УДК 616.24-002-008.8-076.5-078+616-06+579+612.081+57.063.8+615.33

МИКРОБИОМ МОКРОТЫ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФЕНОТИПАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

© Наталья Яковлевна Дзеранова, Дмитрий Дмитриевич Зотов, Владимир Анатольевич Исаков, Алексей Викторович Сизов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Наталья Яковлевна Дзеранова — к.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана. E-mail: slon1501@rambler.ru

Поступила: 26.07.2021 ***Одобрена: 17.08.2021*** ***Принята к печати: 24.09.2021***

РЕЗЮМЕ. ***Цель:*** Проанализировать состав микробиома мокроты и тяжесть нарушения бронхиальной проходимости в период обострения у возрастных пациентов с различными клиническими фенотипами хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). ***Методы:*** Ретроспективный анализ 86 историй болезни пациентов старше 60 лет, каждый из которых имел в анамнезе ХОБЛ не менее 5 лет и был госпитализирован по поводу очередного обострения ХОБЛ. В зависимости от клинического фенотипа пациенты разделены на 2 группы: с редкими (n = 56) и частыми (n = 30) обострениями. Каждому пациенту проводились спирометрия и бактериологическое исследование мокроты. Использовался точный метод Фишера и другие методы статистики. ***Результаты:*** В группе с редкими обострениями показатель $ОФВ_1 > 60\%$ выявлен у 18 больных из 56, что значимо больше ($p < 0,05$), чем в группе с частыми обострениями — 3 человека из 30. В группе с частыми обострениями чаще (15 из 30) выявлялось одновременное снижение $ОФВ_1$ ниже 50% и ФЖЕЛ ниже 50%, чем в группе с редкими обострениями (13 из 56, $p < 0,05$). Разнообразные представители фирмикутов (44,3% [95% ДИ 37,1–51,5%]), протеобактерий (25,9% [95% ДИ 19,6–32,2%]), актинобактерий (2,7% [95% ДИ 0,9–5,5%]), а также грибы рода кандида (27% [95% ДИ 20,6–33.4%]) были обнаружены в мокроте в обеих группах. Потенциально опасные микроорганизмы преобладали в 26 случаях. Высевались клебсиелла пневмонии, синегнойная палочка, золотистый стафилококк, моракселлы, ацинето- и энтеробактеры. Случаев выявления пневмококка и гемофильной палочки не зарегистрировано. Представители родов Ацинетобактеров и Моракселл, принадлежащие к одному семейству моракселловых, встречались в группе пациентов с частыми обострениями 6 раз из 64 (9,4% [95% ДИ 5,6–21,7%]) против 2 раз из 121 в группе пациентов с редкими обострениями (1,7% [95% ДИ 0,2–4,8%] $p < 0,05$). ***Выводы:*** 1) Фенотип ХОБЛ с частыми обострениями у пожилых пациентов отличается большей тяжестью нарушений бронхиальной проходимости; 2) в микробиоме мокроты пожилых пациентов с различными фенотипами ХОБЛ представлены три типа бактерий: фирмикуты, протеобактерии и актинобактерии, а также грибы рода кандида; 3) у пожилых пациентов с частыми обострениями ХОБЛ наблюдается смещение соотношений типов микроорганизмов в микробиоме мокроты в сторону протеобактерий в основном за счет увеличения представителей семейства моракселловых.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ; фенотип; микробиом; мокрота; моракселла; ацинетобактер; кандида; спирометрия.

SPUTUM MICROBIOME IN AGED PATIENTS WITH DIFFERENT CLINICAL PHENOTYPES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

© Natal' ja J. Dzeranova, Dmitry D. Zotov, Vladimir A. Isakov, Aleksej V. Sizov

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Natal'ja J. Dzeranova — PhD, MD, Professor of the Department of Faculty Therapy named after professor V.A. Waldman. E-mail: slon1501@rambler.ru

Received: 26.07.2021 ***Revised: 17.08.2021*** ***Accepted: 24.09.2021***

SUMMARY. ***Objective*****:** To analyze the sputum microbiome and air flow limitation during an exacerbation in aged patients with different clinical phenotypes of COPD. ***Methods*****:** Patients over 60 years old hospitalized for exacerbation of COPD were enrolled in retrospective study. Everyone has had a history of COPD for at least 5 years. According to the clinical phenotype 2 groups were formed: rare exacerbators (RE, n = 56) versus frequent exacerbators (FE, n = 30). Spirometry was performed in every case, and one sample of sputum for bacteriological examination from every patient also was taken. Two tailed Fisher's exact test and others methods were performed for comparisons. ***Results*****:** The average age was 80,4 ± 5,8 years in RE versus 77,9 ± 8,2 years in FE. RE had 18 persons out of 56 with FEV_1 more than 60% whereas among FE there were only 3 of them out of 30 ($p < 0,05$). A simultaneous decrease in FEV_1 (< 50%) and FVC (< 50%) was more often observed in the FE (15 cases out of 30) than in RE (13 cases out of 56, $p < 0,05$). Various microorganisms of firmicutes (44,3% [95% CI, 37.1% — 51.5%]), proteobacteria (25,9% [95% CI, 19.6% — 32.2%]), actinobacteria (2,7% [95% CI, 0.9% — 5.5%]) and candida (27% [95% CI, 20.6% — 33.4%]) were identified totally 185 times in 83 sputum samples. Three more were sterile. Potentially dangerous microorganisms predominated in the 26 cases from both groups. *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella*, *Acinetobacter* and *Enterobacter* were detected. Pneumococcus and *Haemophilus influenzae* have never been found. Genera Moraxella and Acinetobacter belonging to the same family Moraxellaceae were revealed 6 times out of 64 (9.4% [95% CI, 5.6% — 21.7%]) in FE versus 2 times out of 121 in RE (1.7% [95% CI, 0.2% — 4.8%] $p < 0,05$). ***Conclusions*****:** 1) Frequent exacerbators have showed more severe air flow limitation then rare exacerbators; 2) firmicutes, proteobacteria, actinobacteria and candida consist the sputum microbiome in both phenotypes; 3) the detection rates of family of Moraxellaceae was a little higher in frequent exacerbators, and their contribution pushed the ratio proteobacteria/furmicutes up in this group.

KEY WORDS: chronic obstructive pulmonary disease; COPD; phenotype; microbiome; sputum, moraxella; acinetobacter; candida; spirometry/

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к заболеваниям, которые вызывают поражение всей респираторной системы — бронхов, паренхимы и интерстиция с малообратимым характером изменений. Исследования последних лет показали, что ХОБЛ представляет собой гетерогенную группу заболеваний, которая различается по течению, по симптоматике, прогнозу и другим показателям, и это привело к попыткам выделить определенные фенотипы болезни с целью разработать индивидуальный подход к лечению — к так называемой персонифицированной терапии [1]. Одной из важных особенностей в течении ХОБЛ является частота обострений, поскольку после каждого обострения, как правило, регистрируется ухудшение показателей функции внешнего дыхания. У пациентов с частыми обострениями наблюдаются более выраженные признаки воспаления дыхательных путей, более быстрое снижение легочных функций, ухудшение качества жизни и увеличение смертности [2, 6, 7, 16, 37]. Единственным методом профилактики частых обострений до настоящего времени считается длительное применение ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС) в сочетании с длительно действующими бронходилататорами, хотя в отдельных работах показано, что отмена ИГКС не приводит при продолжении терапии бронходилататорами к увеличению

частоты рецидивов даже при тяжелом течении ХОБЛ [20].

В связи с этим представляется необходимым поиск причин возникновения частых обострений ХОБЛ с целью предупреждения и лечения этих состояний. В настоящее время в качестве одной из таких причин рассматривается изменение в сообществе микроорганизмов бронхиального дерева — в респираторном микробиоме.

Применение современных технологий убедительно показало, что флора, населяющая бронхиальное дерево, гораздо более многообразна, чем предполагалось ранее. Оказалось, что у здоровых людей не только верхние, но и нижние дыхательные пути в норме содержат различные сообщества микроорганизмов — бронхиальную микробиоту. Типичной резидентной флорой являются представители типов *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroides* [8, 10, 12, 13, 26, 39].

Бронхиальная микробиота в совокупности с микрофлорой верхних дыхательных путей и легких образуют в совокупности респираторный микробиом, в состав которого помимо бактерий входят грибы, в частности рода кандида, археи и вирусы [26, 41].

В последнее время с использованием генетических методов исследования, в частности секвенирования *16S rRNA* гена, накапливается все больше доказательств, что бронхиальная микробиота, ее состав и структура, количество и разнообразие связаны с тяжестью заболевания и его исходами. Показаны изменения соотношений различных сообществ бактерий при бронхообструктивных заболеваниях, в частности, увеличение протеобактерий и снижение представителей бактероидов [14].

В то же время, несмотря на значительное развитие методов изучения микробного биоценоза дыхательных путей и легких, в практической работе приходится пользоваться преимущественно культуральными исследованиями с целью выяснения причин обострений ХОБЛ как состояний, приводящих к быстрому прогрессированию заболевания. И хотя микробиом мокроты лишь в какой-то степени отражает респираторный микробиом, ее бактериологическое исследование остается предпочтительным методом в клинической практике как при стабильном течении ХОБЛ, так и в период обострений [3, 5].

При стабильном течении ХОБЛ уменьшение бактериального разнообразия в мокроте может быть связано с более тяжелой бронхиальной обструкцией [8, 10, 12].

A. Galiana и соавт. установили, что у пациентов с более тяжелой бронхиальной обструкцией наблюдалось уменьшение бактериального разнообразия в альфа-подгруппе протеобактерий и общее увеличение бактериальной нагрузки в мокроте по сравнению с пациентами с умеренной или легкой бронхиальной обструкцией. Дальнейшие исследования подтвердили, что при более тяжелом течении заболевания может происходить сдвиг к потенциально патогенным бактериям, относящимися к протеобактериям, в частности, к роду Haemophilus или Pseudomonas [10].

D.S. Garcha и другие показали, что увеличение бактериальной нагрузки потенциальных патогенов, таких как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, коррелирует с более тяжелой обструкцией бронхов у больных стабильной ХОБЛ [11]. Сходные данные в отношении Pseudomonas были получены при стабильной ХОБЛ у лиц пожилого возраста [24].

Дыхательные пути у пациентов с ХОБЛ, особенно при тяжелом течении, часто колонизированы бактериями рода Haemophilus или Pseudomonas (главным образом *Haemophilus influenza* и *Pseudomonas aeruginosa*), а также *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae* [27, 31, 33]. Обнаружена связь патогенов — гемофилюс и моракселлы с тяжестью заболевания, обострениями и бронхоэктазами [23].

Колонизация потенциально патогенных бактерий и грибов рода кандида в нижних дыхательных путях при стабильной ХОБЛ не считается безвредным процессом, она ассоциируется с воспалением дыхательных путей, измененным иммунным ответом, увеличением клинической симптоматики, повышенным риском обострений [9, 18, 41].

В ряде исследований с изучением микробиоты бронхов и показателей воспаления подтверждено, что у больных стабильной ХОБЛ при колонизации бронхов отмечаются признаки текущего воспаления и таким образом стирается граница между бессимптомной колонизацией и персистирующим воспалением. Так, результаты исследования S. Sethi и соавт. продемонстрировали достоверную связь между колонизацией потенциально патогенными микроорганизмами, особенно гемофильной палочкой, пневмококком, моракселлой, золотистым стафилококком, синегнойной палочкой и грамнегативными энтеробактериями и нейтрофильным воспалением в дистальных отделах бронхиального дерева, ключевым медиатором которого оказался интерлейкин-8

[36]. Аналогичные данные о связи колонизации бронхиального дерева и бронхиального воспаления были представлены в работе A. Marin и других исследователей [4, 21, 22].

Бактериальный состав мокроты подвергается динамическим изменениям при возникновении обострения, включая прирост патогенов, увеличение количества патогенных бактериальных сообществ, уменьшение бактериального разнообразия [19, 24, 25, 40].

При обострении в мокроте увеличивается количество протеобактерий и соотношение *Proteobacteria*/*Firmicutes* [13, 39]. Предполагается, что изменения состава сапрофитной бактериальной флоры (дисбиоз), происходящие в период обострения, ассоциируются с худшим состоянием здоровья, легочной функции и неблагоприятными исходами. Leitao Filho и соавт. обнаружили, что уменьшение разнообразия в α- и β-классах протеобактерий во время обострения ХОБЛ ассоциировано с увеличением годовой летальности; они же подтвердили, что как присутствие стафилококка, так и отсутствие сапрофита Veillonella в мокроте тесно связано с годовой летальностью [17].

Данные ряда исследований указывают на то, что причиной обострений может быть появление новых бактериальных штаммов, не встречающихся в период стабильного течения заболевания [22, 28–30, 35, 38].

В других случаях в период обострения исследователями выявлено существенное увеличение количества непатогенных протеобактерий одновременно с увеличением патогенных, сопровождающееся перераспределением доли непатогенных бактерий — развитием дисбиоза [40]. В некоторых работах утверждается связь частоты обострений с более высокой частотой обнаружения грибов рода кандида в нижележащих отделах респираторного тракта [41].

По мнению Z. Wang и соавт. именно дисбиоз, сопровождающийся измененным взаимодействием между микробами, между микробами и макроорганизмом, ведет к дисрегуляции воспалительного ответа [40].

При этом, по данным других авторов, основанных на длительных наблюдениях и сравнении микробиоты бронхов с помощью генетических исследований, показано, что бактериальные обострения имеют тенденцию к идентичности фенотипа обострения у одного и того же субъекта, причем стабильность микробиома меняется мало и преимущественно в период обострения.

Отдельно рассматривается влияние на респираторный микробиом лечения стероидами, которое существенно изменяет его бактериальный состав, в частности, понижается разнообразие α-класса протеобактерий, возрастает общее количество протеобактерий, включая патогенные виды, увеличивается соотношение между протеобактериями и фирмикутами, что может указывать на развитие микробного дисбаланса, который требует коррекции [15, 39, 40]. В тех же работах отмечено, что лечение антибиотиками оказывает противоположное действие, подавляя увеличение протеобактерий [15, 40]. Лечение ХОБЛ азитромицином приводит к уменьшению разнообразия α-класса протеобактерий и к увеличению продукции микробных метаболитов, влияющих на интенсивность воспалительного ответа [34].

Таким образом, современное состояние знаний указывает на то, что тяжесть ХОБЛ отрицательно коррелирует с микробным разнообразием мокроты и положительно с потенциально патогенными бактериями. В период обострения имеют место измененные микробные характеристики мокроты, что может определять потенциальные мишени для уточненной целенаправленной терапии. Лечение должно быть направлено не только на подавление патогенных бактерий, но и на восстановление нормальной бронхиальной микробиоты и модуляцию воспалительного ответа со стороны макроорганизма.

Сведений о влиянии возраста на респираторный микробиом мало, имеются лишь единичные указания на изменения бактериального разнообразия в зависимости от возраста у больных с умеренной и тяжелой ХОБЛ [32], что и определило направление настоящей работы.

Учитывая эти данные, представляло значительный интерес определить микробный состав мокроты в период обострений ХОБЛ у лиц пожилого возраста, сопоставить виды микробной флоры с частотой обострений и, возможно, найти основания для целенаправленной терапии.

ЦЕЛЬ

Проанализировать состав микробиома мокроты и тяжесть нарушения бронхиальной проходимости в период обострения у возрастных пациентов с различными клиническими фенотипами хронической обструктивной болезни легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включались пациенты обоего пола в возрасте 60 лет

и старше, госпитализированные в связи с обострением хронической обструктивной болезни легких и имеющие в анамнезе ХОБЛ в течение 5 лет и более.

В группу не включались пациенты с текущей пневмонией, с нестабильным течением артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, с недостаточностью питания и дефицитом массы тела, с онкопатологией, а также находящиеся на заместительной почечной терапии.

Пациенты подразделялись на 2 группы в зависимости от фенотипа заболевания: с редкими (1 раз в год и реже) и частыми обострениями (2–3 раза в год).

В первую группу с редкими обострениями ХОБЛ вошли 56 пациентов (30 женщин и 26 мужчин, средний возраст — 80,4 ± 5,8 года).

Во вторую, с частыми обострениями — 30 пациентов (20 женщин и 10 мужчин, средний возраст 77,9 ± 8,2 года).

Пациентам обеих групп помимо лабораторного минимума, рентгенологического исследования органов грудной клетки и электрокардиографии выполнялись бактериологическое исследование мокроты и спирометрия.

Проведено статистическое сравнение спектра бактериальной флоры и показателей функции внешнего дыхания в первой и второй группах. Результаты представлены в виде долей или средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Сравнение средних значений проведено по t-критерию Стьюдента, долей с использованием критерия χ^2, точного критерия Фишера для четырехпольных таблиц и углового преобразования Фишера для сравнения долей. 95% доверительные интервалы (95% ДИ) вычислялись с использованием углового преобразования Фишера для долей меньших 25% или больших 75% и по формуле Вальда в остальных случаях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Половозрастной состав групп не отличался. У пациентов обеих групп при поступлении отмечались сходные данные анамнеза и клинические симптомы: усиление кашля, затруднение отхождения мокроты, появление дистантных сухих хрипов, нарастание одышки, снижение эффективности используемых амбулаторно препаратов.

После проведенного стационарного лечения в группе с редкими обострениями ХОБЛ объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха ($ОФВ_1$) более 60% выявлен у 18 больных (32,1%), что значимо больше ($p < 0,05$), чем в группе с частыми обострениями — 3 человека (10%). Различия статистически достоверны ($p < 0,05$, табл. 1).

Похожая картина наблюдается и по форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Уровень выше 55% выявлен у 35 больных (62,5%) в группе с редкими обострениями, тогда как в группе с частыми обострениями таких пациентов обнаружено только 9 (30%). Различия статистически достоверны ($p < 0,05$, табл. 1).

В группе с частыми обострениями ХОБЛ, несмотря на проведенное лечение, нередко наблюдалось ассоциированное снижение показателей. Сочетание низкого $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ (ниже 50% по обоим показателям) выявлено у 15 больных (50%), тогда как в группе с редкими обострениями — у 13 (23,2%). Различия статистически достоверны ($p < 0,05$, табл. 1). Достоверных отличий по отношению $ОФВ_1$/ФЖЕЛ и индексу Тиффно в группах обнаружено не было.

Разнообразные представители фирмикутов (44,3% [95% ДИ 37,1–51,5%]), протеобактерий (25,9% [95% ДИ 19,6–32,2%]), актинобактерий (2,7% [95% ДИ 0,9–5,5%]), а также грибы рода кандида (27% [95% ДИ 20,6–33,4%]) были обнаружены в мокроте в обеих группах по результатам бактериологического исследования.

В мокроте, главным образом, выявлено наличие ассоциаций непатогенных или условно-патогенных бактерий. Преобладание потенциально опасных микроорганизмов: клебсиеллы пневмонии, золотистого стафилококка, синегнойной палочки, моракселл, ацинетобактеров и энтеробактерий — обнаружено

Таблица 1

Показатели спирометрии в группах с различным фенотипом ХОБЛ

Показатель	Группа I с редкими обострениями ХОБЛ (n = 56)	Группа II с частыми обострениями ХОБЛ (n = 30)
$ОФВ_1 > 60\%$	18	3*
ФЖЕЛ > 55%	35	9*
$ОФВ_1 < 50\%$ и ФЖЕЛ < 50%	13	15*

* $p < 0,05$, точный критерий Фишера для четырехпольных таблиц.

в микробиоме у 26 больных (30,2% [95% ДИ 20,5%; 39,9%]). Обращала на себя внимание высокая встречаемость в пробах грибов рода кандида (50 пациентов — 58,1% [95% ДИ 47,7%; 68,5%]). Пневмококк и гемофильная палочка не выявлялись.

Всего у 68 больных обнаружены ассоциации из двух и более микроорганизмов, у 15 выделена монокультура, у трех пациентов посевы оказались стерильны.

Суммарно в 86 пробах мокроты микроорганизмы были высеяны в 185 случаях (121 — в первой группе и 64 — во второй). Их распределение представлено в таблице 2.

В обеих группах в наибольшей степени микрофлора представлена фирмикутами, главным образом стрептококками, существенно реже — стафилококками и лактобактериями.

Присутствует тенденция к повышению представительства протеобактерий, в большей степени выраженное в группе с частыми обострениями. Эта закономерность обусловлена достоверно ($p<0,05$) более высокой встречаемостью во второй группе бактерий из родов моракселл (в том числе *Moraxella catarrhalis*) и ацинетобактеров, принадлежащих семейству моракселловых (6 случаев из 64 — 9,4% [95% ДИ 5,6%; 21,7%]), в сравнении с первой группой (2 случая из 121 — 1,7% [95% ДИ 0,2%; 4,8%]).

Следует отметить, что во второй группе в отличие от первой, моракселловые бактерии всегда обнаруживались в наибольших титрах по сравнению с другими микроорганизмами — фирмикутами и грибами рода кандида. Кроме того, у одного больного из второй группы в микробиоме мокроты выявлено сообщество моракселл и ацинетобактеров.

Из других протеобактерий с примерно одинаковой частотой в группах встречались представители родов нейссерий и энтеробактерий, а кроме того — кишечная палочка, клебсиелла пневмонии и синегнойная палочка.

Статистический анализ особенностей микробиома мокроты при распределении на подгруппы в зависимости от тяжести нарушений бронхиальной проходимости, проводимой стероидной и/или антибактериальной терапии не дал значимых результатов, очевидно, из-за недостаточного объема выборок.

Тип актинобактерий был представлен в существенно меньшем числе случаев недифтерийными коринебактериями, а бактериоидеты не были обнаружены.

Таблица 2

Показатели микробиома мокроты в группах больных с различным фенотипом ХОБЛ

Тип микроорганизмов	Микроорганизмы (n=121), выделенные из мокроты больных группы I	Микроорганизмы (n=64), выделенные из мокроты больных группы II
Фирмикуты	55 (45,5%) [95% ДИ 36,6%; 54,4%]	27 (42,2%) [95% ДИ 30,1%; 54,3%]
Протеобактерии, в том числе моракселловые	27 (22,3%) 95% ДИ (15,4%; 30,1%) **2 (1,7%) [95% ДИ 0,2%; 4,8%]**	21 (32,8%) 95% ДИ (21,3%; 44,3%) **6 (9,4%)* [95% ДИ 5,6%; 21,7%]**
Грибы рода кандида	36 (29,8%) [95% ДИ 21,6%; 38,0%]	14 (21,9%) [95% ДИ 12,7%; 32,7%]
Актинобактерии	3 (2,5%) [95% ДИ 0,5%; 6,0%]	2 (3,1%) [95% ДИ 0,3%; 8,7%]
Бактероидеты	0	0

* $p<0,05$, критерий углового преобразования Фишера.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты во многом согласуются с литературными данными. Значимая тяжесть нарушений бронхиальной проходимости определяется при большем числе обострений. Однако нередко у значительной части пациентов в обеих группах, хотя и с большей частотой в группе с частыми обострениями, снижение $ОФВ_1$ выявляется одновременно со снижением ФЖЕЛ, из-за чего отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ у этих пациентов остается нормальным, что косвенно свидетельствует о наличии нарушений не только по обструктивному, но и по рестриктивному варианту и, следовательно, формированию нарушений бронхиальной проходимости по смешанному типу. Отчасти этот феномен может быть связан с возрастным снижением жизненной емкости легких.

В пробах мокроты в период обострения ХОБЛ у пожилых больных в большинстве случаев зачастую невозможно выделить доминирующий патогенный микроорганизм. Микробиом складывается из сообществ непатогенных и условно-патогенных бактерий и грибов рода кандида, которых также можно рассматривать как представителей сапрофитной флоры.

Несмотря на преобладание в респираторном микробиоме фирмикутов, предположе-

ние о смещении соотношения протеобактерии/фирмикуты в пользу протеобактерий в группе больных с частыми обострениями ХОБЛ является допустимым. Названное смещение формируется за счет увеличения доли моракселловых бактерий (моракселлы + ацинетобактеры), значение которых в патогенезе обострений подтверждено многими исследователями. Одновременно фиксируется обеднение типового разнообразия за счет уменьшения доли актинобактерий, представленных лишь недифтерийными коринебактериями, и полного отсутствия бактериоидет.

Заслуживает внимания факт отсутствия в мокроте пневмококков и гемофильной палочки, роль которых в патогенезе обострений ХОБЛ многими авторами считается значимой. Возможно, эти микроорганизмы не являются типичными для респираторного микробиома пожилых жителей Санкт-Петербурга, страдающих ХОБЛ.

Таким образом, у пожилых пациентов с частыми обострениями ХОБЛ отмечается сужение состава микробиома мокроты. Это, по-видимому, до некоторой степени может быть связано с лечением пациентов, длительно страдающих ХОБЛ с частыми обострениями, а именно с неоднократными курсами антибактериальной терапии. Угнетение и даже исчезновение одних видов микробов, казалось бы, более распространенных и более чувствительных к антибиотикам (пневмококки и гемофильная палочка, по данным литературы), может приводить к беспрепятственному росту других, более патогенных типов бактерий в условиях отсутствия естественной конкуренции между различными представителями микробиома мокроты.

ВЫВОДЫ

- Фенотип ХОБЛ с частыми обострениями у пожилых пациентов отличается большей тяжестью нарушений бронхиальной проходимости.
- В микробиоме мокроты пожилых пациентов с различными фенотипами ХОБЛ представлены три типа бактерий: фирмикуты, протеобактерии и актинобактерии, а также грибы рода кандида.
- У пожилых пациентов с частыми обострениями ХОБЛ наблюдается смещение соотношений типов микроорганизмов в микробиоме мокроты в сторону протеобактерий, в основном за счет увеличения представителей семейства моракселловых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белевский А.С., Визель А.А., Зырянов С.К. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: проблемы сегодняшнего дня. Практическая пульмонология. 2015; (3):18–23.
2. Бреслав И.С., Брянцева Л.А., Воронов И.Б. и др. Физиология дыхания. СПб. Наука; 1994.
3. Данилова Л.А., Башарина О.Б., Краснокова Е.Н. и др. Справочник по лабораторным методам исследования. М. Питер; 2003.
4. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета. Иммунология. 1995; 16(3): 30–44.
5. Ditz B., Christenson S., Rossen J. et al. Sputum microbiome profiling in COPD: beyond singular pathogen detection. Thorax. 2020; 75(4): 338–44. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-214168.
6. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2002; 57(10): 847–52. DOI: 10.1136/thorax.57.10.847.
7. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Patel I.S. et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. Chest. 2005; 128(4): 1995–2004. DOI:10.1378/chest.128.4.1995.
8. Erb-Downward J.R., Thompson D.L., Han M.K. et al. Analysis of the lung microbiome in the “healthy” smoker and in COPD. PLoS One. 2011; 6(2): e16384. Available at: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016384. (accessed 28.07.2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0016384.
9. Finney L.J., Ritchie A., Pollard E. et al. Lower airway colonization and inflammatory response in COPD: a focus on Haemophilus influenzae. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014; 9: 1119–32. DOI: 10.2147/COPD.S54477.
10. Galiana A., Aguirre E., Rodriguez J.C. et al. Sputum microbiota in moderate versus severe patients with COPD. Eur Respir J. 2014; 43(6): 1787–90. DOI: 10.1183/09031936.00191513.
11. Garcha D.S., Thurston S.J., Patel A.R. et al. Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. Thorax. 2012; 67(12): 1075–80. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201924.
12. Garcia-Nuñez M., Millares L., Pomares X. et al. Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Microbiol. 2014; 52(12): 4217–23. DOI: 10.1128/JCM.01967-14.
13. Ghebre M.A., Pang P.H., Diver S. et al. Biological exacerbation clusters demonstrate asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap with distinct mediator and microbiome profiles. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141(6): 2027–36.e12. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.04.013.

14. Hilty M., Burke C., Pedro H. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. PLoS One. 2010; 5(1): e8578. Available at: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0008578. (accessed 28.07.2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0008578.
15. Huang Y.J., Sethi S., Murphy T. et al. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Microbiol. 2014; 52(8): 2813–23. DOI: 10.1128/JCM.00035-14.
16. Kanner R.E., Anthonisen N.R., Connett J.E. Lung Health Study Research Group. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164(3): 358–64. DOI: 10.1164/ajrccm.164.3.2010017.
17. Leitao Filho F.S., Alotaibi N.M., Ngan D. et al. Sputum Microbiome Is Associated with 1-Year Mortality after Chronic Obstructive Pulmonary Disease Hospitalizations. Am J Respir Crit Care Med. 2019; 199(10): 1205–13. DOI: 10.1164/rccm.201806-1135OC.
18. Leung J.M., Tiew P.Y., Mac Aogáin M. et al. The role of acute and chronic respiratory colonization and infections in the pathogenesis of COPD. Respirology. 2017; 22(4): 634–50. DOI: 10.1111/resp.13032.
19. López Caro J.C., Santibáñez M., García Rivero J.L. et al. on behalf of the ACINAR-microbiome study group. Sputum Microbiome Dynamics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients during an Exacerbation Event and Post-Stabilization. Respiration. 2019; 98(5): 447–54. DOI: 10.1159/000501988.
20. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. WISDOM Investigators. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. N Engl J Med. 2014; 371(14): 1285–94. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
21. Marin A., Garcia-Aymerich J., Sauleda J. et al. PAC-COPD Study Group. Effect of bronchial colonisation on airway and systemic inflammation in stable COPD. COPD. 2012; 9(2): 121–30. DOI: 10.3109/15412555.2011.636407.
22. Matkovic Z., Miravitlles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? Respir Med. 2013; 107(1): 10–22. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.10.024.
23. Mayhew D., Devos N., Lambert C. et al. AERIS Study Group. Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations. Thorax. 2018; 73(5): 422–30. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210408.
24. Millares L., Ferrari R., Gallego M. et al. Bronchial microbiome of severe COPD patients colonised by Pseudomonas aeruginosa. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014; 33(7): 1101–11. DOI: 10.1007/s10096-013-2044-0.
25. Millares L., Pascual S., Montón C. et al. Relationship between the respiratory microbiome and the severity of airflow limitation, history of exacerbations and circulating eosinophils in COPD patients. BMC Pulm Med. 2019; 19(1): 112. DOI: 10.1186/s12890-019-0867-x.
26. Mitchell A.B., Glanville A.R. The Human Respiratory Microbiome: Implications and Impact. Semin Respir Crit Care Med. 2018; 39(2): 199–212. DOI: 10.1055/s-0037-1617441.
27. Murphy T.F. Pseudomonas aeruginosa in adults with chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med. 2009; 15(2): 138–42. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328321861a.
28. Murphy T.F., Brauer A.L., Eschberger K. et al. Pseudomonas aeruginosa in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177(8): 853–60. DOI: 10.1164/rccm.200709-1413OC.
29. 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; 172(2): 195–9. DOI: 10.1164/rccm.200412-1747OC.
30. Murphy T.F., Brauer A.L., Sethi S. et al. Haemophilus haemolyticus: a human respiratory tract commensal to be distinguished from Haemophilus influenzae. J Infect Dis. 2007; 195(1): 81–9. DOI: 10.1086/509824.
31. Patel I.S., Seemungal T.A., Wilks M. et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. Thorax. 2002; 57(9): 759–64. DOI: 10.1136/thorax.57.9.759.
32. Pragman A.A., Kim H.B., Reilly C.S. et al. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. PLoS One. 2012; 7(10): e47305. Available at: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0047305. (accessed 28.07.2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0047305.
33. Rosell A., Monsó E., Soler N. et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med. 2005; 165(8): 891–7. DOI: 10.1001/archinte.165.8.891.
34. Segal L.N., Clemente J.C., Wu B.G. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial with azithromycin selects for anti-inflammatory microbial metabolites in the emphysematous lung. Thorax. 2017; 72(1): 13–22. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208599.
35. Sethi S., Evans N., Grant B.J., Murphy T.F. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2002; 347(7): 465–71. DOI: 10.1056/NEJMoa012561.
36. 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; 173(9): 991–8. DOI: 10.1164/rccm.200509-1525OC.

37. Soler-Cataluña J.J., Martínez-García M.A., Catalán Serra P., Román Sánchez P. Impacto de las exacerbaciones en la evolución de la EPOC [Impact of exacerbations on the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease]. Rev Clin Esp. 2011; 211 Suppl 2: 3–12. Spanish. DOI: 10.1016/S0014-2565(11)70006-6.
38. Su Y.C., Jalalvand F., Thegerström J., Riesbeck K. The Interplay Between Immune Response and Bacterial Infection in COPD: Focus Upon Non-typeable Haemophilus influenzae. Front Immunol. 2018; 9: 2530. Available at: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02530/full. (accessed 28.07.2021). DOI: 10.3389/fimmu.2018.02530.
39. Toraldo D.M., Conte L. Influence of the Lung Microbiota Dysbiosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Controversial Use of Corticosteroid and Antibiotic Treatments and the Role of Eosinophils as a Disease Marker. J Clin Med Res. 2019; 11(10): 667–75. DOI: 10.14740/jocmr3875. Epub 2019 Oct 4.
40. Wang Z., Bafadhel M., Haldar K. et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. Eur Respir J. 2016; 47(4): 1082–92. DOI: 10.1183/13993003.01406-2015.
41. Zuo Y.H., Wang W.Q., Chen Q.J. et al. Candida in Lower Respiratory Tract Increases the Frequency of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Retrospective Case-Control Study. Front Cell Infect Microbiol. 2020; 10: 538005. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7561360/. (accessed 28.07.2021). DOI: 10.3389/fcimb.2020.538005.

REFERENCES

1. Belevskiy A.S., Vizel' A.A., Zyryanov S.K. i dr. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh: problemy segodnyashnego dnya. [Chronic obstructive pulmonary disease: today's problems]. Prakticheskaya pul'monologiya. 2015; (3): 18–23. (in Russian)
2. Breslav I.S., Bryanceva L.A., Voronov I.B. i dr. Fiziologiya dyhaniya [The physiology of respiration]. Sankt-Peterburg: Nauka Publ., 1994. (in Russian)
3. Danilova L.A., Basharina O.B., Krasnikova E.N. i dr. Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya [Handbook of laboratory research methods]. Moskva: Piter Publ., 2003. (in Russian)
4. Ketlinskij S.A., Kalinina N.M. Citokiny mononuklearnyh fagocitov v regulyacii reakcii vospaleniya i immuniteta [Cytokines of mononuclear phagocytes in the regulation of the inflammatory response and immunity]. Immunologiya. 1995; 16(3): 30–44. (in Russian)
5. Ditz B., Christenson S., Rossen J. et al. Sputum microbiome profiling in COPD: beyond singular pathogen detection. Thorax. 2020; 75(4): 338–44. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-214168.
6. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2002; 57(10): 847–52. DOI: 10.1136/thorax.57.10.847.
7. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Patel I.S. et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. Chest. 2005; 128(4): 1995–2004. DOI:10.1378/chest.128.4.1995.
8. Erb-Downward J.R., Thompson D.L., Han M.K. et al. Analysis of the lung microbiome in the "healthy" smoker and in COPD. PLoS One. 2011; 6(2): e16384. Available at: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016384. (accessed 28.07.2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0016384.
9. Finney L.J., Ritchie A., Pollard E. et al. Lower airway colonization and inflammatory response in COPD: a focus on Haemophilus influenzae. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014; 9: 1119–32. DOI: 10.2147/COPD.S54477.
10. Galiana A., Aguirre E., Rodriguez J.C. et al. Sputum microbiota in moderate versus severe patients with COPD. Eur Respir J. 2014; 43(6): 1787–90. DOI: 10.1183/09031936.00191513.
11. Garcha D.S., Thurston S.J., Patel A.R. et al. Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. Thorax. 2012; 67(12): 1075–80. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201924.
12. Garcia-Nuñez M., Millares L., Pomares X. et al. Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Microbiol. 2014; 52(12): 4217–23. DOI: 10.1128/JCM.01967-14.
13. Ghebre M.A., Pang P.H., Diver S. et al. Biological exacerbation clusters demonstrate asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap with distinct mediator and microbiome profiles. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141(6): 2027–36.e12. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.04.013.
14. Hilty M., Burke C., Pedro H. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. PLoS One. 2010; 5(1): e8578. Available at: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0008578. (accessed 28.07.2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0008578.
15. Huang Y.J., Sethi S., Murphy T. et al. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Microbiol. 2014; 52(8): 2813–23. DOI: 10.1128/JCM.00035-14.
16. Kanner R.E., Anthonisen N.R., Connett J.E. Lung Health Study Research Group. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164(3): 358–64. DOI: 10.1164/ajrccm.164.3.2010017.

17. Leitao Filho F.S., Alotaibi N.M., Ngan D. et al. Sputum Microbiome Is Associated with 1-Year Mortality after Chronic Obstructive Pulmonary Disease Hospitalizations. Am J Respir Crit Care Med. 2019; 199(10): 1205–13. DOI: 10.1164/rccm.201806-1135OC.
18. Leung J.M., Tiew P.Y., Mac Aogáin M. et al. The role of acute and chronic respiratory colonization and infections in the pathogenesis of COPD. Respirology. 2017; 22(4): 634–50. DOI: 10.1111/resp.13032.
19. López Caro J.C., Santibáñez M., García Rivero J.L. et al. on behalf of the ACINAR-microbiome study group. Sputum Microbiome Dynamics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients during an Exacerbation Event and Post-Stabilization. Respiration. 2019; 98(5): 447–54. DOI: 10.1159/000501988.
20. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. WISDOM Investigators. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. N Engl J Med. 2014; 371(14): 1285–94. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
21. Marin A., Garcia-Aymerich J., Sauleda J. et al. PAC-COPD Study Group. Effect of bronchial colonisation on airway and systemic inflammation in stable COPD. COPD. 2012; 9(2): 121–30. DOI: 10.3109/15412555.2011.636407.
22. Matkovic Z., Miravitlles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? Respir Med. 2013; 107(1): 10–22. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.10.024.
23. Mayhew D., Devos N., Lambert C. et al. AERIS Study Group. Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations. Thorax. 2018; 73(5): 422–30. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210408.
24. Millares L., Ferrari R., Gallego M. et al. Bronchial microbiome of severe COPD patients colonised by Pseudomonas aeruginosa. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014; 33(7): 1101–11. DOI: 10.1007/s10096-013-2044-0.
25. Millares L., Pascual S., Montón C. et al. Relationship between the respiratory microbiome and the severity of airflow limitation, history of exacerbations and circulating eosinophils in COPD patients. BMC Pulm Med. 2019; 19(1): 112. DOI: 10.1186/s12890-019-0867-x.
26. Mitchell A.B., Glanville A.R. The Human Respiratory Microbiome: Implications and Impact. Semin Respir Crit Care Med. 2018; 39(2): 199–212. DOI: 10.1055/s-0037-1617441.
27. Murphy T.F. Pseudomonas aeruginosa in adults with chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med. 2009; 15(2): 138–42. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328321861a.
28. Murphy T.F., Brauer A.L., Eschberger K. et al. Pseudomonas aeruginosa in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177(8): 853–60. DOI: 10.1164/rccm.200709-1413OC.
29. 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; 172(2): 195–9. DOI: 10.1164/rccm.200412-1747OC.
30. Murphy T.F., Brauer A.L., Sethi S. et al. Haemophilus haemolyticus: a human respiratory tract commensal to be distinguished from Haemophilus influenzae. J Infect Dis. 2007; 195(1): 81–9. DOI: 10.1086/509824.
31. Patel I.S., Seemungal T.A., Wilks M. et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. Thorax. 2002; 57(9): 759–64. DOI: 10.1136/thorax.57.9.759.
32. Pragman A.A., Kim H.B., Reilly C.S. et al. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. PLoS One. 2012; 7(10): e47305. Available at: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0047305. (accessed 28.07.2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0047305.
33. Rosell A., Monsó E., Soler N. et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med. 2005; 165(8): 891–7. DOI: 10.1001/archinte.165.8.891.
34. Segal L.N., Clemente J.C., Wu B.G. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial with azithromycin selects for anti-inflammatory microbial metabolites in the emphysematous lung. Thorax. 2017; 72(1): 13–22. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208599.
35. Sethi S., Evans N., Grant B.J., Murphy T.F. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2002; 347(7): 465–71. DOI: 10.1056/NEJMoa012561.
36. 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; 173(9): 991–8. DOI: 10.1164/rccm.200509-1525OC.
37. Soler-Cataluña J.J., Martínez-García M.A., Catalán Serra P., Román Sánchez P. Impacto de las exacerbaciones en la evolución de la EPOC [Impact of exacerbations on the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease]. Rev Clin Esp. 2011; 211 Suppl 2: 3–12. Spanish. DOI: 10.1016/S0014-2565(11)70006-6.
38. Su Y.C., Jalalvand F., Thegerström J., Riesbeck K. The Interplay Between Immune Response and Bacterial Infection in COPD: Focus Upon Non-typeable Haemophilus influenzae. Front Immunol. 2018; 9: 2530. Available at: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02530/full. (accessed 28.07.2021). DOI: 10.3389/fimmu.2018.02530.
39. Toraldo D.M., Conte L. Influence of the Lung Microbiota Dysbiosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Controversial Use of

Corticosteroid and Antibiotic Treatments and the Role of Eosinophils as a Disease Marker. J Clin Med Res. 2019; 11(10): 667–75. DOI: 10.14740/jocmr3875. Epub 2019 Oct 4.

40. Wang Z., Bafadhel M., Haldar K. et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. Eur Respir J. 2016; 47(4): 1082–92. DOI: 10.1183/13993003.01406-2015.

41. Zuo Y.H., Wang W.Q., Chen Q.J. et al. Candida in Lower Respiratory Tract Increases the Frequency of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Retrospective Case-Control Study. Front Cell Infect Microbiol. 2020; 10: 538005. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7561360/. (accessed 28.07.2021). DOI: 10.3389/fcimb.2020.538005.