления и не гарантирует прекращение прогрессирования болезни. Так, у бывших курильщиков при ХОБЛ в центральных и малых дыхательных путях сохраняется стойкое поддержание активности воспалительных маркеров (в частности, увеличенное количество рекрутированных нейтрофилов и эозинофилов), свойственное для лиц, продолжающих курить. Это подтверждается результатами исследования лаважной жидкости и бронхиальных биоптатов бывших курильщиков, страдающих ХОБЛ [10]. Одним из вероятных объяснений персистирующего воспаления при ХОБЛ у лиц, прекративших курение, может быть хроническая микробная колонизация дыхательных путей [11].

В ряде исследований показано, что микробная колонизация дыхательных путей не является главным стимулом для привлечения нейтрофилов – ключевых иммунокомпетентных клеток, способствующих повреждению паренхимы легкого и прогрессированию бронхиальной обструкции. Тем не менее, определена четкая взаимосвязь между бактериальной нагрузкой в дыхательных путях и интенсивностью нейтрофильного ответа [12].

Так, S. Sethi и соавт., обследовали 3 группы добровольцев, не имевших в течение предшествующих 4 нед анамнеза антибиотикотерапии и (или) приема системных стероидов: бывшие курильщики с ХОБЛ (подтвержденный диагноз ХОБЛ в соответствии с критериями GOLD, отказ от курения сроком 1 год и более до включения в исследование, индекс курения 20 и более пачка/лет), бывшие курильщики без признаков ХОБЛ (отсутствие диагноза ХОБЛ в соответствии с критериями GOLD, отказ от курения сроком 1 год и более до включения в исследование, индекс курения 20 и более пачка/лет) и здоровые некурящие лица (отсутствие диагноза ХОБЛ в соответствии с критериями GOLD, отсутствие анамнеза курения или индекс курения менее 5 пачка/лет). Исследователей интересовала обсемененность лаважной жидкости потенциально патогенными микроорганизмами (особенно *Haemophilus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и грам-отрицательные энтеробактерии). Также методом поточной мультиплексной цитометрии в промывных водах оценивалось содержание IL-1 β , фактора некроза опухоли α , IL-6, IL-8, IL-10 и IL-12, измерялась активность лейкотриена В₄, матриксной металлопротеиназы 9 (ММР-9), тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы 1, комплекса эластазы/антиэластазы нейтрофилов (NE-AIAT). Результаты исследования продемонстрировали достоверную связь между колонизацией потенциально патогенными микроорганизмами и нейтрофильным воспалением в периферических отделах бронхиального дерева. По мнению S. Sethi и соавт., ключевым медиатором в данном механизме является IL-8. Кроме того, учитывая высокий уровень активности ММР-9 и NE-AIAT, напрямую соотносящийся с содержанием нейтрофилов в лаважной жидкости, можно предположить, что именно активированные нейтрофилы являются источником этих разрушительных протеиназ, способствуя тем самым прогрессированию ХОБЛ [13].

Дыхательные пути у пациентов с ХОБЛ (особенно тяжелого и очень тяжелого течения) часто колонизированы бактериями. При этом наиболее часто встречается обсемененность респираторного тракта при

ХОБЛ такими микроорганизмами, как *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, на поздних стадиях заболевания – *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* [14].

Интересные результаты были показаны в исследовании Marc A. Sze и соавт.. 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 лиц, курильщиков без признаков ХОБЛ, пациентов с ХОБЛ очень тяжелого течения (4-я стадия по классификации GOLD) и больных муковисцидозом. В качестве отрицательного контроля использовалась стерильная вода. Установлено, что во всех группах (кроме контрольной) присутствовали бактериальные клетки. Следует отметить, что обсемененность исследуемых фрагментов легочной ткани была относительно невысокой – 20–1252 бактериальных на 1000 человеческих клеток. Оказалось, что для здоровых некурящих лиц и курильщиков без признаков ХОБЛ был характерен схожий по качественному составу тип микробиома. В то же время сообщества микроорганизмов в группах пациентов с ХОБЛ 4-й стадии и больных муковисцидозом различались между собой и отличались от первых двух групп. В частности, у пациентов с ХОБЛ очень тяжелого течения отмечалось достоверно более высокое по сравнению с другими группами присутствие грамположительных бактерий *Firmicutes* ($p < 0,003$) [15].

Таким образом, в ряде исследований подтверждена связь бактериальной колонизации респираторного тракта у больных ХОБЛ с выраженностью нейтрофилии и активностью IL-8, что может свидетельствовать о вероятном вкладе бактериальной контаминации в развитие бронхиального воспаления [13].

Респираторный микробиом и обострения ХОБЛ

Обострение инфекционного процесса в респираторном тракте является существенным фактором, усугубляющим выраженность бронхиальной обструкции [16]. Безусловно, каждое инфекционно-зависимое обострение ХОБЛ ухудшает прогноз болезни. С прогностической точки зрения все обострения следует рассматривать как фактор прогрессирования заболевания.

В среднем, на протяжении года больной ХОБЛ может перенести от одного до четырех обострений и более [16]. Их частота заметно варьирует в зависимости от степени тяжести заболевания и адекватности выбранной

схемы лечения. Так, при ОФВ₁ 50–55% от должного средняя частота обострений составляет 1,9–2,1 обострения в год, а у больных с ОФВ₁ менее 40% – 2–3 обострения в год. Поэтому одной из важнейших задач базисной терапии стабильной ХОБЛ является уменьшение частоты обострений и увеличение продолжительности «светлого» промежутка в жизни пациента – периода без эпизодов обострения заболевания [16].

Факторы, приводящие к обострению ХОБЛ, многообразны, однако наибольшее значение имеет респираторная инфекция, с развитием которой связывают до половины всех случаев обострения заболевания [17]. В то же время в 30% случаев причина обострения ХОБЛ так и остается неустановленной, поскольку у многих пациентов, обследованных в период обострения, не удается получить бактериальные культуры при посеве [18].

Наиболее частой причиной развития обострений ХОБЛ считается трансформация бактериальной контаминации в инфекционный процесс [19]. Вместе с тем данные ряда исследований указывают на то, что появление в дыхательных путях больного ХОБЛ новых бактериальных штаммов характеризуется более высоким риском провоцирования обострения болезни, нежели постоянно присутствующие штаммы бактерий, составляющие «привычный» для пациента микробиом [20]. Так, например, высокая частота развития обострений ХОБЛ связана с появлением в бронхиальном дереве больных новых штаммов *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* или *Pseudomonas aeruginosa* [21–23].

При этом обострения, связанные с обсеменением «новыми» для пациента микроорганизмами, как правило, протекают более тяжело и сопровождаются более выраженными воспалительными изменениями бронхов по сравнению с обострениями, ассоциированными с «привычной» микрофлорой, населяющей бронхиальное дерево больного. Так, при анализе 177 случаев обострения ХОБЛ в течение двухлетнего периода S. Sethi и соавт. подтвердили, что эпизоды, ассоциированные с инфицированием новыми бактериальными штаммами, сопровождаются более высокими показателями IL-8, TNF- α и нейтрофильной эластазы в мокроте, а также С-реактивного протеина в сыворотке крови больных по сравнению с обострениями, не связанными с инфицированием *de novo*. При этом исследователи продемонстрировали высокую прямую корреляцию между уровнем активности сывороточного С-реактивного протеина и нейтрофильной эластазы в мокроте больных ХОБЛ и тяжестью клинических проявлений [24].

P. aeruginosa все чаще рассматривается как важный микробный агент в патогенезе обострений ХОБЛ. Синегнойная палочка часто колонизирует бронхиальное дерево у данной группы пациентов и с ней связано около 5–10% эпизодов обострения ХОБЛ [25]. Инфекция *P. aeruginosa* при ХОБЛ может демонстрировать краткосрочную колонизацию с последующим быстрым очищением респираторного тракта. Однако в ряде случаев наблюдается долгосрочное персистирование синегнойной палочки в дыхательных путях больного, характеризующееся частой сменой клонов микроорганизма и внутрикловым микроэволюционированием. Все это приводит к повышению частоты мутаций *P. aeruginosa* и развитию резистентности возбудителя к воздействию антибактериальных препаратов, в частности за счет увеличения продукции биопленок [21, 26, 27].

По данным P. Wark и соавт., проанализировавших случаи госпитализации по поводу обострения ХОБЛ у 103 больных в течение 2 мес, чрезвычайно высока роль сочетанной респираторной вирусной и бактериальной инфекции в развитии обострения. Исследователи использовали мультиплексную ПЦР 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% наблюдалась сочетанная вирусная и бактериальная инфекция. В результате мультивариантного анализа факторов риска продемонстрирована роль бактериальной и вирусной инфекции, а также низкого ОФВ₁, как независимых прогностических критериев более длительного пребывания больных в стационаре. Следует отметить значимую роль сочетанной респираторной вирусной и бактериальной инфекции в повышении риска развития повторных обострений и госпитализаций больных 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 [28].

Таким образом, хроническая бактериальная колонизация дыхательных путей, участвующая в поддержании персистирующего бронхиального воспаления, связана с более частыми обострениями ХОБЛ и более выраженной обструкцией бронхов, что способствует дальнейшему прогрессированию заболевания.

Заключение

Вопрос о роли микробиоты дыхательных путей в развитии и прогрессировании ХОБЛ остается открытым. Обобщая результаты ряда последних исследований можно сделать несколько выводов.

1. В естественных условиях бронхиальное дерево здорового человека не является стерильным. Наиболее типичными бактериями-колонидами респираторного тракта у здоровых лиц являются представители рода *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacteria* и *Veilonella*, в значительно меньшей степени представлены потенциально патогенные *Haemophilus* и *Neisseria*.

2. Нормальный микробиом здорового респираторного тракта у больных ХОБЛ подвергается качественной и количественной модификации.

3. Ассоциация отдельных представителей микробиома бронхиального дерева с ХОБЛ определена, однако не установлено как именно те или иные сообщества микроорганизмов у конкретного индивида влияют на развитие и дальнейшее течение заболевания, поскольку не изучены ассоциации состава микробиома 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 хроническую обструктивную болезнь легких.

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 ХОБЛ. Полученные результаты позволят не только уточнить вклад микроорганизмов в формирование и прогрессирование синдрома хронической бронхиальной обструкции, но и, вероятно, создадут предпосылки для стратегического пересмотра концепции лечения хронической обструктивной патологии легких.

Литература

1. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance Summaries. MMWR 2002;51 (No. SS-6).
2. Hilty M., Burke C., Pedro H., Cardenas P. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways // PLoS One. 2010. 5 (1):e8578.

3. Beck J.M., Young V.B., Huffnagle G.B. The microbiome of the lung // *Transl. Res.* 2012. 160 (4). P. 258–266.
4. Staley J.T., Konopka A. Measurement of in situ activities of nonphotosynthetic microorganisms in aquatic and terrestrial habitats // *Annu. Rev. Microbiol.* 1985. 39. P. 321–346.
5. NIH HMP Working Group. The NIH Human Microbiome Project // *Genome Res.* 2009. 19 (12). P. 2317–2323.
6. Мурзабеков А.Д., Прокопенко Д.В., Четкин В.Р. Применение матричных биочипов с иммобилизованной ДНК в биологии и медицине // *Информационные медико-биологические технологии.* М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. С. 166–198.
7. Collins M.D., Walbanks S. Comparative sequence analysis of the 16 S rRNA genes of *Lactobacillus miuitus*, *Lactobacillus rimae* and *Streptococcus parvulus*: proposal for the creation of a new genus *Atopobium* // *FEMS Microbiol Lett.* 1992. 95. P. 235–240.
8. 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 P. 5721–5732.
9. 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. P. 995–1001.
10. Rutgers S.R., Postma D.S., ten Hacken N.H. et al. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke // *Thorax.* 2000. Jan. 55 (1). P. 12–18.
11. Barnes P.J. Small airways in COPD // *N. Engl. J. Med.* 2004. Jun. 24. 350 (26). P. 2635–2637.
12. 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. P. 288–295.
13. Sethi S., Maloney J., Grove L. et al. Airway Inflammation and Bronchial Bacterial Colonization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. May 1. 173 (9). P. 991–998.
14. 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. P. 539–546.
15. Sze M.A., Dimitriu P.A., Hayashi S., Elliott W.M., McDonough J.E., Gosselink J.V., Cooper J., Sin D.D., Mohr W.W., James C. Hogg J.C. The Lung Tissue Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2012. 10. P. 1073–1080.
16. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2011. Mode of access: <http://www.goldcopd.com/GuidelineItem.asp?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; 152:1316–1320.
18. Синопальников А.И., Маев Э.З. Обострение хронической обструктивной болезни легких. Современные подходы к лечению // *Антибиотики и химиотерапия.* 1999. № 4. С. 35–38.
19. Monso E., Rosell A., Bonet G. Risk factors for lower airway colonization in chronic bronchitis // *Eur. Respir. J.* 1999. 13. P. 338–342.
20. Sehti S., Evans N., Grant B.J.B., Murphy T.F.N. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Engl. J. Med.* 2002. 347. P. 465–471.
21. Murphy T.F., Brauer A.L., Eschberger K., Lobbins P., Grove L., Cai X., Sethi S. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Apr. 15. 177 (8). P. 853–860.
22. Murphy T.F., Brauer A.L., Grant B.J., Sethi S. *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Jul. 15. 172 (2). P. 195–199.
23. Sehti S., Evans N., Grant B.J.B., Murphy T.F. N. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Engl. J. Med.* 2002. 347. P. 465–471.
24. Sethi S., Wrona C., Eschberger K., Lobbins P., Cai X., Murphy T.F. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008 Mar 1. 177 (5). P. 491–497.
25. Sethi S., Murphy T.F. Review Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2008. Nov. 27. 359 (22). P. 2355–2365.
26. Martínez-Solano L., Macia M.D., Fajardo A., Oliver A., Martínez J.L. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in chronic obstructive pulmonary disease // *Clin. Infect. Dis.* 2008. Dec. 15. 47 (12). P. 1526–1533.
27. Rakhimova E., Wiehlmann L., Brauer A.L., Sethi S., Murphy T.F., Tümmler B. *Pseudomonas aeruginosa* population biology in chronic obstructive pulmonary disease // *J. Infect. Dis.* 2009. Dec. 15. 200 (12). P. 1928–1935.
28. Wark P., Tooze M., Powell H., Parsons K. Viral and bacterial infection in acute asthma & chronic obstructive pulmonary disease increases the risk of readmission // *Respirology.* 2013. doi: 10.1111/resp.12099.

Поступила в редакцию 13.01.2014 г.

Утверждена к печати 24.01.2014 г.

Федосенко Сергей Вячеславович (✉) – канд. мед. наук, докторант кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

Огородова Людмила Михайловна – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Г СибГМУ (г. Томск).

Карнаушкина Мария Александровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры пульмонологии ФПДО МГМСУ им. А.И. Евдокимова (г. Москва).

Куликов Евгений Сергеевич – канд. мед. наук, докторант кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

Деев Иван Анатольевич – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

Кириллова Наталья Александровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

THE ROLE OF MICROBIAL COMMUNITIES OF AIRWAYS IN PATHOGENESIS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Fedosenko S.V.¹, Ogorodova L.M.¹, Karnauskhina M.A.², Kulikov Ye.S.¹, Deyev I.A.¹, Kirillova N.A.¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Yevdokimov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This review summarizes the results of studies on the composition of microbial communities in the airways of healthy subjects and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Modern technologies of molecular-genetic identification methods of microorganisms allow to perform a deep analysis of the respiratory microbiome. It is of considerable interest to determine the role of the microbiome in the development of human diseases of the bronchopulmonary system, and to understand the impact of the microbes communities as a course of disease and the important factor for the efficacy of current therapy.

KEY WORDS: community of microorganisms, respiratory microbiome, COPD.

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 1, pp. 153–160

References

- Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance Summaries. MMWR 2002. 51 (No. SS-6).
- 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), pp. 258–266.
- Staley J.T., Konopka A. Measurement of in situ activities of nonphotosynthetic microorganisms in aquatic and terrestrial habitats. *Annu. Rev. Microbiol.*, 1985, 39, pp. 321–346.
- NIH HMP Working Group. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res.*, 2009, 19 (12), pp. 2317–2323.
- Mirzabeckov A.D., Prokopenko D.V., Chechetkin V.R. Application matrix with immobilized DNA biochips in biology and medicine. *Information biomedical technology*. Moscow, GEOTAR Honey Publ., 2002, pp. 166–198 (in Russian).
- Collins, M.D., Walbanks S. Comparative sequence analysis of the 16 S rRNA genes of *Lactobacillus miuitus*, *Lactobacillus rimae* and *Streptococcus parvulus*: proposal for the creation of a new genus *Atopobium*. *FEMS Microbiol Lett.*, 1992, 95, pp. 235–240.
- 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, pp. 5721–5732.
- 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, pp. 995–1001.
- Rutgers S.R., Postma D.S., ten Hacken N.H. et al. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax*, 2000, Jan, 55 (1), pp. 12–18.
- Barnes P.J. Small airways in COPD. *N. Engl. J. Med.*, 2004, Jun, 24, 350 (26), pp. 2635–2637.
- 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, pp. 288–295.
- Sethi S., Maloney J., Grove L. et al. Airway Inflammation and Bronchial Bacterial Colonization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006, May, 1, 173 (9), pp. 991–998.
- 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, pp. 539–546.
- Sze M.A., Dimitriu P.A., Hayashi S., Elliott W.M., McDonough J.E., Gosselink J.V., Cooper J., Sin D.D., Mohn W.W., James C. Hogg J.C. The Lung Tissue Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2012, 10, pp. 1073–1080.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 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, pp. 1316–1320.
- Sinopalnikov A.I., Maev E.Z. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Modern approaches to treatment. *Antibiotics and chemotherapy*, 1999, 4, pp. 35–38 (in Russian).
- Monso E., Rosell A., Bonet G. Risk factors for lower airway colonization in chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.*, 1999, 13, pp. 338–342.

20. Sehti S., Evans N., Grant B.J.B., Murphy T.F.N. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Engl. J. Med.*, 2002, 347, pp. 465–471.
21. Murphy T.F., Brauer A.L., Eschberger K., Lobbins P., Grove L., Cai X., Sethi S. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, Apr. 15, 177 (8), pp. 853–860.
22. Murphy T.F., Brauer A.L., Grant B.J., Sethi S. *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, Jul. 15, 172 (2), pp. 195–199.
23. Sehti S., Evans N., Grant B.J.B., Murphy T.F. N. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Engl. J. Med.*, 2002, 347, pp. 465–471.
24. Sethi S., Wrona C., Eschberger K., Lobbins P., Cai X., Murphy T.F. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, Mar. 1, 177 (5), pp. 491–497.
25. Sethi S., Murphy T.F. Review Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2008, Nov. 27, 359 (22), pp. 2355–2365.
26. Martínez-Solano L., Macía M.D., Fajardo A., Oliver A., Martínez J.L. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, Dec., 15, 47 (12), pp. 1526–1533.
27. Rakhimova E., Wiehlmann L., Brauer A.L., Sethi S., Murphy T.F., Tümmler B. *Pseudomonas aeruginosa* population biology in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Infect. Dis.*, 2009, Dec., 15, 200 (12), pp. 1928–1935.
28. Wark P., Tooze M., Powell H., Parsons K. Viral and bacterial infection in acute asthma & chronic obstructive pulmonary disease increases the risk of readmission. *Respirology*, 2013, doi: 10.1111/resp.12099.

Fedosenko Sergey V. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Ogorodova Lyudmila M., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Karnaushkina Mariya A., Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Yevdokimov, Moscow, Russian Federation.

Kulikov Yevgeny S., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Deev Ivan A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Kirillova Nataliya A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Fedosenko Sergey V.**, e-mail: s-fedosenko@mail.ru