

Получена: 10 Ноября 2022 / Принята: 22 Апреля 2023 / Опубликована online: 30 Июня 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.5.013

УДК 579.61

## КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ БРОНХИТОВ, СВЯЗАННЫХ С СИНДРОМОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА

Майраш А. Баймуратова<sup>1</sup>, Мария В. Лактионова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9435-8841>  
Гаухар Алибаева<sup>1</sup>, Алмагуль Р. Рыскулова<sup>1</sup>, Асыл С. Нурбаев<sup>1</sup>

Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения»,  
г. Алматы, Республика Казахстан.

**Актуальность.** В 2004г. было установлено, что раннее распознавание и правильная оценка сопутствующего дисбактериоза позволяет судить о роли конкретной микрофлоры в реализации механизмов развития болезни. Для системы здравоохранения, несомненно, важно глубокое изучение и понимание процесса хронизации бронхита, что может быть достигнуто путем междисциплинарного комплексного изучения этого вопроса.

**Цель исследования:** Обосновать необходимость организации профилактики формирования затяжного течения болезни, у пациентов с хронической патологией заболеваний дыхательной системы (ЗДС), основанную на изучении характера изменений аутофлоры кишечника.

**Материалы и методы.** Нами изучен микробиоценоз кишечника у 112 пациентов с хроническим бронхитом, и от 115 пациентов исследованы образцы мокроты, в возрасте от 15-70 лет. Выделение и идентификация клинических изолятов проводились общеизвестными методами, а также авторскими наработками кафедры.

**Результаты.** Обнаруженные нами дисбиотические сдвиги в кишечной микрофлоре обнаружены у 92±1,7% больных с ХОБ. При этом, 89,2±1,7% всех выделенных копрокультур, обладали высокой степенью АПА при среднем значении 63,4±5,08%.

**Заключение.** Выявленный дисбаланс кишечной флоры у больных с ХОБ, в ряде случаев, способствует эндогенному распространению факультативных микроорганизмов аутофлоры кишечника в макроорганизме, приводя к затяжным клиническим формам, что подтверждалось высокими показателями АПА. Результаты исследования доказывают необходимость реорганизации этапа диагностики с внедрением прикладных основ фундаментальных дисциплин в общий алгоритм тактики ведения пациентов с ХОБ. Предлагаемый нами подход укрепления междисциплинарного сотрудничества специалистов, путем комплексного подхода в ведении пациентов врачами клинических дисциплин и специалистами лаборатории, в итоге позволят улучшить и качество оказания медицинской помощи.

**Ключевые слова:** транслокация кишечной флоры, хронический бронхит, микробиологическое исследование, дисбактериоз кишечника.

Abstract

## INTEGRATED APPROACH TO THE PREVENTION OF CHRONIC BRONCHITIS ASSOCIATED WITH BACTERIAL OVERGROWTH SYNDROME

Mairash A. Baimuratova, Mariya V. Laktionova, <https://orcid.org/0000-0002-9435-8841>  
Gauhar Alibayeva, Almagul R. Ryskulova, Assyl S. Nurbaev

Kazakhstan's Medical University «Kazakhstan School of Public Health», Almaty, the Republic of Kazakhstan.

**Relevance.** There it was found that early recognition and correct assessment of concomitant dysbacteriosis makes it possible to judge the role of a particular micro flora in the disease in 2004. It is important for them to deeply study and understand the process during chronic bronchitis for the health care system. This can be achieved through an interdisciplinary comprehensive study of this issue.

**Purpose of the study:** We will study the changes in the auto flora of the intestine in patients with chronic pathology of diseases of the respiratory system, in order to substantiate the organization of prevention.

**Materials and methods.** We studied 112 patients aged 15-70 years with chronic bronchitis, intestinal microbiocenosis, and 115 patients examined sputum samples. We have isolated and identified clinical isolates using well-known methods, as well as the author's developments of the department.

**Results.** We have found dysbiotic changes in the intestinal microflora found in 92±1.7% of patients with COB. At the same time, 89.2±1.7% of all coprocultures had a high degree of ALA with an average value of 63.4±5.08%.

**Conclusion.** We have identified an imbalance of the intestinal flora in patients with COB. This leads to a protracted course of the disease, due to the endogenous spread of facultative microorganisms of the intestinal auto flora in the macro organism. The high ALA scores prove it. The results of the study prove the need to reorganize the diagnostic stage. We need to introduce applied fundamental disciplines into the general algorithm for managing patients with COB. We propose an

approach to strengthening interdisciplinary collaboration between specialists, by. This can be achieved by integrating clinical disciplines and laboratory specialists, which will eventually improve the quality of medical care.

**Keywords:** translocation of the intestinal flora, chronic bronchitis, microbiological examination, intestinal dysbacteriosis.

Түйіндеме

## БАКТЕРИЯЛАРДЫҢ ШАМАДАН ТЫС ӨСУІ СИНДРОМЫНА БАЙЛАНЫСТЫ, СОЗЫЛМАЛЫ БРОНХИТТИҢ АЛДЫН АЛУҒА КЕШЕНДІ ТӘСІЛ

Майраш А. Баймуратова<sup>1</sup>, Мария В. Лактионова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9435-8841>  
Гаухар Алибаева<sup>1</sup>, Алмагуль Р. Рыскулова<sup>1</sup>, Асыл С. Нурбаев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Қазақстандық медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі.** 2004 жылы ілеспе дисбиозды ерте тану және дұрыс бағалау аурудың даму механизмдерін жүзеге асырудағы нақты микрофлораның рөлін бағалауға мүмкіндік беретіні анықталды. Денсаулық сақтау жүйесі үшін бұл мәселені пәнаралық жан-жақты зерттеу арқылы қол жеткізуге болатын бронхиттің созылмалы процесін терең зерттеу және түсіну өте маңызды.

**Зерттеу мақсаты:** ішек аутофлорасы өзгерістерінің сипатын зерттеуге негізделген тыныс алу жүйесі ауруларының созылмалы патологиясы (ТЖА) бар пациенттерде созылмалы ауру ағымының қалыптасуының алдын алуды ұйымдастыру қажеттілігін негіздеу.

**Материалдар мен әдістер.** Біз созылмалы бронхитпен ауыратын 112 науқаста ішек микробиоценозын зерттедік, ал 115 пациенттен 15-70 жас аралығындағы қақырық үлгілері зерттелді. Клиникалық изоляттарды бөлу және сәйкестендіру жалпы белгілі әдістермен, сондай-ақ кафедраның авторлық әзірлемелерімен жүргізілді.

**Нәтижелері.** Біз анықтаған ішек микрофлорасындағы дисбиотикалық ауысулар  $92 \pm 1,7\%$  созылмалы обструктивті бронхит бар науқастарда табылды. Бұл ретте, барлық бөлінген копрокультуралардың  $89,2 \pm 1,7\%$  орташа мәні  $63,4 \pm 5,08\%$  болғанда АЛА жоғары дәрежесіне ие болды.

**Қорытынды.** Созылмалы обструктивті бронхит бар науқастарда ішек флорасының анықталған теңгерімсіздігі бірқатар жағдайларда макроорганизмдегі ішек аутофлорасының факультативті микроорганизмдерінің эндогендік таралуына ықпал етеді, бұл ұзаққа созылған клиникалық формаларға әкеледі, бұл АЛА-ның жоғары көрсеткіштерімен расталды. Зерттеу нәтижелері негізгі пәндердің қолданбалы негіздерін созылмалы обструктивті бронхитпен пациенттерін басқару тактикасының жалпы алгоритміне енгізе отырып, диагностика кезеңін қайта құру қажеттілігін дәлелдейді. Біз ұсынған мамандардың пәнаралық ынтымақтастығын нығайтудың тәсілі клиникалық пәндер дәрігерлері мен зертхана мамандарының пациенттерді жүргізудегі кешенді тәсілі нәтижесінде медициналық көмек көрсету сапасын жақсартуға мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** ішек флорасының транслокациясы, созылмалы бронхит, микробиологиялық зерттеу, ішек дисбактериозы.

### Библиографическая ссылка:

Баймуратова М.А., Лактионова М.В., Алибаева Г., Рыскулова А.Р., Нурбаев А.С. Комплексный подход к профилактике хронических бронхитов, связанных с синдромом избыточного бактериального роста // Наука и Здравоохранение. 2023. 5(Т.25). С. 97-103. doi 10.34689/SH.2023.25.5.013

Baimuratova M.A., Laktionova M.V., Alibayeva G., Ryskulova A.R., Nurbaev A.S. Integrated approach to the prevention of chronic bronchitis associated with bacterial overgrowth syndrome // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 5, pp. 97-103. doi 10.34689/SH.2023.25.5.013

Баймуратова М.А., Лактионова М.В., Алибаева Г., Рыскулова А.Р., Нурбаев А.С. Бактериялардың шамадан тыс өсуі синдромына байланысты, созылмалы бронхиттің алдын алуға кешенді тәсіл // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 5 (Т.25). Б.97-103. doi 10.34689/SH.2023.25.5.013

### Актуальность

На современном этапе развития здравоохранения важнейшую роль в улучшении здоровья населения и увеличении продолжительности жизни должно играть формирование единой профилактической среды, основным компонентом которой является формирование здорового образа жизни, повышение престижности здоровья, как фактора жизнестойкости и активного долголетия [7].

Медико-санитарная помощь на сегодняшний день стала более эффективной, она также стала и более сложной. Среди пациентов, нуждающихся в медицинской помощи, сегодня все больше людей пожилого возраста, с

более тяжелыми формами заболеваний, нередко сразу с несколькими патологическими состояниями, что усиливает давление на службы здравоохранения и создает трудности в определении приоритетов. Одним из таких приоритетов становится хроническая обструктивная болезнь легких [7]. В 2015 году на ХОБЛ приходилось более 3 миллионов смертей во всем мире, или 5% всех смертей [7]. В исследованиях продемонстрировано, что хронический бронхит повышает риск смертности у больных с ХОБЛ [7,12].

Следует отметить, что для системы здравоохранения, несомненно, важно глубокое изучение и понимание

процесса хронизации бронхита, что может быть достигнуто путем междисциплинарного комплексного изучения этого вопроса.

В организме человека живут облигатные сапрофиты, которые находятся в огромном количестве. Микробная среда для врачебного сообщества интересна так называемой «кишечной флорой» человека. Она содержит в среднем около 50 триллионов микроорганизмов, что примерно в 1,3 раза больше, чем суммарное количество клеток в организме [10]. Бактерии составляют подавляющее большинство микробиоты в прямой кишке и до 60% сухой массы фекалий, где-то между 300 и 1000 различных видов живут в кишечнике, по большинству оценок порядка 500 [11]. Однако, вероятно, что 99 % бактерий относятся к 30-40 видам [6], в том числе и дрожжеподобные грибы. Транслокация - это прохождение жизнеспособных бактерий из желудочно-кишечного тракта через слизистую оболочку в экстраинтестинальные участки макроорганизма, например, мезентериальные лимфоузлы, печень, селезенку, кровотока. Не все микробы способны к транслокации. Из аутофлоры наиболее часто транслоцируются кишечная палочка, протей, энтеробактерии, из транзиторных штаммов - сенная палочка. Следующими в ряду идут грамм-положительные аэробы [5].

Транслокация микробиоты из кишечника способна приводить к инфицированию различных локусов организма, в нашем случае, персистенцию в дыхательную систему. Поэтому ранняя диагностика изменений качественно-количественных изменений с определением степени дисбиоза и изучением биологии клинического изолята позволяет судить о ее роли в части реализации механизмов развития болезни. Соответственно, выявленные элементы сопряженности упомянутых патологических процессов обосновывают необходимость рассмотрения комплексного подхода к вопросам профилактики хронических бронхитов, связанных с дисбактериозом толстого кишечника. Предлагаем врачам в практической деятельности взглянуть на симбионтные взаимоотношения организма человека и бактерий шире, не сводя их только к привычному обеспечению колонизационной резистентности организма, тем самым обосновывая формирование конкретных управленческих решений в вопросах организации мероприятий по профилактике некоторых хронических заболеваний

**Цель.** Обосновать необходимость организации профилактики формирования затяжного течения болезни, у пациентов с хронической патологией заболеваний дыхательной системы (ЗДС), основанной на изучении характера изменений аутофлоры кишечника.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования – проспективное поперечное исследование. Нами изучен микробиоценоз кишечника у 112 пациентов с хроническим бронхитом, и от 115 пациентов исследованы образцы мокроты после получения добровольного информированного согласия. Возраст пациентов варьировал от 15 до 70 лет, которые поступали в стационар.

Всего идентифицировано – 226 штаммов, среди которых были 92 культуры респираторных штаммов и 134 копроштаммов клинических изолятов. Принципами отбора изучаемых копроштаммов (37 клинических изолятов (копроштаммов) для постановки АЛА) являлся отбор, когда за критерий взята высокая степень

обсеменности условно патогенной микрофлорой (УПМ), превышающая норму на 2-3 порядка, атипичность штаммов (диссоциация культуры, изменение биохимических свойств) [13].

Проведен анализ полученных результатов изучения микрофлоры пациентов с клинически установленным диагнозом: «Хронический обструктивный бронхит» с выявлением частоты регистрации декомпенсированных форм дисбактериоза и степени его выраженности; во-вторых, проведен анализ результатов сравнительного бактериологического исследования микрофлоры кишечника и мокроты и в-третьих, проанализирован антилизоцимный признак копроштаммов.

*Задачей* нашего исследования являлось изучение видовых изменений состава и уровня обсеменности микрофлоры толстого кишечника с оценкой их нормофлоры.

*Отбор материала* от больных для микробиологического исследования осуществлялся на основе клинически выставленного диагноза – дисбактериоз. Забор и транспортировка образцов испражнений, и изоляция нормируемых видов микроорганизмов, подбор питательных сред проводились в соответствии с методическими указаниями МЗ РК № 10.05.044.03 «Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника». Искусственное культивирование *in vitro* аэробов и факультативных анаэробов осуществлялось, согласно общепринятым принципам [1,2,3]. Критериями оценки уровня обсеменности являлся количественный метод, высеваемость определена (%) и удельная концентрация (lg КОЕ/г)[6]. Также в работе применены схемы-«ключи» идентификации, защищенные нами предварительными патентами: № 18874 от 2007г. «Способ идентификации энтеробактерий», №19106 от 2008г. «Способ идентификации стрептококков» и №22776 от 2010г. «Способ идентификации грамположительных кокков» [Баймуратова М.А. и др. Способ идентификации энтеробактерий. Предварительный патент на изобретение Республики Казахстан № 18874; Баймуратова М.А. и др. Бюллетень РК «Промышленная собственность». 2007. №10. С. 33; Способ идентификации грамположительных кокков. Предварительный патент на изобретение Республики Казахстан № 22776; Баймуратова М.А. и др. Бюллетень РК «Промышленная собственность». 2010г. №8.С.45.]; Нормофлора и дисбактериозы человека /под ред. Котовой А.Л. – Алматы, ТОО «Люкс Биндер Сервис». – 2008. – 213с]. Все они были разработаны на основе 9-го Определителя Берджи.

**Результаты.** Установлено, что у большинства больных имелись те или иные декомпенсированные формы дисбиотических отклонений, что составило 68,8±5,3%, или 77 случаев из 112. Коэффициент корреляции между уровнями дисбактериоза у исследуемых групп населения и количеством анаэробно облигатного представителя микрофлоры бифидобактерий показал прямо пропорциональную положительную связь ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ ). Среди этой категории наличия синдрома избыточного бактериального роста (дисбактериоза) в 67 случаях, или 87,0±4,1%, отмечалось угнетение на 2-3 lg количества анаэробно облигатного представителя микрофлоры бифидобактерий, при этом в 28,4% случаев данные изменения не сопровождалась активизацией факультативной микрофлоры.

В отношении второго, не менее важного представителя облигатной микрофлоры лактобактерий установлено, что в 53 случаях, или 68,8±6,4%, имело место снижение нормируемого показателя на 2-3 lg, которое сопровождалось одновременным уменьшением количества бифидобактерий в 71,7% случаев и активизацией представителей факультативной микрофлоры в 47,2%. В 44 случаях из 77 с декомпенсированными изменениями было зарегистрировано снижение бифидобактерий и лактобактерий на фоне нормируемых показателей кишечной палочки, что составило 57,1±7,5%. Из них в почти половине наблюдалась активизация факультативной микрофлоры – 21, или 47,7% случаях.

Снижение количества нормальной кишечной палочки или ее полное исчезновение отмечено в 18 случаях (16,1%) у больных с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), что может быть связано с наличием у микроорганизма R-плазмиды, обеспечивающую его множественную лекарственную устойчивость.

При этом достоверно чаще определялась активизация бактерий семейства Enterobacteriaceae – в 28,6±5,7% случаев, среди которых доминировали бактериями рода Citrobacter (8,1%) и бактерии рода Enterobacter (6,3%). Из числа энтеробактерий протеи и клебсиелла высевались в единичных случаях – 1,8% и 0,9%, соответственно. При этом, на моноварианты встречаемости энтеробактерий приходилось лишь 3 случая (15,8%) на фоне достоверно высокого процента выделяемости их в ассоциации с другими микроорганизмами (C.albicans, E.faecalis, лактозонегативная E.coli, S.aureus, Clostridium, плесневые грибы) и в комбинации между собой (84,2%) (табл. 1).

Встречаемость бактерий рода клостридий, превышающих нормируемые показатели ( $10^5$  КОЕ/г и более) составляла 15,2%, из которых в 58,8% (10 случаев из 17) они были представлены в моноварианте, когда другие условно патогенные микроорганизмы оставались в пределах нормы. Вместе с клостридиями выделялись в высокой степени обсемененности E.aerogenes, лактозонегативная E.coli, C.albicans, и в одном случае, одновременно высевались E.coli с ослабленными ферментативными свойствами (ОФС) и C.albicans, в миксте с C.freundii. Патогенные грибы S.albicans, отсутствующие в норме у здоровых людей, выделены в 12 случаях, что составило 11,2%, а другие виды рода Candida – 3,7% (табл. 1). Из них половину случаев составляли моноварианты (8 случаев), когда другие УГМ оставались в пределах нормы. В ассоциациях с грибами выделялись в единичных случаях золотистый стафилококк, кишечная палочка с ослабленными ферментативными свойствами, гемолитически активная E.coli, E.faecalis, S.saprophyticus, Clostridium. Частота выделения бактерий Staphylococcus составила 12,5%, из них S.aureus насчитывали 71,4%. Стафилококки выделялись в большинстве случаев в микст ассоциациях – 85,7%, соответственно моноварианты составляли лишь 14,3%. Особого внимания заслуживали выделенные нами 11,6% случаев кишечные палочки с измененными биологическими свойствами. В частности, они распределились следующим образом: лактозонегативные E.coli в 7,1%, E.coli ОФС в 3,6%, и гемолитически положительная E.coli лишь в 0,9% случаев. Наблюдалось доминирование микстов над моновариантами – 69,2%, против 30,8%, соответственно (табл. 1). В отношении

облигатного азоба, бактерий рода Enterococcus, которым характерно, в отличие от других облигатных представителей микрофлоры, увеличение количества при дисбиотических сдвигах, в полученных нами результатах наблюдалось их выделение в 8,0% случаев. При их определении внимание необходимо уделять исключительно их ассоциациям с факультативными представителями, составившим 33,3% случаев, ведь увеличение количества энтерококков в моно-вариантах не может являться показателем дисбиотического сдвига. Ассоциантами являлись P.vulgaris, E.coli (лактозонегативная), Candida spp и Bacillus spp.

Таблица 1. Микробный пейзаж факультативной микрофлоры кишечника при дисбактериозе пациентов с ХОБ (Table 1. Microbial landscape of facultative intestinal microflora in dysbiosis of patients with chronic obstructive bronchitis).

Группы или рода микроорганизмов	Виды
Enterobacteriaceae – 28,6±5,71%	E.coli (ОФС) – 3,6%
	E.coli (лак -) – 7,1%
	E.coli (рем+) – 0,9%
	C.freundii – 5,4%
	C.diversus – 2,7%
	E.cloacae – 4,5%
	E.aerogenes – 1,8%
	P.mirabilis – 1,8%
	K.pneumonia – 0,9%
Streptococcus – 1,8±1,30%	S.milleri – 0,9%
	Молочно-кислые стрептококки – 0,9%
Enterococcus – 8,0±2,80%	E.faecium – 2,7%
	E.faecalis – 5,4%
Staphylococcus – 12,5±3,60%	S.aureus – 8,9%
	S.epidermidis – 1,8%
	S.hominis – 1,8%
Candida – 13,4±3,81%	C.albicans – 10,7%
	Candida spp. – 3,6%
НГОБ – 3,6±1,70%	P.aeruginosa – 3,6%
Corynebacterium – 0,9±0,90%	C.diphtheriae – 0,9%
Bacillus – 7,1±2,61%	B.cereus – 2,7%
	B.subtilis – 4,5%
Плесневые грибы – 2,7±1,4%	Плесневые грибы – 2,7%
Clostridium – 15,2±4,00%	C.perfringens – 15,2%
Bacteroides – 0,9±0,90%	B.fragilis – 0,9%

Общезвестно, что бациллы, являясь грамположительными палочковидными спорообразующими бактериями. У взрослых здоровых людей уровень бацилл в норме не должен превышать  $10^4$  КОЕ/г. В наших исследованиях бациллы выделялись в 7,1% случаев. Прежде чем утверждать об их активизации при исследовании на дисбактериоз, необходимо акцентировать внимание на выявленной достаточно высокой степени обсемененности ( $10^6$ - $10^8$  КОЕ/г), причем моноварианты и миксты распределились между собой поровну. Бациллы встречались в ассоциации с золотистым и эпидермальным стафилококком, энтерококками, синегнойной палочкой, энтеробактериями и молочно-кислыми стрептококками.

Количественное обнаружение из группы неферментирующих бактерий (НГОБ) типового представителя P.aeruginosa составляло всего 4 случая, или 3,6%, и при этом все эпизоды были представлены

микстами с *S.diversus*, *E.cloacae*, *Bacillus*, *S.aureus* и лактогенативной *E.coli*. Из 3-х случаев изоляции плесневых грибов (2,7%), в монокультуре зарегистрирован только один вариант. Другие представители факультативной микрофлоры встречались редко и представлены в моновариантах единичными случаями выделения. Это *S.milleri*, *Corynebacterium* и *B.fragilis*.

Установлены нарушения соотношения облигатной и факультативной микрофлоры, в 57,1% обнаружена активизация одновременно двух, трех представителей транзитной аутофлоры.

По результатам наших исследований у 24,1% обследуемых имело место нарушение проницаемости слизистой кишечника, что создавало благоприятные условия для транслокации УПМ (копрокультур) в респираторный тракт, где они могли выступить в качестве этиопатогенов. Из семи соответствующих образцов фекалий в 4-х (57,1%) были выделены копрокультуры, идентичные респираторным штаммам – этиопатогенам ХОБ (выделенным из мокроты). В двух случаях были обнаружены плесневые грибы, степень обсемененности которых соответствовала в фекалиях –  $10^4$  КОЕ/г и в мокроте – 6 КОЕ/мл. В одном случае были из мокроты и фекалий выделены идентичные штаммы *S.aureus*, степень обсемененности которых составила  $10^6$  КОЕ/мл и  $3,6 \times 10^3$  КОЕ/г, соответственно. У одного больного с ХОБ были высеваны актиномицеты в обоих изолятах с концентрацией в мокроте –  $10^3$  КОЕ/мл и фекалиях –  $2 \times 10^6$  КОЕ/г. Кроме того, 23 копроштамма, выделенных от пациентов с декомпенсированной формой дисбиоза кишечника, оказались идентичными респираторным штаммам, выделенных из мокроты. Микрофлора была представлена: 5-ю штаммами *E.faecalis*, 1 штаммом *E. faecium*, 2 штаммами *S.aureus*, 2 штаммами *S.saprophyticus*, 2 штаммами *K.pneumoniae*, 1 штаммом *K.ozaenae*, 2 штаммами *C.freundi*, 2 штаммами *S.diversus*, 2 штаммами *E.aerogenes* и по 1 штамму *E.cloacae*, *E.gergoviae*, *P.aeruginosa* и *P.mirabilis*.

Критериями оценки идентичности штаммов, выделенных из мокроты и фекалий являлись изучение их: морфологических, культуральных и биохимических свойств, а также результатов полученных антибиотикограмм.

Важным аспектом нами было обозначено изучение в копрокультурах с факультативной микрофлорой выраженность антилизоцимного признака для оценки их роли в хронизации обструктивного бронхита. Для выявления распространения антилизоцимной активности среди разных видов бактерий, нами отобрано 37 клинических изолятов (копроштаммов), выделенных из кишечника пациентов, которые представлены 9-ю штаммами *E.faecalis* и *E. faecium*; 8-ю штаммами *S. aureus*; 7-ю штаммами *C. freundi*; по 2 штамма *S. Saprophyticus*, *P.vuigaris* *P. Aeruginosa* и *E. Aerogenes*; по 1 штамму *K. Ozaenae*, *S. epidemidis*, *C. diversus*, *E. Cloacae* и *E.gergoviae*. Принципами отбора изучаемых штаммов для постановки АПА служили высокая степень обсемененности УПМ, превышающая норму на 2-3 порядка, атипичность штаммов (диссоциация культуры, изменение биохимических свойств), составившая 16,2% и выявленная множественная лекарственная устойчивость, установленная в 13,5%.

Характеризуя уровень АПА бактерий, следует отметить, что в нашем исследовании внимание

акцентировалось на степени её выраженности, как признака, определяемого не только видовой принадлежностью, но и нахождением в определенном биотопе (эковариантные отличия) и «статусом» микроорганизма (представитель нормальной микрофлоры, возбудитель дисбиоза или инфекционного процесса).

По тинкториальному признаку подразделения грамположительные кокки составляли 54,1%, а выраженность у них АПА оказалась различной и варьировала в широких пределах от 14,3% до 96,9%, а ее среднее значение составило  $63,4 \pm 5,08\%$ . В отношении грамотрицательных бактерий наблюдалось активное ингибирование лизоцима. Для грамотрицательных бактерий был зарегистрирован более узкий диапазон выраженности степени АПА, но с высокими показателями – от 42,9% до 96,9% и средним значением в  $78,9 \pm 3,76\%$ .

Копроштаммы, принадлежащие к роду *Enterococcus*, представлены в большинстве и среди них имели место две атипичные по фенотипическим признакам культуры, АПА которых составляла 71,9% и 55,6%, соответственно. Оба штамма проявили полирезистентность к антибактериальным препаратам, а степень их АПА составляла 96,9%; 71,1%.

Бактерии рода *Staphylococcus* представлены 11 штаммами. У шести культур *S.aureus* степень выраженности АПА проявлялась неоднозначно. В частности, у атипичного по фенотипическим признакам (отсутствие окисления маннита) штамма она соответствовала 93,8%. Закономерно высокий уровень АПА, в 78,1%, получен при изучении копрокультуры, когда идентичный штамм был выделен из мокроты того же пациента. Полученные высокие значения АПА (1,149, 1,568 и 0,889 мкг/мл–ед.ОП) трех культур золотистого стафилококка заслуживали внимания как возможные возбудители воспалительных заболеваний любой локализации. Один штамм *S.aureus* при высокой степени обсемененности, а также высокой вирулентности (плазмокоагуляция через 1 час) показал средний уровень АПА – 33,3% со значением 0,519 мкг/мл ед.ОП.

Представители коагулазоотрицательных стафилококков – 2 штамма *S.saprophyticus* и 1 штамм *S.epidemidis* – проявили разную степень выраженности в АПА. Так, один из штаммов *S.saprophyticus* показал высокую степень АПА (87,5%), а штамм *S.epidemidis* – только среднюю степень (38,1%). При этом, лишь 1 штамм обладал множественной лекарственной устойчивостью, тогда как другие изоляты не отличались биологическими особенностями. В этой связи, показатель АПА может явиться ключевым фактором в характеристике копроштамма, способного проявить свой агрессивный потенциал, как следствие длительной персистенции.

Известно, что грамотрицательные бактерии обладают высокой устойчивостью к лизоциму благодаря наружной липополисахаридной оболочке, экранирующей пептидогликан. Поэтому АПА, скорее всего, является резервным способом их защиты от лизоцима, который включается после повреждения поверхностных структур клеточной стенки [5,9]. Грамотрицательные штаммы из общего числа изученных нами копрокультур составили 45,9%. Безусловно, убедительными являются полученные нами высокие значения АПА (выше 0,777 мкг/мл–ед.ОП) у всех 17-ти взятых в работу культур. Между тем, лишь 3

штамма оказались атипичными – *S.freundii*, *K.ozanae* и *E.aerogenes* –, т.е. один из них на средах выделения диссоциировал из S в R-форму, два других не образовывали характерного газа при ферментации глюкозы. Ещё 2 штамма – *S.freundii* и *K.ozanae* – проявили множественную лекарственную устойчивость.

Общеизвестно, что длительное применение анти-микробных препаратов приводит к селекции клонов с более выраженными патогенными свойствами и снижает способность выполнять присущие нормальной микрофлоре физиологические функции. Велика вероятность транслокации различных представителей кишечной флоры в несвойственные биотопы, в качестве возбудителя, с последующими метаболическими и иммунными нарушениями, сопровождающимися развитием желудочно-кишечных расстройств. Подтверждением этому в наших исследованиях, по г.Алматы, явилось выявление неординарного случая выделения *K.ozanae* из нехарактерной экониши (толстый кишечник), послуживший основанием для бактериологической диагностики хронического заболевания верхних дыхательных путей под названием «озена» (Пример 1). Известно, что *K.ozanae* является возбудителем хронического атрофического ринита с образованием грязно-серых зловонных корок, способных заполнять полость носа и спускаться в носоглотку. Течение заболевания хроническое, инкубационный период не установлен, наиболее часто начинается в 8-16 лет, и клинические проявления достигают максимальных проявлений к 35-40 годам [12].

**Пример 1.** Больной С., 13 лет. В течение последних 2-х месяцев беспокоил нестабильный стул на фоне метеоризма кишечника, что послужило причиной проведения исследования на дисбактериоз. Из анамнеза выяснено, что пациент 4 месяца назад обратился в поликлинику, где был поставлен диагноз «Острый бронхит. Синусит» и назначена антибактериальная терапия в виде 2-х последовательных курсов – доксициклин per os в течение 10 дней и цефазолин внутримышечно в течение 14 дней. На момент обращения субъективно пациент чувствовал себя удовлетворительно, однако, его не оставляло чувство «дискомфорта». Со слов матери ребенок стал несколько пассивным, у него отмечалась дисфункция со стороны кишечника, и периодическая заложенность носа без каких-либо выделений.

С первого дня исследования от нативного образца фекалий исходил зловонный запах, сохранившийся и на средах выделения, где через 24 часа после посева отмечался рост крупных слизистых колоний неправильной формы, местами сливающихся друг с другом, на кровяном агаре серого цвета и на среде Эндо розового, вязкой консистенции, тянущихся при снятии за петлей. Изучение культуральных и биохимических свойств изолированного в высокой обсемененности штамма ( $1,2 \times 10^8$  КОЕ/на тампон), позволило идентифицировать *Klebsiella ozaeanae*, обладавшая достаточно убедительным персистентным потенциалом. Так, её адгезивные свойства соответствовали высокому индексу адгезивности микробов  $61,9 \pm 1,2$  микробных клеток на одном участвующем в адгезивном процессе эпителиоците с антилизоцимной активностью -  $1,939 \pm 0,16$  мкг/мл–ед.ОП (96,9%), что позволило колонизировать слизистую толстого кишечника, вытеснив «нормальную» кишечную палочку.

Установленные серьезные дисбиотические нарушения состава аутофлоры кишечника наряду с симптоматикой со стороны верхних дыхательных путей и отсутствием эффекта от проводимой терапии, не исключил вероятности наличия очага инфекции в верхних дыхательных путях, вызванной *K.ozanae*.

Было проведено бактериологическое исследование слизистой носа (типичной локализации), которое не дало ожидаемого результата, т.е. *K.ozanae* не обнаружена.

Однако, искомая культура *K.ozanae* была выделена при изучении слизистой зева, и, как выяснилось, оказалась идентичной по культуральным, биохимическим свойствам, антибиотикограмме (чувствительна к цефотаксиму, цефазолину, ципрофлоксацину, цефтриаксону и имипенему и устойчива к спирамицину). Локализация инфекционного процесса, определившаяся в ходе исследования, позволила сделать предположение о давности инфицирования.

#### Выводы.

На наш взгляд, в приведенном эпизоде явилось своевременное (раннее) выделение и идентификация специфического микроорганизма как этиопатогена хронического латентно-текущего инфекционно-воспалительного процесса, клинический симптомокомплекс которого «заявил» бы о себе, возможно, только в зрелом возрасте. Представленный нами единичный случай является доказательством существующей необходимости укрепления союза между бактериологом и клиницистом для внедрения в практическую медицину донозологической диагностики, в частности, исследование с профилактической целью пациентов с дисфункциями кишечника, или после длительного применения антибиотиков без достижения положительной динамики основного заболевания у детей различных возрастных групп. Обнаруженные нами различительные сдвиги в кишечной микрофлоре обнаружены у  $92 \pm 1,7\%$  больных с ХОБ. При этом,  $89,2 \pm 1,7\%$  всех выделенных копрокультур, обладали высокой степенью АПА при среднем значении  $63,4 \pm 5,08\%$ , что можно трактовать как критерий, позволяющий дифференцировать потенциальные возбудители инфекционного процесса верхних дыхательных путей от представителей аутофлоры кишечника. Установленные факты, свидетельствующие о наличии высокой степени АПА в 100% случаев у полирезистентных и атипичных клинических изолятов, в нашем исследовании составляли 29,7% от всех штаммов, что допустимо воспринимать как одну треть.

Резюмируя выше сказанное, следует подчеркнуть характерные особенности нарушения облигатной и факультативной микрофлоры толстого кишечника пациентов с бронхолегочной патологией, как свидетельство дисбаланса: низкие показатели обсемененности бифидобактериями фекалий, на фоне нарушений соотношения облигатной и факультативной микрофлоры, а также активизации нескольких представителей транзитной аутофлоры кишечника. В свою очередь, выявленный дисбаланс кишечной флоры трактовать как эндogenous распространение факультативных микроорганизмов (с высокими показателями АПА), приводящее к нарушению детерминанты здоровья пациента, выступая в качестве потенциально опасного бактериального «агента», обуславливающего затяжные

клинические формы. В этой связи несомненна целесообразность организации и укрепления комплексного междисциплинарного подхода при изучении хронической патологии дыхательных путей, нацеленная на снижение риска нежелательных частых рецидивов и повышения уровня смертности у больных с ХОБЛ. Тем более, что по данным Всемирной Организации Здравоохранения обсуждаемая группа болезней обсуждается как одна из нарастающих проблем. Полученные нами результаты исследований, считаем возможным воспринимать, как демонстрирующие социальный градиент в отношении грамотности здоровья (ГЗ), и расценивать как важные предпосылки для разработки дифференцированных вмешательств в принятии управленческих решений, в отношении разных возрастных категорий населения. До конца не оцененный бактериологический метод исследования на дисбактериоз толстого кишечника, по своей фактической доказательности, также позволяет предложить его профилактический инструмент в процессе усугубления и затяжного течения заболеваний легких. Сам термин реорганизации этапа диагностики, с внедрением прикладных основ фундаментальной специальности - микробиология в контексте общего алгоритма ведения пациентов с ХОБ – это путь к улучшению качества оказания медицинской помощи на любом уровне здравоохранения.

#### Заключение.

Междисциплинарное сотрудничество специалистов способно обеспечить комплексный подход в ведении пациентов врачами клинических дисциплин и специалистами лаборатории. Дополнительным, но важным элементом успешности профилактики хронизации ХОБ, считаем необходимость укрепления сферы образования (путем разработки информационных и просветительских программ) в отношении укрепления здоровья населения, с более углублённой подготовкой кадров в вопросах расширения междисциплинарного мышления учащихся медицинских ВУЗов и колледжей.

**Информированное согласие.** При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

**Финансирование.** Это исследование не получило внешнего финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

#### Литература.

1. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. Медицина, М, 1999. 367 с.
2. Бухарин О.В, Соколов В.Ю. Способ определения антиинтерфероновой активности микроорганизмов. Патент СССР на изобретение № 1564191.
3. Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я., Мальшикин А.П., Немцева Н.В. Метод определения антилизоцимной активности микроорганизмов // ЖМЭИ 1984, (2). 27-28.

#### Контактная информация:

**Лактионова Мария Владимировна** - докторант 3 года обучения, специальность «Общественное здравоохранение», Казахский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г.Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан г.Алматы, ул.Утепова 19А.

**e-mail:** rigel1992@mail.u

**Моб.телефон:**+ 8 705 758 02 32

4. *Меньшиков В.В.* Клиническая лабораторная аналитика. Том IV. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории. М.: Агат Мед, 2003. С.706.

5. *Beaugerie L., Petit J.C.* Antibiotic-associated diarrhea // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2004. Volume 18, Issue 2, Pages 337—352.

6. *Gibson R.G.* Fibre and effects on probiotics (the prebiotic concept). // *Clinical Nutrition Supplements*, 2004. Volume 1, Issue 2, Pages 25-31.

7. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017. 5(9):691–706

8. *John G. Holt* Bergey's Manual of Determinative Bacteriology // Ninth Edition. 1997. 24c.

9. *Kaiser-Rogers K., et al.* Structural chromosome rearrangements in The principles of clinical cytogenetics // Humana Press. 2005. p.165-206.

10. *Lahousse L., et al.* Epidemiology and impact of chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur Respir J.* 2017 Aug 10;50(2):1602470. doi: 10.1183/13993003.02470-2016. PMID: 28798087; PMCID: PMC5593375

11. *Ron Sender, Shai Fuchs, Ron Milo* Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body // *PLOS Biology*. 2016. Т.14, вып. 8. С. e1002533. ISSN 1545-7885. doi:10.1371/journal.pbio.1002533.

12. *Rycroft C.E. et al.* "Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review" // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, V.7, annual 2012, pp.457+. Gale Academic One File, Accessed 19.02.2022. link.gale.com/apps/doc/A344393274/AONE

13. *van Gent D.C., Hoeijmakers J.H., Kanaar R.* Chromosomal stability and the DNA double-stranded break connection // *Nat Rev Genet*. 2001. Т. 2, № 3. С.196-206.

#### References: [1-4]

1. Bukharin O.V. *Persistentsiya patogennykh bakterii* [Persistence of pathogenic bacteria]. Meditsina M., [Medicine M.] 1999 pp 367 [in Russian];
2. Bukharin O.V, Sokolov V.Yu. *Sposob opredeleniya antiinterferonovoi aktivnosti mikroorganizmov* [Method for determining the anti-interferon activity of microorganisms]. Patent SSSR. na izobretenie No. 1564191 [in Russian];
3. Bukharin O.V., Usvyatsov B.Ya., Malyshevskiy A.P., Nemtseva N.V. *Metod opredeleniya antilizoosimnoi aktivnosti mikroorganizmov* [Method for determination of antilysozyme activity of microorganisms]. *JMPEI*. 1984, 2: pp. 27-28. [in Russian];
4. *Menshikov V.V.* *Klinicheskaya laboratornaya analytika*. Tom IV. Chastnye analyticheskie tekhnologii v klinicheskoi laboratorii [Clinical laboratory analytics. Volume IV. Private analytical technologies in the clinical laboratory]. М.: Агат – Med, 2003. 706 p. [in Russian].