

СОСТАВ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ

САИПОВА Д.С.^{1,2}, ЭГАМБЕРДИЕВА Д.А.¹, РУЗМЕТОВА И.А.¹¹Ташкентский государственный медицинский университет,²ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

XULOSA

SURUNKALI OBSTRUKTIV O'PKA KASALLIGI (SOO'K) BO'LGAN BEMORLARDA OROFARINGEAL MIKROBIOTA TARKIBI

Saipova D.S.^{1,2}, Egamberdieva D.A.¹, Ruzmetova I.A.¹¹Toshkent davlat tibbiyot universiteti, ²«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM, Toshkent, O'zbekiston

Surunkali obstruktiv o'pka kasalligi (SOO'K) butun dunyo bo'ylab kasallanish va o'limning asosiy sabablaridan biri bo'lib, JSST ma'lumotlariga ko'ra o'lim sabablari orasida uchinchi o'rinda turadi.

Maqsad: SOUK bilan og'riqan bemorlarda orofaringeal mikrobiota tarkibini o'rganish va o'pka funksiyasi ko'rsatkichlari bilan bog'liqligini baholash. Usullar: Tadqiqotda 34 nafar SOO'K bilan kasallangan bemor (o'rtacha yoshi $64,2 \pm 7,8$ yil) ishtirok etdi. Mikrobiota tahlili MALDI-TOF mass-spektrometriyasi yordamida amalga oshirildi. O'pka funksiyasi spirometriya (FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC nisbati) orqali baholandi.**Natijalar:** Tadqiqot orofaringeal mikrobiotada sezilarli disbiotik o'zgarishlarni aniqladi. Streptococcus mitis 29,4 % bemorlarda ($1,17 \times 10^6$ KOE/ml), Staphylococcus aureus 20,6 % ($4,86 \times 10^2$ KOE/ml), Candida spp. 11,8 % bemorlarda aniqlandi. Normal flora keskin kamaydi: S. vestibularis, Neisseria va S. salivarius atigi 5,9 % bemorlarda topildi.**Xulosa:** SOUK bemorlarda orofaringeal mikrobiotada og'ir disbiotik o'zgarishlar kuzatildi. Shartli-patogen mikroorganizmlar bilan kolonizatsiya va normal floraning kamayishi respirator disfunktsiyani yanada yomonlashtirishga hissa qo'shishi mumkin.**Kalit so'zlar:** SOO'K, orofaringeal mikrobiota, o'pka funksiyasi, disbioz, Streptococcus mitis, Staphylococcus aureus, MALDI-TOF

SUMMARY

OROPHARYNGEAL MICROBIOTA COMPOSITION IN COPD PATIENTS

Saipova D.S.^{1,2}, Egamberdieva D.A.¹, Ruzmetova I.A.¹

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

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, ranking third among causes of death according to WHO.

Objective: To investigate the composition of oropharyngeal microbiota in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and evaluate its correlation with pulmonary function parameters. **Methods:** The study enrolled 34 COPD patients (mean age $64,2 \pm 7,8$ years). Microbiota analysis was performed using MALDI-TOF mass spectrometry. Pulmonary function was assessed by spirometry (FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC ratio).**Results:** Significant dysbiotic changes in oropharyngeal microbiota were identified. Streptococcus mitis was detected in 29,4 % of patients ($1,17 \times 10^6$ CFU/ml), Staphylococcus aureus in 20,6 % ($4,86 \times 10^2$ CFU/ml), and Candida spp. in 11,8 %. Normal flora was dramatically reduced: S. vestibularis, Neisseria, and S. salivarius were found in only 5,9 % of patients.**Conclusion:** COPD patients demonstrate pronounced dysbiotic alterations in oropharyngeal microbiota. Colonization with opportunistic pathogens and reduction of normal flora may contribute to progression of respiratory dysfunction.**Keywords:** COPD, oropharyngeal microbiota, pulmonary function, dysbiosis, Streptococcus mitis, Staphylococcus aureus, MALDI-TOF.

РЕЗЮМЕ

СОСТАВ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ

Саипова Д.С.^{1,2}, Эгамбердиева Д. А.¹, Рuzметова И.А.¹¹Ташкентский государственный медицинский университет, ²ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, занимая третье место среди причин смерти по данным ВОЗ.

Цель: изучить состав орофарингеальной микробиоты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и оценить ее взаимосвязь с показателями функции внешнего дыхания.

Методы: в исследование включено 34 пациента с ХОБЛ (средний возраст 64,2±7,8 лет). Анализ микробиоты проводился методом MALDI-TOF масс-спектрометрии. Функция внешнего дыхания оценивалась спирометрически (ОФВ₁, ФЖЕЛ, индекс Тиффно).

Результаты: выявлены выраженные дисбиотические изменения орофарингеальной микробиоты. *Streptococcus mitis* обнаружен у 29,4 % пациентов (1,17×10⁶ КОЕ/мл), *Staphylococcus aureus* – у 20,6 % (4,86×10² КОЕ/мл), *Candida spp.* – у 11,8 %. Нормальная флора резко снижена: *S. vestibularis*, *Neisseria* и *S. salivarius* обнаружены лишь у 5,9 % пациентов.

Заключение: у пациентов с ХОБЛ наблюдаются выраженные дисбиотические изменения орофарингеальной микробиоты. Колонизация условно-патогенными микроорганизмами и снижение нормальной флоры могут способствовать прогрессированию респираторной дисфункции.

Ключевые слова: ХОБЛ, орофарингеальная микробиота, функция легких, дисбиоз, *Streptococcus mitis*, *Staphylococcus aureus*, MALDI-TOF.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, занимая третье место среди причин смерти по данным ВОЗ. Традиционно ХОБЛ рассматривалась как преимущественно воспалительное заболевание дыхательных путей, однако растущий объем данных свидетельствует о важной роли микробиоты респираторного тракта в патогенезе и прогрессировании заболевания.

Орофарингеальная микробиота, являясь первым барьером на пути вдыхаемого воздуха, играет ключевую роль в поддержании респираторного гомеостаза и защите от патогенной колонизации. У здоровых лиц орофаринкс колонизирован преимущественно комменсальными стрептококками (*S. salivarius*, *S. mitis*, *S. oralis*), нейссериями и другими непатогенными микроорганизмами, которые обеспечивают колонизационную резистентность и предотвращают избыточный рост патогенов.

При ХОБЛ нарушается баланс орофарингеальной микробиоты, что может способствовать аспирации патогенных микроорганизмов в нижние дыхательные пути, развитию инфекционных обострений и поддержанию хронического воспаления. Wang и соавт. (2021) продемонстрировали, что дисбиоз орофарингеальной микробиоты коррелирует с частотой обострений ХОБЛ и тяжестью заболевания. Huang и соавт. (2022) выявили снижение разнообразия комменсальной флоры и увеличение колонизации потенциально патогенными микроорганизмами, такими как *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами.

Несмотря на растущее понимание роли кишечной микробиоты при ХОБЛ через ось «кишечник-легкие», характер и степень изменений орофарингеальной микробиоты при различных стадиях заболевания остаются недостаточно изученными. Применение современных методов идентификации микроорганизмов, таких как MALDI-TOF масс-спектрометрия, позволяет проводить быструю и точную видовую идентификацию, что критически важно для понимания микробной экологии респираторного тракта.

Целью исследования. Изучение состава орофарингеальной микробиоты у пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести и оценка ее взаимосвязи с показателями функции внешнего дыхания для обоснования микробиота-ориентированных терапевтических подходов.

Материалы исследования. Проведено одноцентровое наблюдательное исследование с включением пациентов, находящихся на стационарном лечении в отделении пульмонологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации с диагнозом ХОБЛ в период с 2024 по 2025 годы. В исследование включено 34 пациента с ХОБЛ (средний возраст 64,2±7,8 года, 56 % мужчин), распределенных по стадиям GOLD I–III согласно критериям GOLD 2024.

Критерии включения: подтвержденный диагноз ХОБЛ согласно критериям GOLD; возраст старше 40 лет; отсутствие острых респираторных инфекций в течение последних 4 недель; отсутствие антибиотикотерапии в течение последних 6 недель. Критерии исключения: активные злокачественные новообразования; иммуносупрессивная терапия; сахарный диабет в стадии декомпенсации.

Методы исследования

1. Клиническое обследование с оценкой статуса курения, продолжительности заболевания и частоты обострений в анамнезе.

2. Спирометрия согласно стандартам ATS/ERS с оценкой объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и индекса Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ).

3. Бактериологический анализ материала из орофаринкса. Забор материала проводился стерильным тампоном с задней стенки глотки и миндалин натошак до чистки зубов. Идентификация микроорганизмов осуществлялась методом MALDI-TOF масс-спектрометрии с использованием системы Bruker Biotyper. Количественная оценка проводилась в колониеобразующих единицах на миллилитр (КОЕ/мл).

Статистический анализ проводился с использованием SPSS Statistics 26.0. Применялись методы описательной статистики (среднее значение \pm стандартное отклонение), корреляционный анализ Пирсона для оценки взаимосвязи между микробиологическими и функциональными показателями. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Клиническая характеристика пациентов. В исследование было включено 34 пациента с ХОБЛ, средний возраст составил $64,2 \pm 7,8$ лет, мужчины составили 56 % (19 человек), женщины – 44 % (15 человек). По стадиям GOLD пациенты распределились следующим образом: GOLD I – 8 пациентов (23,5 %), GOLD II – 15 пациентов (44,1 %), GOLD III – 11 пациентов (32,4 %). Среднее количество пачка-лет у курильщиков составило $38,5 \pm 12,3$.

Показатели функции внешнего дыхания. Спирометрическое обследование выявило прогрессивное снижение показателей функции внешнего дыхания по мере увеличения тяжести ХОБЛ (табл. 1). У пациентов с GOLD I стадией ОФВ₁ составил $68,3 \pm 9,2$ % от должного, ФЖЕЛ – $76,4 \pm 7,5$ %, индекс Тиффно – $66,2 \pm 4,8$ %. При GOLD III стадии наблюдалось значительное ухудшение показателей: ОФВ₁ – $52,7 \pm 13,4$ % ($p < 0,001$), ФЖЕЛ – $64,1 \pm 11,8$ % ($p < 0,01$), индекс Тиффно – $56,9 \pm 6,5$ % ($p < 0,001$).

Таблица 1

Показатели функции внешнего дыхания у пациентов с ХОБЛ

Стадия GOLD	ОФВ ₁ (% от должного)	ФЖЕЛ (% от должного)	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (%)
GOLD I (n=8)	$68,3 \pm 9,2$	$76,4 \pm 7,5$	$66,2 \pm 4,8$
GOLD II (n=15)	$61,5 \pm 10,8$	$71,2 \pm 9,6$	$62,3 \pm 5,7$
GOLD III (n=11)	$52,7 \pm 13,4^*$	$64,1 \pm 11,8^*$	$56,9 \pm 6,5^*$

Примечание: * $p < 0,001$ по сравнению с GOLD I.

Состав орофарингеальной микробиоты. Бактериологический анализ орофарингеального материала выявил выраженные дисбиотические изменения у пациентов с ХОБЛ (табл. 2). Наиболее значимой находкой явилось резкое снижение представителей нормальной флоры и преобладание условно-патогенных микроорганизмов.

Таблица 2

Состав орофарингеальной микробиоты у пациентов с ХОБЛ

Микроорганизм	Частота обнаружения (%)	КОЕ/мл (среднее \pm SD)
Нормальная флора		
Streptococcus vestibularis	5,9	$1,00 \times 10^3 \pm 0$
Neisseria spp.	5,9	$1,00 \times 10^3 \pm 0$
Streptococcus salivarius	5,9	$1,00 \times 10^3 \pm 0$
Условно-патогенная и патогенная флора		
Streptococcus mitis	29,4	$1,17 \times 10^6 \pm 3,12 \times 10^6$
Staphylococcus aureus	20,6	$4,86 \times 10^2 \pm 4,81 \times 10^2$
Candida spp.	11,8	$2,80 \times 10^3 \pm 4,82 \times 10^3$

Наиболее значимой находкой явилось резкое снижение представителей нормальной комменсальной флоры. Streptococcus vestibularis, Neisseria spp. и Streptococcus salivarius, которые у здоровых лиц составляют основу орофарингеальной микробиоты, были обнаружены лишь у 5,9 % пациентов с минимальной концентрацией $1,00 \times 10^3$ КОЕ/мл. Это на 2–3 порядка ниже нормальных значений, характерных для здоровой популяции.

В противоположность этому, условно-патогенные и потенциально патогенные микроорганизмы обнаруживались с высокой частотой. Streptococcus mitis был выявлен у 29,4 % пациентов со средней концентрацией $1,17 \times 10^7$ КОЕ/мл (диапазон от 10^4 до 10^7 КОЕ/мл). Staphylococcus aureus обна-

ружен у 20,6 % обследованных, концентрация составила $4,86 \times 10^2$ КОЕ/мл. Грибковая колонизация (*Candida* spp.) выявлена у 11,8 % пациентов с концентрацией $2,80 \times 10^3$ КОЕ/мл, что свидетельствует о нарушении локального иммунитета и создании условий для оппортунистических инфекций.

Обсуждение

Настоящее исследование выявило выраженные дисбиотические изменения орофарингеальной микробиоты у пациентов с ХОБЛ, характеризующиеся критическим снижением нормальной флоры и преобладанием условно-патогенных микроорганизмов. Полученные результаты существенно расширяют понимание микробной экологии респираторного тракта при ХОБЛ и подтверждают концепцию дисбиоза как важного патогенетического фактора заболевания.

Наиболее значимой находкой является практически полная элиминация представителей нормальной флоры. *Streptococcus vestibularis*, *Neisseria* spp. и *Streptococcus salivarius*, которые у здоровых лиц обеспечивают колонизационную резистентность и препятствуют избыточному росту патогенов, были обнаружены лишь у 5,9 % пациентов с минимальными концентрациями. Эти данные согласуются с результатами исследования Huang и соавт. (2022), которые также продемонстрировали значительное снижение микробного разнообразия микроорганизмов при ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами.

Механизмы снижения нормальной флоры при ХОБЛ являются многофакторными. Хроническое воспаление слизистой оболочки, изменение pH и локальной иммунной среды, нарушение мукоцилиарного клиренса создают неблагоприятные условия для колонизации облигатными комменсалами. Кроме того, частое применение антибактериальных препаратов при обострениях ХОБЛ может селективно подавлять чувствительную нормальную флору, открывая экологическую нишу для резистентных условно-патогенных микроорганизмов.

Высокая частота колонизации *Streptococcus mitis* (29,4 % пациентов) представляет особый интерес. Хотя *S. mitis* традиционно рассматривается как комменсал ротовой полости, при определенных условиях этот микроорганизм может проявлять патогенные свойства, особенно у лиц с ослабленным иммунитетом. Wang и соавт. (2021) продемонстрировали, что избыточная колонизация *S. mitis* ассоциирована с повышенным риском инфекционных обострений ХОБЛ. Способность *S. mitis* к аспирации в нижние дыхательные пути и индукции локального воспалительного ответа может способствовать прогрессированию заболевания.

Обнаружение *Staphylococcus aureus* у 20,6 % пациентов вызывает особую озабоченность, учитывая потенциальную вирулентность этого микроорганизма и его роль в развитии тяжелых респираторных инфекций. Lee и соавт. (2023) показали, что колонизация орофаринкса *S. aureus* у пациентов с ХОБЛ ассоциирована с более тяжелым течением обострений и худшими клиническими исходами. Наличие *S. aureus* создает постоянный резервуар для потенциальной аспирации в легкие, что может приводить к рецидивирующим пневмониям и ускоренному снижению легочной функции.

Грибковая колонизация (*Candida* spp.) у 11,8 % пациентов указывает на нарушение локального иммунитета слизистой оболочки. Chen и соавт. (2022) продемонстрировали, что *Candida* может усиливать воспалительный ответ в дыхательных путях через активацию Th17-опосредованного иммунного пути. Кроме того, грибковая колонизация может служить маркером общего иммунодефицита и предиктором неблагоприятного прогноза при ХОБЛ.

Выявленные изменения орофарингеальной микробиоты имеют прямые клинические последствия. Нарушение колонизационной резистентности создает благоприятные условия для аспирации патогенных микроорганизмов в нижние дыхательные пути, что является ключевым механизмом развития инфекционных обострений ХОБЛ. Zhang и соавт. (2023) показали, что 60-70 % инфекционных обострений ХОБЛ ассоциированы с микроорганизмами, колонизирующими верхние дыхательные пути.

Полученные результаты обосновывают необходимость микробиота-ориентированных терапевтических подходов при ХОБЛ. Применение пробиотических препаратов, содержащих штаммы нормальной орофарингеальной флоры, может способствовать восстановлению колонизационной резистентности и снижению частоты инфекционных обострений. Liu и соавт. (2024) в рандомизированном контролируемом исследовании продемонстрировали, что пероральное применение пробиотика, содержащего *S. salivarius* K12, приводило к 35 % снижению частоты обострений ХОБЛ в течение года наблюдения.

Заключение

Результаты настоящего исследования демонстрируют выраженные дисбиотические изменения орофарингеальной микробиоты у пациентов с ХОБЛ, характеризующиеся критическим снижением нормальной (*S. vestibularis*, *Neisseria* spp., *S. salivarius* обнаружены лишь у 5,9 % пациентов) и преобладанием условно-патогенных микроорганизмов (*S. mitis* – 29,4 %, *S. aureus* – 20,6 %, *Candida* spp. – 11,8 %).

Выявленный дисбиоз орофарингеальной микробиоты может играть важную роль в патогенезе ХОБЛ через несколько механизмов: нарушение колонизационной резистентности и повышенный риск аспирации патогенов в нижние дыхательные пути; хроническая антигенная стимуляция и поддержание локального воспаления; создание резервуара для рецидивирующих инфекционных обострений.

Полученные данные обосновывают необходимость включения оценки орофарингеальной микробиоты в комплексное обследование пациентов с ХОБЛ и разработку микробиота-ориентированных терапевтических стратегий, направленных на восстановление нормального микробного баланса и снижение частоты обострений заболевания. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для оценки эффективности пробиотических вмешательств и их влияния на клинические исходы при ХОБЛ.

Конфликт интересов: не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang L., et al. Oropharyngeal microbiota dysbiosis and its association with COPD exacerbations. *Respir Res.* 2021. Vol. 22(1). P. 156. doi:10.1186/s12931-021-01752-w
2. Huang Y., et al. Reduced microbial diversity in the oropharynx of patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022. Vol. 17. P. 1245–1257. doi:10.2147/COPD.S358921
3. Lee S., et al. Staphylococcus aureus colonization in the oropharynx and clinical outcomes in COPD patients. *Thorax.* 2023. Vol. 78(5). P. 467–474. doi:10.1136/thoraxjnl-2022-219345
4. Zhang Q., et al. The role of upper airway microbiota in COPD exacerbations. *Front Microbiol.* 2023. Vol. 14:1156789. doi:10.3389/fmicb.2023.1156789
5. Chen Y., et al. Candida colonization and inflammatory response in COPD. *J Inflamm Res.* 2022. Vol. 15. P. 4823–4835. doi:10.2147/JIR.S375642
6. Liu H., et al. Probiotic intervention with Streptococcus salivarius K12 reduces COPD exacerbations: A randomized controlled trial. *Nutrients.* 2024. Vol. 16(2). P. 245. doi:10.3390/nu16020245
7. Saipova D.S., Egamberdieva D.A. Association of pulmonary function and gut microbiota in COPD patients. *Eur Respir J.* 2024. 64(Suppl 68):PA2341. doi:10.1183/13993003.congress-2024.PA2341
8. Martinez-Garcia M.A., et al. The respiratory microbiome in COPD: From basics to clinical applications. *Chest.* 2023. Vol. 163(4). P. 1034–1047. doi:10.1016/j.chest.2022.11.034
9. Dickson R.P., et al. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol.* 2022. Vol. 84:63–88. doi:10.1146/annurev-physiol-061121-040723
10. Sun J., et al. MALDI-TOF mass spectrometry for rapid identification of respiratory tract microbiota in COPD. *J Clin Microbiol.* 2023. Vol. 61(3). e01245–22. doi:10.1128/jcm.01245–22
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2024 Report. Available from: <https://goldcopd.org>
12. Pragman A.A., et al. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2022. Vol. 17(4):e0266945. doi:10.1371/journal.pone.0266945
13. Qu J., et al. The oral-lung microbiome axis in health and disease. *Int J Med Microbiol.* 2023. Vol. 313(2). P. 151563. doi:10.1016/j.ijmm.2023.151563
14. Саипова Д.С., Эгамбердиева Д.А. Состав орофарингеальной микробиоты при различных фенотипах ХОБЛ. *Терапевтический архив.* 2024. Vol. 96(3). P. 234–240.
15. Saipova D., Egamberdieva D., Ruzmetova I. Gut-lung-kidney axis: gut microbiota and kidney dysfunction in patients with COPD. *Nephrol Dial Transplant.* 2025. 40(Suppl 3):gfaf116.1521. doi:10.1093/ndt/gfaf116.1521
16. Ding W., et al. The role of short-chain fatty acids in respiratory diseases. *Respir Res.* 2022. Vol. 23(1). P. 175. doi:10.1186/s12931-022-02098-7
17. Silva J., et al. Probiotics in respiratory health: mechanisms and clinical applications. *Benef Microbes.* 2023. Vol. 14(3). P. 245–260. doi:10.3920/BM2022.0134
18. Martin R., et al. The microbiome-gut-lung axis in health and respiratory disease. *Microbiome.* 2023. Vol. 11(1). P. 67. doi:10.1186/s40168-023-01512-4
19. Du M., et al. Efficacy of probiotic supplementation for COPD: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2023. Vol. 15(8). P. 1892. doi:10.3390/nu15081892
20. Saipova D.S., Egamberdieva D.A. Exacerbations of COPD and the impact on the quality of life of patients. *Science and Innovation International Scientific Journal.* 2024. Vol. 3(4). P. 56–63. doi:10.5281/zenodo.10945678