

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КЕМЕРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Холодов Артём Андреевич

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И КОРРЕКЦИЯ ДИСПЕПТИЧЕСКОГО
СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ**

3.1.26. Фтизиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Пьянзова Татьяна Владимировна

Кемерово – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	18
1.1 Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и факторы ее определяющие.	18
1.2 Облигатная микробиота кишечника человека: особенности и функции. . .	24
1.3 Особенности диспептического синдрома и состояния микробиоценоза кишечника у больных туберкулезом.	26
1.4 Влияние ВИЧ-инфекции на микробиоценоз кишечника и частоту развития диспептического синдрома.	33
1.5 Коррекция дисбиотических нарушений и возможности купирования проявлений диспептического синдрома у больных туберкулезом.	36
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	41
2.1 Дизайн, объекты, материал исследования и их характеристика.	41
2.2 Характеристика и состав исследуемого пробиотического препарата.	57
2.3 Методы исследования.	59
ГЛАВА 3 ФАКТОРЫ РИСКА И СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ДИСПЕПТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ.	62
3.1 Частота развития диспептического синдрома у пациентов с туберкулезом органов дыхания и основные факторы риска его развития.	62
3.2 Способ прогнозирования развития диспептического синдрома у больных туберкулезом при помощи модели логистической регрессии и технологий машинного обучения.	67
ГЛАВА 4 ОЦЕНКА СТРУКТУРЫ ДИСПЕПТИЧЕСКОГО СИНДРОМА И СОСТОЯНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МЛУ ВОЗБУДИТЕЛЯ.	75
4.1 Изначальное состояние кишечного микробиома больных туберкулезом	

до специфической терапии.	75
4.2 Характеристика состава микробиоценоза кишечника больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя в процессе противотуберкулезной терапии.	78
4.3 Особенности клинико-микробиологических проявлений диспептического синдрома у больных с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ.	82
ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ.	87
5.1 Клинические результаты применения комплексной пробиотической терапии у пациентов с туберкулезом и МЛУ/ШЛУ возбудителя.	87
5.2 Влияние степени дисбиотических нарушений на возникновение синдрома кишечной диспепсии и микробиологические результаты применения пробиотической терапии у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя.	91
5.2.1 Взаимосвязь степени микрoэкологических нарушений в кишечном биотопе больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом с частотой возникновения симптомов кишечной диспепсии.	91
5.2.2 Микробиологические результаты применения комплексной пробиотической терапии у пациентов с туберкулезом и МЛУ возбудителя	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	102
ВЫВОДЫ.	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	114
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	135
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Анкета на предмет выявления диспептического синдрома у больных туберкулезом.	138
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Тактика ведения пациента при обращении к	

врачу-фтизиатру в зависимости от наличия диспептического синдрома.	139
ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное) Алгоритм коррекции диспептического синдрома при МЛУ/ШЛУ <i>M. tuberculosis</i>	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Достижение глобальных целей по ликвидации туберкулеза в настоящее время претерпевает трудности из-за высокой доли больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ, ШЛУ) возбудителя [13, 69, 116]. Распространенность лекарственно-устойчивого туберкулеза приводит к увеличению количества применяемых лекарственных препаратов, а также длительности их приема. Кроме того, негативное влияние на продолжительность лечения больных туберкулезом оказывает ВИЧ-инфекция [94, 104, 168]. Сочетание ВИЧ-инфекции и лекарственно-устойчивого туберкулеза значительно повышают риски формирования побочных эффектов при проведении специфического лечения [68, 94, 100]. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при проведении противотуберкулезной терапии (ПТТ) являются гастроинтестинальные реакции [23, 75], развитие которых осложняет проведение лечения и может приводить к снижению его эффективности [6, 7].

Диспептический синдром – это нарушение пищеварения, обусловленное причинами органического и функционального характера, включающее диарею, тошноту, рвоту, запоры, метеоризм, объединенные в понятия кишечной и желудочной диспепсии [26]. Синдром кишечной диспепсии (СКД) является ведущим в структуре диспептического синдрома, ассоциированного с приемом антибактериальных и противотуберкулезных препаратов (ПТП) [7, 49, 171]. Микробиота кишечника человека имеет огромное влияние на возникновение и течение заболеваний органов пищеварения [88, 97, 107, 119, 171]. Многочисленными исследованиями установлена взаимосвязь состояния микробиоты кишечника с развитием и течением сахарного диабета, ревматоидного артрита, болезнью Альцгеймера, заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): гепатиты, заболевания желудка, кишечника, острые кишечные инфекции [23, 68, 75, 99, 174], а также с риском развития туберкулеза у пациентов за счет угнетения иммуногенной функции

представителей облигатного микробиоценоза кишечника [138, 166]. В качестве терапии при некоторых заболеваниях, для которых доказана связь с микробиотой кишечника, активно используется коррекция состава микробиоценоза, вплоть до пересадки кишечного консорциума от здорового донора пациенту [48, 54, 61]. Для проведения эффективной персонализированной терапии при диспептическом синдроме и нарушениях микрoэкологического состояния кишечного биотопа необходимо установление закономерностей формирования изменений микробиоты при лекарственно-устойчивом туберкулезе, ВИЧ-инфекции в условиях проведения ПТТ.

В литературе широко представлены данные о влиянии антибактериальной терапии на микробиоценоз кишечника вплоть до глубоких нарушений микрoэкологического состояния кишечника [9, 22, 68, 71], однако влияние ПТТ на состояние кишечного биотопа изучено недостаточно.

Нарушения в кишечной микробиоте при приеме ПТП тесно связаны с синдромом мальабсорбции, который представляет собой нарушение всасывания пищевых продуктов и лекарственных препаратов в тонкой кишке [132]. Диспепсия снижает эффективность лечения, поскольку мальабсорбция является причиной уменьшения концентрации ПТП в плазме крови, что создает условия для селекции лекарственно-устойчивых штаммов в результате воздействия дозы ниже, чем терапевтической [135, 137]. Колебания концентраций ПТП в плазме являются прямым следствием СКД, возникающего из-за микрoэкологических нарушений кишечника, вызванных проведением ПТТ. Глубокие микрoэкологические сдвиги в кишечном биотопе вызывают ПТП I ряда [89, 100, 149]. Однако влияние ПТП II ряда в комбинации из бедаквилина, линезолида, фторхинолонов, аминогликозида/полипептида и др. требует дальнейшего изучения.

В литературе отсутствуют данные об особенностях микробиоты на различных стадиях течения туберкулезного процесса, ее взаимосвязи с уровнем иммунологической клеточной супрессии и у пациентов с сочетанной ТБ/ВИЧ-инфекцией. Существует потребность в изучении функциональных

характеристик пула бактерий, составляющих облигатную микрофлору, и разработке новых терапевтических подходов профилактики и коррекции СКД для предотвращения снижения минимальной ингибирующей концентрации ПТП в плазме крови, что приводит к снижению эффективности лечения и селекции лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis*. Для достижения высокой эффективности в лечении больных туберкулезом чрезвычайно важна приверженность пациента к лечению, которая во многом зависит от хорошей переносимости и безопасности ПТП.

Решение задач, поставленных для исследования, поможет своевременно прогнозировать и диагностировать развитие диспептического синдрома и дисбактериоза у пациентов с туберкулезом в процессе ПТТ, а также своевременно устранять дисбактериоз персонализированными пробиотическими композициями.

Степень разработанности темы диссертации

В настоящее время вопрос нежелательных лекарственных явлений (НЯ) во фтизиатрии достаточно хорошо изучен, существуют и способы прогнозирования их развития [9, 37, 63]. Однако способы имеют ряд ограничений. Во-первых, они нацелены на прогнозирование НЯ в общем спектре. Во-вторых, способы основаны на данных рутинных лабораторных методов (например, исследование уровня глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и малонового диальдегида, CD4+ и др.), что увеличивает сроки и трудоемкость прогнозирования [9, 37, 63].

В настоящее время недостаточно инструментов прогнозирования диспептического синдрома у больных туберкулезом, приводящих к возможности отбора групп риска по снижению приверженности к лечению, формированию дисбактериоза и синдрома мальабсорбции, что может влиять на эффективность лечения больных туберкулезом. Кроме того, существует потребность в разработке прогностической модели при помощи современных методов (логистическая регрессия) для возможности быстрого и удобного прогнозирования развития диспептического синдрома на этапе первичного осмотра пациента.

В литературе имеются публикации о состоянии микробиоты кишечника

больных туберкулезом [26, 54, 79, 88, 89]. Однако представленные данные отражают ситуацию пациентов с лекарственной чувствительностью МБТ, получающих лечение препаратами I ряда, тогда как когорта пациентов с МЛУ/ШЛУ и ко-инфекцией ТБ/ВИЧ требует дальнейшего изучения особенностей кишечного микробиоценоза [21, 39].

Имеются единичные публикации об эффективности применения пробиотической терапии у пациентов с туберкулезом препаратами с сочетанием *Bifido*- и *Lacto*-флоры [61, 79, 127, 168]. По мнению авторов, эффективность в основном обусловлена ранним купированием диспептического синдрома. Малоизученным остается вопрос влияния пробиотической терапии на эффективность лечения больных туберкулезом, эффективность купирования НЯ, а также эффективность восстановления иммунитета у пациентов с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ.

Несмотря на мировые успехи в борьбе с туберкулезом и повышение эффективности лечения больных, НЯ, связанные с проведением ПТТ, остаются важной проблемой. Этому вопросу посвящено большое количество исследований [23, 54, 79, 127, 168], однако до сих пор не разработаны инструменты прогнозирования развития диспептического синдрома – самого частого проявления среди НЯ. Остается неясным вопрос клинической эффективности применения пробиотической терапии при туберкулезе. Приведенные факты побудили к проведению данного исследования ввиду необходимости разработки комплексного подхода к прогнозированию, профилактике и коррекции диспептического синдрома у больных туберкулезом в процессе приема ПТП.

Цель исследования

Прогнозирование и коррекция диспептического синдрома у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя в процессе противотуберкулезной терапии.

Задачи исследования

1. Изучить частоту, структуру и клинические проявления диспептического синдрома у больных туберкулезом, получающих противотуберкулезную терапию.
2. Выявить факторы риска развития диспептического синдрома у больных туберкулезом в процессе лечения.
3. Разработать способ прогнозирования развития диспептического синдрома у больных туберкулезом, получающих противотуберкулезную терапию.
4. Изучить состояние микробиоты кишечника у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя, ВИЧ-инфекцией до и в процессе противотуберкулезной терапии.
5. Провести оценку клинических и микробиологических результатов применения комплексной пробиотической терапии у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя и ВИЧ-инфекцией.

Научная новизна

Впервые изучена частота развития и структура диспептического синдрома у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя и ВИЧ-инфекцией на стационарном этапе лечения.

Впервые определены факторы риска развития диспептического синдрома у пациентов с туберкулезом в процессе противотуберкулезной терапии, включающие синдром зависимости от алкоголя, курения, ВИЧ-инфекцию, иммунодефицит со снижением количества CD4⁺ лимфоцитов до диапазона 201–350 кл. в 1 мкл, низкую приверженность к антиретровирусной терапии на догоспитальном этапе, лечение по МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ режимам химиотерапии.

Впервые создана прогностическая модель, основанная на методе бинарной логистической регрессии (электронный калькулятор), позволяющая рассчитать риск развития диспептического синдрома у больных туберкулезом до начала приема противотуберкулезных препаратов с использованием в расчетах коэффициентов регрессии, рассчитанных для каждого фактора риска. В отличие от

известных способов прогнозирования, разработанный метод не предполагает использование рутинных лабораторных методов, учитывая особенности поражения кишечника при ВИЧ-инфекции, предусматривает прогнозирование СКД по разным алгоритмам в зависимости ВИЧ-статуса и нацелен на прогнозирование диспептического синдрома, а не НЯ в общем спектре. Кроме того, созданный электронный калькулятор позволяет прогнозировать риск развития диспепсии на этапе первичного приема пациента.

Впервые проведена оценка состояния микробиоты кишечника больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя, ВИЧ-инфекцией до лечения и в процессе противотуберкулезной терапии. Изменения в микробиоте заключались в угнетении облигатных микроорганизмов, увеличении титров условно-патогенной грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, а также качественно-количественным увеличением представителей грибов.

Впервые установлена взаимосвязь между степенью дисбиотических изменений в кишечном биотопе больных туберкулезом и развитием симптомов кишечной диспепсии, которая заключалась в увеличении частоты встречаемости диареи и метеоризма у больных с III степенью микрoэкологических нарушений.

Впервые проведена комплексная оценка клинико-микробиологических результатов применения пробиотической терапии у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя, в результате которой установлено снижение титров условно-патогенной микробиоты, грибов рода *Candida spp.*, более быстрое купирование интоксикационного, диспептического, цитолитического синдрома, повышение концентрации гемоглобина и количества CD4⁺ лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлены факторы риска развития диспептического синдрома у больных туберкулезом: синдром зависимости от алкоголя, курения, ВИЧ-инфекция, иммунодефицит со снижением количества CD4⁺ лимфоцитов до диапазона 201–350 кл. в 1 мкл, низкая приверженность к антиретровирусной терапии на

догоспитальном этапе, лечение по МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ режимам химиотерапии.

Разработан способ прогнозирования развития диспептического синдрома у больных туберкулезом при помощи бинарной логистической регрессии (электронный калькулятор), основанный на подстановке в регрессионное уравнение коэффициентов, рассчитанных при помощи машинного обучения для каждого фактора риска, дающий возможность определения риска развития диспептического синдрома на этапе первичного приема пациента. Предлагаемый способ не предполагает использования рутинных лабораторных методов исследования, предусматривает прогнозирование диспептического синдрома с учетом наличия у пациента ВИЧ-инфекции, а также нацелен на прогнозирование диспепсии, а не НЯ в общем спектре.

Доказана корреляция между приемом противотуберкулезной терапии, нарушением кишечной микробиоты и формированием СКД у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя, обоснован подход в диагностической и лечебной тактике с применением микробиологических методов обследования пациента.

Показано увеличение частоты развития диареи и метеоризма (СКД) у больных с III степенью дисбиотических изменений в кишечном биотопе.

Показана положительная клиническая и микробиологическая динамика при применении КПБ у больных туберкулезом и МЛУ/ШЛУ возбудителя в виде восстановления титров микроорганизмов в кишечном биотопе, а также ускорения сроков купирования диспептического и интоксикационного синдромов.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационное исследование представляет собой решение проблемы прогнозирования и коррекции диспептического синдрома у больных туберкулезом и включает ретроспективную и проспективную часть. Объект исследования – 367 пациентов с туберкулезом легких, которые разделены на 8 групп. Предмет исследования – факторы, влияющие на возникновение диспептического синдрома, микробиота кишечника пациентов, а также ее

динамические изменения в процессе противотуберкулезной и пробиотической терапии. Работа включала 3 этапа: на 1-м этапе проводилась оценка частоты развития и структуры диспептического синдрома у больных туберкулезом, факторов риска и способа прогнозирования его развития; на 2-м этапе изучали первоначальное состояние микробиоты кишечника больных туберкулезом, а также влияние на нее противотуберкулезной терапии по МЛУ/ШЛУ режимам; 3-й этап включил оценку результатов применения у данных пациентов комплексной пробиотической терапии.

В исследовании использовали анкетирование пациентов, анализ медицинской документации, общеклинические методы исследования, исследование микробиоценоза кишечника выполняли количественным бактериологическим методом. Статистическая обработка выполнена в программе IBM SPSS (20.0). Качественные признаки представлены абсолютными и относительными частотами, выраженными в процентах с рассчитанными показателями: отношение шансов (ОШ), хи-квадрат Пирсона (χ^2), 95 % доверительными интервалами (ДИ) по методу Уилсона (отн. % [95 % ДИ]). Количественные данные представлены в работе в формате медианы и интерквартильного размаха (Me) [25-й; 75-й]. Для переменных, относящихся к порядковой шкале, и непараметрических количественных переменных использовали U-тест Манна – Уитни для сравнения двух групп наблюдений. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при значении «р» менее 0,05. Прогнозирование выполняли методом бинарной логистической регрессии с ROC-анализом при помощи программы IBM SPSS.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных туберкулезом легких в процессе противотуберкулезной терапии, частота развития диспептического синдрома составила 54,6 %, причем кишечная диспепсия встречалась чаще, чем желудочная. К факторам риска его развития относится синдром зависимости от алкоголя, курения, ВИЧ-инфекция, иммунодефицит со снижением количества CD4+ лимфоцитов до диапазона

201–350 кл. в 1 мкл, низкая приверженность к антиретровирусной терапии, лечение по МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ режимам химиотерапии.

2. Электронный калькулятор прогноза развития диспептического синдрома на основе комплексной оценки социальных и медицинских факторов риска у пациентов, получающих противотуберкулезную терапию, позволяет до начала лечения определять риск развития диспепсии с чувствительностью 80,2 % для ВИЧ-инфицированных пациентов и 79,9 % для пациентов без ВИЧ-инфекции, со специфичностью модели 86,7 %.

3. У больных с МЛУ/ШЛУ туберкулезом до начала химиотерапии выявлены нарушения кишечного микробиоценоза в виде снижения количественного содержания облигатных его представителей, высокой частоты факультативных и транзиторных бактерий с преобладанием дисбиоза II и III степени, противотуберкулезная терапия приводит к более выраженным сдвигам кишечного микробиоценоза за счет снижения количества *Lactobacterium spp.*, *E. faecalis*, повышения титров *E. Coli lac*–, *Streptococcus hly*+, других УПЭБ, изменениям качественно-количественного состава *Candida spp.*

4. Развитие симптомов кишечной диспепсии, включающих диарею и метеоризм, зависит от степени микрoэкологических нарушений в кишечном биотопе больных с МЛУ/ШЛУ туберкулезом.

5. Применение комплексной пробиотической терапии у больных с МЛУ/ШЛУ туберкулезом, а также ВИЧ-инфекцией приводит к улучшению состава микробиоты кишечника, ускорению купирования диспептического и интоксикационного синдромов, а также цитолиза, холестаза и анемии в процессе противотуберкулезной терапии.

Степень достоверности

Достоверность в исследовании основана на оптимальном размере выборки, тщательной подготовке и планировании исследования с многоэтапным подбором критериев включения в исследование, а также факторов исключения из него. Статистические методы обработки материала диссертационного исследования

подобраны согласно задачам и типу анализируемых данных. На достоверность результатов указывают применяемые методы диагностики, основанные на положениях клинических протоколов по специальности «фтизиатрия», а также приверженность исследователей к позициям доказательной медицины. Достоверность гарантирована опытом микробиологических исследований, включая оценку качественно-количественного состава кишечного биотопа у пациентов с разными заболеваниями желудочно-кишечного тракта в предшествующие годы.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы представлены в виде научных докладов на 17 научных конференциях и форумах: 9-й ежегодной научной конференции, посвященной Дню Российской науки (Новосибирск, 2021); международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Проблемы медицины и биологии» (Кемерово, 2021); межрегиональной научно-практической онлайн-конференции «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: вызовы и пути решения» (Кемерово, 2021); международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Проблемы фундаментальной медицины» (Кемерово, 2021); 2-й международной научно-практической конференции «Медико-биологические и нутрициологические аспекты здоровьесберегающих технологий» (Кемерово, 2021); 6-й Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы профилактической медицины» (Москва, 2021); 10-й юбилейной всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, посвященной Дню Российской науки «Развитие науки и перспективы фтизиатрии: прикладные и фундаментальные аспекты» (Новосибирск, 2022); межрегиональной конференции молодых ученых с международным участием «Междисциплинарные аспекты фтизиатрии и инфекционных заболеваний: теория и практика» (Кемерово, 2022); Всероссийской конференции с международным участием «Коморбидность: междисциплинарный подход» (Барнаул, 2022); 3-м Дальневосточном международном медицинском конгрессе (Хабаровск, 2022); обучающем семинаре для врачей-фтизиатров

«Побочные эффекты противотуберкулезной терапии: профилактика и коррекция (Кемерово, 2022); 7-й Всероссийской научно-практической конференции «Молодежь в борьбе с ВИЧ/СПИДом и другими социально-значимыми инфекционными заболеваниями, посвященной Десятилетию науки и технологий в Российской Федерации (Челябинск, 2022); Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Молодежная наука в теории и практике фтизиатрии и инфекционных заболеваний» в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез и современные инфекции: новые вызовы и перспективы» посвященная памяти академика РАМН М. И. Перельмана (Москва, 2022); 1-м Международном конгрессе «Новейшие достижения в области медицины, здравоохранения и здоровьесберегающих технологий» (Кемерово, 2022); 3-й Международной научно-практической конференции «Медико-биологические и нутрициологические аспекты здоровьесберегающих технологий» (Кемерово, 2023); 6-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулёза у детей и подростков» (Нижний Новгород, 2023); 12-м съезде фтизиатров России (Грозный, 2023).

Диссертационная работа апробирована на расширенном заседании кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (Кемерово, 2024).

Диссертация выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме «Обоснование мероприятий по решению актуальных эпидемиологических и гигиенических проблем Кузбасса», номер государственной регистрации 01200511051.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу территориальных органов практического здравоохранения ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр имени

И. Ф. Копыловой», ГБУЗ «Новокузнецкий клинический противотуберкулезный диспансер», ГБУЗ «Прокопьевский противотуберкулезный диспансер». Результаты внедрения подтверждены следующими актами внедрения: «Метод прогнозирования развития диспептического синдрома» (2022), «Программа ЭВМ для прогнозирования диспептического синдрома» (2022), утвержденными ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр имени И. Ф. Копыловой», ГКУЗ КО «Новокузнецкий клинический противотуберкулезный диспансер», ГКУЗ КО «Прокопьевский противотуберкулезный диспансер». Полученные результаты диссертационного исследования используются в лекционном курсе и при проведении практических занятий на циклах повышения квалификации врачей-фтизиатров на кафедре фтизиатрии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России в разделе «Лечение туберкулеза», «Побочные явления противотуберкулезной терапии». По материалам диссертационного исследования изданы методические рекомендации для врачей «Диспептический синдром в практике врача-фтизиатра» (Кемерово, 2022), утвержденные Министерством здравоохранения Кузбасса. Организован и проведен обучающий семинар для врачей (приказ Минздрава Кузбасса № 331 от 07.03.2023).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ, 1 патент на изобретение и 8 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 7 статей в журналах категории К1 и 1 статья в журнале категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 6 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 2 глав, где описаны полученные результаты исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 176 источниками, из которых 95 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 19 таблиц и 12 рисунков.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно осуществлялось планирование дизайна, постановка цели и задач исследования, подготовка базы данных путем синтеза данных «медицинской карты стационарного больного», данных программы «БакЛаборатория», анкетирования пациентов (Приложение А). Автор лично проводил отбор пациентов для исследования, проводил ежедневный мониторинг жалоб пациентов на предмет наличия и выраженности диспептического синдрома, производил забор и доставлял материал в научную лабораторию, отслеживал динамику среди пациентов после начала приема пробиотических препаратов. Производил учет результатов, формирование выводов, рекомендаций и алгоритмов.

Бактериологические методы исследования с посевами на питательные среды и идентификацией возбудителя выполнялись совместно с профессором кафедры микробиологии, иммунологии, вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктором медицинских наук Захаровой Юлией Викторовной и ассистентом кафедры микробиологии, иммунологии, вирусологии Отдушкиной Ларисой Юрьевной.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и факторы ее определяющие

В настоящее время туберкулез остается важной социальной и медицинской проблемой мирового масштаба. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в 2021 году в мире зарегистрировано 10,6 миллионов случаев туберкулеза, что на 4,5 % больше аналогичного показателя 2020 года [116].

Благодаря комплексным мерам ВОЗ, направленным на достижение целей глобальной ликвидации туберкулеза, отмечается стойкая тенденция к снижению заболеваемости и смертности от туберкулеза, как в мире, так и в Российской Федерации. Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации и Кемеровской области – Кузбассе имеет стойкую тенденцию к стабилизации и уменьшению доли впервые выявленных случаев туберкулеза. Для примера: с 2008 по 2017 годы заболеваемость в России снизилась с 85,1 на 100 тыс. населения до 48,3, а в Кузбассе за тот же период со 145,9 до 85,1 [29, 73].

Несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом, появляются новые проблемы, отдаляющие поставленные здравоохранением цели по ликвидации туберкулеза. В первую очередь к снижению эффективности лечения больных туберкулезом, по оценкам ВОЗ, являются рост и распространение ВИЧ-инфекции. Это влечет за собой увеличение доли впервые выявленных случаев туберкулеза с атипичным течением (стертость клинических проявлений), снижение приверженности пациентов к противотуберкулезной терапии (ПТТ) и тенденцию к увеличению количества штаммов *M. tuberculosis* с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ) [4, 73]. Только за период с 2018 по 2021 годы показатели заболеваемости МЛУ/ШЛУ туберкулезом в мире увеличились на 10 %, продолжая расти по настоящее время [13, 116].

Эффективность лечения туберкулеза оценивается по негативизации мокроты (а также ее срокам) и по оценке клинико-рентгенологической динамики процесса (например, закрытие полостей распада). Кроме того, нормативные документы предписывают сроки и объем мероприятий по мониторингу эффективности лечения, а также определяют ее основные клинико-лабораторные индикаторы [70].

Среди множества оцененных научной общественностью факторов риска неудачи лечения, выделяют факторы, связанные с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) [38, 69, 83, 114], факторы, связанные с проведением противотуберкулезного лечения, факторы, связанные с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ [140], факторы, связанные с коморбидным фоном [65], и факторы, связанные с индивидуальными особенностями больного [110, 165].

Наиболее важной проблемой является лекарственная устойчивость *M. tuberculosis*, особенно к основным бактерицидным препаратам. На современном этапе при лечении туберкулеза особое внимание занимают больные с МЛУ и ШЛУ возбудителя, требующие индивидуального подхода к терапии и больших экономических затрат на лечение [92]. Проведенное в Китае исследование Ji J. Y. et al. (2018), демонстрировало связь между снижением шансов успешного излечения больного туберкулезом и увеличением спектра ЛУ МБТ [160]. Аналогичные данные демонстрирует в своем исследовании и Falzon D. C. et al. (2013). По полученным данным, при формировании лекарственной устойчивости к препаратам фторхинолонового ряда первый курс химиотерапии заканчивается эффективно у 48 % пациентов, а при сформированной ШЛУ МБТ излечения достигают уже 40 % пациентов [159]. Следует отметить, что наряду с формированием ЛУ МБТ к противотуберкулезным препаратам, медицинским сообществом разрабатываются новые лекарственные средства, что также сказывается на эффективности терапии туберкулеза. Например, при введении в арсенал противотуберкулезной службы бедаквилина, эффективность лечения МЛУ/ШЛУ ТБ значительно возрастает, при данных условиях положительный исход следует ожидать от 61 % больных [36].

Включение в схему деламанида позволяет добиться эффективности курса лечения у 68 % пациентов [57].

При терапии больных с МЛУ/ШЛУ ТБ наряду с вопросами эффективности лечения находятся и вопросы переносимости ПТП. Известно, что применение схем лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза приводит как к пролонгированию сроков лечения больных, так и к увеличению разнообразия применяемых противотуберкулезных и антибактериальных препаратов [66, 148]. Указанные факторы могут оказывать значимое влияние на частоту возникновения побочных реакций при лечении, первое место среди которых занимает диспептический синдром [30]. От переносимости лекарственных средств напрямую зависит и приверженность пациентов терапии [24].

Наряду со спектром лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* на эффективность лечения может оказывать влияние и характер химиотерапии: своевременность назначения ПТП и отклонение от клинических протоколов. Своевременное выявление ЛУ МБТ с назначением индивидуализированных схем химиотерапии значительно повышает эффективность лечения туберкулеза. Наоборот, использование стандартных схем химиотерапии, а также отдаление от рекомендованных схем (например, при подборе препаратов по переносимости) могут являться причинами снижения эффективности терапии [87, 93]. К данной группе факторов риска снижения эффективности лечения необходимо отнести и использование неадекватных доз ПТП. Поскольку эффекты химиотерапии туберкулеза являются дозозависимыми в абсолютном спектре, необоснованное снижение их дозы может также сказываться на эффективности лечения туберкулеза [6].

ВИЧ-инфекция и связанный с ней иммунодефицит формируют следующую группу риска по снижению эффективности лечения туберкулеза [169]. Иммунодефицит, а также психосоциальное состояние многих пациентов с ВИЧ-инфекцией имеют прямую связь как с длительностью лечения туберкулеза (как следствие с частотой НЯ), так и с приверженностью пациентов к противотуберкулезной терапии. Исследование Филинук О. В. с соавт. (2021)

демонстрирует значимое снижение эффективности противотуберкулезной терапии в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией (37,7 %) в сравнении с группой пациентов без нее (61,9 %). Кроме того, при разделении данных пациентов на группы согласно данным о лекарственной чувствительности МБТ показано, что эффективность лечения туберкулеза в группе пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и МЛУ возбудителя достигала лишь 7,3 % [15]. По данным исследования Singh A. et al. (2020) эффективного окончания лечения достигают 56,9 % пациентов с ВИЧ-инфекцией и МЛУ *M. tuberculosis* [104].

Одним из определяющих факторов эффективности лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией является связанный с ней иммунодефицит, проявляющийся снижением количества CD4+ лимфоцитов в крови и снижением приверженности к антиретровирусной терапии (АРТ) [5, 154]. В исследовании Bisson G. P. et al. (2020), включающем 11 920 пациентов, показана зависимость исхода лечения туберкулеза от наличия АРТ и уровня CD4+ лимфоцитов. По представленным данным индекс смертности среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, выраженным иммунодефицитом без АРТ, составил 4,2, а в группе без иммунодефицита на АРТ – 1,8 [145].

Помимо вышеуказанных факторов, связанных с ВИЧ-инфекцией, значимый вклад в прогнозирование исходов лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией вносят и трудности диагностического поиска у данной группы пациентов. Выявление туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов является наиболее сложным, что приводит к возможной несвоевременности его выявления среди данного контингента людей. ВИЧ-инфекция, как и лекарственно-устойчивый туберкулез, приводит к увеличению сроков противотуберкулезной терапии, а также к увеличению разнообразия применяемых ПТП [67].

В четвертую группу факторов, влияющих на эффективность противотуберкулезной терапии, входят факторы, связанные с коморбидным фоном пациента [65, 113]. В исследовании Голубовской О. А. с соавт. (2018) представлены данные об эффективности курсов химиотерапии МЛУ ТБ среди пациентов с различными группами сопутствующих заболеваний. Показано, что

при наличии анемического синдрома средней степени тяжести успешного излечения туберкулеза достигают 27,6 % пациентов, при кахексии различного происхождения – 19,0 %, поражении почек различного генеза – 19,0 %, при тяжелых гепатопатиях различного генеза – 36,2 % [27].

Существуют данные об оценках эффективности ПТТ при лечении больных туберкулезом у пациентов с хроническими заболеваниями различных органов и систем. Наиболее изученной является эффективность лечения туберкулеза у больных с коморбидной патологией органов дыхания – хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой. Исследование Савинцевой Е. В. с соавт. (2019) демонстрирует различие в эффективности основного курса лечения (закрытие полостей распада на окончание курса химиотерапии) – 55 % пациентов с туберкулезом и ХОБЛ против 67 % пациентов без ХОБЛ [46]. Снижение эффективности лечения у пациентов с сочетанием ХОБЛ и туберкулеза также отметил в своем исследовании и Руденко С. А. с соавт. (2017) [65].

Снижение эффективности лечения больных туберкулезом отмечается также и у пациентов с эндокринной дисфункцией, в первую очередь при сахарном диабете ввиду наличия у данных пациентов иммунодефицита. По данным исследования литературы эффективность лечения туберкулеза у больных сахарным диабетом на 16 % ниже, чем у пациентов без него [64]. Похожие данные показывает и зарубежное исследование Gebrie A. et al. (2020). По их данным эффективность лечения туберкулеза при сахарном диабете ниже на 10 % в сравнении с группой контроля [103].

Снижение эффективности терапии коррелирует со своевременностью выявления туберкулезного процесса, особенно в сочетании с МЛУ и ШЛУ *M. tuberculosis*. Наличие хронической формы туберкулеза (например, ФКТЛ и цирротический туберкулез), особенно в сочетании с осложнениями туберкулезного процесса, напрямую влияет на исход лечения [164].

К индивидуальным особенностям пациента относится его социальный статус (в т. ч. наличие и уровень образования, наличие и длительность трудового

стажа, жилищные условия), половозрастная характеристика. Так, описано снижение эффективности лечения туберкулеза (особенно МЛУ) у пациентов старше 65 лет, особенно при наличии ВИЧ-инфекции [147]. Есть данные о наиболее частом неэффективном лечении туберкулеза у лиц мужского пола [142]. Социальная дезадаптация также снижает эффективность терапии и достаточно часто ассоциируется с наличием ВИЧ-инфекции и МЛУ ТБ.

Таким образом, анализ литературы показал мультифакторность определения понятия эффективности лечения туберкулеза. Спектр факторов, ее определяющих, простирается от индивидуальных психосоциальных характеристик пациента до наличия тяжелых сопутствующих заболеваний. Наряду с повышением в последние годы эффективности лечения, снижения смертности от туберкулеза в мире, Российской Федерации и Кемеровской области – Кузбассе появляются новые и увеличивается значимость факторов, ограничивающих данные процессы. К этим факторам можно отнести рост доли пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ, вследствие чего растет и доля НЯ на противотуберкулезную терапию (первое место занимает диспептический синдром), рост частоты встречаемости ко-инфекции ТБ/ВИЧ, низкую приверженность к противотуберкулезной терапии среди пациентов с туберкулезом, коморбидную патологию, индивидуальные особенности пациентов, неадекватные схемы терапии. Важно отметить, что приведенные факторы риска достаточно редко встречаются изолированно во врачебной практике, чаще встречается их сочетание. Учитывая вышесказанное, существует острая необходимость в комплексном, а также частном изучении указанных факторов риска снижения эффективности лечения туберкулеза, а также разработке диагностических и лечебных алгоритмов для повышения этой эффективности.

1.2 Обязательная микробиота кишечника человека: особенности и функции

При огромном многообразии микробиоты в различных биотопах организма человека в настоящее время ее представителей принято разделять на три группы: факультативные, транзиторные и облигатные [134]. Факультативные микроорганизмы представлены условно-патогенной микробиотой, которая заселяет кишечный биотоп и не наносит вреда макро организму при нормальном титре. Однако при формировании благоприятных условий (изменение pH, функциональные и инфекционные поражения органов ЖКТ) представители данной группы способны к росту и размножению с переходом в патогенные для человека формы и способны вызвать заболевание [78, 171]. Транзиторная микробиота не оказывает влияние на организм человека, а появление ее в просвете кишечника обусловлено попаданием ее извне со слюной и пищей [34].

Наиболее значимыми представителями микробиоты человека являются облигатные ее представители, которые формируют понятие колонизационной резистентности в биотопах, а также контролируют рост и размножение остальных микроорганизмов в среде обитания. В кишечном биотопе данную функцию выполняют представители *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* [121, 173].

Bifidobacterium spp. – доминантные микроорганизмы кишечника, которые регулируют состав кишечной микробиоты посредством биохимического влияния на ее представителей. Таким образом, данные представители микробиоценоза кишечника являются основой колонизационной резистентности в биотопе, тем самым влияя на поддержание гомеостаза в нем, т. е. выполняют регуляторную функцию [34, 173].

Кроме регуляторной функции, бифидофлоре присуща и защитная функция при воздействии патогенных факторов внешней среды, в т. ч. и транзиторных микроорганизмов. Данные свойства реализуются благодаря способности к образованию биопленок на поверхности эпителия ЖКТ и наличию большого набора адгезинов, обуславливающих прочный конкурентоспособный контакт с

эпителием слизистой оболочки и предотвращением адгезии к нему представителей патогенной микрофлоры [81, 150]. Также представители *Bifidobacterium spp.* производят ряд веществ с антисептической активностью, основными из которых являются уксусная кислота и лизоцим [12].

Важной функцией бифидобактерий является их участие в формировании иммунного ответа, который имеет достаточно сложные, недостаточно изученные механизмы, благодаря которым активируется как местный, так и общий иммунитет. Во-первых, представители *Bifidobacterium spp.* могут вступать во взаимодействие с иммунокомпетентными клетками, такими как дендритные клетки и макрофаги. Посредством этого контакта происходит выброс медиаторов воспаления (например, интерлейкина-I) с формированием специфического иммунного ответа [1]. Во-вторых, имеет место бифидумопосредованное выделение иммуноглобулина А, который также принимает участие в иммунном ответе с формированием местного противоинфекционного иммунитета [59]. В-третьих, бифидобактерии обладают антилизоцимной активностью, особенно вид *B. bifidum* (по последним данным частота встречаемости штаммов с антилизоцимной активностью – 81 %). Данный вид микроорганизмов в настоящее время активно используется в производстве коммерческих пробиотических препаратов [76].

Несмотря на многообразие функций *Bifidobacterium spp.* в кишечном биотопе, наблюдается снижение их количества и при развитии гастроинтестинальных нарушений [112]. Утрата части функций является следствием снижения их количественного состава, а также бедности их видового состава, что приводит к выраженным сдвигам в микробиоценозе кишечника, а также к нарушениям работы местного и общего иммунитета [1, 59].

Наряду с бифидобактериями, в поддержании гомеостаза кишечника принимают активное участие представители *Lactobacillus spp.*, которые также участвуют в иммунной защите макроорганизма и в конкурентном блокировании кишечных рецепторов, предотвращая адгезию и размножение условно патогенных микроорганизмов. Помимо того, им присуща секреция биологически

активных веществ, таких как лизоцим, ацидофилин, выполняющих функцию местных антисептиков и участие в стимуляции секреции интерлейкина I, определяющего активность адаптивного иммунитета. Ярким примером участия в иммунном ответе является доказанный антагонизм лактобактерий при заболевании шигеллезами и другими острыми кишечными инфекциями [18].

По данным зарубежных исследований *Lactobacillus plantarum* имеет высокий потенциал для профилактики и лечения туберкулезной инфекции. При проведении испытаний на белых мышах выдвинута гипотеза о продукции лактобактериями антигенов МБТ и доставки их на слизистые оболочки, что обуславливает готовность к иммунному ответу. Гипотеза предполагает использование штамма *L. plantum* для разработки новой вакцины против туберкулеза, однако представленная теория требует дальнейшего изучения [125, 156].

Помимо противотуберкулезной активности и коррекции нарушений микробиоценоза кишечника, доказано влияние вида *Lactobacillus casei* на купирование холестаза и гепатотоксических реакций, ассоциированных с лечением больных туберкулезом [111].

Таким образом, в литературе широко освещены вопросы функций представителей кишечного микробиома человека. При развитии дисбиотических изменений на фоне разнообразных этиологических факторов ввиду снижения качественно-количественного состава представителей облигатной микробиоты кишечника наблюдается не только развитие гастроинтестинального синдрома, нарушение пищеварительной функции кишечника, но и снижение иммунного ответа.

1.3 Особенности диспептического синдрома и состояния микробиоценоза кишечника у больных туберкулезом

Диспептический синдром у больных туберкулезом может иметь разнообразные причины происхождения. В формирование гастроинтестинального

синдрома вносит вклад как сопутствующая патология, связанная с ЖКТ [97, 132, 133], так и иммунодефицит, обусловленный ВИЧ-инфекцией [45] и сахарным диабетом [139], немаловажную роль играет и гендерно-социальная характеристика больного [10].

Несмотря на многообразие этиологических факторов, особое место в структуре причин диспептических явлений во фтизиатрической практике занимает прием ПТП [23, 68, 75, 99, 174]. Побочные явления в виде диспептического синдрома встречаются при лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза [30], однако увеличение доли больных с МЛУ и ШЛУ *M. tuberculosis* значительно повышает риск развития антибиотик-ассоциированной диареи [30] ввиду увеличения количества применяемых ПТП и пролонгирования сроков лечения [58, 102].

При анализе литературы становится ясно, что частота развития гастроинтестинальных нарушений у больных туберкулезом находится в пределах 20,5 % – 70,1 % [40, 41, 42, 131, 135]. По данным исследования Kumari A. et al. (2018), НЯ на ПТТ формируются у 87 % пациентов (n = 346), при этом ведущее место среди них занимали такие симптомы, как боли в эпигастрии с изжогой (65 %), тошнота (35,6 %) и рвота (32,7 %) [136].

По данным Щегерцова Д. Ю. с соавт. (2018), среди 500 чел. с активным туберкулезом у 60 % регистрируется гастроинтестинальный синдром, ассоциированный с приемом ПТТ [42]. Степанова Н. А. с соавт. (2016) акцентирует внимание на развитии гепатотоксических реакций в процессе приема ПТП, которые приводят к клинически значимому СЖД у 13,6 % чел. и СКД у 63,2 % чел. [41]. В исследовании Перовой Н. Н. с соавт. (2019) частота развития диспепсии при приеме ПТП достигала 70,1 % [40]. Данные зарубежного исследования показывают, что при включении в схему лечения ПТП II ряда, частота явлений диспепсии увеличивается в среднем на 25 % [135]. В исследовании, включающем 350 чел., частота развития диспептического синдрома достигала 20,5 % [131].

Следует отметить, что лекарственно-индуцированный диспептический

синдром часто ассоциирован с применением в лечении препаратов резервного ряда. Наиболее часто диспептические явления сопряжены с приемом парааминосалициловой кислоты, протионамида (этионамида), а также пиразинамида, рифампицина и этамбутола [66, 70, 149]. Кроме того, известно, что у 0,3 % пациентов с туберкулезом в процессе химиотерапии могут возникать осложнения, требующие хирургической помощи. Помимо вышеннаписанного, ситуацию осложняет и увеличение длительности противотуберкулезной терапии пропорционально увеличению спектра ЛУ МБТ. Также есть данные о том, что укорочение сроков ПТТ приводит к уменьшению доли побочных реакций с 34 % до 11 % [22]. Следует отметить, что длительное массивное лечение ПТП приводит к снижению приверженности к терапии у 70,6 % пациентов, особенно среди лиц мужского пола [11].

Кроме ПТТ к клинике гастроинтестинальных нарушений может приводить иммунодефицит, обусловленный ВИЧ-инфекцией [91]. В настоящее время число пациентов с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ имеет тенденцию к ежегодному росту, что особенно актуально для Кемеровской области – Кузбасса [50]. Чаще всего диспепсия у пациентов с ВИЧ-инфекцией представлена СКД и напрямую зависит от количества CD4+ лимфоцитов в крови [28]. Кроме того, ВИЧ-инфекция часто ассоциируется с наличием вирусных гепатитов, что также приводит к формированию гастроинтестинальных нарушений, обусловленных нарушением функции гепатоцитов [8]. Следует отметить, что диарея и метеоризм входят в клинические протоколы выявления ВИЧ-инфекции и часто обусловлены репликацией ВИЧ в лимфатической сети кишечника [89]. Кроме того, гастроинтестинальные нарушения могут быть следствием приема АРТ [84, 151]. По вопросу связи ко-инфекции ТБ/ВИЧ с формированием диспепсии получены противоречивые результаты. Huegra Н. с соавт. (2017) получили статистически-значимые различия в группах с сочетанием ТБ/ВИЧ и моноинфекцией туберкулеза. В группе ВИЧ-позитивных пациентов с туберкулезом часто встречали диспептический синдром, который включал тошноту/рвоту (45,9 %) и кишечные расстройства (диарея в 41,8 % случаев),

однако у лиц без ВИЧ-инфекции диспепсия встречалась значительно реже [151]. В противовес, Sagwa E. с соавт. (2013) не нашли статистических различий по гастроинтестинальным нарушениям между лицами с туберкулезом и различным ВИЧ-статусом, описаны единичные случаи кишечной диспепсии (в частности, диареи) у ВИЧ-инфицированных пациентов [84].

Отдельным вопросом является изучение экономических затрат на купирование диспептических реакций. По данным исследования Родиной О. В. с соавт. (2021), включающим 239 пациентов с туберкулезом в процессе ПТТ, затраты на купирование диспептических явлений могут варьироваться от 1 911,5 до 116 983,1 в зависимости от степени тяжести [58].

С микробиотой кишечника человека связывают возникновение и прогрессирование диспептического синдрома при различных заболеваниях [118, 172], в т. ч. при туберкулезе [127, 141, 166, 170, 176]. При развитии микрoэкологических нарушений, обусловленных противотуберкулезным лечением, частота развития метеоризма, рвоты и диареи составила от 23,5 % до 44,9 % [32]. При этом у 81 % пациентов может формироваться мальадсорбция с нарушением всасывающей способности кишечника [16, 158].

Согласно исследованию Линевой З. Е. с соавт. (2013), при изучении микробиоценоза кишечника 500 больных туберкулезом в условиях высокой коморбидности, связанной с ЖКТ, наиболее характерным микробиологическим сдвигом является снижение титра облигатной микробиоты кишечника. В большинстве случаев это обусловлено угнетением пула *Bifidobacterium spp.* (90,3 % случаев), а также негативных сдвигов в транзитной микрофлоре в сторону ее количественного увеличения и «усилению» патогенных свойств типичной кишечной палочки. Помимо этого, авторами установлена взаимосвязь выраженности изменений микробиоты с выраженностью клинических проявлений диспептического синдрома. Однако в выводах акцент сделан на гепатотоксические реакции ввиду высокой частоты наличия вирусных гепатитов у исследуемых пациентов [26].

Позже проведены исследования зависимости качественно-количественного

состава микробиоты кишечного биотопа больных туберкулезом от возраста. По данным Пузанова В. А. с соавт. (2020), для взрослых пациентов с туберкулезом в крайней степени характерны изменения в отношении *E. Coli* и *Enterococcus faecalis*, на фоне приема противотуберкулезного лечения равновесие склонялось в сторону гемолитически активной *E. Coli.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.* и др. со значительным увеличением патогенных свойств. Однако данное исследование предполагало изучение микробиоценоза кишечника вне зависимости от применяемых пациентом ПТП, и в исследование были включены пациенты с разным спектром ЛУ МБТ [54].

Из ПТП следует отметить рифампицин, активно использующийся в лечении пациентов лекарственно чувствительным туберкулезом. Так, по данным некоторых исследователей рифампицин в большей степени, по сравнению с другими ПТП, влияет на биоразнообразие микрофлоры толстой кишки [82, 100, 161, 163, 167].

В научной литературе достаточно скудные данные о влиянии современных ПТП для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза на кишечную микрофлору. Несмотря на то, что фторхинолоны давно активно используются в клинической медицине, в литературе описано их влияние на микробиоценоз при проведении коротких курсов при лечении заболеваний, вызванных неспецифической микрофлорой [71, 152].

Важными являются сведения об исходном состоянии микробиоценоза кишечника у пациентов с впервые выявленным ТБ (до лечения туберкулеза). По данным исследования Комиссаровой О. Г. с соавт. (2021), включившим 56 пациентов, микробиота больных с впервые выявленным ТБ до лечения характеризовалась снижением титров *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *E. Coli lac+*, *Enterococcus spp.* На фоне противотуберкулезной терапии, при проведении повторного исследования через 1 месяц и 1 неделю после ее начала, наравне с прогрессирующим снижением титров этих представителей микробиоты неуклонно повышалось количество грибов рода *Candida*, важной особенностью являлись затруднения при выделении чистой культуры представителей типа

Firmicutes [61]. Представленные данные подтверждаются в исследовании, проведенном ранее Шугаевой С. Н. (2001), включающем 100 чел. с ТБ. В ходе исследования показана связь исходного нарушения микробиоценоза кишечника с тяжестью течения диспептического синдрома и туберкулезной интоксикации [77].

В литературе представлены противоречивые данные о влиянии отдельных ПТП на микрофлору кишечника. На фоне обнаружения значительного снижения разнообразия представителей микробиоты кишечного биотопа зарубежными авторами [89, 119] в отечественном исследовании статистических различий между качественно-количественным составом микробиоты кишечника у больных туберкулезом и здоровых людей не нашли [77].

В работе Luo M. et al. (2017) представлены доказательства взаимосвязи нарушений микрофлоры кишечника и повышенным риском рецидива туберкулезного процесса [88]. Полученные данные отягощаются сохранением микрoэкологических нарушений кишечного микробиоценоза больных туберкулезом даже через год после прекращения курса ПТП [89].

Цыгина Т. Ю. с соавт. (2010) показали, что среди 65 больных туберкулезом микробиологические нарушения микробиоценоза кишечника представлены практически у всех пациентов (98 %) и микробиом у впервые выявленных больных с ЛУ ТБ характеризуется снижением количества облигатных и значительным повышением транзиторных и условно-патогенных микроорганизмов в просвете кишечника с формированием микрoэкологических нарушений преимущественно III степени. Помимо того, больным проведен курс пробиотической терапии, что привело к повышению эффективности лечения больных туберкулезом [74].

Наряду с активным туберкулезным процессом, нарушения микробного биоценоза кишечника регистрируются и у лиц с латентной туберкулезной инфекцией с преобладанием микрoэкологических нарушений 1-2 степени и снижением концентрации лактобактерий и бифидобактерий [144]. Также в процессе химиопрофилактики при ЛТИ данные показатели «ухудшаются», что сравнимо с их ухудшением в процессе полного курса противотуберкулезного

лечения [2].

В настоящее время разработаны алгоритмы мониторинга и купирования гастроинтестинальных реакций при лечении туберкулеза [70], благодаря которым пациенты с туберкулезом своевременно получают курс сопутствующей терапии, включая пробиотическую, что позволяет сохранить приверженность пациентов к ПТТ и повысить эффективность лечения больных туберкулезом [138].

Кроме того, в условиях мультифакторных причин развития побочных реакций в практике фтизиатров, разработаны способы прогнозирования их развития с учетом наиболее значимых факторов риска [9, 37, 63]. Способы направлены на раннее выявление факторов риска развития НПР (например, возраст, аллергия в анамнезе, распространенность туберкулезного процесса, уровень глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и малонового диальдегида). Несмотря на проведенные исследования, у представленных методов есть ограничения, характеризующиеся отсутствием внимания к ВИЧ-инфекции и МЛУ/ШЛУ ТБ, а также использования в скрининге рутинных лабораторных методов [9, 37, 63].

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, направленных на изучение диспептического синдрома и состояния микробиоценоза кишечника больных туберкулезом остается неясным вопрос о влиянии дисбиотических изменений на формирование гастроинтестинальных реакций у больных туберкулезом в условиях высокой распространенности МЛУ ТБ и ВИЧ-инфекции. Кроме того, существует потребность в разработке прогностической модели, направленной на прицельный скрининг развития диспепсии у больных туберкулезом, основанный на клинико-анамнестических данных о пациенте для обеспечения возможности его применения при первичном осмотре врачом-фтизиатром.

1.4 Влияние ВИЧ-инфекции на микробиоценоз кишечника и частоту развития диспептического синдрома

Необходимость изучения особенностей микрoэкологической картины кишечного биотопа больных ВИЧ-инфекцией определяется несколькими факторами.

Во-первых, в настоящее время наблюдается устойчивая тенденция к росту количества пациентов с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ в учреждениях противотуберкулезной службы [4], особенно в Кемеровской области – Кузбассе [47]. Благодаря сочетанию инфекций ТБ/ВИЧ, образуются новые патогенетические механизмы, а также клинические проявления на уровне макроорганизма [7, 124].

Во-вторых, прогрессирующее снижение иммунитета, которое отражается в резком снижении уровня CD4+ лимфоцитов у данных пациентов, приводит к необходимости частого назначения антибактериальных, противопротозойных, а также противовирусных препаратов, что дополнительно приводит к формированию гастроинтестинальных нарушений [25, 43, 117].

В-третьих, прием ПТП у ВИЧ-инфицированных пациентов увеличивает риск развития диспептического синдрома [49, 120], а иммунодефицит приводит к развитию дисбиоза в кишечном биотопе [115, 175]. Также необходимо помнить и о влиянии АРТ на кишечную микробиоту [126]. Кроме того, кишечный эпителий является одним из благоприятных мест для репликации ВИЧ [95].

В-четвертых, существует теория о связи психосоциального состояния пациента и нарушением кишечной микрофлоры, а ВИЧ-инфицированные пациенты значительно чаще подвергаются стрессу [14].

Изучение клинических особенностей диспептического синдрома у ВИЧ-инфицированных пациентов проводятся давно. Согласно данным литературы, чаще всего диспептический синдром представлен диареей, а также болевым абдоминальным синдромом [33, 52]. Кроме того, диспептический синдром у пациентов с ВИЧ-инфекцией может быть обусловлен сопутствующими

вирусными гепатитами В и С [33, 49, 120, 126].

Согласно данным Максумовой Д. К. с соавт. (2018) болевой абдоминальный синдром у больных ВИЧ-инфекцией характеризуется преимущественно атипичным течением и встречается в 60 % наблюдений. В ходе исследования наиболее часто регистрировали болевой синдром в эпигастральной (98 %) и мезогастральной (86 %) локализации. Атипичия характеризовалась преимущественно запоздалым характером клинической картины [33]. Атипичное течение болевого синдрома связывают как с формированием полинейропатии, так и с формированием толерантности к хроническому болевому синдрому при ВИЧ-инфекции. В структуре причин развития гастроинтестинальных нарушений у ВИЧ-инфицированных пациентов лидирует абдоминальный туберкулез, присоединение других оппортунистических инфекций ЖКТ (в первую очередь грибковых инфекций), а также ВИЧ-ассоциированный мезаденит [52].

Диарея (в сочетании с метеоризмом) входит в клинические протоколы выявления ВИЧ-инфекции [67], она является одним из поводов для диагностического поиска у пациента [20]. В литературном обзоре Журавлевой М. С. и Скворцова В. В. (2016) показано, что длительные диспептические явления с преобладанием диареи сопровождают 50 % случаев заболевания ВИЧ-инфекцией [20]. Чаще всего нестабильность стула обусловлена прямым действием ВИЧ, токсическим воздействием лекарственных препаратов или формированием ко-инфекции [72].

Сразу несколько крупных зарубежных исследований продемонстрировали противоречивые результаты по вопросу связи диспепсии с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ. Huegra H. с соавт. (2017) нашли существенные различия в группах с различным ВИЧ-статусом. В группе 169 пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом достаточно часто встречали диспептический синдром, который проявлялся тошнотой/рвотой (45,9 %), кишечными расстройствами (диареей в 41,8 % случаев), однако у лиц без ВИЧ-инфекции диспепсия встречалась значительно реже [151]. Sagwa E. с соавт. (2013) в исследовании, включающем 57 пациентов, не нашли статистических различий по гастроинтестинальным нарушениям между

лицами с туберкулезом и различным ВИЧ-статусом, описаны единичные случаи кишечной диспепсии (в частности, диареи) у ВИЧ-инфицированных пациентов [84].

Установлено, что антиретровирусные препараты значительно повышают вероятность развития гепатотоксических реакций, что также приводит к развитию диспептического синдрома [5, 39, 62, 80, 143]. Например, при изучении свойств антиретровирусных препаратов, проведенном при участии 317 пациентов, выявлена корреляция между приемом ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ и формированием симптомов диспепсии с нарушением микробиологического состава кишечного биотопа [39].

С одной стороны, в исследованиях описана классическая картина микробиома толстого кишечника ВИЧ-инфицированных пациентов в виде подавления роста доминантных микроорганизмов и количественного увеличения представителей транзитной и условно-патогенной микрофлоры со стремительным ростом грибковой флоры [85, 96, 98, 106, 107, 123]. С другой стороны, в литературе имеются указания на полиморфизм индикаторов ВИЧ-инфекции со стороны микробиоценоза кишечника человека. В первую очередь ими являются маркеры нарушений работы Т-лимфоцитов, а именно снижение титров представителей *Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae*, *Enterococcaceae*, *Lactobacillaceae*, *Actinomycetaceae* и др. [105, 146] и повышение концентрации представителей *Veillonellaceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Prevotellaceae* [130]. Помимо Т-лимфоцитов индикатором ВИЧ-инфекции является уровень sCD14 [94].

Особо важным аспектом для рассмотрения являются биологические изменения представителей микрофлоры и их качественных характеристик. Изменение биологических свойств факультативной микрофлоры приводят к росту патогенности и вирулентности ее представителей с прямым влиянием ее на работу многих органов и систем [137], особенно у лиц пожилого возраста [86].

По данным исследования Захаровой Ю. В. с соавт. (2019), представители условно-патогенной и патогенной микрофлоры у ВИЧ-инфицированных

пациентов формируют микробные ассоциации с проявлением антагонистической активности к представителям облигатной микробиоты с формированием выраженных микрoэкологических нарушений толстого кишечника [21]. По данным Хасановой Г. Р. с соавт. (2013), частота этих нарушений в популяции ВИЧ-инфицированных людей может достигать 94 % [39].

Таким образом, вопросы особенностей диспептических явлений и состояния микробиоценоза кишечника больных ВИЧ-инфекций изучены достаточно, однако данные исследования носят ограниченный характер и не затрагивают особенности гастроинтестинальных нарушений при ко-инфекции ТБ/ВИЧ в условиях высокой распространенности МЛУ *M. tuberculosis*. В настоящее время существует потребность в изучении особенностей клиники и микробиологических проявлений диспепсии у коморбидных пациентов для разработки алгоритмов персонализированной их коррекции, а также прицельных профилактических мер.

1.5 Коррекция дисбиотических нарушений и возможности купирования проявлений диспептического синдрома у больных туберкулезом

Использование препаратов для коррекции сдвигов микробиоценоза кишечника давно вошло в клиническую практику многих сфер медицины. В качестве сопутствующей терапии используются как пробиотики на основе, как правило, штаммов облигатной микрофлоры кишечника, так и биологически-активные добавки к пище и комплексы, состоящие их пре- и пробиотиков [48]. Кроме того, в особых ситуациях дисбактериоз корректируют посредством пересадки толстокишечного консорциума от здорового донора пациенту [55].

Несмотря на эффективное использование КППТ при патологии ЖКТ [19, 101, 162], аутоиммунных заболеваниях [155], онкологических процессах [56], доминирующей причиной ее назначения остается прием антибактериальной терапии [153]. Эффективность данного применения показана при лечении пневмонии и острых кишечных инфекциях [18, 122] при приеме антибиотиков.

Лечение больных туберкулезом представляет собой длительное применение комбинаций ПТП, в т. ч. с антибиотиками, использующимися в общей врачебной практике [70, 108].

В мета-анализе Eribo O. A. et al. (2020) приведены убедительные данные о влиянии кишечной микробиоты на фармакокинетику ПТП и их биодоступность. По полученным данным при длительном применении ПТП развиваются такие дисбиотические изменения, которые могут приводить к изменению восприимчивости макроорганизма к *M. tuberculosis* вплоть до значительного повышения риска развития рецидива туберкулеза [168]. Лазовская А. Л. с соавт. (2008) доказали наличие антагонистической активности споровых пробиотических композиций к лекарственно-чувствительным штаммам МБТ. Степень этой активности напрямую зависела от штамма МБТ, а также от видового состава пробиотика [35]. В дополнение, исследование Воробьевой З. Г. с соавт. (2010) показало высокую антагонистическую активность бактерий рода *Bifidobacterium* к ряду микобактерий: *M. bovis*, *M. avium*, *M. tuberculosis*, *M. vaccae* *in vitro* [3]. Кроме того, существуют эмпирические экспериментальные данные о возможном восстановлении лекарственной чувствительности микобактерий в процессе пробиотической терапии *in vitro* [109, 128].

Проведенные ранее исследования подтверждают влияние нарушений состава кишечной микрофлоры на формирование гастроинтестинальных реакций и эффективность ПТТ, а своевременная КПТ помогает этого избежать. Например, в исследовании Lin S. et al. (2020) изучалась способность пробиотической терапии купировать гастроинтестинальные реакции у больных туберкулезом. По данным, полученным при обследовании 429 пациентов, установлено, что прием пробиотических препаратов приводил к укорочению продолжительности гастроинтестинальных реакций, возникших в процессе противотуберкулезной терапии. У лиц, получающих КПТ, симптомы диспепсии купировались за 3,5 дня, в контрольной группе за 6,2 дня. Наиболее эффективно купировались такие симптомы, как тошнота, рвота и потеря аппетита [111]. Кроме того, клиническая эффективность пробиотической терапии у больных туберкулезом описана при

исследовании отечественных авторов, особенно при абдоминальном туберкулезе [60].

Исследование Барболиной С. Ф. с соавт. (2015) показало эффективность применения КПП в отношении нормализации дисбиотических изменений при лечении ПТП у 56 % пациентов ($p = 0,05$) [53]. Подобные данные получены при изучении состояния кишечного микробиоценоза 120 пациентов в исследовании Беловой И. В. с соавт. (2017). По их данным нормализация состава кишечной микробиоты при применении КПП произошла у 60,6 % пациентов [79].

По данным рандомизированного слепого плацебоконтролируемого исследования, проведенного Соловьевой И. В. с соавт. (2019), через 50 дней контролируемого использования споровых пробиотиков у больных туберкулезом (включая лекарственно-устойчивый) титры облигатной микрофлоры достигли нормальных значений у 67 % пациентов, также частота клинических проявлений диспептического синдрома снизилась в 1,4 раза. Более того, выявлено ускорение купирования интоксикационного синдрома, и, как следствие, снижение дней, проведенных пациентом в стационарном отделении [24].

Кроме коррекции диспептического синдрома, имеется ряд данных о влиянии КПП на течение туберкулезного процесса и активности иммунного ответа.

В модельном эксперименте на животных установлено, что снижение количества лакто- и бифибобактерий приводит к снижению концентрации изониазида и прогрессированию туберкулезного процесса. Это объясняется снижением уровня пептида RegIII γ , провоспалительных цитокинов TNF- α и IFN- γ и повышением уровня ИЛ-10 [168]. Кроме того, доказана взаимосвязь микробиоты кишечника с иммунной функцией альвеолярных макрофагов [129].

По данным зарубежных авторов, использование пробиотической терапии у больных туберкулезом активирует врожденный и адаптивный иммунитет ввиду активации иммуноглобулинов и увеличении синтеза антибактериальных веществ [97, 138]. Помимо этого, пробиотики могут активировать МНС-II на дендритных клетках легких и увеличить количество клеток CD4+ [90].

Также в ходе метаанализа, проведенного Stiksrud S. et al. (2015) и включающего 53 источника литературы, показана эффективность и безопасность применения пробиотической терапии при дисбиозе толстого кишечника у лиц, получающих АРТ. Эффективность заключалась как в восстановлении пула облигатных кишечных микроорганизмов (в основном *Bifidobacterium spp.*), так и в восстановлении маркеров коагуляции и системного воспалительного ответа [157].

Стоит принять во внимание, что применение любых пробиотиков при каждой нозологической единице требует индивидуального подхода с подбором персонифицированного количественного и качественного состава пробиотических штаммов и подбором биосовместимых пробиотических комплексов [51].

Несмотря на высокий интерес к изучению клинико-микробиологической эффективности КПП у больных туберкулезом, остается неясным вопрос эффективности ее у больных с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ, а также у пациентов с МЛУ ТБ, в схемы лечения которых входят резервные ПТП.

Резюме

Таким образом, на эффективность лечения больных туберкулезом могут оказывать влияние различные факторы, в том числе НЯ при приеме ПТП, самыми часто встречающимися из которых являются диспептические реакции, особенно при лечении по МЛУ/ШЛУ режимам химиотерапии.

Прием ПТП и диспептический синдром могут оказывать влияние на эффективность лечения туберкулеза за счет угнетения представителей облигатной микробиоты кишечника, формирования синдрома мальабсорбции, а также снижения приверженности пациентов к терапии. Выраженность диспептического синдрома и дисбиотических реакций также зависит от степени иммунодефицита при ВИЧ-инфекции.

В настоящее время описаны случаи эффективной коррекции диспептического синдрома у больных туберкулезом при помощи пробиотической терапии (споровые пробиотики, симбиотики, пробиотики), однако этих данных недостаточно. Приведенные факты побудили к проведению данного исследования, поскольку необходима разработка комплексного подхода к

прогнозированию, профилактике и коррекции диспептического синдрома у больных туберкулезом в процессе приема ПТП.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн, объекты, материал исследования и их характеристика

Исследование проводилось на базе Кузбасского клинического фтизиопульмонологического медицинского центра имени И. Ф. Копыловой (ККФПМЦ) с 2020 по 2022 гг. и состояло из 3 этапов (Таблица 1).

Таблица 1 – Этапы диссертационного исследования и их характеристика

Вид исследования	Объект исследования	Источники информации	Методы исследования
Этап 1 Характеристика диспептического синдрома у больных туберкулезом органов дыхания, факторы риска и методы прогнозирования его развития			
Сплошное ретроспективное исследование	194 пациента с впервые выявленным туберкулезом - 1-я группа (106 чел.) с диспептическим синдромом, - 2-я группа (88 чел.) без диспептического синдрома	1. Медицинская карта стационарного больного 2. Компьютерная база данных «БакЛаборатория» 3. Анкетирование на предмет наличия диспептического синдрома	1. Формирование базы данных 2. Статистические методы исследования 3. Методы бинарной логистической регрессии

Продолжение таблицы 1

Вид исследования	Объект исследования	Источники информации	Методы исследования
Этап 2 Изучение изменений микробиоты кишечника под влиянием противотуберкулезной терапии			
2.1 Характеристика кишечного микробиоценоза у больных с впервые выявленным туберкулезом без клинических проявлений диспептического синдрома до начала противотуберкулезной терапии			
Сплошное проспективное исследование	- 3-я группа (30 пациентов) с впервые выявленным туберкулезом без клинических проявлений диспептического синдрома до начала противотуберкулезной терапии	1. Медицинская карта стационарного больного 2. Данные микробиологического исследования кала 3. Региональные референсные значения для представителей кишечного биотопа человека	1. Формирование базы данных 2. Статистические методы исследования 3. Сравнение полученных данных с региональными нормами
2.2 Характеристика изменений состава микробиоты кишечника на фоне противотуберкулезной терапии			
Проспективное когортное исследование	60 взрослых пациентов с МЛЮ ТБ - 4-я группа (30 чел.) до приема противотуберкулезной терапии и без диспептического синдрома - 5-я группа (30 чел.) с диспептическим синдромом в процессе лечения ТБ	1. Медицинская карта стационарного больного 2. Данные бактериологического исследования кала	1. Формирование базы данных 2. Статистические методы исследования

Продолжение таблицы 1

Вид исследования	Объект исследования	Источники информации	Методы исследования
2.3 Изучение особенностей состава микробиоты кишечника пациентов с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ			
Проспективное когортное исследование	60 пациентов с туберкулезом - 4А группа (34 чел.) с сочетанием ТБ/ВИЧ - 5А группа (26 чел.) без ВИЧ-инфекции	1. Медицинская карта стационарного больного 2. Данные бактериологического исследования кала	1. Формирование базы данных 2. Статистические методы исследования
Этап 3 Изучение клинических и микробиологических результатов применения КПП у больных туберкулезом			
3А Изучение клинических результатов применения КПП у больных туберкулезом			
Случай-контроль	83 пациентов с ТБ - 6-я группа (28 чел.) в процессе терапии и после приема курса КПП (клиническая эффективность) - 7-я группа (25 чел.) получающих специфическое лечение без приема КПП (клиническая эффективность)	1. Медицинская карта стационарного больного 2. Предметное анкетирование 3. Компьютерная программа «Федеральный регистр больных туберкулезом» 4. Компьютерная база данных «БакЛаборатория»	1. Формирование базы данных 2. Измерение массы тела при помощи напольных весов 3. Статистические методы исследования 4. Сравнение микробиологических показателей с региональной нормой

Окончание таблицы 1

Вид исследования	Объект исследования	Источники информации	Методы исследования
3Б Изучение микробиологических результатов применения КПТ у больных туберкулезом			
Проспективное исследование	- 8-я группа (30 чел.) в процессе терапии туберкулеза в сочетании с КПТ (микробиологическая эффективность)	1. Медицинская карта стационарного больного 2. Предметное анкетирование 3. Компьютерная программа «Федеральный регистр больных туберкулезом» 4. Компьютерная база данных «БакЛаборатория»	1. Формирование базы данных 2. Сравнение микробиологических показателей с региональной нормой

Характеристика групп схематично представлена на рисунке 1.

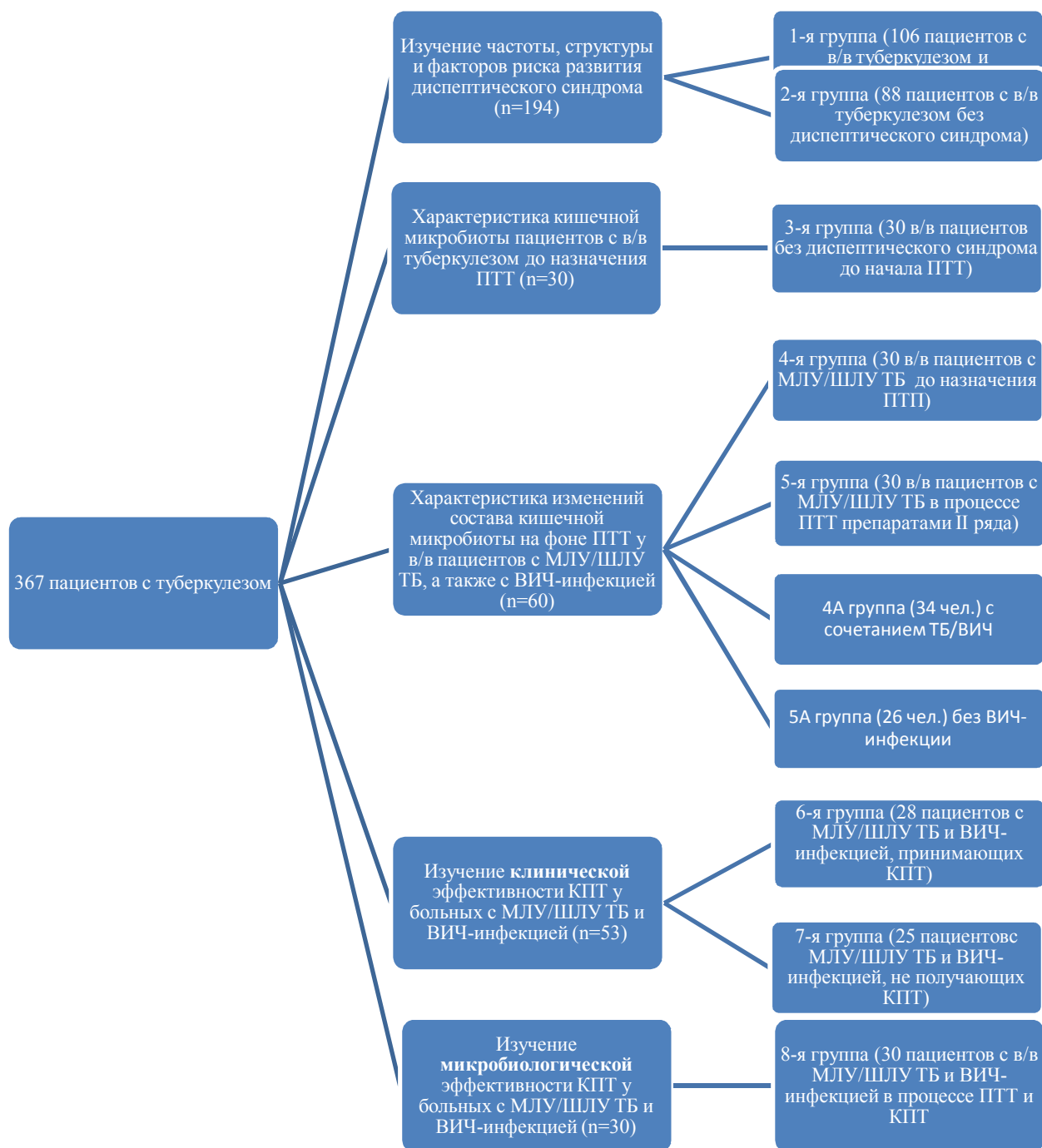


Рисунок 1 – Схема диссертационного исследования

На 1-м этапе объектом сплошного ретроспективного исследования явились 194 взрослых пациента с туберкулезом, находящихся на стационарном лечении в легочно-терапевтических отделениях ККФПМЦ с 2020 по 2022 гг. Источниками первичной информации служили: медицинская карта стационарного больного (форма 003/у), компьютерная база данных «БакЛаборатория», данные

предметного анкетирования пациентов.

Задачами 1-го этапа явились: оценка частоты возникновения и структуры гастроинтестинальных реакций у пациентов, получающих ПТТ; оценка факторов риска развития диспептического синдрома у больных туберкулезом, получающих курс ПТТ; разработка способа прогнозирования развития диспептического синдрома у пациентов с туберкулезом органов дыхания в процессе приема ПТП.

В ходе исследования пациенты ($n = 194$) были разделены на 2 группы. Первую группу ($n = 106$) составили пациенты с клиническими проявлениями диспепсии, 2-ю ($n = 88$) – без диспептического синдрома. На момент поступления диспептических реакций не отмечали. При развитии гастроинтестинальных реакций проводилась их коррекция с включением в схемы лечения симптоматических средств: лоперамида в 20 (18,9 %), смектита диоктаэдрического – в 18 (17,0 %), ферментных препаратов – в 14 (13,2 %), спазмолитиков – в 14 (13,2 %) и слабительных средств в 20 (18,9 %) случаях.

В качестве потенциальных факторов риска развития диспептического синдрома рассматривали пол, возраст, социальные факторы (курение, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами, условия жизни), характеристику туберкулезного процесса, сопутствующую патологию, наличие ВИЧ-инфекции IV стадии и степень иммунодефицита, спектр ЛУ МБТ, режим лечения и назначенные ПТП, количество принятых суточных доз ПТП, факт отсутствия КПП в анамнезе.

Учитывая многообразие выборки, сопутствующие заболевания были сгруппированы в следующие разделы: энтероколиты (инфекционный, неспецифический язвенный колит), хронические неспецифические заболевания легких (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких), гепатиты (вирусный гепатит «С», лекарственный гепатит), хронический панкреатит, сахарный диабет (1 и 2 типа), заболевания желудка (язвенная болезнь, хронический гастрит).

Всем пациентам предложено пройти анкетирование, разработанное лично автором (Приложение А), на предмет наличия диспептического синдрома.

Результаты анализа медицинской документации сопоставлены с данными, полученными в ходе проведения предметного анкетирования пациентов. При анализе полученных данных, использовали методы статистической обработки, представленные в разделе «методы исследования». Схема 1-го этапа исследования представлена на рисунке 2.

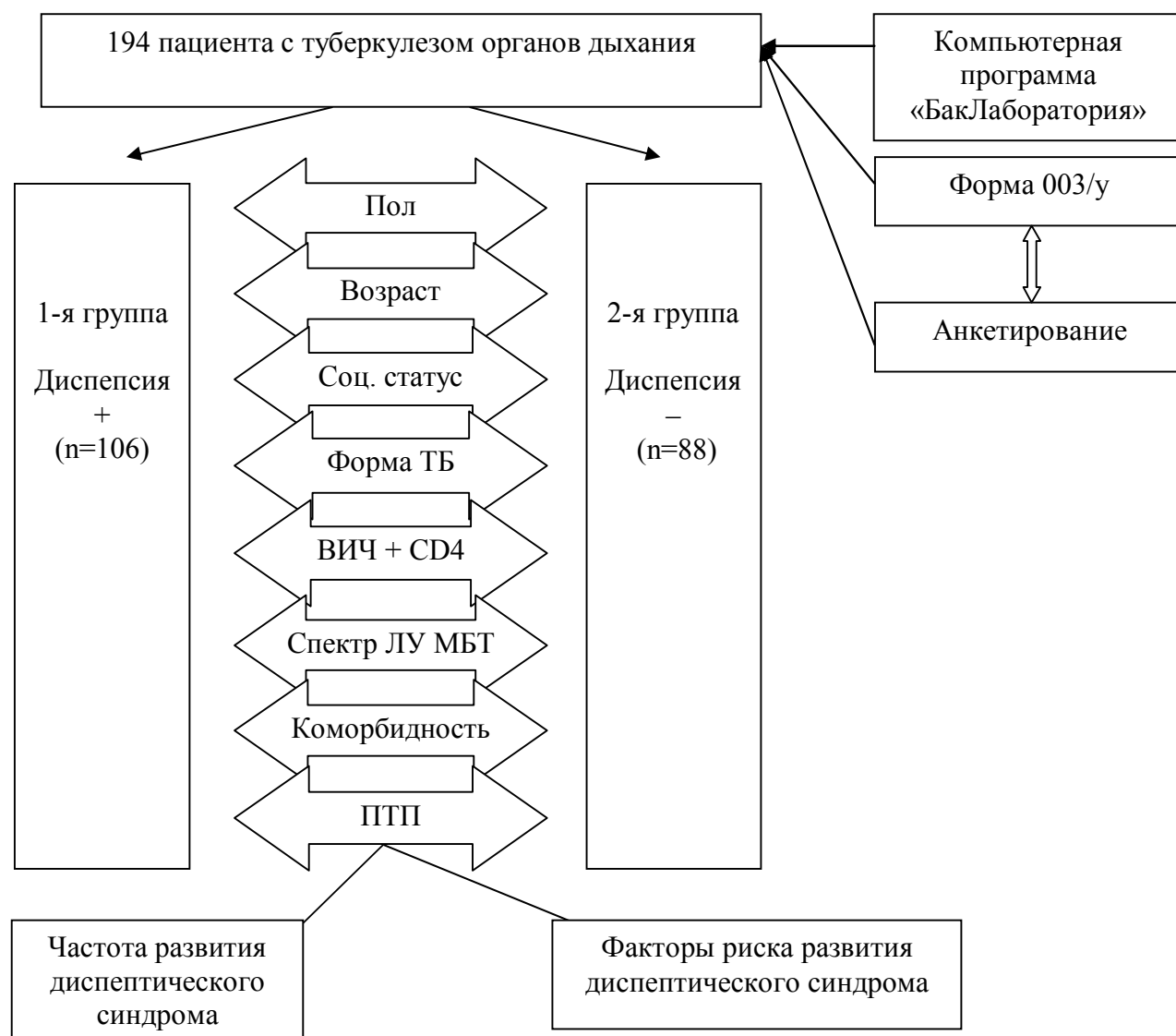


Рисунок 2 – Схема 1 этапа исследования

Полученная база данных (n = 194) в дальнейшем была использована для создания прогностической модели, которая способна на основании клинико-анамнестических данных прогнозировать вероятность возникновения

диспептического синдрома у больных туберкулезом органов дыхания. Для разработки модели использовали метод бинарной логистической регрессии с применением статистической программы IBM SPSS. Основой модели служили данные о 194 больных туберкулезом (ТБ), у 106 (54,6 %) из которых регистрировали диспептический синдром. В качестве прогностических признаков посредством методов машинного обучения были выбраны следующие данные: наличие ВИЧ-инфекции, прием пиразинамида (Z), протионамида (Pto), прием пробиотиков в анамнезе, синдром зависимости от алкоголя, наличие МЛУ (ШЛУ) ТБ. После определения набора прогностических признаков для каждого из них рассчитаны коэффициенты регрессии. Качество созданной модели проверяли посредством ROC-анализа с использованием показателя площади под ROC-кривой. Проверка общей согласованности прогностической модели с реальными данными осуществлена по критерию согласия Хосмера – Лемешова. Граница критического уровня значимости (p) соответствовала 0,05.

На 2-м этапе оценивали изначальное состояние микробиоценоза кишечного биотопа у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания до начала ПТТ и без клинических проявлений диспептического синдрома, а также изменения микробиоты кишечника под воздействием ПТТ.

На этапе 2.1 объектом исследования явились 30 пациентов с туберкулезом легких (3-я группа) без диспептического синдрома. Источниками информации служили: медицинская карта стационарного больного (форма 003/у), данные бактериологического исследования кала. Критерием включения являлось наличие впервые выявленного туберкулеза органов дыхания. Критериями исключения были: прием ПТП в анамнезе, клинические проявления диспептического синдрома, иммунодефицит (количество CD4⁺ лимфоцитов менее 200 кл. в 1 мкл), вирусные гепатиты, воспалительные заболевания кишечника, когнитивные нарушения, прием пробиотиков, спазмолитиков, лоперамида в течение 2 месяцев до начала приема ПТП. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 40,5 [36,5; 48,75] года, из них наблюдали 11 (36,7 %) женщин и 19 (63,3 %) мужчин. В структуре клинических форм туберкулеза преобладала

диссеминированная у 12 (40,0 %) чел., инфильтративная у 13 (43,3 %) чел., ФКТЛ у 4 (13,3 %) чел., единичным случаем представлен туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (3,3 %). Бактериовыделение выявлено у 23 (76,7 %) чел., деструкция легочной ткани выявлена у 24 (80,0 %) чел. Сопутствующая патология представлена лекарственным гепатитом у 5 (41,7 %) чел., синдромом зависимости от алкоголя у 3 (25,0 %) чел., хронической обструктивной болезнью легких у 2 (16,7 %) чел. Также встречали единичные случаи пневмонии и кандидоза кишечника (по 8,3 %). В исследование включены 13 (43,3 %) ВИЧ-негативных пациентов и 17 (56,7 %) больных с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ. Большинство из них – 13 чел. (76,4 %) контролируемо принимали АРТ, представленную трехкомпонентной схемой в соответствии с клиническими рекомендациями. Медиана CD4+ лимфоцитов у лиц с ТБ/ВИЧ составила 352 [250; 417] кл. в 1 мкл. Медиана вирусной нагрузки – 4 154 [586; 41 253] коп. в 1 мл. Состояние микробиоценоза кишечника включенных в исследование пациентов оценивали путем бактериологического исследования фекалий. Более подробно методология исследования представлена в разделе «методы исследования». Полученные титры микроорганизмов сравнивали с региональной нормой для Кузбасса [31, 44].

На этапе 2.2 проведено проспективное когортное исследование, в ходе которого сравнена структура диспептического синдрома и состояние микробиоценоза кишечника у больных МЛУ/ШЛУ ТБ до ПТП и в процессе лечения. В процессе исследования параллельно отбирали пациентов в 2 группы: 4-ю (n = 30) группу составили пациенты, не принимающие ПТП, но имеющие МЛУ/ШЛУ МБТ, определенную молекулярно-генетическими методами исследования (на этапе обследования, до лечения), в 5-ю (n = 30) группу вошли пациенты с МЛУ/ШЛУ ТБ в процессе приема ПТП. Источниками информации служили: медицинская карта стационарного больного (форма 003/у), заключение при бактериологическом исследовании кала. Критериями включения в 4-ю группу явились: впервые выявленный туберкулез, МЛУ (ШЛУ) ТБ. Критериями включения во 5-ю группу явились: туберкулез, МЛУ (ШЛУ) ТБ, прием не менее 20 доз ПТП. Критериями исключения для групп были: вирусные гепатиты,

воспалительные заболевания кишечника, прием пробиотических препаратов в течение 2 месяцев до начала исследования, когнитивные нарушения, иммунодефицит (количество CD4⁺ лимфоцитов менее 200 кл. в 1 мкл), прием пробиотических препаратов в течение 2 месяцев до начала исследования.

Оценена сопоставимость групп по возрастному, половому составу, клиническим характеристикам туберкулезного процесса и коморбидности. В 4-й группе пациентов наблюдали 11 (36,7 %) женщин и 19 (63,3 %) мужчин, во 5-й группе – 7 (23,3 %) женщин и 23 (76,7 %) мужчины ($p = 0,142$). Средний возраст в 4-й группе составил 40,5 [36,5; 48,75] года, в 5-й – 45,0 [35,2; 50,7] лет ($p = 0,188$). В 4-й группе исследовали 13 (43,3 %) ВИЧ-инфицированных и 17 (56,7 %) ВИЧ-негативных пациентов. В 5-й группе наблюдали 18 (60,0 %) и 12 (40,0 %) чел. соответственно ($p = 0,176$). Количество CD4⁺ лимфоцитов в исследуемых группах не различалось ($p = 0,075$). В 4-й группе диссеминированный туберкулез диагностирован у 16 (53,3 %) чел., в 5-й у 12 (40 %). Инфильтративный туберкулез был у 12 (40 %) чел. 4-й и 13 (43,3 %) чел. 5-й группы. Туберкулема легких встречалась у 3 (10 %) чел. 4-й и 2 (6,7 %) чел. 5-й группы. Очаговый туберкулез встречали у 1 (3,3 %) чел. 4-й, казеозную пневмонию у 1 (3,3 %) чел. 5-й группы. Бактериовыделение зарегистрировано у 24 (80,0 %) чел. 4-й и 26 (86,7 %) чел. 5-й группы ($p = 0,519$). Деструкцию легочной ткани наблюдали у 21 (70,0 %) пациента 4-й и 22 (73,3 %) 5-й группы ($p = 0,159$). Пациенты получали лечение согласно действующим клиническим рекомендациям по лечению туберкулеза у взрослых (2022). В схемы терапии всех пациентов (100 %) 5-й группы входили фторхинолоны и бедаквилин, линезолид входил в состав терапии 4 (13,3 %) пациентов, аминогликозиды – 26 (86,6 %), парааминосалициловая кислота – 7 (23,3 %), пипразинамид – 22 чел. (73,3 %), циклосерин и теризидон – 26 (86,6 %), этамбутол – 3 (10 %) чел. Медиана принятых суточных доз ПТП среди пациентов 5-й группы составила 34,5 [30; 57,5] дозы. В ходе терапии пациенты получали лоперамид (16,7 %), спазмолитики (6,7 %), смектит диоктаэдрический (23,3 %), ферментные препараты (15,4 %), слабительные лекарственные средства (33,3 %). При развитии

клиники диспептического синдрома ПТТ не отменяли. Исследование микробиоты заключалось в однократном определении количества представителей микробиоценоза кишечника у пациентов 4-й и 5-й групп и сравнении их титров. Бактериологический метод исследования по технике выполнения не отличался от аналогичного метода на 2-м этапе. Методика проведения микробиологического исследования представлена в разделе «методы исследования».

На этапе 2.3 те же пациенты ($n = 60$) были разделены на 2 группы согласно ВИЧ-статусу: 34 (56,7 %) чел. с сочетанием ТБ/ВИЧ (4А группа) и 26 (43,3 %) чел. с моноинфекцией туберкулез (5А группа) для определения особенностей течения диспептического синдрома и состояния микробиоценоза кишечника больных с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ. В 4А группе наблюдали 8 (23,5 %) женщин и 26 (76,5 %) мужчин, в 5А группе – 6 (23,1 %) женщин и 20 (76,9 %) мужчин ($p = 0,815$). Средний возраст в 4А группе составил 40 [34,5; 48,5] лет, в 5А группе 47 [40,25; 55,75] лет ($p = 0,079$). У пациентов с ВИЧ-инфекцией в структуре форм туберкулеза преобладали диссеминированный – 16 (47,1 %) чел. и инфильтративный ТБ – 14 (41,2 %) чел., реже наблюдали туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 2 (3,3 %) чел., регистрировали единичные случаи заболевания ФКТЛ и очаговым туберкулезом (по 1,7 %). В структуре сопутствующей патологии наблюдали лекарственный гепатит у 4 (6,7 %) чел., синдром зависимости от алкоголя у 4 (6,7 %) чел., синдром зависимости от психоактивных веществ у 5 (8,3 %) чел., также наблюдали единичные случаи язвенной болезни желудка, псориаза, анемии легкой степени тяжести и кандидоза кишечника (по 2,9 %). Все заболевания органов пищеварения на момент исследования были в стадии ремиссии. В группе ВИЧ-негативных пациентов диссеминированный туберкулез наблюдали у 7 (26,9 %) чел., инфильтративный – у 12 (46,2 %) чел., ФКТЛ у 4 (15,4 %) чел., единичными случаями представлена казеозная пневмония, туберкулема, цирротический туберкулез (по 3,8 %). Сопутствующая патология представлена синдромом зависимости от алкоголя у 7 (26,9 %) чел., хронической обструктивной болезнью легких у 2 (7,7 %) чел., единично наблюдали сахарный диабет второго типа, токсический гепатит и

пневмококковую пневмонию (по 3,8 %). Большая часть ВИЧ-инфицированных пациентов имела иммунодефицит. Медиана CD4+ лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных больных составила 272, 5 [220,5; 399] кл. в 1 мкл. Вирусная нагрузка у лиц с сочетанием ТБ/ВИЧ, в среднем, составила 5 072,5 [1 572,25; 41 402] коп. в 1 мл. Двадцать шесть (76,5 %) чел. на момент исследования принимали АРТ, представленную стандартной трехкомпонентной схемой. В большинстве случаев данные анамнеза указывают на низкую приверженность к антиретровирусной терапии до госпитализации в противотуберкулезное учреждение – 17 (65,4 %) чел. В ходе исследования произведено сравнение по структуре гастроинтестинальных реакций, выраженности дисбактериоза, а также по количественным показателям представителей облигатной, факультативной и транзиторной микробиоты кишечника и качественному составу грибов-микровицет. Подробное описание представлено в разделе «методы исследования». Схема второго этапа исследования показана на рисунке 3.

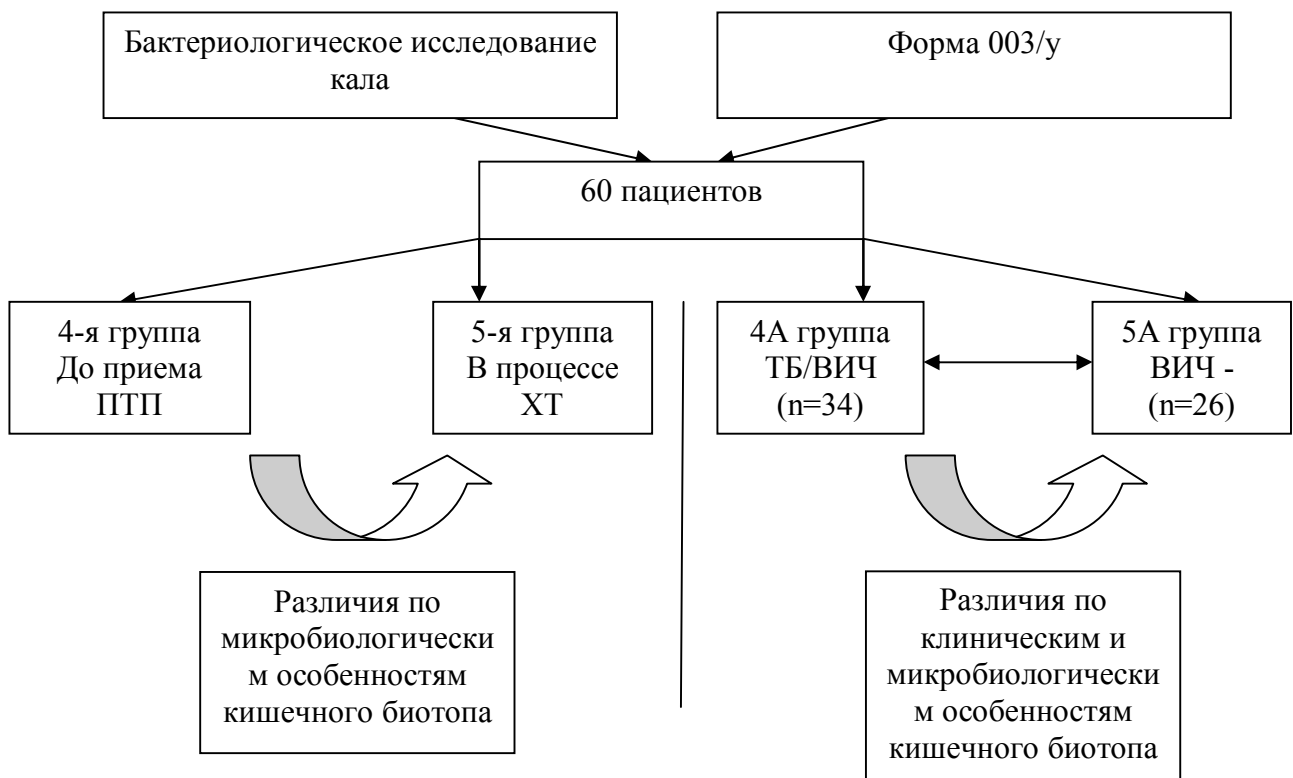


Рисунок 3 – Схема 2-го этапа исследования

Третий этап включил оценку клинических и микробиологических результатов применения КПТ у больных туберкулезом легких и МЛУ/ШЛУ ТБ. Для удобства этап разделен на 2 части, согласно поставленным задачам: «А», «Б».

Для оценки клинических результатов КПТ на этапе «3А» объектом исследования явились 83 чел. Из них 28 (33,7 %) чел. контролируемо принимали пробиотический препарат согласно аннотации к препарату (6-я группа), а 25 (30,0 %) чел. не получали его (7-я группа). Критерии включения в 6-ю группу: впервые выявленный МЛУ/ШЛУ ТБ, наличие симптомов диспепсии, прием не менее 30-дневного курса КПТ. Критерии включения в 7-ю группу: впервые выявленный МЛУ ТБ, наличие симптомов диспепсии. Критерии исключения для обеих групп: иммунодефицит (количество CD4+ лимфоцитов менее 200 кл. в 1 мкл), когнитивные нарушения, вирусные гепатиты, прием пробиотических препаратов в течение последних 2 месяцев.

Источниками информации явились: медицинская карта стационарного больного (форма 003/у), база данных «БакЛаборатория». В оценку клинической динамики включены: ежедневный мониторинг клинических проявлений диспепсии у всех пациентов, включенных в исследование (в течение 30 дней), прибавка массы тела за 30 дней у пациентов в обеих группах, динамическое наблюдение с целью выявления рецидива диспептического синдрома в течение месяца после окончания курса КПТ. Помимо этого, оценивали сроки купирования интоксикационного синдрома в обеих группах пациентов. В качестве критериев положительной динамики КПТ в отношении интоксикации служили сроки купирования симптомов интоксикации, а также динамические изменения показателей общего анализа крови, острофазовых и «гепатологических» показателей биохимического анализа крови в течение месяца от начала КПТ. Средний возраст пациентов 6-й группы составил 46 [35,25; 50,75] лет, 7-й группы – 39 [35; 45] лет ($p = 0,098$). В 6-й группе наблюдали 29 (58,0 %) ВИЧ-инфицированных с медианой CD4+ лимфоцитов 222 [200; 299] кл. в 1 мкл. В 7-й группе было 28 (56,0 %) ВИЧ-инфицированных с медианой CD4+ лимфоцитов 222 [201; 222] кл. в 1 мкл ($p = 0,069$; $p = 0,159$ соответственно). В 6-й

группе наблюдали 18 (36,0 %) чел. с диссеминированным, 22 (44,0 %) чел. с инфильтративным туберкулезом, по 2 (4,0 %) приходилось на ФКТЛ и туберкулему, казеозную пневмонию, туберкулез внутригрудных лимфоузлов, единичные случаи (2,0 %) представлены очаговым и цирротическим туберкулезом. В 7-й группе наблюдали 20 (40,0 %) чел. с диссеминированным, 22 (44,0 %) с инфильтративным туберкулезом, по 2 (4,0 %) чел. с туберкулемой и туберкулезом внутригрудных лимфоузлов, единичные случаи (2,0 %) представлены ФКТЛ, цирротическим, очаговым туберкулезом и казеозной пневмонией. Среди сопутствующей патологии в 6-й группе встречали хроническую алкогольную интоксикацию у 5 (10,0 %) чел., единичные случаи (2,0 %) представлены язвенной болезнью желудка, анемией, псориазом, сахарным диабетом 2-го типа, гипертонической болезнью вне обострения. В 7-й группе сопутствующая патология представлена хронической алкогольной интоксикацией у 2 (4,0 %) чел., лекарственным гепатитом у 2 (4,0 %) человек, анемией у 2 (4,0 %) чел., единичными случаями (2,0 %) язвенной болезни 12-перстной кишки, гипертонией, бронхиальной астмой, панкреатитом, ишемической болезнью сердца, полинейропатией. В 6-й группе на момент начала исследования пациентами получено в среднем 34,5 [30; 50] дозы ПТП, в 7-й группе – 34 [30; 34] дозы ПТП ($p = 0,890$). В состав схемы лечения больных 6-й группы входили следующие препараты: фторхинолоны у всех (100 %) пациентов, бедаквилин у 36 (72,0 %) чел., этионамид и протионамид у 42 (84,0 %) чел., линезолид у 8 (16,0 %) чел., аминогликозиды у 36 (72,0 %) чел., парааминосалициловая кислота у 12 (24,0 %) чел., пипразинамид и циклосерин (теризидон) у 40 (80,0 %) чел., этамбутол у 10 (20,0 %) чел. В 7-й группе схему лечения составили фторхинолоны у 47 (94,0 %) чел., бедаквилин у 34 (68,0 %) чел., протионамид и этионамид у 42 (84,0 %) чел., линезолид у 11 (22,0 %) чел., аминогликозиды у 33 (66,0 %) чел., парааминосалициловая кислота у 10 (20,0 %) чел., пипразинамид у 37 (74,0 %) чел., циклосерин (теризидон) у 39 (78,0 %) чел., этамбутол у 8 (16,0 %) чел. На доаналитическом этапе в структуру диспептического синдрома пациентов 6-й группы входила диарея у 18 (36,0 %) чел., метеоризм у 18 (36,0 %) чел., запор у 11

(22,0 %) чел., болевой абдоминальный синдром у 20 (40,0 %) чел., тошнота/рвота у 9 (18,0 %) чел. В составе диспепсии пациентов 7-й группы наблюдали диарею у 21 (42,0 %) чел., метеоризм у 19 (38,0 %) чел., запор у 12 (24,0 %) чел., болевой абдоминальный синдром у 19 (38,0 %) чел., тошноту/рвоту у 13 (26,0 %) чел. И в 6-й, и в 7-й группе пациенты дополнительно принимали препараты для коррекции диспепсии: лоперамид, смектит, спазмолитики с одинаковой частотой ($p = 0,056$, $p = 0,812$, $p = 0,150$ соответственно). Схема «3А» этапа представлена на рисунке 4.



Рисунок 4 – Схема «3А» этапа исследования

При изучении микробиологических результатов КПТ на этапе «3Б» проведено проспективное линейное исследование. Объектом исследования явились 30 пациентов с впервые выявленным МЛУ/ШЛУ ТБ (8-я группа). Источниками информации служили: медицинская карта стационарного больного,

данные двухэтапного бактериологического исследования кала больных туберкулезом с разницей 37 дней. Критериями включения в исследование явились наличие у пациента клинических проявлений диспептического синдрома, МЛУ МБТ, прием не менее 30 доз ПТП на момент начала исследования. Критериями исключения из исследования служили вирусные гепатиты, иммунодефицит (количество CD4⁺ лимфоцитов мене 200 кл. в 1 мкл), когнитивные нарушения, прием пробиотических препаратов в течение последних 2 месяцев. При развитии гастроинтестинальных реакций ПТТ не прекращалась.

Исследование кала на микробиоценоз проводили в 2 этапа. На первом этапе определяли состояние микрофлоры кишечника на момент развития диспептического синдрома. Затем пациент проходил курс КПТ по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 30 дней под контролем медицинского персонала. На 2-м этапе, через 7 дней после завершения комбинированной пробиотической терапии (время полного выведения штаммов из просвета кишечника), проводили повторное бактериологическое исследование кала. Среди исследуемых было 9 (30,0 %) женщин и 21 (70,0 %) мужчина. Средний возраст составил 45 [35,25; 50,75] лет. В структуре клинических форм туберкулеза преобладала инфильтративная у 13 (43,3 %) чел. и диссеминированная у 11 (36,7 %) чел., единичными случаями представлены: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, казеозная пневмония, ФКТЛ, туберкулема, очаговый и цирротический туберкулез (по 3,3 %). В структуре сопутствующей патологии наблюдали синдром зависимости от алкоголя у 5 (16,7 %) чел., а также в единичных случаях язвенную болезнь желудка, сахарный диабет 2-го типа, псориаз и железодефицитную анемию (по 3,3 %). Среди исследуемой группы пациентов у 17 (56,7 %) чел. установлен диагноз ВИЧ-инфекция. Медиана CD4⁺ лимфоцитов составила 230 [202,75; 279,25] кл. в 1 мкл. В среднем пациенты на момент развития СКД приняли 34,5 [30; 57,5] дозы ПТП. В схемах химиотерапии пациентов присутствовали следующие ПТП: фторхинолоны принимали все пациенты (100 %), бедаквилин – 20 чел. (66,7 %), протионамид и этионамид – 27 чел. (90,0 %), линезолид – 4 чел. (13,3 %), аминогликозиды/полипептид – 26 чел.

(86, %), парааминосалициловая кислота – 6 чел. (20,0 %), пиразинамид – 22 чел. (73,3 %), циклосерин и теризидон – 26 чел. (86,7 %), этамбутол – 3 чел. (10,0 %). Методология проведения бактериологического исследования не отличалась от методологии на предыдущих этапах (смотреть раздел «методы исследования»). Схема «ЗБ» этапа представлена на рисунке 5.

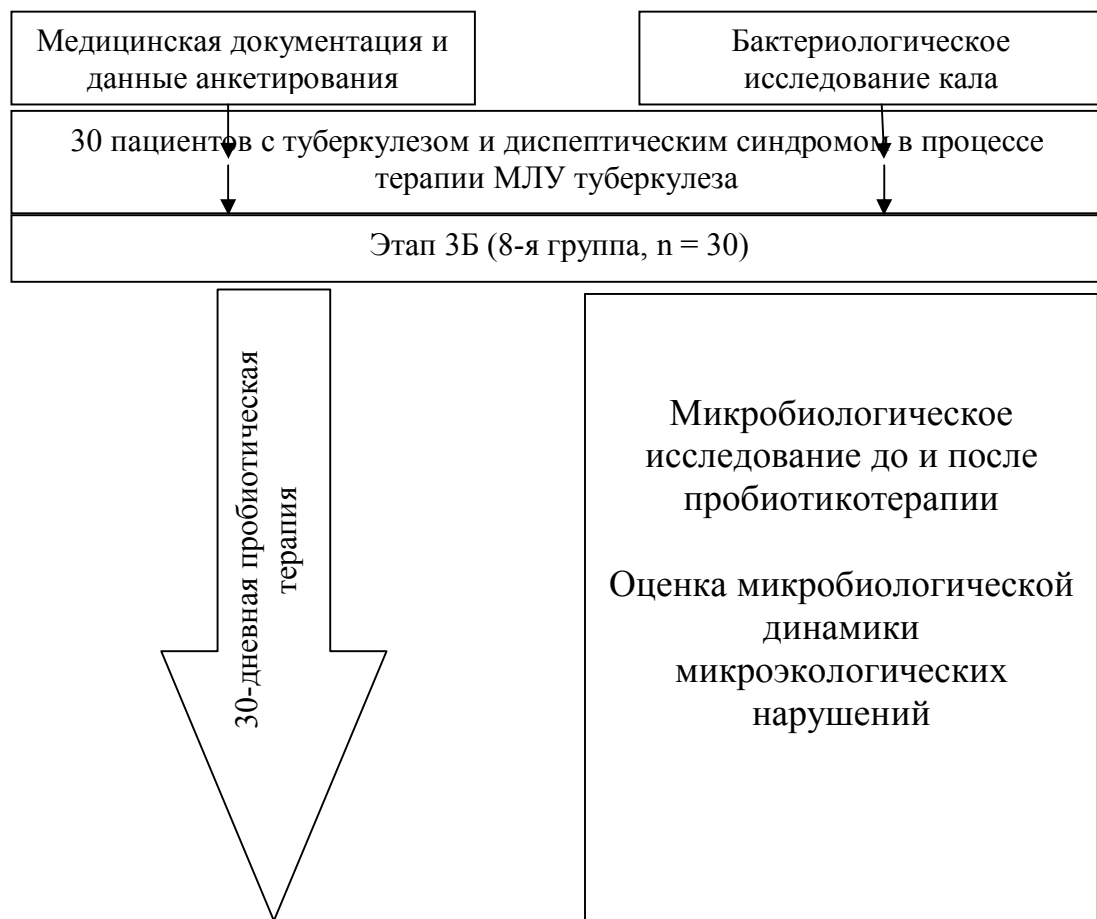


Рисунок 5 – Схема «ЗБ» этапа исследования

2.2 Характеристика и состав исследуемого пробиотического препарата

В исследовании использовали комплексный препарат с сочетанием пробиотических штаммов *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* и пребиотиков.

Основной состав: топинамбура клубень (порошок), биомассы бактерий селективные сухие *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium animalis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*,

Lactobacillus acidophilus, *Propionibacterium freudenreichii*, лактаза, парааминобензойная кислота, папаин, цистеин, никотинамид, рибофлавин.

Вспомогательные вещества: pellets нейтральные (носитель), тальк (агент антислеживающий), кремния диоксид (Неосил GP) (агент антислеживающий), инулин (носитель), кальция стеарат (агент антислеживающий), шеллак (носитель), гидроксипропилметилцеллюлоза (носитель), полиэтиленоксид (носитель), капсула желатиновая (желатин, глицерин). Количественный микробиологический состав используемого пробиотика представлен в таблице 2.

Препарат хранили согласно аннотации в холодильнике при температуре от +5 °С до +7 °С. Пробиотик назначали при возникновении у больного диспептического синдрома. Пациенты под контролем медицинской сестры принимали препарат согласно официальной инструкции по применению. Препарат назначали при возникновении диспептического синдрома в процессе ПТТ на 31-е [18,5; 46,25] сутки от начала лечения. Курс состоял из приема препарата по 1 капсуле 2 раза в сутки во время приема пищи в течение 30 дней. Исследователи ежедневно контролировали состояние пациентов и вели учетную карту симптомов. Оценку изменений микробиоценоза проводили через 7 дней после прекращения курса пробиотика с целью полного выведения препарата перед посевом.

Таблица 2 – Качественно-количественный состав пробиотика, используемого для купирования диспептического синдрома

Использованные пробиотические штаммы	Количество в суточной дозе
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	$1,6 \times 10^9$ КОЕ
<i>Bifidobacterium animalis</i>	6×10^8 КОЕ
Всего бифидобактерий	$2,2 \times 10^9$ КОЕ
<i>Lactobacillus casei</i>	$1,2 \times 10^9$ КОЕ
<i>Lactobacillus plantarum</i>	6×10^8 КОЕ
<i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i>	6×10^8 КОЕ
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	2×10^8 КОЕ
Всего лактобактерий	$2,6 \times 10^9$ КОЕ

2.3 Методы исследования

1) Анкетирование пациентов на предмет наличия симптомов диспепсии – анкета включала 13 вопросов, направленных на выявление симптомов диспепсии среди пациентов с туберкулезом в процессе ПТТ. Разработка анкеты, процессы анкетирования, сбора и анализа данных выполнены автором исследования (см. Приложение А).

2) Анализ медицинской документации – выкопировка данных из медицинских карт стационарного больного (форма 003/у), компьютерной системы «БакЛаборатория», компьютерной программы «ФРБТ» (федеральный регистр больных туберкулезом).

3) Общеклинические методы исследования – детальный сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни, обстоятельств выявления и лечения туберкулеза и ВИЧ-инфекции, анамнез антибактериального и пробиотического лечения на догоспитальном этапе, изучение коморбидной патологии.

4) Лабораторные методы исследования – выявление МБТ: микроскопия мазка мокроты люминесцентным методом, посевы на плотные и жидкие питательные среды с определением спектра ЛУ МБТ, ПЦР диагностика. Также пациентам был выполнен анализ на ВИЧ-инфекцию, при установленном диагнозе определяли количество CD4⁺ лимфоцитов и вирусную нагрузку.

5) Микробиологические методы исследования. Состояние микробиоценоза исследовали количественным бактериологическим методом. Материал (фекалии) забирали утром в день исследования в стерильный одноразовый контейнер до начала терапии. Транспортировку в научную лабораторию кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России осуществляли в течение 2 часов от момента забора материала. На преаналитическом этапе проводили титрование материала в стерильном физиологическом растворе от 10^{-1} до 10^{-9} . Аналитический этап заключался в посевах раститрованного материала на селективные и дифференциально-диагностические среды в объеме 0,1 мл. Для выделения

бифидобактерий использовали Бифидум-среду, для лактобацилл – Тиогликолевую среду, для энтерококков – Энтерококк-агар, для энтеробактерий – среду Эндо, для стафилококков – желточно-солевой агар, для грибов – среду Сабуро, для клостридий – среду Вильсона-Блэра. Идентификацию микроорганизмов до вида осуществляли на основании фенотипических свойств: морфологических, тинкториальных, культуральных и биохимических. Биохимические свойства изучали с помощью коммерческих тест-систем: АНАЭРО-TEST 23 (Lachema diagnostica s.r.o., Чехия), STAPHYtest 16 (Lachema diagnostica s.r.o, Чехия), ENTEROtest 24 (Lachema diagnostica s.r.o, Чехия), AUXOCOLOR (BioRad, Франция). Проводили пересчет полученных данных на 1 грамм материала, результаты выражали в lg КОЕ/г. Степень дисбиоза определяли при помощи отраслевого стандарта [44]. Первую степень дисбиотических изменений выставляли на основании снижения титров облигатных микроорганизмов на 1-2 порядка без изменений титров УПЭБ. Первая степень дисбиотических изменений ассоциировалась с сочитанием снижения титров облигатных микроорганизмов и умеренным увеличением титров УПЭБ до 10^5 (10^6) lg КОЕ/г. Третью степень дисбиоза устанавливали при снижении титров облигатных микроорганизмов до 10^4 и увеличении титров УПЭБ до 10^7 и более lg КОЕ/г.

6) Статистическая обработка. При создании первичной базы данных использовался редактор электронных таблиц Microsoft Office Excel 2003, для статистической обработки использовали программу IBM SPSS. Качественные признаки представлены абсолютными и относительными частотами, выраженными в процентах с рассчитанными показателями отношения шансов (ОШ), хи-квадрата Пирсона (χ^2), 95 % доверительными интервалами (ДИ) по методу Уилсона (отн. % [95 % ДИ]). Количественные данные представлены в работе в формате медианы и интерквартильного размаха (Me) [25-й; 75-й]. Для переменных, относящихся к порядковой шкале, и непараметрических количественных переменных использовали U-тест Манна – Уитни для сравнения двух групп наблюдений. При наличии малой выборки (менее 10 наблюдений) использовали поправку Йейтса. При выборке равной или менее 5 использовали

точный тест Фишера. Для сравнения связанных совокупностей использовали критерий Вилкоксона. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при значении «р» менее 0,05.

7) Логистическая регрессия и ROC-анализ. Прогностическая модель, позволяющая прогнозировать развитие диспептического синдрома у больных туберкулезом, построена в программе IBM SPSS с применением автоматического алгоритма подбора факторов риска. Качество созданной модели проверяли посредством ROC-анализа с использованием показателя площади под ROC-кривой. Проверка общей согласованности прогностической модели с реальными данными осуществлена по критерию согласия Хосмера – Лемешова. Граница критического уровня значимости (p) соответствовала 0,05.

ГЛАВА 3 ФАКТОРЫ РИСКА И СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ДИСПЕПТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

3.1 Частота развития диспептического синдрома у пациентов с туберкулезом органов дыхания и основные факторы риска его развития

В исследование включены 194 пациента с туберкулезом легких, из них диспептический синдром имел место у 106 (54,6 %) человек (1-я группа) и отсутствовал у 88 (45,4 %) человек (2-я группа). При анализе структуры диспептического синдрома показано, что СКД преобладал над СЖД и был представлен диареей у 26 (24,5 %) чел., запорами у 20 (18,9 %) чел., метеоризмом у 25 (23,6 %) чел. Синдром желудочной диспепсии был представлен тошнотой и рвотой у 13 (12,3 %) чел. Болевой абдоминальный синдром наблюдали в 28 (26,4 %) случаях ($p = 0,035$).

По полу и возрасту значимых различий между пациентами 1-й и 2-й группы не выявлено. В 1-ю группу вошли 80 (75,5 %) мужчин, во 2-ю – 65 (73,9 %) ($\chi^2 = 0,066$, $p = 0,798$). Средний возраст пациентов 1-й группы составил 39 [34; 44,75] лет, 2-й группы – 40 [33,5; 47] лет ($p = 0,815$).

В таблице 3 представлена социальная характеристика пациентов, включающая патологические зависимости (синдром зависимости от алкоголя, наркотических веществ, курение) и отсутствие трудоустройства.

Представленная таблица демонстрирует большую частоту встречаемости синдрома зависимости от алкоголя ($\chi^2 = 32,481$, $p = 0,001$, ОШ = 5,723 при 95 % ДИ [3,080–10,635]) и курения ($\chi^2 = 10,830$, $p = 0,001$, ОШ = 2,654 при 95 % ДИ [1,475–4,775]) у пациентов 1-й группы в сравнении со 2-й, что позволяет рассматривать данные признаки в качестве факторов риска развития диспептического синдрома. При этом группы не различались по частоте синдрома зависимости от наркотических веществ ($p = 0,085$) и безработицы ($p = 0,815$).

Таблица 4 демонстрирует структуру клинических форм туберкулеза у пациентов 1-й и 2-й групп.

Клиническая форма туберкулеза	1-я группа (n = 106)		2-я группа (n = 88)		χ^2	p
	Абс	%	Абс	%		
Диссеминированный ТБ	48	45,3	38	43,1	0,086	0,770
Инфильтративный ТБ	45	42,5	35	39,8	0,143	0,706
Казеозная пневмония	1	0,9	0	—	—	—
Очаговый туберкулез	1	0,9	0	—	—	—
Туберкулез ВГЛУ	4	3,8	3	3,4	0,063	0,802*
Цирротический ТБ	1	0,9	0	—	—	—
ФКТЛ	2	1,9	8	9,1	3,737	0,054*
Туберкулема легких	4	3,8	4	4,5	0,009	0,926*

Примечание: * – Точный тест Фишера.

Из представленной таблицы видно, что частота клинических форм туберкулеза у пациентов 1-й и 2-й групп не различалась, следовательно влияние формы туберкулеза на формирование диспептического синдрома не доказано.

В таблице 5 показана структура коморбидной патологии пациентов 1-й и 2-й групп.

Таблица 5 – Структура коморбидной патологии у пациентов, включенных в 1-й этап исследования

Сопутствующий диагноз	1-я группа (n = 106)		2-я группа (n = 88)		χ^2	p*
	Абс	%	Абс	%		
Энтероколиты	9	8,5	2	2,3	2,410	0,121
Хронические неспецифические заболевания легких	9	8,5	9	3,4	0,028	0,868
Гепатиты	18	17,0	20	22,7	0,676	0,411
Хронический панкреатит	7	6,6	2	2,3	1,177	0,278
Сахарный диабет	1	0,9	0	—	—	—
Гастрит/Язвенная болезнь	11	10,4	4	4,5	1,548	0,214
Примечание: * – Точный тест Фишера.						

Таблица 5 демонстрирует отсутствие различий в частоте встречаемости коморбидной патологии, в том числе связанной с ЖКТ, что указывает на отсутствие влияния представленных нозологий на возникновение диспептического синдрома у больных туберкулезом.

В 1-й группе наблюдали 66 (62,3 %) пациентов с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ, во 2-й группе был 41 (46,6 %) ВИЧ-положительный пациент ($\chi^2 = 4,775$, $p = 0,029$, ОШ = 1,891 при 95 % ДИ [1,065–3,359]). Из лиц с диспептическим синдромом и ВИЧ-инфекцией 27 (41,0 %) пациентов не принимали АРТ на момент исследования. В группе без диспепсии таких пациентов было 6 (14,6 %), что является значимым ($\chi^2 = 8,186$, $p = 0,005$, ОШ = 4,038 при 95 % ДИ [1,493–10,927]). Среди пациентов с клиническими проявлениями диспептического синдрома медиана количества CD4+ лимфоцитов находилась в

пределах 238 [201; 231] кл. в 1 мкл, среди пациентов без диспепсии – 311 [250; 411] кл. в 1 мкл, что является значимым и может быть использованным в качестве прогностического критерия развития диспептического синдрома ($p = 0,0004$). Количество CD4+ лимфоцитов менее 350 кл. в 1 мкл наблюдали у 56 (52,8 %) чел. 1-й и у 17 (19,3 %) чел. 2-й группы ($\chi^2 = 21,958$, $p = 0,001$, ОШ = 7,906 при 95 % ДИ [3,164–19,756]). Данные по выраженности иммунодефицитов в группах представлены на рисунке 6.

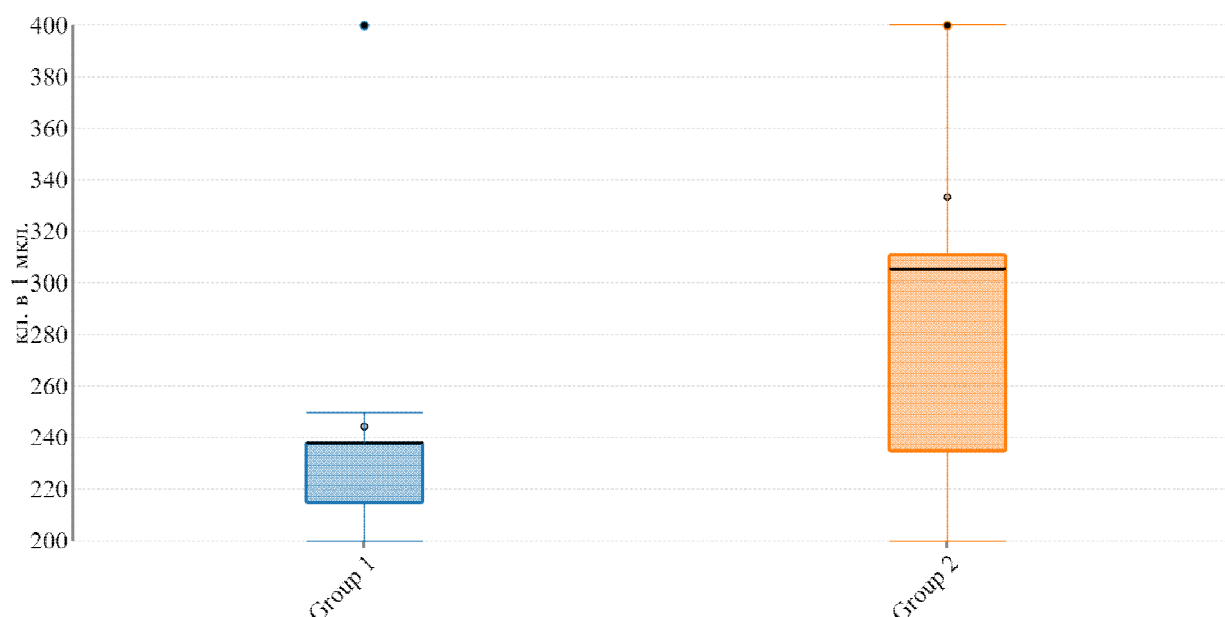


Рисунок 6 – Количество CD4+ лимфоцитов у пациентов исследуемых групп
(кл. в 1 мкл)

Пациенты, включенные в 1-й этап исследования, получали в лечении препараты I и II ряда. Таблица 6 демонстрирует структуру ПТП, принимаемых пациентами.

Таблица 6 – Характеристика структуры ПТП принимаемых пациентами, включенными в 1-й этап исследования

ПТП	1-я группа (n = 106)		2-я группа (n = 88)		χ^2	p	ОШ
	Абс	%	Абс	%			
Лечение по МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ режимам (комбинация Bq Fq Lzd)	95	89,6	64	72,7	9,282	0,003	3,239 [1,483–7,071]
Изониазид (H)	9	8,5	17	19,3	3,969	0,047*	0,388 [0,163–0,919]
Рифампицин (R)	9	8,5	19	21,6	5,663	0,018*	0,337 [0,144–0,789]
Пиразинамид (Z)	71	67,0	65	73,9	1,087	0,298	—
Этамбутол (E)	18	17,0	28	31,8	5,060	0,025	0,443 [0,225–0,873]
Фторхинолоны (Fq)	94	88,7	70	79,5	3,733	0,054	—
Бедаквалин (Bq)	64	60,4	53	60,2	0,000	0,984	—
Этипнамид/протионамид (Pto/Eto)	83	78,3	60	68,2	2,945	0,087	—
Линезолид (Lzd)	24	22,6	19	21,6	0,044	0,834	—
Аминогликозиды	75	70,8	61	69,3	0,102	0,749	—
Парааминосалициловая кислота (PAS)	19	17,9	15	17,0	0,026	0,873	—
Циклосерин/теризидон (Cs/Trd)	83	78,3	59	67,0	3,105	0,079	—
Примечание: * – χ^2 с использованием поправки Йейтса							

В таблице показано, что у пациентов 1-й группы чаще встречались схемы лечения МЛУ/ШЛУ ТБ с комбинацией препаратов из Bq Fq Lzd ($\chi^2 = 9,282$, $p = 0,003$, ОШ = 3,239 при 95 % ДИ [1,486–7,071]), при этом частота приема отдельных препаратов II ряда по отдельности не различалась у пациентов 1-й и 2-й групп. Однако препараты I ряда: изониазид, рифампицин и этамбутол чаще принимали пациенты 2-й группы в сравнении с 1-й.

Обращает на себя внимание тот факт, что 10 (9,4 %) пациентов не жаловались доктору на диспептический синдром согласно данным медицинской документации. Признаки СКД и СЖД у этих пациентов выявлены лишь при

проведении предметного анкетирования или во время тщательного сбора анамнеза.

Таким образом, частота развития диспептического синдрома у больных туберкулезом достигала 54,6 %, при этом показано преобладание СКД над СЖД. Многообразие полученных факторов риска развития такого НЯ, как диспептический синдром, имело как социальное обоснование (курение и синдром зависимости от алкоголя), так и медицинское (прием терапии по МЛУ/ШЛУ режимам, ВИЧ-инфекция, низкая приверженность к АРТ, умеренный иммунодефицит). Полученные данные позволяют определить портрет пациента с высоким риском развития диспептического синдрома, а количество в выборке пациентов позволяет создать модель прогнозирования его развития.

3.2 Способ прогнозирования развития диспептического синдрома у больных туберкулезом при помощи модели логистической регрессии и технологий машинного обучения

В ходе исследования разработан способ прогнозирования риска развития гастроинтестинальных реакций у пациентов фтизиатрического профиля на основе данных логистической регрессии, построенной на базе данных, включающих 194 чел. с туберкулезом органов дыхания в процессе ПТТ. Для определения данного риска определен набор факторов, влияющих на клинические проявления симптомов диспепсии.

Является необходимым определение принадлежности пациента к одной из предложенных когорт: ВИЧ-позитивный пациент или ВИЧ-негативный пациент, т. к. каждая из представленных групп имеет индивидуальные особенности факторов риска развития диспептического синдрома. Для метода прогнозирования в каждой из описанных групп рассчитана чувствительность модели. Для ВИЧ-позитивных пациентов она составила 80,2 %, для ВИЧ-негативных – 79,3 %.

Среди ВИЧ-инфицированных пациентов необходима оценка следующих

факторов риска: синдром зависимости от алкоголя, наличие в схеме лечения Z, Pto, лечение по МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ режимам химиотерапии, приверженность пациента к АРТ (низкая, высокая), для расчета определена константа (Таблица 7).

Таблица 7 – Факторы риска как переменные в уравнении для расчета риска диспепсии в группе ВИЧ-положительных пациентов

Признак	Коэффициент регрессии	Средняя ошибка	p
Синдром зависимости от алкоголя (K ₁)	1,845	0,534	0,001
Z (K ₂)	-1,238	0,372	0,036
Pto (K ₃)	0,116	0,798	0,885
Лечение по МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ режимам химиотерапии (K ₄)	1,266	0,947	0,181
Низкая приверженность к АРТ (K ₅)	-1,422	0,947	0,181
Константа (C)	0,578	0,841	0,492

Среди ВИЧ-негативных пациентов необходимо оценить факторы риска: синдром зависимости от алкоголя, наличие в схеме лечения Z, Pto, МЛУ МБТ с лечением по МЛУ/ШЛУ режимам химиотерапии, пробиотическая терапия в анамнезе и рассчитанная для данной группы константа (Таблица 8).

Таблица 8 – Факторы риска как переменные в уравнении для расчета риска диспепсии в группе ВИЧ-негативных пациентов

Признак	Коэффициент регрессии	Средняя ошибка	p
Синдром зависимости от алкоголя (K ₁)	2,211	0,532	0,001
Z (K ₂)	0,598	0,625	0,339
Pto (K ₃)	-0,614	0,649	0,541
Лечение по МЛУ/ШЛУ режимам химиотерапии (K ₄)	1,173	0,874	0,180
КПТ в анамнезе (K ₅)	22,027	16565	0,999
Константа (C)	-2,355	0,839	0,005

При оценке наличия или отсутствия у пациента указанных факторов риска в модели применяли регрессионное уравнение:

$$y = C + K_1 \times X_1 + K_2 \times X_2 + K_3 \times X_3 + K_4 \times X_4 + K_5 \times X_5,$$

где C – константа, рассчитанная для каждой группы пациентов (см. Таблицы 7 и 8);

K_1, K_2, K_3, K_4, K_5 – коэффициенты регрессии, увеличивающие факторы риска на свое значение;

X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 – значения фактора риска, т. е. если фактор риска у пациента имеется, то значение X будет равно 1, если фактора риска нет, то значение X будет равно 0.

После расчета «у» необходим расчет вероятности возникновения диспептического синдрома по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-y}),$$

где P – прогностическая значимость;

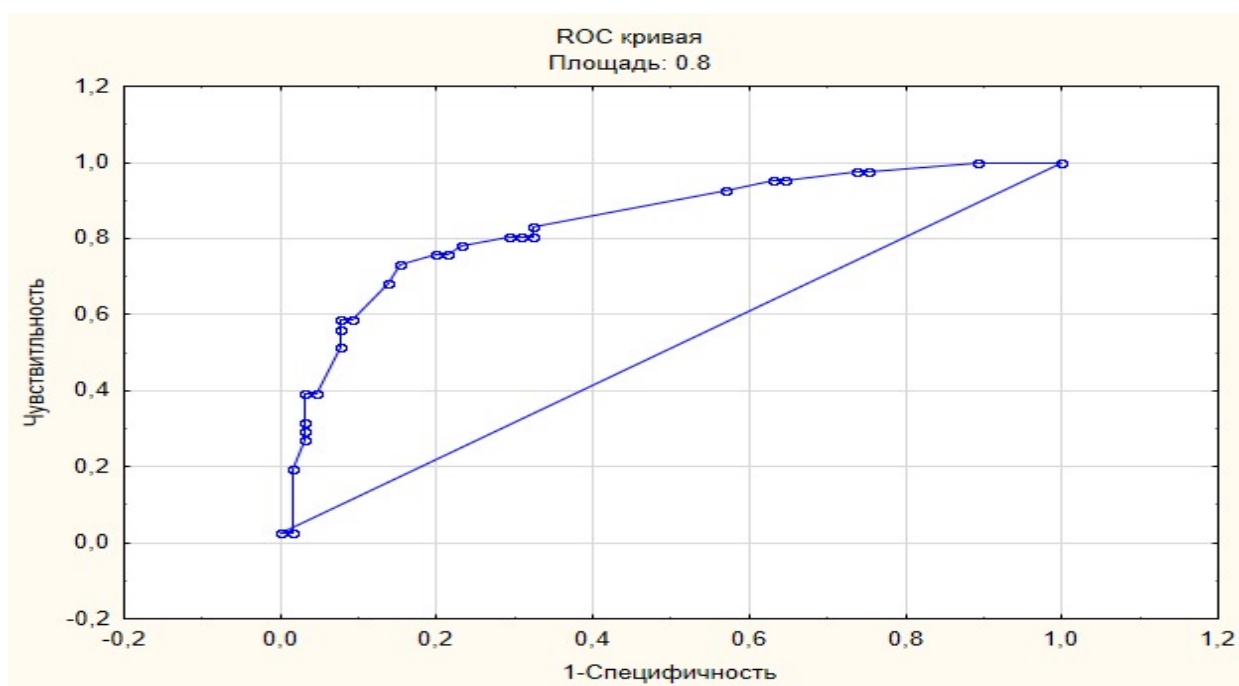
e – экспонента, приближенное значение которой равно 2,718.

В результате работы математической модели получается численное значение от 0 до 1. Если оно менее 0,5 риска развития диспептического синдрома нет, если выше 0,5 – есть.

Качество представленной модели оценивали посредством анализа ROC-кривой (Рисунки 7 и 8). Этот график позволяет дифференцировать истинные положительные случаи и ложноотрицательные. На основании расчета площади под кривой (AUC, в данном исследовании 0,8 для обеих моделей) сделан вывод об очень хорошем качестве модели [17]. Градация качества модели представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Критерии качества модели на основе ROC-анализа

Качество модели	AUC
Отличное	0,9-1,0
Очень хорошее	0,8-0,9
Хорошее	0,7-0,8
Среднее	0,6-0,7
Неудовлетворительное	0,5-0,6

Рисунок 7 – ROC-кривая используемой модели для пациентов с ко-инфекцией
ТБ/ВИЧ

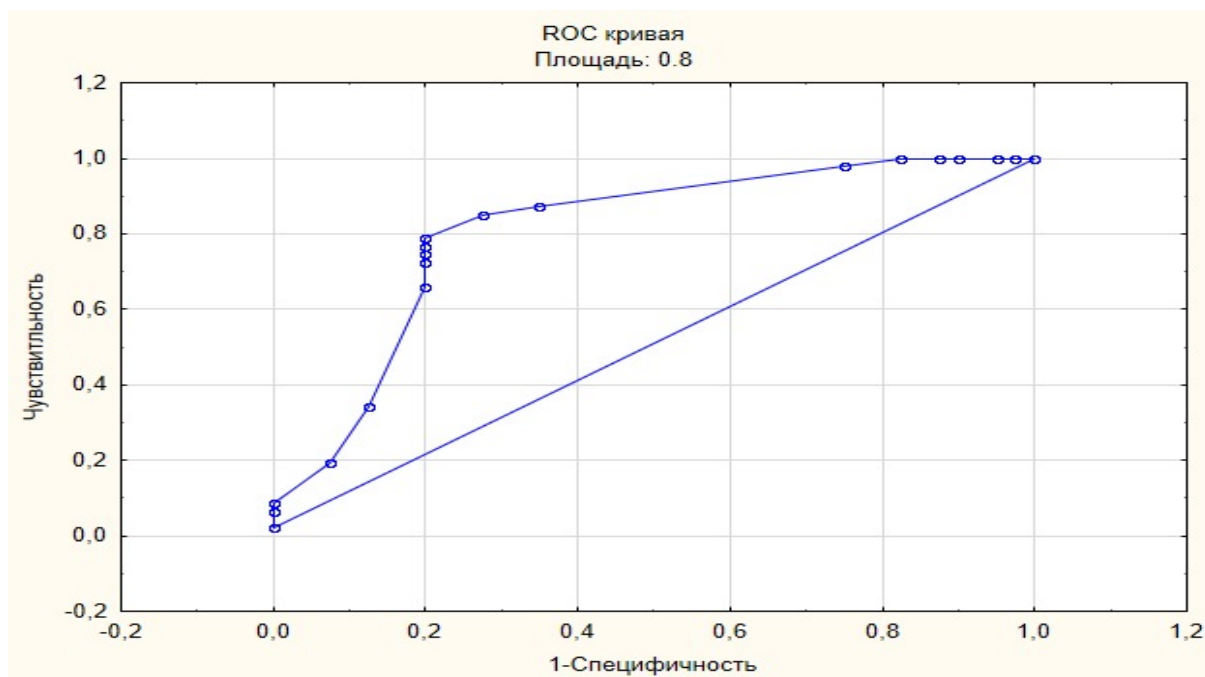


Рисунок 8 – ROC-кривая используемой модели для пациентов с моноинфекцией туберкулеза

Разработанная прогностическая модель заложена в основу для разработки электронного калькулятора прогноза развития диспептического синдрома на основании имеющихся у пациента факторов риска (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022612134 от 08.02.2022), позволяющая определить риск развития диспептического синдрома у больных туберкулезом на этапе первичного осмотра пациента. Программа написана на языке программирования Object Pascal (Lazarus) и может быть использована на ОС: Windows XP и выше. Объем программы составил 23Mb. Интерфейс разработанного программного обеспечения представлен на рисунке 9.

Оценка риска диспепсии у больных туберкулезом

Наличие ВИЧ

Наличие ВИЧ - ДА

Синдром зависимости от алкоголя	Нет
Приверженность к антиретровирусной терапии	Да
Прием пиразинамида	Нет
Прием протионамида (этионамида)	Нет
МЛУ (ШЛУ) микобактерий туберкулеза	Нет

P = 0,300693007145239
Низкий риск диспепсии

Рисунок 9 – Интерфейс разработанного электронного калькулятора с примером расчета риска развития диспептического синдрома у пациента с ВИЧ-инфекцией

Клиническое наблюдение 1. Пациент А., 38 лет, поступил в туберкулезное легочное отделение с диагнозом диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ (+), МЛУ (ЛУ к изониазиду и рифампицину по данным МГМ), I ГДН. Сопутствующий диагноз: ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний (IVБ), на догоспитальном этапе антиретровирусную терапию не принимал.

Из анамнеза определены факторы, способные влиять на появление диспептического синдрома, необходимые для прогнозирования риска его развития, а именно:

- синдром зависимости от алкоголя (диагноз установлен наркологом);
- низкая приверженность к АРТ на догоспитальном этапе;
- МЛУ МБТ;
- прием Z и Pto.

Так как пациент относится к когорте ВИЧ-положительных больных, используем данные таблицы. Используя регрессионное уравнение, рассчитываем риск развития гастроинтестинальных реакций:

$$y = 0,578 + 1,845 \times 1 - 1,442 \times 1 - 1,238 \times 1 + 0,116 \times 1 + 1,266 \times 1 = 1,125$$

$$P = 1 / (1 + 2,718^{-1,125}) = 0,755$$

Интерпретация результата: показатель 0,755 выше порогового значения (0,5), что соответствует высокому риску.

Вывод: Пациент требует назначения пробиотического препарата, т. к. имеет место высокий риск развития гастроинтестинальных расстройств.

Клиническое наблюдение 2. Пациент Б., 42 года, поступил в туберкулезное легочное отделение с диагнозом инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого, МБТ(–), ШЛУ (ЛУ к рифампицину и фторхинолонам согласно результату МГМ) I ГДН. Сопутствующий диагноз: хронический гастрит вне обострения, гипертоническая болезнь 2 степени, риск 2.

Из анамнеза определены факторы, способные влиять на появление диспептического синдрома, необходимые для прогнозирования риска его развития, а именно:

- ШЛУ МБТ (ШЛУ режим химиотерапии на основании ЛУ к R, Fq по данным МГМ);
- прием Pto.

Так как у пациента нет ВИЧ-инфекции, используем данные таблицы. Используя регрессионное уравнение, рассчитываем риск развития гастроинтестинальных реакций:

$$y = -2,355 + 2,211 \times 0 + 0,598 \times 0 - 0,614 \times 1 + 1,173 \times 1 + 22,027 \times 0 = -1,796$$

$$P = 1 / (1 + 2,718^{1,796}) = 0,142$$

Интерпретация результата: показатель 0,142 ниже порогового значения (0,5), что соответствует низкому риску.

Вывод: У пациента отмечается низкий риск развития гастроинтестинальных реакций.

Таким образом, диспептический синдром диагностировали у 54,6 % пациентов, при этом СКД преобладал над СЖД. Факторами риска его развития являлись как социальные (синдром зависимости от алкоголя, курение), так и медицинские (ВИЧ-инфекция, иммунодефицит со снижением количества CD4+ лимфоцитов до диапазона 201–350 кл. в 1 мкл, низкая приверженность к АРТ, лечение по МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ режимам химиотерапии). С использованием этих данных разработан способ прогнозирования развития диспептического синдрома на основании 5 факторов риска. Предложено разделение пациентов на группы согласно ВИЧ-статусу, что позволяет достичь максимальных показателей чувствительности способа (до 80,2 %). Модель позволяет применять 2 градации при их комплексной оценке: низкий риск, высокий риск. Для облегчения использования способа в медицинских организациях противотуберкулезной службы разработан электронный калькулятор прогноза развития диспептического синдрома на основании имеющихся у пациента факторов риска (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022612134 от 08.02.2022), позволяющий определить прогноз, ориентированный на диспептический синдром в условиях первичного осмотра пациента.

ГЛАВА 4 ОЦЕНКА СТРУКТУРЫ ДИСПЕПТИЧЕСКОГО СИНДРОМА И СОСТОЯНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

4.1 Изначальное состояние кишечного микробиома больных туберкулезом до специфической терапии

В ходе бактериологического исследования кала у всех исследуемых пациентов (3-я группа, $n = 30$) выявлены нарушения кишечной микробиоты до начала противотуберкулезной терапии. Преобладали нарушения II и III степени (36,7 %), несколько реже встречали дисбиоз I степени (26,7 %). Уровень pH составил 6,5 [6; 6,5], что характеризуется слабощелочным составом.

Облигатные и факультативные анаэробные представители нормальной микробиоты толстого кишечника, а именно *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacterium spp.*, представители группы кишечной палочки, фекальные энтерококки находили в толстокишечном биотопе у всей изучаемой когорты пациентов. Нарушения микрофлоры включали в себя снижение количественного состава облигатных микроорганизмов для толстокишечного биотопа.

Отмечено значительное снижение титров представителей рода *Bifidobacterium spp.*, их количество составило 8 [7; 8] lg КОЕ/г при региональной норме 9,5 [9; 10] lg КОЕ/г. Количество представителей рода *Lactobacterium spp.* в среднем составило 6 [6; 8] lg КОЕ/г, типичных лактозоположительных эшерихий 6 [5; 6] lg КОЕ/г, по региону данные показатели составляют 7,5 [7; 8] lg КОЕ/г. Количественный уровень фекальных энтерококков в исследуемой когорте был в пределах нормы – 6 [5; 6,7] lg КОЕ/г, при региональной норме 6,5 [6; 7] lg КОЕ/г.

Среди условно-патогенных микроорганизмов преобладали грамотрицательные палочки – представители семейства *Enterobacteriaceae*, на них приходилось 57,4 %, в то время как кокковая условно-патогенная флора встречалась реже – в 42,6 % случаев. С одинаковой частотой (13,3 %) в

толстокишечном биотопе вегетировали кишечные палочки с измененными биологическими свойствами – лактозоотрицательная *Escherichia coli* и гемолитически активная *Escherichia coli*. При этом количественный уровень лактозонегативных эшерихий был в 15 раз выше, чем гемолитических *E. coli*, 5,5 [5; 6] и 4 [4; 4] lg КОЕ/г. У 16,7 % чел. наблюдали представителей рода *Klebsiella spp.* с микробиологическими титрами 6 [4; 6] lg КОЕ/г. Кроме того, у пациентов выделяли другие энтеробактерии, такие как микроорганизмы рода *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Kluyvera* в титрах превышающие диагностические – 4 [4; 6] lg КОЕ/г.

Кокковая условно-патогенная микрофлора толстого кишечника представлена бактериями рода *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.* Среди стафилококков 43,3 % штаммов обладали гемолитической ферментативной активностью, при этом их количественный состав чаще находился в пределах 4 lg КОЕ/г, в сравнении с региональной нормой 3 [2; 4] lg КОЕ/г. Все представители группы *Streptococcus spp.* проявляли β-гемолитическую активность, их титры были выше, чем у других грамположительных условно-патогенных кокков и составили 5 [4,5; 5,5] lg КОЕ/г. О существенных нарушениях качественно-количественного состава толстокишечной микрофлоры свидетельствует появление в биотопе у 5 чел. (16,7 %) нетипичных представителей микробиоты, в частности, *Pseudomonas aeruginosa*, которая является сапрофитом окружающей среды, не характерным для микробиоценоза человека.

Помимо вышесказанного, о нарушениях кишечной микробиоты говорит наличие в образцах материала грибов-микровицет рода *Candida*, также имеющих аэробный характер дыхания, обнаружены в 93,3 % случаев с титрами 4 [2; 4] lg КОЕ/г, региональная норма по данным представителям микробиоты толстого кишечника составляет 3 [2; 4] lg КОЕ/г. При этом в видовой структуре преобладали *C. albicans* – 85,7 %, а *Candida* видов *non-albicans* – 14,3 %. В их структуру вошли представители видов *C. glabrata* у 2 чел. (7,1 %), в единичных случаях регистрировали представителей видов *C. kefyr* и *C. famata* (по 3,6 %).

Характеристика микробиоценоза кишечника представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Комплексная оценка титров представителей микробиоты кишечника в/в больных туберкулезом до назначения ПТТ (3-я группа, n = 30)

Группа микроорганизмов	Представители микробиоты	Полученное значение, lg КОЕ/г			Региональная норма, lg КОЕ/г			Результат
		Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
Облигатная микрофлора	<i>Bifidobacterium spp.</i>	8	7	8	9,5	9	10	↓
	<i>Lactobacillus spp.</i>	6	6	8	7,5	7	8	↓
Факультативная Грам – микрофлора	<i>E.coli lac+</i>	5,5	5	6	7,5	7	8	↓
	<i>E.coli lac–</i>	6	5	6	3	2	4	↑
	<i>E. coli hly+</i>	4	4	4	3	2	4	↑
	Другие условно-патогенные энтеробактерии	4	4	6	3	2	4	↑
Факультативная Грам + микрофлора	<i>Enterococcus spp.</i>	6	5	6,7	6,5	6	7	↓
	<i>S. epidermidis</i>	4	4	4	4	3	5	норма
	<i>Streptococcus spp. hly+</i>	5	4,5	5,5	3	2	4	↑
Грибы	<i>Candida</i>	4	2	4	3	2	4	↑
Примечание: Me-медиана, LQ-25-й квартиль, UQ-75-й квартиль, ↓ – снижение количества, ↑ – повышение количества.								

Таким образом, до назначения противотуберкулезных препаратов и без клинических проявлений диспептического синдрома у больных с туберкулезом уже наблюдались сдвиги в качественно-количественном составе микробиоты кишечника. В основном эти сдвиги представлены снижением количества облигатных и ростом частоты появления транзиторных и условно-патогенных микроорганизмов. Дисбиотические нарушения II и III степени составляли 73,3 %, дисбиотические изменения I степени были у 26,7 %. Полученные результаты дают

возможность дальнейшего прицельного изучения микробиоты кишечника у пациентов, получающих противотуберкулезное лечение.

4.2 Характеристика состава микробиоценоза кишечника больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в процессе противотуберкулезной терапии

Структура диспептического синдрома у больных с МЛУ/ШЛУ ТБ в процессе приема ПТП (5-я группа) представлена тошнотой у 20 пациентов (66,6 %), метеоризмом у 17 пациентов (56,6 %), болевым абдоминальным синдромом преимущественно в мезогастральной области у 14 человек (46,6 %), диареей – в 11 случаях (36,6 %), запорами у 10 чел. (33,3 %). Все пациенты 5-й группы получали симптоматическую терапию согласно симптоматике (лоперамид, смектит диоктаэдрический, панкреатин, ингибиторы протонной помпы).

При оценке воздействия ПТП, входящих в схемы лечения, на симптомы диспепсии установлено влияние PAS на развитие диареи ($\chi^2 = 4,751$, $p = 0,030$, ОШ = 7,083, при 95 % ДИ [1,075–46,680]), болевого абдоминального синдрома ($\chi^2 = 4,658$, $p = 0,031$, ОШ = 9,333, при 95 % ДИ [1,018–90,943]). Корреляция между приемом PAS и развитием метеоризма ($\chi^2 = 2,329$, $p = 0,127$), запора ($\chi^2 = 0,093$, $p = 0,761$) и тошноты ($\chi^2 = 0,418$, $p = 0,519$) не найдена. Pto (Eto) обуславливал развитие тошноты ($\chi^2 = 7,143$, $p = 0,008$, ОШ = 16,000, при 95 % ДИ [1,451–176,459]). Корреляция между приемом аминогликозидов (Cm, Km, Am), Lzd, Cs (Trd) и формированием клинических проявлений диспепсии не доказана. Найдена корреляция между приемом Z и развитием метеоризма ($\chi^2 = 4,455$, $p = 0,035$, ОШ = 6,429, при 95 % ДИ [1,026–40,362]). Оценить влияние препаратов фторхинолонового ряда и Bq на развитие симптомов диспепсии в рамках данного исследования не представляется возможным ввиду включения препаратов этой группы в схему терапии всех исследуемых пациентов. Данные

представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Корреляция между приемом ПТП II ряда и развитием гастроинтестинальных реакций у больных туберкулезом в процессе лечения по МЛУ/ШЛУ режимам химиотерапии

ПТП	Диарея		Метеоризм		Запор		Болевой синдром		Тошнота/Рвота	
	р	ОШ	р	ОШ	р	ОШ	р	ОШ	р	ОШ
Z	0,361	—	0,035	6,4	0,771	—	0,867	—	0,560	—
Pto	0,397	—	0,197	—	0,519	—	0,051	—	0,008	16,0
Lzd	0,088	—	0,705	—	0,058	—	0,086	—	0,815	—
PAS	0,030	7,1	0,127	—	0,761	—	0,031	9,3	0,519	—
Cs	0,603	—	0,705	—	0,705	—	0,351	—	0,705	—
Cm	0,603	—	0,705	—	0,448	—	0,223	—	0,349	—

При сравнении кислотно-щелочного состояния исследуемого материала значимых различий не выявлено, в 4-й группе наблюдали слабокислую реакцию – рН составило 6,5 [6; 6,5], в 5-ой группе – кислую рН – 6 [6; 6,8] ($p = 0,586$). В структуре степеней дисбиоза у пациентов до приема ПТП наблюдали преобладание микроэкологических нарушений I и II степени – 8 (26,7 %) и 11 (36,7 %) чел. соответственно. С III степенью наблюдали 11 (36,8 %) чел. У пациентов с диспептическим синдромом на фоне приема ПТП баланс сдвинулся в сторону нарушений III степени дисбиотических изменений – 15 (50,0 %) чел., а нарушения I и II степени регистрировали значительно реже – у 3 (10,0 %) и 12 (40,0 %) чел. соответственно. Таким образом, установлено утяжеление дисбиотических изменений за счет снижения титров облигатных и повышения титров условно-патогенных бактерий под воздействием ПТТ.

В ходе бактериологического исследования выявлены различия в количественном составе представителей рода *Lactobacterium spp.* В 4-й группе лактобактерии наблюдали в количестве 6 [6; 8] lg КОЕ/г, в 5-й группе в количестве 4 [4; 6] lg КОЕ/г ($p = 0,011$). Однако среди представителей рода

Bifidobacterium spp. различий найдено не было, в 4-й группе их титр составил 8 [7; 8] lg КОЕ/г, в 5-й – 7,5 [4; 9] lg КОЕ/г ($p = 0,284$). Среди представителей группы *Escherichia spp.* наблюдали увеличение количества штаммов *lac*- на фоне проводимой ПТТ. До назначения терапии их наблюдали в нормальном количестве ($< 10^4$ lg КОЕ/г), а в процессе химиотерапии их количество увеличилось до 4 [4; 7] lg КОЕ/г ($p = 0,009$), что говорит об активном размножении условно-патогенных микроорганизмов в просвете ЖКТ. При этом различий среди *E. Coli lac*⁺ и *E. coli hly*⁺ не найдено ($p = 0,108$ и $p = 0,321$ соответственно).

Представители рода *Clostridium spp.* при количественном анализе не различались и не превышали нормальные показатели. В каждой группе клостридии регистрировали в количестве $< 10^2$ lg КОЕ/г. Также различий не было при сравнении количества *Klebsiella spp.* ($p = 0,446$). Значимые различия получены при исследовании других УПЭБ, не идентифицированных до вида, в 4-й группе количество других УПЭБ составило 4 [4; 4,75] lg КОЕ/г, а в 5-й – 4 [4; 7] lg КОЕ/г ($p = 0,023$).

Среди представителей грамположительной микрофлоры выявлены изменения во всем изучаемом биотопе. При исследовании количества условно-патогенных стафилококков на фоне лечения ПТП увеличилось количество штаммов *hly*⁺, которые наблюдали в 4-й группе в количестве 2 [2; 4] lg КОЕ/г, в 5-й – 4 [4; 4] lg КОЕ/г ($p = 0,004$). Однако, значимых различий в популяции *S. epidermidis* ($p = 0,914$) и *S. aureus* ($p = 0,185$) найдено не было. Кроме того, установлено, что на фоне ПТТ по МЛУ/ШЛУ режимам химиотерапии снизились титры энтерококков в кишечном биотопе. В 4-й группе их наблюдали в количестве 6 [5; 6,75] lg КОЕ/г, в 5-й группе в титре 5 [4; 6] lg КОЕ/г ($p = 0,037$), а также отмечено снижение титра *Streptococcus hly*⁺ в исследуемом материале с 5 [4,5; 5,5] lg КОЕ/г до 4 [4; 4] lg КОЕ/г ($p = 0,041$). Количество аэробных бацилл при анализе кишечного микробиома на фоне приема ПТП не изменилось ($p = 0,207$).

В ходе анализа качественно-количественного состава толстокишечного микробиома выявлено увеличение количества грибов рода *Candida*. До приема

ПТП грибы наблюдали в титре 4 [2; 4] lg КОЕ/г, с последующим увеличением количества до 4,5 [4; 5] lg КОЕ/г ($p = 0,005$). Кроме того, в процессе химиотерапии наблюдали увеличение разнообразия структуры микозов. Так, в 4-ой группе *C. glabrata* встречалась у 2 человек (6,6 %), *C. famata* и *C. kefir* по 1 человеку (3,3 %), *C. albicans* у 26 человек (86,6 %). В процессе химиотерапии наблюдали изменение пейзажа, *C. albicans* выявлена у 23 чел. (76,6 %), *C. kefir* у 5 чел. (16,6 %), *C. ciferii* у 2 пациентов (6,6 %).

Установлено отсутствие корреляции приема Pto (Eto) со снижением количества бифидо- ($\chi^2 = 1,667$, $p = 0,197$) и лактофлоры ($\chi^2 = 0,072$, $p = 0,789$), типичной кишечной палочки ($\chi^2 = 0,632$, $p = 0,427$), фекальных энтерококков ($\chi^2 = 1,292$, $p = 0,256$) и грибов рода *Candida* ($\chi^2 = 0,871$, $p = 0,351$) в толстокишечном биотопе. Прием Pas влиял на снижение концентрации представителей рода *Lactobacillus spp.* ($\chi^2 = 7,950$, $p = 0,005$, ОШ 17,000 при 95 % ДИ [1,683–171,711]) и *E. Coli lac+* ($\chi^2 = 4,658$, $p = 0,030$, ОШ 9,333 при 95 % ДИ [0,958–90,913]), однако не оказывал воздействие на уровень *Bifidobacterium spp.* ($\chi^2 = 0,093$, $p = 0,761$), фекальных энтерококков ($\chi^2 = 0,151$, $p = 0,698$) и грибов рода *Candida* ($\chi^2 = 3,137$, $p = 0,077$). Lzd в исследовании не влиял на количественный состав бифидобактерий ($\chi^2 = 0,144$, $p = 0,705$), лактобактерий ($\chi^2 = 1,154$, $p = 0,283$), эшерихий ($\chi^2 = 0,021$, $p = 0,886$), энтерококков ($\chi^2 = 2,672$, $p = 0,103$) и грибов ($\chi^2 = 0,577$, $p = 0,448$). Аминогликозиды (Cm, Km, Am) также не оказывали влияние на микробиоценоз, в частности на бифидо- ($\chi^2 = 0,577$, $p = 0,448$) и лактофлору ($\chi^2 = 1,154$, $p = 0,283$), *E. coli* ($\chi^2 = 1,154$, $p = 0,283$), *Enterococcus spp.* ($\chi^2 = 2,672$, $p = 0,103$) и *Candida spp.* ($\chi^2 = 0,144$, $p = 0,705$). Корреляция между приемом Cs (Trd) и уровнем бифидобактерий ($\chi^2 = 0,577$, $p = 0,448$), лактобактерий ($\chi^2 = 2,596$, $p = 0,108$), типичной кишечной палочки ($\chi^2 = 1,154$, $p = 0,283$), энтерококков ($\chi^2 = 0,423$, $p = 0,516$) и грибов рода *Candida* ($\chi^2 = 0,144$, $p = 0,705$) в кишечном биотопе не найдено. Z не показал влияния на концентрацию *Bifidobacterium spp.* ($\chi^2 = 0,341$, $p = 0,560$), *Lactobacillus spp.* ($\chi^2 = 0,384$, $p = 0,536$), энтерококки

($\chi^2 = 2,744$, $p = 0,098$) и *Candida spp.* ($\chi^2 = 0,341$, $p = 0,560$), однако значимо влиял на уровень лактозо-позитивной кишечной палочки ($\chi^2 = 5,117$, $p = 0,024$). Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Корреляция между приемом ПТП и развитием микробиоценоза кишечника у больных туберкулезом в процессе лечения МЛУ/ШЛУ ТБ

Толстокишечная микробиота	Z		Pto		Lzd		PAS	
	p	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p	χ^2
<i>Bifidobacterium spp.</i>	0,560	0,341	0,197	1,667	0,705	0,144	0,761	0,093
<i>Lactobacillus spp.</i>	0,536	0,384	0,789	0,072	0,283	1,154	0,005	7,950
<i>Escherichia spp.</i>	0,024	5,117	0,427	0,632	0,886	0,021	0,030	4,658
<i>Enterococcus spp.</i>	0,098	2,744	0,256	1,292	0,103	2,672	0,698	0,151
<i>Candida spp.</i>	0,560	0,341	0,351	0,871	0,448	0,577	0,077	3,137

Таким образом, прием ПТП у больных МЛУ/ШЛУ ТБ приводила к выраженным сдвигам состояния кишечного микробиоценоза за счет снижения количества *Lactobacillus spp.*, *E. faecalis*, повышения титров *E. Coli lac*–, *Streptococcus hly*+, других УПЭБ, изменениям качественно-количественного состава *Candida spp.* Установлено, что характер диспептического синдрома зависит от применяемых ПТП: PAS создает риск для развития диареи и болевого абдоминального синдрома, Pto повышает риск развития тошноты, а Z – метеоризма. Кроме того, установлены взаимосвязи снижения количества *Lactobacillus spp.* и *E. Coli lac*+ с приемом PAS, а прием Z приводил к значимому снижению титров лактозоположительной кишечной палочки.

4.3 Особенности клинико-микробиологических проявлений диспептического синдрома у больных с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ

При изучении структуры гастроинтестинальных реакций пациентов с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ, выявлено преобладание СКД над СЖД. Среди пациентов

с ВИЧ-инфекцией (4А группа, n = 34) наблюдали диарею у 9 (52,9 %) чел., метеоризм у 7 (41,2 %) чел., явления запора у 4 (23,5 %) чел. Синдром желудочной диспепсии был представлен тошнотой и рвотой у 3 (17,6 %) чел. Помимо вышесказанного, достаточно часто регистрировали болевой абдоминальный синдром – у 7 (41,2 %) чел., который локализовался преимущественно в мезогастральной области вокруг пупка.

У лиц с моноинфекцией ТБ (5А группа, n = 26) кишечная диспепсия была представлена диареей у 1 (7,7 %) чел., метеоризмом у 3 (23,1 %) чел., запорами у 6 (46,2 %) чел., что отличает ее от диспептических проявлений при ко-инфекции ТБ/ВИЧ. При этом, СЖД, а именно тошноту и рвоту, встречали примерно с одинаковой частотой – у 4 (30,8 %) чел., болевой абдоминальный синдром – у 7 (53,8 %) чел. при локализации его преимущественно в околопупочной области. Сравнительная характеристика симптомов диспепсии представлена на рисунке 10.

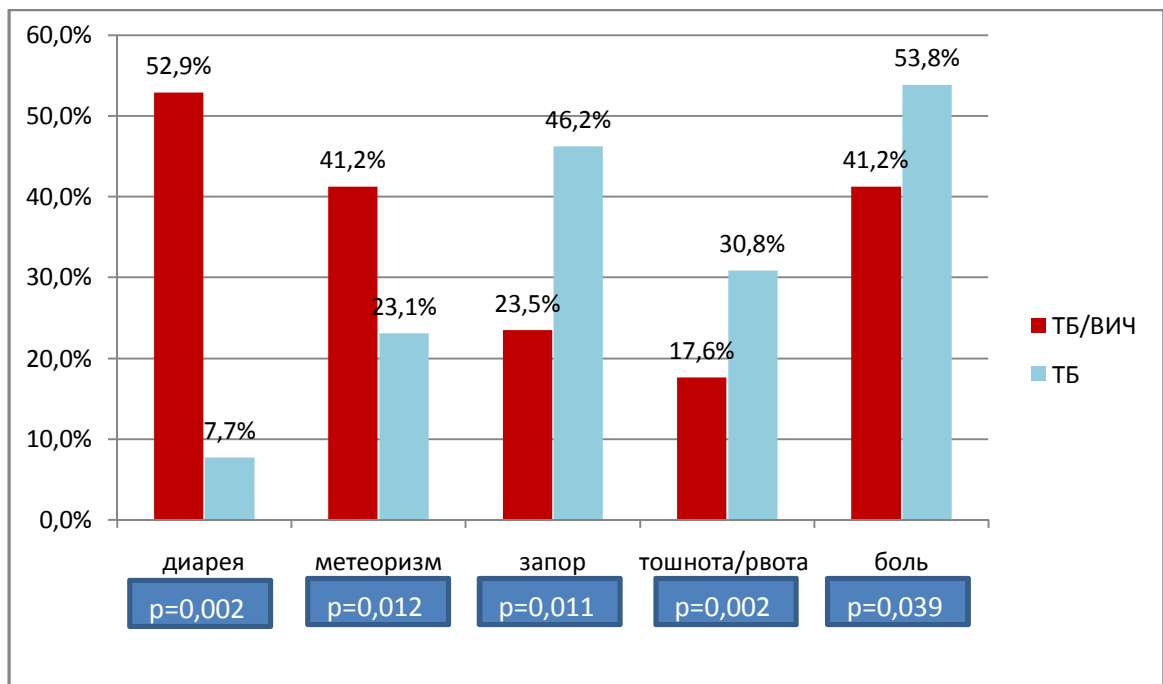


Рисунок 10 – Структура диспептического синдрома у пациентов с ВИЧ-инфекцией и моноинфекцией туберкулеза

В когорте ВИЧ инфицированных пациентов значительно чаще назначалась дополнительная терапия, влияющая на моторную функцию ЖКТ, а также сорбенты (лоперамид, спазмолитики, смектит, ферменты, слабительные средства). В 4А группе к дополнительной терапии приходилось обращаться при проведении основного курса лечения у 7 чел. (20,6 %), в 5А группе у 4 чел. (15,4 %) ($p = 0,048$). После курса дополнительной терапии рецидив диспепсии зарегистрирован у одинакового количества человек (по 2,1 %) в обеих группах.

Среди пациентов, включенных в исследование, обнаружены нарушения микробиоценоза кишечного биотопа. В 4А группе наблюдали более выраженные сдвиги в микрофлоре кишечника, чем в 5А: в 4А исследуемой группе III степень дисбиоза зарегистрирована у 17 чел. (50,0 %), II степень у 12 чел. (35,3 %), а I степень лишь у 5 чел. (14,7 %). В 5А группе наблюдали менее выраженные сдвиги: III степень микро экологических нарушений зарегистрирована у 9 чел. (34,7 %), II степень у 11 чел. (42,3 %), I степень у 6 чел. (23,0 %) при прочих равных условиях. Из представленных данных видно, что у ВИЧ-инфицированных пациентов преобладает III степень нарушений, а у ВИЧ-негативных II.

В ходе теста с лакмусовым индикатором в 4А группе наблюдали слабощелочную реакцию кала с медианой pH 6 [6; 6,5], результат в 5А группе не отличался от 4А и составил 6 [6; 6,5] ($p = 1,000$).

Представители облигатной микрофлоры кишечника, представленные в биотопе *Bifidobacterium spp.* и *Lactobactrium spp.*, были количественно снижены в обеих наблюдаемых когортах относительно региональных норм, однако значимые различия в исследуемых совокупностях получены только в отношении бифидофлоры. В 4А группе их наблюдали в титре 7,5 [5,25; 8] lg КОЕ/г, в 5А группе в титре 8 [8; 9,5] lg КОЕ/г ($p = 0,045$). Лактобактерии в 4А группе наблюдали в количестве 6 [4; 7] lg КОЕ/г, в 5А группе 6 [4; 7,5] lg КОЕ/г ($p = 0,718$).

Бактерии рода *Escherichia spp.* представлены тремя видами. Лактозоположительную (типичную) *E. coli* регистрировали в обеих исследуемых группах в количестве 6 [5; 7] lg КОЕ/г ($p = 0,653$). Лактозоотрицательную *E. coli*

также высевали в одинаковых титрах в обеих исследуемых группах, концентрация их составила 4 [4; 5,75] lg КОЕ/г. Гемолитически активная *E. Coli* с измененными свойствами находилась в пределах допустимой концентрации и не превышала диагностических титров в обеих группах, их концентрация была менее 10^4 lg КОЕ/г. Количественный состав облигатных анаэробных микроорганизмов представлен родом *Clostridium spp.* В 4А группе их количество составило 2 [2; 2] lg КОЕ/г, в 5А группе 2 [2; 3,5] lg КОЕ/г ($p = 0,275$).

Грамотрицательная условно-патогенная микрофлора представлена бактериями рода *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* и другими условно-патогенными энтеробактериями. Клебсиеллы в обеих группах не превышали диагностических титров, их количество в обеих группах было в пределах 4 [4; 4] lg КОЕ/г ($p = 0,688$). Количественный состав представителей рода протеи также не выходил за границы нормы и не отличался в исследуемых когортах – 4 [4; 4] lg КОЕ/г ($p = 0,321$). Концентрация других условно-патогенных энтеробактерий также не различалась, в 4А группе их количество было 4 [4; 5] lg КОЕ/г, в 5А группе 4 (4; 6) lg КОЕ/г ($p = 0,839$).

Грамположительная условно-патогенная микрофлора представлена в исследовании *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* Стафилококки в составе *S. aureus*, *S. hly+* и *S. epidermidis* количественно не различались в сравниваемых группах, их наблюдали в нормальном титре 2 [2; 2] lg КОЕ/г ($p = 0,860$), 4 [4; 4] lg КОЕ/г ($p = 0,860$) и 2 [2; 4] lg КОЕ/г ($p = 0,378$) соответственно. В 4А группе *E. faecalis* наблюдали в количестве 6 [4; 6,75] lg КОЕ/г, в 5А группе их количество было 5 [4; 6] lg КОЕ/г ($p = 0,470$). Все стрептококки имели β -гемолитическую активность и не превышали диагностические титры, их количество в обеих когортах было ниже 10^4 lg КОЕ/г ($p = 0,490$).

Грибы в исследуемом микробиоценозе представлены родом *Candida spp.* В 4А группе их количество было 4 [4; 5,75] lg КОЕ/г, в 5А группе их наблюдали в количестве 4 [3,25; 4] lg КОЕ/г ($p = 0,044$). В 4А группе грибы идентифицированы до вида в 29 случаях и характеризовались большим разнообразием. Из них *C. albicans* регистрировали у 21 чел. (72,4 %), *C. kefyr* у 4 чел. (13,8 %), *C. ciferii* у

2 чел. (6,9 %), *C. glabrata* и *C. famata* по 1 чел. (3,4 %). В 5А группе идентифицировано до вида 23 представителя рода *Candida*, из них 21 (91,3 %) приходилось на *C. albicans* и по 1 (4,3 %) на *C. kefir* и *C. glabrata*. Плесневые грибы в обеих исследуемых совокупностях не превышали норм и статистически не различались, в обеих группах их количество составило менее 10^2 lg КОЕ/г.

Также значимых различий не выявлено в отношении аэробных бацилл, их обнаруживали в одинаковых титрах в обеих группах – 2 [2; 3] lg КОЕ/г ($p = 0,819$).

Таким образом, в кишечном биотопе больных туберкулезом легких еще до старта ПТТ регистрировали дисбиотические изменения в виде снижения количества облигатных микроорганизмов и повышения факультативных их представителей с формированием преобладания II и III степени дисбиоза над I. В процессе ПТТ по МЛУ/ШЛУ режимам химиотерапии формировались более стойкие микрoэкологические нарушения, за счет выраженного снижения количества облигатной микробиоты (*Lactobacterium spp.*, фекальные энтерококки) и выраженного количественного повышения титров условно-патогенной микрофлоры (*E. Coli lac*–, *S. hly*+, *Candida spp.*, другие УПЭБ).

Микробный биоценоз пациентов ТБ/ВИЧ характеризовался снижением количественного содержания облигатных микроорганизмов (*Bifidobacterium spp.*). Микрофлора кишечника у пациентов с ВИЧ инфекцией характеризовалась увеличением содержания грибов рода *Candida*, а также большим разнообразием его представителей.

ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

5.1 Клинические результаты применения комплексной пробиотической терапии у пациентов с туберкулезом и МЛУ/ШЛУ возбудителя

В 6-й группе ($n = 28$) диспептический синдром купирован в среднем за 7 [5; 8] дней, в 7-й группе ($n = 25$) за 9 [8,5; 10] дней ($p = 0,022$). Рецидив диспептического синдрома в течение 2 недель зарегистрирован у 3 (10,7 %) пациентов 6-й группы и у 5 (20,0 %) чел. 7-й ($\chi^2 = 0,852$; $p = 0,355$). Рецидив диспепсии за 30 дней зафиксирован у 5 (17,9 %) чел. 6-й группы и у 8 (32,0 %) чел. 7-й группы ($\chi^2 = 1,604$; $p = 0,205$). В 6-й группе за весь период наблюдения фиксировали рецидив диареи в 7 (25,0 %) случаях, метеоризма в 1 (3,6 %) случае, запора в 3 (10,7 %) случаях, болевого абдоминального синдрома в 4 (14,3 %) случаях, тошноты/рвоты в 3 (10,7 %) случаях. В 7-й группе рецидив диареи зафиксирован у 2 (8,0 %) чел., метеоризма и запора у 3 (12,0 %) чел., болевого абдоминального синдрома у 4 (16,0 %) чел., тошноты/рвоты у 2 (8,0 %) чел.

При оценке восстановления иммунного ответа не получены значимые различия в обеих группах. На момент начала исследования количество CD4+ лимфоцитов у пациентов 6-й группы составило 254,5 [220,25; 260,75] кл. в 1 мкл, в 7-й группе – 235 [201; 235] кл. в 1 мкл ($p = 0,815$). Изучение динамики показателей иммунограммы выполняли через 3 месяца после проведения курса КПТ. Количество CD4+ лимфоцитов у пациентов 6-й группы до КПТ составило 254,5 [220,25; 260,75] кл. в 1 мкл, а после – 260 [255,5; 314,25] кл. в 1 мкл, в 7-й группе показатели составили 235 [201; 235] кл. в 1 мкл и 240 [235; 288] кл. в 1 мкл соответственно. Таким образом, разница количества CD4+ лимфоцитов в исследуемых группах составила 5,5 [4,5; 19,5] кл. в 1 мкл и 5 [1; 4] кл./мкл соответственно, что не является значимым.

Отмечена положительная динамика при купировании интоксикационного синдрома. В структуре жалоб пациентов 6-й группы уменьшилось количество больных с жалобами на слабость с 12 (42,9 %) до 5 (17,9 %) ($\chi^2 = 4,139$; $p = 0,04$), чего не произошло в 7-й группе наблюдения ($p = 0,161$). Количество пациентов с ночной потливостью оставалось неизменным за период наблюдения в 6-й ($p = 0,398$) и 7-й ($p = 0,419$) группах.

Отмечено снижение температуры тела с 37 [36,9; 37,2] °C до 36,6 [36,4; 36,8] °C у пациентов 6-й группы ($p = 0,001$) и с 37 [36,9; 37,3] °C до 36,8 [36,8; 37,1] °C среди пациентов 7-й группы ($p = 0,089$). В процессе КПТ отмечено увеличение массы тела на 1 100 [900; 1 750] г в 6-й и 800 [650; 975] г в 7-й группах ($p = 0,001$).

Анализ лабораторных показателей воспаления указывал на снижение количества лейкоцитов с 11 [9; 12] $\times 10^9/\text{л}$ до 9 [6,75; 9] $\times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,001$) в 6-й группе, и с 12 [10; 11] $\times 10^9/\text{л}$ до 10 [8; 9,5] $\times 10^9/\text{л}$ в 7-й группе ($p = 0,004$). Однако концентрация фибриногена ($p = 0,33$ и $p = 0,11$ соответственно) и скорость оседания эритроцитов ($p = 0,7$ и $p = 0,46$ соответственно) значимо не изменились у больных обеих групп.

При оценке гепатотропного эффекта отмечено снижение концентрации АСТ с 36 [25; 40,75] Ед/л до 28 [12; 28] Ед/л ($p = 0,007$) и щелочной фосфатазы с 202 до 115 Ед/л ($p = 0,05$) в процессе КПТ, чего не произошло в 7-й группе ($p = 0,98$ и $0,08$ соответственно). Однако концентрации АЛТ ($p = 0,17$ для 6-й и $p = 0,21$ для 7-й группы), общего билирубина ($p = 0,16$ для 6-й и $p = 0,81$ для 7-й группы) значимо не изменились в обеих исследуемых группах. Также значимых различий не выявлено при оценке синтетической функции печени посредством определения концентрации общего белка ($p = 0,74$ для 6-й и $p = 0,98$ для 7-й группы) и фибриногена ($p = 0,33$ для 6-й и $p = 0,77$ для 7-й группы). Данные представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Динамика биохимических показателей при оценке функций печени у пациентов, принимающих КППТ и не принимающих ее

Показатель	6-я группа (n = 28)			7-я группа (n = 25)		
	на старте исследования (Ме)	через 30 дней после старта исследования (Ме)	p*	на старте исследования (Ме)	через 30 дней после старта исследования (Ме)	p*
АСТ (Ед/л)	36,0	28,0	0,007	29,0	28,0	0,98
АЛТ (Ед/л)	38,5	34,5	0,17	40,0	38,2	0,21
Общий билирубин (мкмоль/л)	19,2	19,05	0,16	19,4	18,9	0,81
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	202,0	115,0	0,05	189,0	190,0	0,08
Общий белок (г/л)	70,0	69,5	0,74	67,0	67,0	1,0
Фибриноген (г/л)	5,0	5,0	0,33	4,0	4,1	0,77
Примечание: p* – сравнение по Вилкоксоу.						

Среди показателей эффективности гемопоеза значимых различий не получено в обеих группах. Количество тромбоцитов ($p = 0,441$ для 6-й и $p = 0,547$ для 7-й группы) и эритроцитов ($p = 0,503$ для 6-й и $p = 0,078$ для 7-й группы) значимо не изменилось, однако увеличилась концентрация гемоглобина со 116 [114,5; 119,5] г/л до 123 [120; 127] г/л у пациентов 6-й группы ($p = 0,045$), в 7-й группе – со 118 [113; 118,25] г/л до 119 [115; 122] г/л ($p = 0,856$).

Клиническое наблюдение 3. Пациент Б., 35 лет, поступил в отделение терапии туберкулеза легких 02.07.2021 года с диагнозом диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ(+), МЛУ МБТ (HRZ), I ГДН (рецидив). Сопутствующий диагноз: ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний (IV Б), фаза прогрессирования на фоне приема АРТ.

Из анамнеза известно, что у пациента имела место низкая приверженность к

АРТ. На момент поступления жаловался на потливость, повышение температуры тела до 37,5 °С, слабость, снижение массы тела на 5 кг за 1 месяц (вес составлял 55 кг). Количество CD4+ составляло 250 кл. в 1 мкл. 03.07.2021 пациент начал ПТТ по МЛУ режиму химиотерапии: этамбутол, моксифлоксацин, бедаквилин, протионамид, циклосерин. На стационарном этапе лечения прием всех препаратов основывался на принципе контролируемости. Через 8 дней лечения пациент отметил жалобы на боли в животе, преимущественно в околопупочной области, жидкий стул до 5 раз в сутки, однократно рвоту. Применение диосмектита не принесло облегчения, спазмолитики оказывали временный положительный эффект. 12.07.2021 пациенту назначен 30-дневный курс КПТ под контролем медицинской сестры. Явления диспепсии полностью купированы на 6-й день после начала КПТ. В процессе дальнейшего наблюдения (30 дней) рецидива диспептического синдрома не зарегистрировано. Потливость купирована на 10-й день комплексного лечения с применением КПТ, температура нормализовалась на 11-й, слабость исчезла на 18-й день. Прибавка в массе тела составила 1,6 кг за 1 месяц. Повторное исследование иммунограммы показало увеличение количества CD4+ лимфоцитов с 250 кл. в 1мкл до 298 кл. в 1 мкл. Динамика лабораторных показателей пациента Б., 35 лет, представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Динамика лабораторных показателей пациента Б., 35 лет, в процессе противотуберкулезной терапии с курсом КПТ (клиническое наблюдение 3)

Вид анализа	Показатель	Перед курсом пробиотической терапии	Через 30 дней после пробиотической терапии
Общий анализ крови	Гемоглобин (г/л)	120	122
	Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	9,2	8,1
	Скорость оседания эритроцитов (мм/ч)	42	21

Продолжение таблицы 14

Вид анализа	Показатель	Перед курсом пробиотической терапии	Через 30 дней после пробиотической терапии
Биохимический анализ крови	АСТ (Ед/л)	32	20
	АЛТ (Ед/л)	28	27
	Билирубин (мкмоль/л)	15	16,5
	Щелочная фосфатаза (Ед/л)	89	92
	Общий белок (г/л)	58	61
	Фибриноген (г/л)	5	2

Данное клиническое наблюдение демонстрирует практическое применение КПТ у пациента с сочетанной ТБ/ВИЧ-инфекцией и возникшим на фоне лечения по МЛУ режиму химиотерапии диспептическим синдромом при неэффективности симптоматической терапии.

5.2 Влияние степени дисбиотических нарушений на возникновение синдрома кишечной диспепсии и микробиологические результаты применения пробиотической терапии у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя

5.2.1 Взаимосвязь степени микрoэкологических нарушений в кишечном биотопе больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом с частотой возникновения симптомов кишечной диспепсии

У пациентов 8-й группы (n = 30) до начала пробиотической терапии структура жалоб диспептического характера была представлена диареей у 11 (36,7 %) чел., метеоризмом у 15 (50 %) чел., запорами у 5 (16,7 %) чел., тошнотой и рвотой у 6 (20 %) чел. В таблице 15 представлена структура диспептического синдрома у больных МЛУ/ШЛУ ТБ в зависимости от степени угнетения облигатных и условно-патогенных представителей микробиоценоза кишечника.

Таблица 15 – Характеристика зависимости структуры СКД от степени микрoэкологичеcких нарушений в кишечном биотопе больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом, n = 30

Симптомы диспепсии Диарея	I и II степень дисбиоза (n = 15)		III степень дисбиоза (n = 15)		χ^2	p*
	Абс.	%	Абс.	%		
Диарея	2	13,3	9	60	0,011	0,024
Запор	2	13,3	3	20	0,664	1,000
Метеоризм	4	26,7	11	73,3	0,015	0,029
Тошнота и рвота	2	13,3	4	26,7	0,409	0,649
Примечание: * – Точный тест Фишера.						

Представленная таблица демонстрирует зависимость частоты встречаемости СКД от степени микрoэкологичеcких нарушений в кишечном биотопе больных МЛУ/ШЛУ ТБ. Установлена высокая частота развития диареи (60 %) у пациентов с III степенью дисбиотических нарушений (ОШ = 9,7, 95 % ДИ [1,6–59,7]). Также у больных с выраженным дисбиозом чаще встречался метеоризм (73,3 %) в сравнении с пациентами, имеющими I и II степень микрoэкологичеcких нарушений (ОШ = 7,6; 95 % ДИ [1,5–38,2]). При этом зависимость частоты возникновения запоров, тошноты и рвоты от степени дисбиоза не установлена.

5.5.2 Микробиологические результаты применения комплексной пробиотической терапии у пациентов с туберкулезом и МЛУ возбудителя

При исследовании динамики количественного показателя концентрации представителей микробиоценоза в кишечном биотопе больных МЛУ ТБ после приема курса КПТ (8-я группа, n = 30) выявлены существенные сдвиги в титрах как облигатной, так и факультативной микрофлоры. Однако показатели варьируются в сравнении с региональными нормами для Кузбасса.

При оценке pH исследуемого материала установлено, что кислотно-основное

состояние в процессе КПТ не изменилось – 6 [6; 6,75] против 6,5 [5; 7] ($p = 0,143$).

Количество представителей облигатной микрофлоры кишечного биотопа также оставалось неизменным. Например, титр *Bifidobacterium spp.* в процессе наблюдения увеличился с 7,5 [4; 9] lg КОЕ/г до 8 [7; 8] lg КОЕ/г, что не является значимым ($p = 0,249$). Более того, различий в концентрации *Lactobacillus spp.* также не выявлено, титры данного пула до пробиотикотерапии наблюдали в пределах 4 [4; 6] lg КОЕ/г, а после нее 6 [5; 8] lg КОЕ/г ($p = 0,052$). После КПТ количество данных представителей облигатной микрофлоры кишечника оставалось ниже средних по региону: 9,5 [9; 10] lg КОЕ/г для бифидофлоры и 7,5 [7; 8] lg КОЕ/г для лактофлоры.

В ходе исследования наблюдали динамические изменения среди различных видов *E. Coli* относительно нормы по региону (Таблица 16).

Таблица 16 – Сравнительная характеристика количества представителей группы кишечной палочки при применении КПТ у пациентов 8-й группы

Кишечная палочка (n = 30)	Вид	Титр до КПТ, lg КОЕ/г	Титр после КПТ, lg КОЕ/г	Значимость различий (p)	Региональная норма, lg КОЕ/г
	<i>E. Coli lac+</i>	6,5 (5; 7)	7 (6; 7)	0,127	7,5 (7; 8)
	<i>E. Coli lac-</i>	4 (4; 7)	4 (4; 5)	0,028	3 (2; 4)
	<i>E. coli hly+</i>	4 (4; 4)	4 (4; 5,75)	0,001	3 (2; 4)

Среди прочих представителей грамотрицательной микробиоты кишечного биотопа значимых различий получено не было. Так, представителей *Klebsiella spp.* до проведения исследования наблюдали в титре, не превышающем диагностические – $< 10^4$ lg КОЕ/г, после приема КПТ их количество не изменилось ($p = 0,158$). Бактерии рода *Proteus spp.* до и после КПТ регистрировали в количестве менее 10^4 lg КОЕ/г ($p = 1,000$). Условно-патогенные клостридии наблюдали в титре 2 [2; 2,75] lg КОЕ/г и 2 [2; 3] lg КОЕ/г соответственно ($p = 0,189$). Другие не идентифицированные до вида УПЭБ также не отличались на до- и постпробиотическом этапе, их концентрация составила

4 [4; 7] lg КОЕ/г и 4 [4; 5] lg КОЕ/г соответственно ($p = 0,255$).

Среди грамположительных представителей условно-патогенной кишечной микрофлоры в результате проводимой пробиотической терапии были получены значимые результаты. Отмечено снижение титров стрептококков, особенно с гемолитической активностью с титра 4 [4; 4] lg КОЕ/г до титра 2 [2; 4] lg КОЕ/г ($p = 0,0001$), что приблизило данный показатель к среднепопуляционному (2 [2; 2] lg КОЕ/г). Также чувствительными к пробиотической терапии оказались представители рода *Enterococcus spp.*, количество которых до КППТ наблюдали сниженным – 5 [4; 6] lg КОЕ/г, а по завершению терапии нормальным – 6 [6; 7] lg КОЕ/г ($p = 0,033$). Однако изменения не коснулись пула стафилококков. Концентрация *S. epidermidis* до комбинированной пробиотикотерапии была 2 [2; 4] lg КОЕ/г, а после 4 [2; 4] lg КОЕ/г ($p = 0,204$). *S. aureus* до и после КППТ наблюдали в количестве $< 10^2$ lg КОЕ/г ($p = 0,639$). Стафилококки с гемолитической активностью высевали в концентрации 4 [4; 4] lg КОЕ/г до исследования, а после их титры составили 4 [3,25; 4] lg КОЕ/г ($p = 0,114$). Сравнение полученных значений с региональными нормами представлено в таблице 17.

Таблица 17 – Микробиологическая динамика грамположительной микробиоты под воздействием КППТ у пациентов 8-й группы

Род	Вид	Титр до КППТ, IgКОЕ/г	Титр после КППТ, IgКОЕ/г	Значимость различий (p)	Региональная норма, IgКОЕ/г
<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>epidermidis</i>	2 (2; 4)	4 (2; 4)	0,204	4 (3; 5)
	<i>aureus</i>	2 (2; 2)	2 (2; 2)	0,639	2 (1; 3)
	<i>Hly+</i>	4 (4; 4)	4 (3,25; 4)	0,114	3 (2; 4)
<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Hly+</i>	4 (4; 4)	2 (2; 4)	0,001	3 (2; 4)
<i>Enterococcus spp.</i>		5 (4; 5)	6 (5; 7)	0,033	6,5 (6; 7)

Основным и легко диагностируемым индикатором иммунодефицита и микрoэкологических нарушений является выделение микромицет рода *Candida* в

различных биотопах организма человека. До и после применения КПТ грибы рода *Candida* выделены у всех пациентов, включенных в исследование. Однако до приема КПТ идентификации до рода поддались 24 (80,0 %) штамма кандид, а после его приема 20 штаммов грибов рода *Candida* (66,7 %). Концентрация данных представителей в исследуемом материале до курса КПТ составила 4 [4; 5] lg КОЕ/г, а после исследования – 4 [2; 4] lg КОЕ/г ($p = 0,029$). Под влиянием КПТ титр *Candida spp.* приблизился к региональной норме, которая составляет 3 [2; 4] lg КОЕ/г. Изучение видового разнообразия выделенных грибов позволяет сказать об эффективности биологических препаратов на основе *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* в комбинации с пребиотиками. До КПТ *C. albicans* выделяли у 17 (70,8 %) пациентов, *C. kefyr* у 5 (20,8 %) пациентов, *C. ciferii* у 2 (8,4 %) пациентов. После КПТ *C. albicans* регистрировали в 19 (95,0 %) случаях, и единичном случае (5,0 %) находили *C. ciferii* (Рисунок 11).

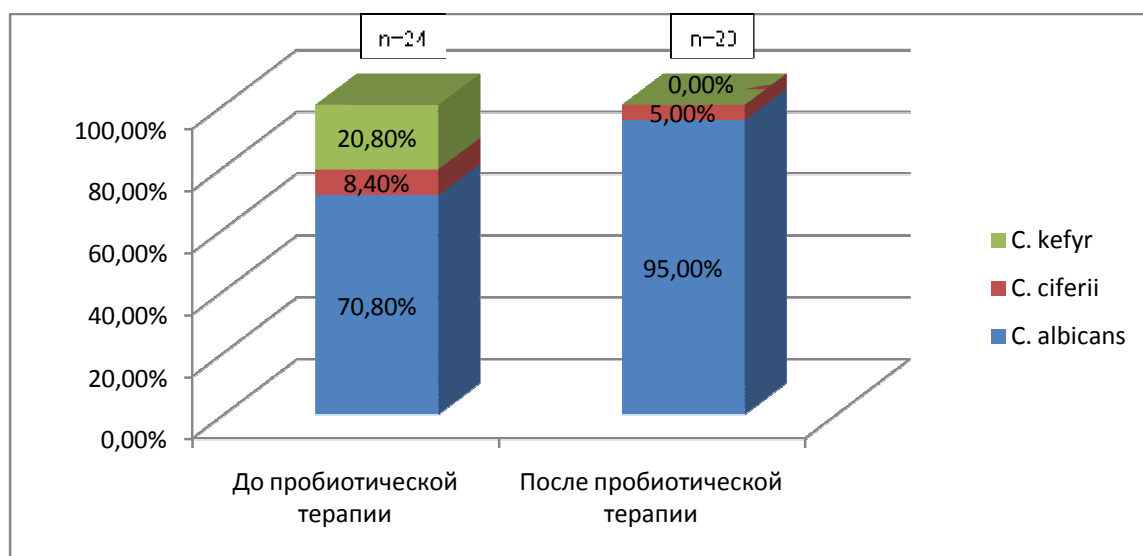


Рисунок 11 – Динамика видового разнообразия грибов рода *Candida* в процессе КПТ

Уровень плесневых грибов, также как аэробных бацилл, не отличался и не превышал пороговых значений на протяжении всего наблюдения – $< 10^2$ IgКОЕ/г

($p = 0,056$ и $p = 0,462$ соответственно).

При анализе микробиоценоза кишечника впервые выявленных больных МЛУ/ШЛУ ТБ и ВИЧ-инфекцией в процессе ПТТ до КПТ пациентов с III степенью дисбиоза было 15 из 30 (50 %), а после КПТ 6 из 30 (20 %). Таким образом, шансы на уменьшение степени дисбиоза с III до II и I степени у пациентов на фоне КПТ выросли в 4 раза (ОШ = 4,0, 95 % ДИ 1,3–12,6, $p = 0,031$, точный тест Фишера).

Таким образом, при анализе микробиоценоза кишечника больных туберкулезом определена степень дисбиоза до и после применения КПТ. До проведения курса пробиотической терапии равновесие склонялось в сторону III степени нарушений. С III степенью наблюдали 15 (50,0 %), со II степенью – 12 (40,0 %), с I степенью – 3 (10,0 %) пациента. После курса пробиотической терапии отмечено преобладание I степени дисбиоза. С ней наблюдали 12 чел. (40,0 %), также как и со второй степенью микробиологических нарушений, а III степень встречали у 6 чел. (20,0 %). Данные представлены на рисунке 12.

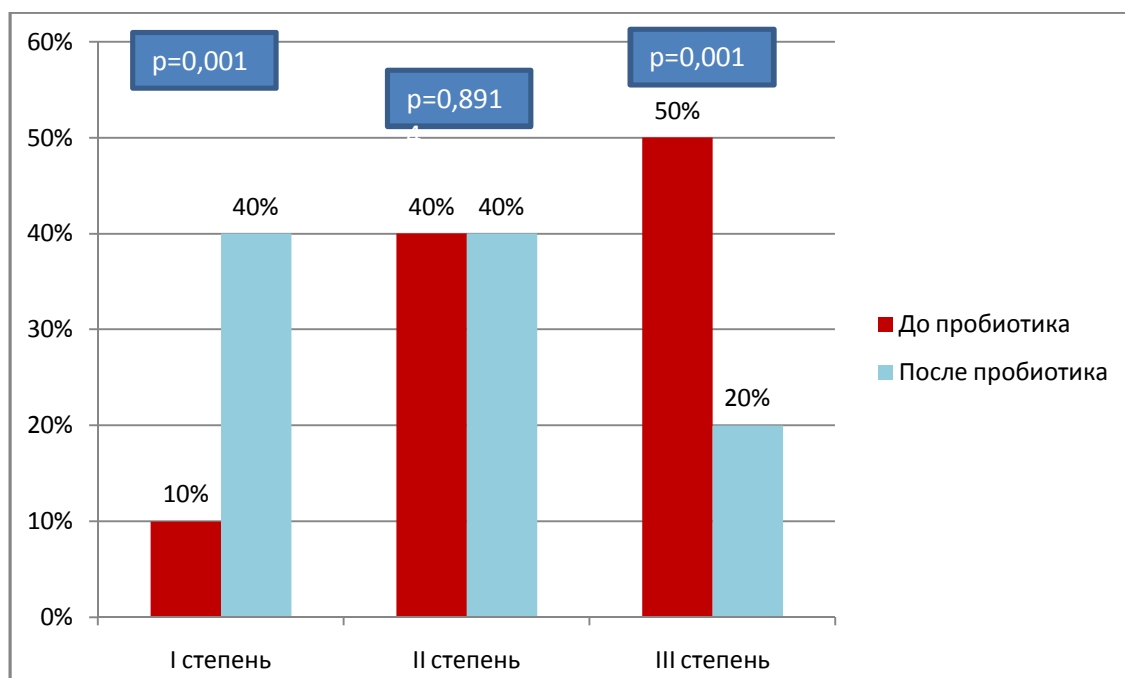


Рисунок 12 – Изменение степени дисбиоза у пациентов 8-й группы под воздействием КПТ

Клиническое наблюдение 4. Пациент З., 46 лет, проходил стационарное лечение в ККФПМЦ с 16.03.2021 по 31.08.2021 в отделении терапии туберкулеза легких с диагнозом диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ(+), МЛУ (HRSE Z), I ГДН. Сопутствующий диагноз: ВИЧ-инфекция (иммуноблоттинг от 2017 года), фаза стабилизации на АРТ.

Изменения в легких выявлены при обращении в поликлинику с жалобами на повышение температуры до 38,0 °С, слабость. Ранее туберкулезом не болел, в контакте с пациентами не находился. При дообследовании у фтизиатра по данным рентгенологических методов исследования признаки диссеминированного процесса в легких, мокрота по данным МГМ – ДНК обнаружена, также обнаружена устойчивость к рифампицину. При поступлении в стационар начато лечение по МЛУ режиму химиотерапии с 16.03.2021 по схеме: Z 2,0, Sfx 0,2, Cm 1,0 в/м, Pto 0,75, Cs0,75, PAS 10,0 (вес 60,2 кг). Также проводилась АРТ по схеме ламивудин 0,3, тенофовир 0,3, регаст 0,05. На фоне лечения с 23.03.2021 отметил боли в мезогастральной области, чередование диареи и запоров. Неоднократно назначали лоперамид и спазмолитики. После отмены этих препаратов в течение недели диспептический синдром рецидивировал.

С 08.04.2021 по 28.04.2021 пациент принимал пробиотический препарат по 1 капсуле 2 раза в сутки. На фоне лечения клинические проявления диспепсии купированы на 7 сутки, при динамическом наблюдении за пациентом рецидив диспептического синдрома в течение 30 дней от окончания пробиотической терапии не отмечен.

Результаты обследования:

1) CD4+ лимфоциты от 24.03.2021 – 320 кл/мкл, вирусная нагрузка от 24.03.2021 – 4 516 коп/мл.

2) Посев кала на микрофлору от 01.04.2021 – снижение титра облигатных микроорганизмов, повышение транзиторных и условно-патогенных бактерий, II степень дисбиоза кишечника.

03.05.2021 выполнено повторное бактериологическое исследование кала, по результатам которого нормализовалась концентрация большинства

представителей микробиоценоза кишечника. Результаты представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Результаты бактериологического исследования кала после КПП у пациента 3., 46 лет (клиническое наблюдение 4)

Микроорганизм	Количество микроорганизмов в 1 грамме материала до КПП	Количество микроорганизмов в 1 грамме материала после КПП	Норма для взрослых
<i>Bifidobacterium spp.</i>	1×10^7	1×10^9	10^9-10^{10}
<i>Lactobacillus spp.</i>	1×10^6	1×10^6	10^7-10^8
<i>Clostridium spp.</i>	3×10^5	$< 10^4$	$< 10^5$
<i>E. Coli lac+</i>	$1,5 \times 10^5$	1×10^8	10^7-10^8
<i>E. Coli lac-</i>	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^4$
<i>E. coli hly+</i>	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^4$
<i>S. epidermidis</i>	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^5$
<i>S. aureus</i>	$< 10^2$	$< 10^2$	$< 10^3$
<i>E. faecalis</i>	2×10^5	1×10^6	10^6-10^7
<i>Candida spp.</i>	3×10^4	$< 10^4$	$< 10^4$
Плесневые грибы	$< 10^2$	$< 10^2$	$< 10^1$
<i>Klebsiella spp.</i>	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^4$
Др. УПЭБ	3×10^5	$< 10^5$	$< 10^4$
pH	6,5	5,0	4,8–5,0

Таким образом, на примере показана положительная клиническая и микробиологическая динамика на фоне использования комплексного пробиотика у пациента с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ.

Клиническое наблюдение 5. Пациентка М., 38 лет, госпитализирована в терапевтическое отделение ККФПМЦ, где находилась с 28.06.2021 по 08.09.2021 по поводу инфильтративного туберкулеза верхней доли правого легкого в фазе распада, МБТ(+), МЛУ (HRSE Z Pto), I группа диспансерного учета. В анамнезе ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний (IV Б) в фазе прогрессирования на

АРТ в течение 5 лет. В качестве сопутствующего заболевания установлены сахарный диабет II типа (целевой уровень гликированного гемоглобина $< 6,5$, полинейропатия нижних конечностей) и хронический гастродуоденит вне обострения.

Из анамнеза заболевания известно, что ранее туберкулезом не болела, но имелся семейный контакт с больным туберкулезом родственником, летальный исход от туберкулеза в 2014 году. Изменения в легких впервые выявлены при профилактическом осмотре, по данным рентгенографии органов грудной клетки установлен инфильтративный процесс верхней доли правого легкого. При дообследовании у фтизиатра обнаружена ДНК МБТ, также установлена устойчивость к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам. В отделении начато лечение по ШЛУ режиму химиотерапии с 28.06.2021 по схеме: Bq 0,4 2 недели, затем 0,2 через день до 180 доз, Cs 0,75, Cm 1,0 в/м, PAS 8,0, Lzd 0,6 гр., Z 1,5. Также проводилась АРТ по схеме ламивудин 0,3, тенофовир 0,3, регаст 0,05, при беседе с пациенткой выявлена низкая приверженность к АРТ на догоспитальном этапе. С 05.07.2021 пожаловалась на вздутие живота, с 06.07.2021 началась диарея до 6 раз в сутки, при попытке купировать диарею лекарственными средствами отделения (лоперамид, смектит) отмечали непродолжительный положительный эффект. 08.07.2021 прием PAS был разделен на 2 приема и пациентке был назначен курс комплексной пробиотической терапии (1 капсула 2 раза в сутки на 30 дней) совместно с лоперамидом. На фоне терапии диспептический синдром полностью купирован через 6 дней, после отмены лоперамида на фоне приема КПП прибавка массы тела составила 2,7 кг.

Результаты обследования:

- 1) CD4+ лимфоциты от 02.07.2021 – 204 кл/мкл, исследование вирусной нагрузки не проводилось.
- 2) Посев кала на микрофлору от 06.07.2021 – снижение титра облигатных микроорганизмов, повышение транзиторных и условно-патогенных бактерий, III степень микрoэкологических нарушений кишечного биотопа.

После выведения препарата из кишечника, а именно 02.09.2021, выполнено повторное бактериологическое исследование кала, по результатам которого нормализовалась концентрация большинства представителей микробиоценоза кишечника. Результаты представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Результаты бактериологического исследования кала после КПТ у пациентки М., 38 лет (клиническое наблюдение 5)

микроорганизм	Количество микроорганизмов в 1 грамме материала	Количество микроорганизмов в 1 грамме материала	Норма для взрослых
<i>Bifidobacterium spp.</i>	1×10^6	1×10^9	10^9-10^{10}
<i>Lactobacillus spp.</i>	1×10^6	1×10^7	10^7-10^8
<i>Clostridium spp.</i>	3×10^5	$< 10^4$	$< 10^5$
<i>E. Coli lac+</i>	$1,5 \times 10^6$	1×10^7	10^7-10^8
<i>E. Coli lac-</i>	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^4$
<i>E. coli hly+</i>	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^4$
<i>S. epidermidis</i>	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^5$
<i>S. aureus</i>	$< 10^2$	$< 10^2$	$< 10^3$
<i>E. faecalis</i>	2×10^8	1×10^7	10^6-10^7
<i>Candida spp.</i>	3×10^6	$< 10^5$	$< 10^4$
Плесневые грибы	$< 10^2$	$< 10^2$	$< 10^1$
<i>Klebsiella spp.</i>	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^4$
Др. УПЭБ	3×10^5	$< 10^5$	$< 10^4$
pH	7,0	5,5	4,8–5,0

Таким образом, для эффективного и стойкого купирования микрoэкологических нарушений в кишечном биотопе у больных туберкулезом важно использовать КПТ. На фоне ее приема у пациентов с синдромом диспепсии, длительно получавших ПТТ, АРТ, наблюдали положительную клиническую и микробиологическую динамику в виде быстрого купирования диспептических жалоб, появления прибавки массы тела, а также смещения

равновесия в сторону I степени дисбиотических изменений и уменьшения титров представителей условно-патогенной микробиоты кишечника.

Установлено, что выраженность дисбиотических изменений связана с проявлениями кишечной диспепсии, а именно с развитием диареи и метеоризма. Показано, что применение КПТ у больных туберкулезом органов дыхания в условиях ПТТ оказывало положительный клинический и микробиологический эффект не только относительно диспептического синдрома, но и интоксикационного. Клинический эффект заключался как в ускорении купирования симптомов диспепсии и укорочении длительности интоксикационного синдрома, так и в купировании синдрома цитолиза.

Микробиологический эффект заключался в улучшении состояния микробиоценоза кишечника со снижением доли III и II степени дисбиотических нарушений. Приведенные в главе клинические примеры демонстрируют положительную клинико-микробиологическую динамику при использовании КПТ у пациента с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ. Возможность применения КПТ совместно с препаратами, влияющими на моторику ЖКТ (лоперамид, смектит и др.), позволяет продлить безрецидивный период после перенесенного клинически выраженного диспептического синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных условиях отмечается значительное улучшение эпидемиологических показателей по туберкулезу как в мире, так и в Российской Федерации [103]. Заболеваемость туберкулезом, а также эффективность его лечения определяется такими факторами, как лекарственная устойчивость *M. tuberculosis*, высокая распространенность ВИЧ-инфекции, НЯ при проведении противотуберкулезной терапии, высокая коморбидность, а также социальное неблагополучие пациента [58, 90, 102, 129, 154, 163].

В качестве одного из основных факторов, влияющих на эффективность лечения больных туберкулезом, относят НЯ противотуберкулезной терапии [19, 76, 124, 135, 144]. Ведущее место среди них занимает диспептический синдром [34, 124], частота развития которого при приеме ПТП варьируется от 20,5 % до 70,1 % [49, 63, 76, 122]. Большой размах представленных данных объясняется как годом проведения исследований (от 2012 до 2021), так и особенностями включенных в анализ пациентов (в наиболее ранних отечественных и зарубежных исследованиях отсутствовали пациенты с ВИЧ-инфекцией и лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*). Частота встречаемости диспептических реакций у пациентов, включенных в настоящее исследование, сопоставима с ранее полученными данными – 54,6 %. Приближенность полученного нами показателя к верхней границе (70,1 %) объясняется преобладанием в выборке пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ, а также количеством (56,0 %) пациентов с ВИЧ-инфекцией. Также подтверждены данные о преобладании СКД над СЖД: у пациентов встречалась диарея (24,5 %), запоры (18,9 %), метеоризм (23,6 %) тошнота и рвота (12,3 %) [36, 37, 112]. При анализе частоты встречаемости диспептического синдрома у пациентов необходимо учитывать экономическую составляющую его купирования, которая напрямую коррелирует с тяжестью течения диспепсии [57].

Для достижения высокой эффективности лечения больных туберкулезом чрезвычайно важна приверженность пациента к терапии, которая во многом зависит от хорошей переносимости и безопасности ПТП. Проблема

гастроинтестинальных реакций на фоне ПТТ является значимым фактором, который осложняет ее проведение за счет снижения приверженности пациентов лечению, что может влиять на эффективность терапии.

До настоящего исследования в распоряжении врача не было инструментов прогнозирования диспептического синдрома у больных туберкулезом, необходимых для раннего назначения профилактических мероприятий. Проведенный в данном исследовании комплексный анализ факторов риска развития диспептического синдрома у больных туберкулезом позволил выявить взаимосвязь его развития как с социальными, так и медицинскими факторами. Установлено, что развитие клинически значимого диспептического синдрома коррелировало с наличием синдрома зависимости от алкоголя (ОШ = 5,7; ДИ [3,080–10,635]), лечением по МЛУ/ШЛУ режимам химиотерапии с комбинацией препаратов Fq, Lzd, Bq (ОШ = 3,2; ДИ [1,483–7,071]), наличием ВИЧ-инфекции (ОШ = 1,9; ДИ [1,065–3,359]), низкой приверженностью к АРТ (ОШ = 4,0; ДИ [1,493–10,927]), снижением количества CD4+ лимфоцитов до диапазона 201– 50 кл. в 1 мкл у ВИЧ-инфицированных пациентов (ОШ = 7,9; ДИ [1,111–9,212]), курением табака (ОШ = 2,7; ДИ [1,475–4,775]). В проведенных ранее исследованиях представлены доказательства влияния ВИЧ-инфекции и связанного с ней иммунодефицита, МЛУ/ШЛУ *M. tuberculosis*, синдрома зависимости от алкоголя на частоту возникновения НЯ [24, 33, 113, 139], вследствие чего связь между представленными факторами и развитием диспептического синдрома можно считать установленной. Однако взаимосвязь высокой частоты гастроинтестинальных реакций с курением установлена впервые. Не доказано существенного влияния сопутствующих заболеваний (в т. ч. и связанных с ЖКТ) и клинической формы туберкулеза на формирование диспепсии, что показано в более ранних исследованиях [46, 163]. Данные различия объясняются доказанным влиянием на формирование диспепсии гепатотоксических реакций, которые являются критерием исключения в настоящем исследовании [57, 89, 151].

Для унификации подходов с учетом разнообразия выявленных факторов риска побуждающим мотивом к проведению данного исследования явилась необходимость разработки программного продукта, который бы учитывал комплекс характеристик пациента, являющихся предикторами ответа на тот или иной вариант терапии, и обеспечил бы расчет оптимального выбора терапии для каждого пациента. Выявленные факторы риска легли в основу разработки способа прогнозирования диспептического синдрома у больных туберкулезом при помощи модели бинарной логистической регрессии, который в отличие от уже имеющихся способов прогнозирования НЯ при туберкулезе [9, 46, 64] имеет ряд преимуществ. Во-первых, он не предполагает использование рутинных лабораторных методов исследования в отличие от способов, предложенных ранее [9]. Во-вторых, учитывая особенности поражения кишечника при ВИЧ-инфекции, предусматривает прогнозирование СКД по разным алгоритмам в зависимости от ВИЧ-статуса, что не учитывалось в ранее предложенных способах [9, 46, 64]. Использование подобного рода разделения позволило создать персонифицированный набор прогностических факторов для расчета риска развития диспепсии. За счет этого достигнуты высокие показатели чувствительности (у пациентов с ВИЧ-инфекцией – 80,2 %, без ВИЧ – 79,3 %). Более того, для облегчения использования способа в практике врачей-фтизиатров разработан электронный калькулятор прогноза развития диспептического синдрома на основании имеющихся у пациента факторов риска возникновения диспептического синдрома на этапе первичного приема пациента. В-третьих, способ прогнозирования нацелен на изучение диспептического синдрома, а не НЯ в общем спектре, что подразумевают ранее опубликованные способы прогнозирования [9, 46, 64].

До настоящего времени отсутствовало целостное представление о закономерностях формирования кишечного микробиоценоза на фоне противотуберкулезной терапии пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ, ее взаимосвязи с уровнем иммунологической клеточной супрессии и у пациентов с сочетанной ТБ/ВИЧ-инфекцией. Проведенное детальное изучение частоты дисбиотических

изменений в кишечном биотопе больных туберкулезом показало, что нарушения микробиоценоза присущи таким пациентам еще до начала химиотерапии и без клинических проявлений диспептического синдрома. Эти нарушения представляли собой снижение количества представителей облигатной микробиоты кишечника (*Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *E. Coli lac+*) и увеличение титров условно-патогенной микробиоты (*E. faecalis*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Clostridium spp.* и др.), а также увеличение количества грибов рода *Candida*. Схожие результаты представлены и в ранее опубликованных работах, в первую очередь это касается впервые выявленных больных туберкулезом [43, 55, 75, 149]. Однако, по данным проведенных исследований, в кишечном биотопе этих пациентов преобладает I степень дисбиотических нарушений (71,8 %) [36], при этом в настоящем исследовании показано преобладание II и III степени дисбиоза (73,3 %) над I (26,7 %). Представленные противоречия объясняются набранной когортой пациентов с преобладанием лекарственно-чувствительного туберкулеза в ранее проведенном исследовании (78,9 %), а в данной работе все пациенты (100 %) имели ЛУ как минимум к рифампицину.

В ходе исследования в кишечном содержимом пациентов выявлены транзиторные микроорганизмы (например, *Pseudomonas aeruginosa*), однако факт их наличия указывает на нарушение антагонистической резистентности микроорганизмов в исследуемом биотопе. Вследствие снижения содержания облигатных бактерий толстой кишки развивается аэриобиоз с повышением титров условно-патогенных аэробных бактерий, что подтверждается наличием у 23,3 % исследуемых пациентов в составе микробиоты кишечника аэробных бактерий.

Установлена зависимость между степенью угнетения кишечной микробиоты, развитием диспептического синдрома и лечением туберкулеза по МЛУ/ШЛУ режимам химиотерапии. Доказана роль выраженности микрoэкологических нарушений в кишечном биотопе у больных МЛУ/ШЛУ ТБ с формированием таких симптомов кишечной диспепсии, как диарея и метеоризм. Данные о том, что определенные ПТП лежат в основе формирования

диспептических явлений привели к необходимости детального изучения данного вопроса. Установлено, что характер клинических проявлений диспепсии зависит от применяемых ПТП в схемах МЛУ/ШЛУ режимов химиотерапии. По результатам исследования PAS являлся фактором риска развития диареи и болевого абдоминального синдрома, включение в схему Pto/Eto приводило к развитию тошноты, а использование Z повышало риск развития метеоризма. Микробиота кишечника также зависела от применяемой ПТТ, в процессе которой отмечено повышение частоты дисбиотических нарушений II и III степени (50 % против 36,8 % до лечения). Дисбиоз характеризовался еще более выраженным угнетением *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus spp.*, *E. Coli lac+* и увеличением количества *E. Coli lac-*, *S. hly+*, *Candida spp.* и др. УПЭБ. Кроме того, установлено, что к снижению *Lactobacillus spp.* чаще приводил прием PAS, а к снижению *E. Coli lac+* приводил прием PAS и Z.

В ходе анализа показано, что микробиоценоз пациентов с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ характеризовался резким снижением количества представителей *Bifidobacterium spp.* при нормальном титре *Lactobacillus spp.* Установлено, что главной особенностью микробиоценоза кишечника пациентов с ТБ/ВИЧ являлось значительное увеличение концентрации представителей грибов, в частности *Candida spp.* Помимо их количественного увеличения отмечалось и увеличение разнообразия представителей грибов – *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. famata* и *C. kefyr*. Полученные данные подтверждают сведения об основных тенденциях в количественном составе микробиоты кишечника больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза [29, 50, 164, 165], однако в данном исследовании не получены маркеры нарушений работы Т-лимфоцитов (снижение количества бактерий *Streptococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae* и др.) [94].

Данные о снижении титров *Bifidobacterium spp.* соотносятся с результатами ряда исследований состояния микробиоты кишечника ВИЧ-инфицированных [71, 92, 102]. При этом важно отметить, что значимых различий в количестве *Lactobacillus spp.* не найдено.

В исследовании установлено влияние применения КПТ у больных туберкулезом как на клинические проявления диспептического синдрома, так и на течение туберкулезного процесса. Месячный курс КПТ был эффективным в первую очередь в отношении сроков купирования диспепсии у пациентов с МЛУ ТБ, а также при ко-инфекции ТБ/ВИЧ. При исследовании не получено значимых различий в ускорении купирования тошноты и рвоты, полученных ранее Lin S. et al. (2020) [124]. Эти различия в результатах обусловлены различной частотой встречаемости ВИЧ-инфекции в исследуемых популяциях. Следует отметить, что помимо купирования диареи, получены данные об укорочении сроков купирования синдрома интоксикации. Наиболее выражен этот эффект относительно таких симптомов, как слабость и повышение температуры тела, кроме того, на фоне применения КПТ отмечалось ускорение в прибавке массы тела пациента, что не показано в более ранних исследованиях. Вероятнее всего, это обусловлено восстановлением иммунной и дезинтоксикационной функции кишечной микробиоты благодаря компенсации ее количественно-качественного состава в процессе КПТ [61, 95, 136, 141]. Получены доказательства положительного влияния КПТ на лабораторные показатели крови, в частности снижался маркер цитолиза (АСТ с 36 Е/л до 28 Е/л). Полученные данные объясняются цитопротективными свойствами пробиотиков [147].

Анализ динамических изменений состояния микробиоты кишечника больных с МЛУ ТБ показал, что КПТ приводит к снижению частоты дисбиотических изменений с преобладанием микрoэкологических нарушений I степени (10 % против 40 %). Однако количество представителей облигатной микробиоты (*Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*) в процессе КПТ не изменилось. При анализе научной литературы выявлены противоречивые данные по этому вопросу [5, 60, 124], однако стоит учесть, что в данное исследование включены 56,7 % пациентов с ВИЧ-инфекцией, а по данным исследования Захаровой Ю. В. с соавт (2019), наличие представителей облигатной микробиоты кишечника (особенно *Bifidobacterium spp.*) у ВИЧ-инфицированных труднее поддается коррекции ввиду нарушения функциональной активности кишечника

[21]. Несмотря на это, на фоне проведения КПТ снижалась концентрация грамположительных стрептококков, энтерококков, представителей группы кишечной палочки с разной активностью – *lac*, *hly*⁺ и снижение количества грибов рода *Candida* и уменьшение их видового разнообразия. Также выявлено уменьшение частоты выявления III степени дисбиотических изменений в процессе КПТ за счет уменьшения титров УПЭБ.

Проведенное исследование, основанное на прогнозировании риска развития диспептического синдрома у больных туберкулезом, а также комплексном изучении особенностей кишечного микробиоценоза больных туберкулезом с возможностью коррекции его нарушений, решает вопрос о раннем выявлении групп риска по диспептическому синдрому, а при его развитии помогает определить дальнейшую тактику врача, являясь инструментом принятия врачебных решений. Полученная прогностическая модель в комплексе с новыми данными о нарушениях микробиоты кишечника у больных с МЛУ/ШЛУ ТБ дает почву для разработки средств таргетной коррекции микрофлоры кишечника у пациентов при различном ВИЧ-статусе. Исследование имеет важное практическое значение, поскольку профилактика и коррекция СКД необходима для предотвращения снижения минимальной ингибирующей концентрации ПТП в плазме крови, предотвращения снижения эффективности лечения и селекции лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis*.

Результаты исследования дают основу для разработки и алгоритмизации прицельных профилактических и лечебных мер в отношении диспептического синдрома. Ярким примером продолжения научного поиска является разработка персонифицированных пробиотических композиций для больных с МЛУ ТБ, включая пациентов с ВИЧ-инфекцией с различной степенью угнетения иммунной системы.

ВЫВОДЫ

1. Частота развития диспептического синдрома у больных туберкулезом органов дыхания в процессе химиотерапии составила 54,6 %, при этом кишечная диспепсия (67 %) встречалась чаще, чем желудочная (12,3 %) ($p = 0,035$).

2. К факторам риска развития диспептического синдрома у больных туберкулезом относились синдром зависимости от алкоголя (ОШ = 5,7), курения (ОШ = 2,7), наличие ВИЧ-инфекции (ОШ = 1,9), низкая приверженность к АРТ (ОШ = 4,0), наличие иммунодефицита со снижением количества CD4+ лимфоцитов до 201–350 кл./мкл (ОШ = 7,9), лечение по МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ режимам химиотерапии (ОШ = 3,2).

3. Прогнозирование развития диспептического синдрома на основе комплексной оценки социальных и медицинских факторов риска у пациентов, получающих противотуберкулезную терапию, позволяет до начала лечения определять риск развития диспепсии с чувствительностью 80,2 % для ВИЧ-инфицированных пациентов и 79,9 % для пациентов без ВИЧ-инфекции, со специфичностью модели 86,7 %.

4. Нарушения кишечного микробиоценоза в виде снижения количественного содержания облигатных его представителей, роста частоты факультативных и транзиторных бактерий с преобладанием дисбиоза II и III степени (73,3 %) выявлены у больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом до назначения противотуберкулезной терапии. Микробиота кишечника больных туберкулезом на протяжении противотуберкулезной терапии характеризовалась снижением количества *Lactobacterium spp.* ($p = 0,011$), *E. faecalis* ($p = 0,037$) и повышением титров *E. Coli lac-* ($p = 0,009$), *Streptococcus hly+* ($p = 0,041$), других УПЭБ ($p = 0,023$) и качественно-количественного состава *Candida spp.* ($p = 0,005$), прием PAS ассоциировался со снижением количества *Lactobacterium spp.* ($p = 0,005$) и *E. Coli lac+* ($p = 0,03$), а Z – со снижением титра *E. Coli lac+* ($p = 0,024$).

5. Особенности микробиоценоза кишечника больных с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ являлось более выраженное угнетение бифидофлоры ($p = 0,045$) при

резком росте представителей *Candida* spp. ($p = 0,044$), включая атипичных для кишечника человека видов – *C. kefyr* ($p = 0,048$).

6. Клинические результаты применения КПТ у больных с туберкулезом органов дыхания и МЛУ возбудителя заключались в уменьшении длительности диспептического ($p = 0,022$) и интоксикационного синдрома, представленного слабостью ($p = 0,042$) и повышением температуры тела ($p = 0,001$), а также в ускорении прибавки массы тела ($p = 0,001$), в увеличении концентрации гемоглобина в крови ($p = 0,045$), в уменьшении АСТ ($p = 0,002$) и щелочной фосфатазы ($p = 0,05$).

7. Выраженность дисбиотических изменений III степени в кишечном биотопе больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом влияла на проявления симптомов кишечной диспепсии: диареи (ОШ = 9,7) и метеоризма (ОШ = 7,6).

8. Применение КПТ в процессе ПТТ у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя приводило к улучшению микрoэкологического состояния кишечника: преобладанию I и II степени (80 %) нарушений над III (20 %) (ОШ = 4,0, 95 % ДИ 1,3–12,6, $p = 0,031$), снижению количества грамположительных стрептококков ($p = 0,001$), энтерококков ($p = 0,033$), а также грибов рода *Candida* ($p = 0,029$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех пациентов с установленным диагнозом туберкулеза до начала химиотерапии применять разработанную методику прогнозирования развития диспептического синдрома, основанную на методах бинарной логистической регрессии, включающую сбор клинико-анамнестических данных (наличие синдрома зависимости от алкоголя, курения табака, наличие ВИЧ-инфекции, наличие иммунодефицита со снижением количества CD4+ лимфоцитов до диапазона 201–350 кл. в 1 мкл, уровень приверженности к АРТ, режим лечения) с целью своевременного применения прицельных профилактических мер в виде курса КПТ.

2. Для автоматизации процесса количественного определения риска развития диспептического синдрома у больных туберкулезом применять разработанный электронный калькулятор прогноза развития диспептического синдрома на основании имеющихся у пациента медицинских и социальных факторов риска.

3. При автоматизированной обработке введенных в программу данных ориентироваться на полученное значение. При значении менее 0,5 (низкий риск развития диспептического синдрома), тактика врача-фтизиатра заключается в динамическом наблюдении за пациентом без применения КПТ. При значении более 0,5 (высокий риск развития диспептического синдрома) рекомендуется курс пробиотической терапии 30 дней и проведение бактериологического исследования кала (Приложение Б).

4. При наличии клиники диспептического синдрома вне зависимости от наличия результата микробиологического исследования кала рекомендуется 30-дневный курс КПТ (Приложение Б), а также проводить у таких пациентов исследование кала с целью диагностики дисбиотических изменений кишечника для последующей их коррекции (Приложение В).

5. В случаях выявления микробиологических индикаторов дисбиотических изменений в кишечном биотопе, назначать курс КПТ на 30 дней.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	аналинаминотрансфераза
АРТ	антиретровирусная терапия
АСТ	аспарагинаминотрансфераза
в/в	пациенты с впервые выявленным туберкулезом
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ГДН	группа диспансерного наблюдения
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
КОЕ/г	колониеобразующие единицы на 1 грамм материала
КПТ	комплексная пробиотическая терапия
ЛУ	лекарственная устойчивость
МБТ	микобактерия туберкулеза
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
НЯ	нежелательное лекарственное явление
ОШ	отношение шансов
ПТП	противотуберкулезные препараты
ПТТ	противотуберкулезная терапия
CD4+лимфоциты	T-хелперы/индукторы
СЖД	синдром желудочной диспепсии
СКД	синдром кишечной диспепсии
ТБ	туберкулез
УПЭБ	условно-патогенные энтеробактерии
ФКТЛ	фиброзно-кавернозный туберкулез легких
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость
ЭВМ	электронно-вычислительная машина
Bq	бедаквилин
Cs	циклосерин
E	этамбутол
Fq	фторхинолоны

Н	изониазид
Lfx	левофлоксацин
Lzd	линезолид
PAS	парааминосалициловая кислота
Pto	протионамид
R	рифампицин
Trd	теризидон
Z	пиразинамид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверина, О. В. Микробиота кишечника человека: роль в становлении и функционировании нервной системы / О. В. Аверина, В. Н. Даниленко // Микробиология. – 2017. – Т. 1, № 86. – С. 5–24.
2. Адамова, В. Д. Изменения микрофлоры кишечника и верхних дыхательных путей у детей с латентной туберкулезной инфекцией / В. Д. Адамова // FORCIPE. – 2021. – Т. 4, № S1. – С. 921.
3. Антагонистическая активность споровых пробиотиков и влияние на лекарственную чувствительность микобактерий туберкулеза / А. Л. Лазовская, Н. В. Гришина, З. Г. Воробьева [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. : Медицина. – 2010. – № 1. – С. 18–24.
4. Афанасьев, Е. И. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации / Е. И. Афанасьев, О. Е. Русских // РМЖ. – 2021. – Т. 29, № 3. – С. 24–26.
5. Ахмеджанова, З. И. Проблема побочных эффектов антиретровирусных препаратов при ВИЧ-инфекции / З. И. Ахмеджанова, Д. М. Урунова, Д. А. Каримов // Общество и инновации. – 2020. – Т. 1, № 1S. – С. 604–617.
6. Безопасность и эффективность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией / С. Ю. Дегтярева, В. Н. Зимина, А. В. Покровская [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 1. – С. 33–40.
7. Безопасность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию / С. Ю. Дегтярева, Е. Н. Белобородова, А. В. Покровская [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 3. – С. 46–53.
8. Беляков, Н. А. Коинфекция: ВИЧ-инфекция, туберкулёз, хронический вирусный гепатит / Н. А. Беляков, А. М. Пантелеев // Клинико-лабораторные

методы исследования. – Т. 57, № 2. – 2021 – С. 3.

9. Блихар, Е. И. Способ прогнозирования побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких антибактериальными препаратами. Авторское свидетельство А1.1984 СССР / Е. И. Блихар ; Тернопольский государственный медицинский институт. – № 1122297 ; заявл. 01.08.81 ; опубл. 07.11.84, Бюл. № 41.

10. Боймуродова, М. Н. Морфологические особенности хронического этанольного отравления желудка / М. Н. Боймуродова // Scientific progress. – 2022. – Т. 3, № 2. – С. 758–765.

11. Бубнова, В. А. Оценка приверженности пациентов к противотуберкулёзной терапии / В. А. Бубнова, И. И. Малиновская // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2020 : сб. тез. докл. LXXIV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, 15–17 апр. / под ред. А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича. – Минск : БГМУ, 2020. – 1296. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – URL: <http://rep.bsmu.by:8080/handle/BSMU/34243> (дата обращения 21.02.2023). – Текст : электронный.

12. Бухарин, О. В. Регуляция иммунного гомеостаза кишечника человека метаболитами бифидобактерий в условиях микробного распознавания / О. В. Бухарин, Е. В. Иванова, Н. Б. Перунова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2017. – № 3. – С. 12–18.

13. Васильева, И. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. / И. А. Васильева, В. В. Тестов, С. А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 6–12.

14. Варданян, Ю. В. Развитие жизненной перспективы личности с положительным вич-статусом психологическими средствами / Ю. В. Варданян, О. В. Фадеева, Н. В. Власьянова // Фундаментальная и прикладная наука: состояние и тенденции развития. – Петрозаводск : МЦНП «Новая наука», 2021. – С. 16–39.

15. ВИЧ-инфекция и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: частота сочетания, эффективность лечения / О. В. Филинюк,

А. С. Аллилуев, Д. Э. Амичба [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 45–51.

16. Вольф, С. Б. Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза / С. Б. Вольф // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 3 (55). – С. 141–146.

17. Гайдышев, И. П. Оценка качества бинарных классификаторов / И. П. Гайдышев // Вестник Омского университета. – 2016. – № 1 (79). – С. 14–17.

18. Дисбактериоз кишечника у больных шигеллезами / Г. О. Туребаева, С. В. Бурова, Р. Б. Такоева, В. И. Лучшев // Лечебное дело. – 2005. – № 3. – С. 6–21.

19. Ермоленко, К. Д. Пробиотики в терапии острых кишечных инфекций у детей / К. Д. Ермоленко, Н. П. Болдырева, Е. И. Ермоленко // Фарматека. – 2020. – Т. 27, № 9. – С. 68–73.

20. Журавлева, М. С. Принципы диагностики и лечения ВИЧ-инфекции / М. С. Журавлева, В. В. Скворцов // Медицинская сестра. – 2016. – № 7. – С. 14–21.

21. Захарова, Ю. В. Характеристика регуляторного потенциала бифидобактерий в кишечном микробиоценозе ВИЧ-инфицированных детей / Ю. В. Захарова, Л. А. Леванова // Фундаментальные аспекты инфекционной патологии человека: вызовы и поиск решений : материалы всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Томск : изд-во СибГМУ, 2019. – С. 28.

22. Зубань, О. Н. Антибиотикоассоциированный колит у больных туберкулезом в хирургической практике / О. Н. Зубань, М. Н. Решетников, М. С. Скопин // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2016. – № 5. – С. 30–35.

23. Иванова, Д. А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулёзом: общие вопросы / Д. А. Иванова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2013. – № 1. – С. 57–65.

24. Изменение микробиоценоза кишечника у больных туберкулезом легких, страдающих множественной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам / И. В. Соловьева, И. В. Белова, А. Г. Точилина, Н. В. Мокеева // Профилактическая медицина как научно-

практическая основа сохранения и укрепления здоровья населения: сб. статей. – Нижний Новгород, 2019. – С. 70–74.

25. Иммунологические и вирусологические особенности сочетанных вторичных заболеваний у больных с иммунодефицитом, обусловленным ВИЧ / С. Л. Вознесенский, Г. М. Кожевникова, Т. Н. Ермак [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2022. – Т. 14, № 3. – С. 51–58.

26. Клинико-бактериологические проявления дисбактериоза кишечника у больных туберкулезом легких, осложненным сопутствующей патологией со стороны желудочно-кишечного тракта / З. Е. Линева, Н. А. Гуляева, М. В. Романова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 12. – С. 88–93.

27. Клинико-лабораторные предикторы неудач лечения пациентов с коинфекцией ВИЧ/внелегочный туберкулез / О. А. Голубовская, В. И. Петренко, Л. А. Климанская, О. А. Подолук // Клиническая инфектология и паразитология. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 338–351.

28. Клыкова, Е. С. Особенности течения оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов / Е. С. Клыкова, Е. И. Новиков // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации : материалы 53-й ежегод. Всерос. конф. студентов и молод. ученых. – Тюмень, 2019. – С. 183–184.

29. Копылова, И. Ф. Эпидемиологическая обстановка по туберкулезу в Кемеровской области в динамике за 75 лет (1942–2017 годы) / И. Ф. Копылова, Т. В. Пьянзова, С. В. Саранчина // Актуальные вопросы фтизиатрии: материалы межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летнему юбилею Кемеров. обл. клин. фтизиопульмонолог. мед. центра. – Кемерово, 2018. – С. 15–19.

30. Коррекция неблагоприятных побочных реакций при химиотерапии туберкулеза / О. Н. Барканова, С. Г. Гагарина, А. А. Калуженина, Н. Л. Попкова // Лекарственный вестник. – 2021. – Т. 15, № 1. – С. 17–23.

31. Леванова, Л. А. Микроэкология кишечника жителей Западной Сибири, коррекция дисбиотических состояний : специальность : 03.00.07

«Микробиология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Леванова Людмила Александровна ; Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии. – Москва, 2003. – 289 с. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

32. Ливчане, Э. Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекции при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда : специальность 14.00.26 «Фтизиатрия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ливчане Эвия ; Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза. – Москва, 2003. – 186 с. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

33. Максумова, Д. К. Эпидемиологическая характеристика болевого и диспептического синдромов при хронических гастродуоденальных заболеваниях на фоне ВИЧ-инфекции / Д. К. Максумова, Р. А. Хакимова // Вопросы науки и образования. – 2018. – № 4 (16). – С. 58–59.

34. Метаболический профиль бифидофлоры при различных микрoэкологических состояниях биотопa толстого кишечника человека / Е. В. Бухарин, Н. Б. Иванова, И. Н. Перунова, С. В. Чайникова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2017. – № 1. – С. 3–11.

35. Методы изучения антагонистической активности бифидобактерий по отношению к микобактериям и нокардиоформным актиномицетам / З. Г. Воробьева, М. А. Кульчицкая, К. Н. Слина, А. Л. Лазовская // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2008. – № 1 (29). – С. 6–8.

36. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких / Н. В. Ставицкая, И. Г. Фелькер, Е. М. Жукова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56–62.

37. Мордык, А. В. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет и факторы, влияющие на их развитие / А. В. Мордык, А. В. Кондря, Г. Е. Гапоненко // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т. 87, № 2. – С. 44–48.

38. Мышкова, Е. П. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных схем противотуберкулезной терапии больных с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом / Е. П. Мышкова, Т. И. Петренко, Т. А. Колпакова // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 35–42.
39. Нарушения микробиоценоза кишечника у больных ВИЧ-инфекцией / Г. Р. Хасанова, В. А. Анохин, О. И. Биккинина [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 1. – С. 34–39.
40. Неблагоприятные побочные реакции противотуберкулезной терапии / Н. Н. Перова, Г. А. Батищева, Е. Н. Музалевская, Д. А. Атякшин // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Т. 22, № 3. – С. 48–53.
41. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда / Н. А. Степанова, Е. Н. Стрельцова, Х. М. Галимзянов, Б. И. Кантемирова // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 5. – С. 42–45, 62.
42. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Д. Ю. Щегерцов, О. В. Филинюк, Л. Н. Буйнова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 35–43.
43. Нозологическая структура респираторных заболеваний с выделением доли ВИЧ-позитивных пациентов в пульмонологическом отделении больницы / И. И. Дубровская, Л. В. Пузырева, О. А. Янина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 23–28.
44. Об утверждении отраслевого стандарта. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника: приказ от 9 июня 2003 года № 231. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/901869098> (дата обращения 21.02.2023). – Текст : электронный.
45. Особенности микробиоценоза желудочно-кишечного тракта у больных ВИЧ-инфекцией / Д. М. Попова, С. Л. Вознесенский, Е. В. Петрова, З. А. Соболева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 77–83.
46. Особенности течения туберкулеза у больных хронической

обструктивной болезнью лёгких / Е. В. Савинцева, Н. Н. Федотова, С. Ю. Берестова, М. Л. Перминова // Форум молодых ученых. – 2019. – № 2 (30). – С. 1294–1300.

47. Пасечник, О. А. Эпидемиологические проявления туберкулезной инфекции в регионах Сибири с различной распространенностью ВИЧ-инфекции / О. А. Пасечник, В. Л. Стасенко, А. И. Блох // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 31–35.

48. Перспективы пробиотических штаммов бифидобактерий и энтерококков в лечении и профилактике заболеваний гастроэнтерологического профиля / Е. В. Ших, А. А. Махова, А. А. Астаповский, А. В. Перков // Вопросы питания. – 2021. – Т. 90, № 2 (534). – С. 15–25.

49. Петрищева, О. А. Дифференциальная диагностика хронической диареи у больных с ВИЧ-инфекцией / О. А. Петрищева // Справочник врача общей практики. – 2021. – № 9. – С. 58–66.

50. Пивовар, О. И. Обзор эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в Кемеровской области / О. И. Пивовар, О. А. Базалий // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. – 2019. – С. 332–333.

51. Плотникова, Е. Ю. Место пробиотиков в современной клинической практике / Е. Ю. Плотникова, Ю. В. Захарова // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2018. – № 1. – С. 95–99.

52. Поражения периферической нервной системы при ВИЧ-инфекции (литературный обзор) / И. А. Лебедев, Е. В. Кручинин, С. Л. Матусевич [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 6 (174). – С. 150–154.

53. Применение нового пробиотика в качестве оптимизации схемы лечения туберкулеза легких у взрослых / С. Ф. Барболина, И. В. Белова, А. Г. Точилина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 23–25.

54. Пузанов, В. А. Бактериальная микробиота нижних отделов кишечника и бронхов у больных туберкулезом / В. А. Пузанов, О. Г. Комиссарова, Б. В. Никоненко // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 37–43.

55. Пыгуля, К. В. Трансплантация фекальной микробиоты как метод

лечения псевдомембранозного колита / К. В. Пыгуля, С. В. Михайлов // NovaInfo. Ru. – 2021. – № 126. – С. 95–97.

56. Разработка пробиотического консорциума для людей с онкологическими заболеваниями / А. Д. Веснина, А. Ю. Просеков, О. В. Козлова [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий. – 2021. – Т. 83, № 1 (87). – С. 219–232.

57. Результаты применения деламанида в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации / А. О. Марьяндышев, С. М. Лорсанов, З. Б. Хайдарханова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 67–68.

58. Родина, О. В. Нежелательные реакции при химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / О. В. Родина // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2021. – № 1. – С. 77–91.

59. Роль бифидобактерий в формировании иммунного гомеостаза человека / О. В. Бухарин, Е. В. Иванова, Н. Б. Перунова, И. Н. Чайникова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2015. – № 6. – С. 98–104.

60. Сапаева, Ш. А. Недостаток пробиотиков при абдоминальном туберкулезе / Ш. А. Сапаева // Инновационные технологии, экономика и менеджмент в промышленности : сб. науч. статей по итогам V междунар. науч. конф. – Волгоград, 2021. – С. 12–16.

61. Состояние кишечной микробиоты у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких / О. Г. Комиссарова, В. А. Шорохова, Р. Ю. Абдуллаев, В. В. Романов // Врач. – 2021. – Т. 32, № 4. – С. 71–76.

62. Сочетанная терапия ВИЧ-инфекции и туберкулеза: анализ безопасности и переносимости / В. Г. Канестри, В. Н. Зимина, А. В. Кравченко [и др.] // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 5–9.

63. Способ прогнозирования риска развития нежелательных побочных реакций при лечении туберкулеза легких : Патент № 2591615 Российская Федерация, МПК А61В 5/00 (2006.01) : № 2014147541/14 : заявл. 25.11.2014 :

опубл. 20.07.2016 / Степанова Н. А., Стрельцова Е. Н., Галимзянов Х. М., Кантемирова Б. И. ; заявитель Астраханская государственная медицинская академия. – 8 с. – Текст : непосредственный.

64. Сравнительная оценка клиническо-рентгенологических проявлений и эффективности лечения МЛУ-ТБ у пациентов с сахарным диабетом / С. Н. Демидик, Е. Н. Алексюк, Я. З. Арцукевич [и др.] // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итог. науч.-практ. конф. – Гродно, 2019. – С. 184–187.

65. Сравнительные аспекты бактериологической диагностики, течения и результатов лечения впервые выявленного туберкулеза, изолированного и при сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / С. А. Руденко, А. В. Мордык, Н. В. Багишева, Ю. А. Емельянова // Человек и его здоровье. – 2017. – № 3. – С. 49–54.

66. Ташпулатова Ф. К. Лекарственные осложнения от химиотерапии у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / Ф. К. Ташпулатова // Актуальные вопросы современной медицины : материалы II Междунар. конф. Прикасп. государств. – 2017. – С. 173–174.

67. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения / В. Б. Галкин, Ж. В. Еленкина, Н. А. Епифанцева [и др.] ; под ред. С. А. Стерликова. – М. : РИО ЦНИИОИЗ, 2017. – 52 с.

68. Токсичность схем терапии лекарственно устойчивого туберкулёза / Г. Н. Можожина, Ю. Р. Зюзя, Л. Ю. Петрова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – Т. 66, № 11-12. – С. 25–30.

69. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации / И. А. Васильева, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов, С. А. Стерликов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 5–17.

70. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации / Минздрав РФ. – М., 2022. – URL: <http://rep.bsmu.by:8080/handle/BSMU/34243> (дата обращения 21.02.2023). – Текст : электронный.

71. Феопентова, В. С. Дисбиоз кишечника у пациентов с острыми респираторными заболеваниями после назначения антибактериальной терапии / В. С. Феопентова, Д. Н. Кадацкая // *Forcipe*. – 2019. – Т. 2, № S1. – С. 832.

72. Худайкулова, Г. Анализ этиологической структуры вирусных диарей у ВИЧ-инфицированных детей / Г. Худайкулова, М. Муминова, Ш. Отажанов // *Журнал кардиореспираторных исследований*. – 2021. – Т. 2, № 3. – С. 31–34.

73. Цыбикова, Э. Б. Динамика заболеваемости туберкулезом в России в первом двадцатилетии XXI века / Э. Б. Цыбикова // *Социальные аспекты здоровья населения*. – 2021. – Т. 67, № 6. – С. 14.

74. Цыгина, Т. Ю. Проявления дисбактериоза толстой кишки у больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом органов дыхания / Т. Ю. Цыгина, Т. В. Чеботарёва // *Туберкулез и болезни легких*. – 2009. – Т. 86, № 12. – С. 62–68.

75. Частота и риск развития тяжёлых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом / Д. А. Иванова, С. Е. Борисов, А. М. Рыжов, Т. Н. Иванушкина // *Туберкулез и болезни легких*. – 2012. – Т. 89, № 12. – С. 15–22.

76. Штаммоспецифичность белкового профиля представителей рода *Bifidobacterium* / О. В. Бухарин, Т. Ф. Степанова, Н. Б. Перунова [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2015. – № 2. – С. 3–9.

77. Шугаева, С. Н. Состояние микроэкологии кишечника у больных туберкулезом легких до начала и в процессе противотуберкулезной терапии / С. Н. Шугаева // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2001. – Т. 27, № 3. – С. 54–58.

78. Этиологическая структура и клинические особенности бактериальных гастроэнтеритов / Л. А. Перминова, Я. Д. Белоусова, Е. А. Савченко, А. Ю. Николаенко // *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : сб. тр. XIII Ежегод. Всерос. Конгр. по инфекц. болезням им. Акад. В. И. Покровского*. – М. : Медицинское маркетинговое агентство, 2021. – С. 128.

79. Эффективность использования нового иммобилизованного

пробиотика в комплексе лечения больных туберкулезом легких / И. В. Белова, И. В. Соловьева, А. Г. Точилина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 34–40.

80. Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией / В. Н. Зими́на, И. А. Васильева, Ф. А. Батыров, А. Г. Самойлова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – Т. 90, № 3. – С. 15–21.

81. Явников, Н. В. Определение адгезивных свойств лакто- и бифидобактерий / Н. В. Явников // Инновации в АПК: проблемы и перспективы. – 2017. – № 4 (16). – С. 218–220.

82. A case of pseudomembranous colitis associated with rifampin / J. Y. Park, J. S. Kim, S. J. Jeung [et al.] // Korean. J. Intern. Med. – 2004. – Vol. 19, № 4. – P. 261–265.

83. Addressing the tuberculosis-depression syndemic to end the tuberculosis epidemic / A. C. Sweetland, A. Kritski, M. A. Oquendo [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2017. – Vol. 21, № 8. – P. 852–861.

84. Adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis: Acomparison between patients with or without human immunodeficiency virus co-infection / E. Sagwa, N. Ruswa, J. P. Musasa [et al.] // Drug. Safety. – 2013. – Vol. 11, № 36. – P. 1087–1096.

85. Age-Associated Gut Dysbiosis, Marked by Loss of Butyrogenic Potential, Correlates With Altered Plasma Tryptophan Metabolites in Older People Living With HIV / S. Ghare, R. Singhal, V. Bryant [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2022. – Vol. 89 (Suppl 1). – P. S56–S64.

86. Age-Associated Gut Dysbiosis, Marked by Loss of Butyrogenic Potential, Correlates With Altered Plasma Tryptophan Metabolites in Older People Living With HIV / S. Ghare, R. Singhal, V. Bryant [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2022. – Vol. 89 (Suppl 1). – P. S56–S64.

87. Ahuja, S. D. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimen and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9153 patients / S. D. Ahuja, D. Ashkin, M. Avendano [et al.] // PLoS Med. – 2012. – Vol. 9, № 8. –

P. e1001300.

88. Alternation of gut microbiota in patients with pulmonary tuberculosis / M. Luo, Y. Liu, P. Wu [et al.] // *Front. Physiol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 822.
89. Antibiotic treatment for Tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed / M. F. Wiperman, D. W. Fitzgerald, M. A. J. Juste [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 1–11.
90. Application of probiotics in complex treatment of tuberculosis / N. N. Gavrilova, I. A. Ratnikova, A. K. Sadanov [et al.] // *Int. J. Eng. Res. Applic.* – 2014. – Vol. 4, № 11. – P. 13–18.
91. Basile, F. W. Gastrointestinal Diseases in Children Living with HIV / F. W. Basile, M. C. Fedele, A. Lo Vecchio // *Microorganisms.* – 2021. – Vol. 9, № 8. – P. 1572.
92. Bates, M. tuberculosis comorbidity with communicable and noncommunicable diseases / M. Bates, B. J. Marais, A. Zumla // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2015. – Vol. 5, № 11. – P. a017889.
93. Batyrshina, Y. Development of resistance of M. tuberculosis to second-line antituberculosis drugs during multidrug-resistant tuberculosis treatment / Y. Batyrshina // *Int. J. Tuber. Lung Dis.* – 2013. – Vol. 17, № 12 (suppl. 2). – P. 560–566.
94. Boulougoura, A. HIV infection and immune activation: the role of coinfections / A. Boulougoura, I. Sereti // *Curr. Opin. HIV AIDS.* – 2016. – Vol. 11, № 2. – P. 191–200.
95. Brown, D. Gastrointestinal tract and the mucosal macrophage reservoir in HIV infection / D. Brown, J. J. Mattapallil // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2014. – Vol. 21, № 11. – P. 1469–1473.
96. Candida albicans can foster gut dysbiosis and systemic inflammation during HIV infection / S. D. Zaongo, J. Ouyang, S. Isnard [et al.] // *Gut. Microbes.* – 2023. – Vol. 15, № 1. – P. 2167171.
97. Characteristic gut microbiota and metabolic changes in patients with pulmonary tuberculosis / S. Wang, L. Yang, H. Hu [et al.] // *Microb. biotechnol.* – 2022. – Vol. 15, № 1. – P. 262–275.

98. Characterization of the Intestinal Fungal Microbiome in HIV and HCV Mono-Infected or Co-Infected Patients / Y. Yin, M. Tuohutaerbieke, C. Feng [et al.] // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14, № 8. – P. 1811.
99. Clinical and Genetic Risk Factors for Drug-Induced Liver Injury Associated with Anti-Tuberculosis Treatment-A Study from Patients of Portuguese Health Centers / M. J. Cavaco, C. Alcobia, B. Oliveiros [et al.] // *J. Pers. Med.* – 2022. – Vol. 12, № 5. – P. 790.
100. Clinical aspects of rifampicin-associated pseudomembranous colitis / S. W. Jung, S. W. Jeon, B. H. Do [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41, № 1. – P. 38–40.
101. Clinical effects and gut microbiota changes of using probiotics, prebiotics or synbiotics in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis / X. F. Zhang, X. X. Guan, Y. J. Tang [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2021. – Vol. 60, № 5. – P. 2855–2875.
102. Dartois, V. A. Anti-tuberculosis treatment strategies and drug development: challenges and priorities / V. A. Dartois, E. J. Rubin // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2022. – Vol. 20, № 11. – P. 685–701.
103. Diabetes mellitus and its associated risk factors in patients with human immunodeficiency virus on anti-retroviral therapy at referral hospitals of Northwest Ethiopia / A. Gebrie, B. Tesfaye, T. Gebru [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2020. – Vol. 12. – P. 20.
104. Drug-resistant tuberculosis and HIV infection: current perspectives / A. Singh, R. Prasad, V. Balasubramanian [et al.] // *HIV/AIDS (Auckl.)*. – 2020. – Vol. 12. – P. 9–13.
105. Dubourg, G. Microbiome of HIV-infected people / G. Duborg, M. Surenaud, Y. Lévy [et al.] // *Microb. Pathog.* – 2017. – Vol. 106. – P. 85–93.
106. Dysbiosis in the oral bacterial and fungal microbiome of HIV-infected subjects is associated with clinical and immunologic variables of HIV infection / P. K. Mukherjee, J. Chandra, M. Retuerto [et al.] // *PloS one*. – 2018. – Vol. 13, № 7. – P. e0200285.

107. Early impairment of gut function and gut flora supporting a role for alteration of gastrointestinal mucosa in human immunodeficiency virus pathogenesis / C. Gori, G. Tincati, C. Rizzardini [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2008. – Vol. 46, № 2 – P. 757–758.
108. Effect of probiotics on incident ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized clinical trial / J. Johnstone, M. Meade, F Lauzier // *Jama.* – 2021. – Vol. 326, № 11. – P. 1024–1033.
109. Effectiveness of nutritional treatment and synbiotic use on gastrointestinal symptoms reduction in HIV-infected patients: randomized clinical trial / A. Santos, E. A. Silveria, M. O. Falco [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2017. – Vol. 36, № 3. – P. 680–685.
110. Effects of HIV status and other variables on the outcome of tuberculosis treatment in Spain / M. D. Ruiz-Navarro, J. A. Espinosa, M. J. Hernández [et al.] // *Arch. Bronconeumol.* – 2005. – Vol. 41, № 7. – P. 363–370.
111. Efficacy of proprietary *Lactobacillus casei* for anti-tuberculosis associated gastrointestinal adverse reactions in adult patients: a randomized, open-label, dose-response trial / S. Lin, S. Zhao, J. Liu [et al.] // *Food Funct.* – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 370–377.
112. Ermolenko, K. D. Post-infectious gastroenterological pathology's mechanisms in children with rotavirus infection / K. D. Ermolenko, N. V. Gonchar, Y. V. Lobzin // *J. Infectol.* – 2021. – Vol. 12, № 5. – C. 56–61.
113. Fiseha, T. Diabetes mellitus and its associated factors among human immunodeficiency virus-infected patients on anti-retroviral therapy in Northeast Ethiopia / T. Fiseha, A. G. Belete // *BMC Res. Notes.* – 2019. – Vol. 12, № 1. – P. 1–7.
114. Gadallah, M. A. Prognostic factors of treatment among patients with multidrug – resistant tuberculosis in Egypt / M. A. Gadallah, A. Mokhtar, M. Rady // *J. Form. Med. Assoc.* – 2015. – URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.sfma.2015.10.002> (accessed 24.02.2023). – Текст : электронный.
115. Gastrointestinal Manifestations of Immunodeficiency: Imaging Spectrum / M. Itani, N. Kaur, A. Roychowdhury [et al.] // *RadioGraphics.* – 2022. – Vol. 42, № 3. – P. 759–777.

116. Global tuberculosis report 2022 / WHO. – 2022. – 232 p. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>. – Текст : электронный.

117. Golubovska, O. A. Clinical and laboratory markers of digestive system diseases in hiv-infected patients for family medicine practice / O. A. Golubovska, V. I. Vysotskyi // Wiad. Lek. – 2020. – Vol. 73, № 9 cz. 2. – P. 1909–1914.

118. Gut microbiota and serum biomarker analyses in obese patients diagnosed with diabetes and hypothyroid disorder / M. Tabasi, S. Eybpoosh, F. Sadeghpour Heravi [et al.] // Metab. Syndr. Relat. Disord. – 2021. – Vol. 19, № 3. – P. 144–151.

119. Gut microbiota associated with pulmonary tuberculosis and dysbiosis caused by anti-tuberculosis drugs / Y. Hu, Q. Yang, B. Liu [et al.] // J. Infect. – 2019. – Vol. 78, № 4. – P. 317–322.

120. Gut Microbiota Peculiarities in Aged HIV-Infected Individuals: Molecular Understanding and Therapeutic Perspectives / R. Vignesh, P. S. Ganesh, S. Sankar // Gut Microbiota in Aging and Chronic Diseases. – Cham : Springer International Publishing, 2023. – P. 415–439.

121. Gut Microbiota Regulates Mincle Mediated Activation of Lung Dendritic Cells to Protect Against Mycobacterium tuberculosis / S. Negi, S. Pahari, H. Bashir, J. N. Agrewala // Front. Immunol. – 2019. – Vol. 10. – 1142.

122. Hazan, S. Microbiome-Based Hypothesis on Ivermectin's Mechanism in COVID-19: Ivermectin Feeds Bifidobacteria to Boost Immunity / S. Hazan // Front. Microb. – 2022. – Vol. 13. – P. 952321.

123. HIV infection is associated with compositional and functional shifts in the rectal mucosal microbiota / I. H. McHardy, X. Li, M. Tong [et al.] // Microbiome. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 26.

124. Human tuberculosis and Mycobacterium tuberculosis complex: A review on genetic diversity, pathogenesis and omics approaches in host biomarkers discovery / R. D. Kanabalan, L. J. Lee, T. Y. Lee [et al.] // Microbiol. Res. – 2021. – Vol. 246. – P. 126674.

125. Immunogenic properties of Lactobacillus plantarum producing surface–

displayed Mycobacterium tuberculosis antigens / K. Kuczkowska, C. R. Kleiveland, R. Minic [et al.] // Appl. Environ. microbiol. – 2016. – Vol. 83, № 2. – P. e02782–16.

126. Impact of long-term antiretroviral therapy on gut and oral microbiotas in HIV-1-infected patients / M. Imahashi, H. Ode, A. Kobayashi [et al.] // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 1–10.

127. Impact of tuberculosis disease on human gut microbiota: a systematic review / T. Baral, S. J. Kurian, L. Thomas [et al.] // Expert Rev. Anti Infect. Ther. – 2023. – Vol. 21, № 2. – P. 175–188.

128. In vitro anti-tuberculosis effect of probiotic Lactocaseibacillus rhamnosus PMC203 isolated from vaginal microbiota / M. A. Rahim, H. Seo, S. Kim [et al.] // Sci. Rep. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 8290.

129. Intestinal microbiota disruption limits the isoniazid mediated clearance of Mycobacterium tuberculosis in mice / S. Negi, S. Pahari, H. Bashir [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2020. – Vol. 50. – P. 1976–1987.

130. Intestinal microbiota, microbial translocation and systemic inflammation in chronic HIV infection / D. Dinh, G. Volpe, C. Duffalo [et al.] // J. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 211, № 1. – P. 19–27.

131. Jacobs, T. Q. Adverse effects profile of multidrug-resistant tuberculosis treatment in a South African outpatient clinic / T. Q. Jacobs, A. Ross // S. Afr. Fam. Pract. – 2012. – Vol. 54, № 6. – P. 531–539.

132. Javed, S. Hepatic Adverse Effects of Anti-Mycobacterium Tuberculosis Drugs and Their Associations with Various Genetic Variants / S. Javed, Z. Akmal // Precis. Med. Commun. – 2022. – Vol. 2, № 01. – P. 59–78.

133. Kalaiselvan, V. Adverse Drug Reactions Associated with Anti-Tuberculosis Therapy / V. Kalaiselvan, S. Shukla, S. Ramesh Kumar // New Insights into the Future of Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2021. – URL: <https://www.pharmatutor.org/articles/adverse-drug-reactions-associated-with-anti-tuberculosis-therapy> (дата обращения: 14.09.2021). – Текст : электронный.

134. Khalighi, A. Probiotics: A comprehensive review of their classification, mode of action and role in human nutrition / A. Khalighi, R. Behdani, S. Kouhestani,

H. Charalambous // Probiotics prebiotics in human nutrition and health. – 2016. – Vol. 10. – P. 21–40.

135. Kumar, A. K. Disposition of uric acid upon administration of ofloxacin alone and in combination with other anti-tuberculosis drugs / A. K. Kumar, P. Gurumurthy // Indian. J. Exp. Biol. – 2004. – Vol. 42, № 3. – P. 323–325.

136. Kumari, A. Adverse Drug Reactions in Patients on Second Line Anti-Tubercular Drugs for Drug Resistant Tuberculosis in Rural Tertiary Care Hospital in North India / A. Kumari, P. K. Sharma, D. Kansal // Journal of Tuberculosis Research. – 2018. – Vol. 6. – P. 207–214.

137. Lance, T. Intestinal dysbiosis – a major mechanism in AIDS / T. Lance. – HEAL London, 2008.

138. Liu, Y. Microbiota and tuberculosis: a potential role of probiotics, and postbiotics / Y. Liu, J. Wang, C. Wu // Front. Nutr. – 2021. – Vol. 8. – P. 626254.

139. Management of Dyspepsia and Gastroparesis in Patients with Diabetes. A Clinical Point of View in the Year 2021 / S. Bonetto, G. Gruden, G. Beccuti [et al.] // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 1313.

140. Merid, M. W. Incidence and predictors of major adverse drug events among drug-resistant tuberculosis patients on second-line anti-tuberculosis treatment in Amhara regional state public hospitals; Ethiopia: a retrospective cohort study / M. W. Merid, L. D. Gezie, G. M. Kassa // BMC Infect Dis. – 2019. – Vol. 19. – P. 286.

141. Microbiome in Pulmonary Tuberculosis / A. Rakshit, A. Verma, S. Verma [et al.] // Microbiome in Inflammatory Lung Diseases. – Singapore : Springer Nature Singapore, 2022. – P. 167–205.

142. Migliori Totally drug-resistant and extremely drug-resistant tuberculosis: the same disease? / G. B. Migliori, R. Centis, L. D'Ambrosio [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 54, № 9. – P. 1379–1380.

143. Moirana, E. The Prevalence of antiretroviral-therapy-related adverse reactions, hospitalisation and mortality among People Living with HIV in Africa: a systematic review and meta-analysis / E. Moirana // Tanzania Journal of Health Research. – 2022. – Vol. 23. – P. 194–195.

144. Mori, G. Microbiome-immune interactions in tuberculosis / G. Mori, M. Morrison, A. Blumenthal // *PLoS Pathogens*. – 2021. – Vol. 17, № 4. – P. e1009377.
145. Mortality in adults with multidrug-resistant tuberculosis and HIV by antiretroviral therapy and tuberculosis drug use: an individual patient data meta-analysis / G. P. Bisson, M. Bastos, J. R. Campbell [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396, № 10248. – P. 402–411.
146. Mudd, J. C. Gut mucosal barrier dysfunction, microbial dysbiosis, and their role in HIV-1 disease progression / J. C. Mudd, J. M. Brenchley // *J. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 214, Suppl 2 (Suppl 2). – P. S58–S66.
147. Muñoz -Sellart Factors associated with poor tuberculosis treatment outcome in the Southern Region of Ethiopia / M. Muñoz-Sellart, L. E. Cuevas, M. Tumato [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – Vol. 14, № 8. – P. 973–979.
148. Nathanson E. MDR tuberculosis-critical steps for prevention and control / E. Nathanson // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – T. 363. – № 11. – P. 1050–1058.
149. No implication of HIV coinfection on the plasma exposure to rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol in tuberculosis patients / G. H. B. Nardotto, V. R. Bollela, A. Rocha [et al.] // *Clin. Transl. Sci.* – 2022. – Vol. 15, № 2. – P. 514–523.
150. O'Callaghan, A. Bifidobacteria and Their Role as Members of the Human Gut Microbiota / A. O'Callaghan, D. van Sinderen // *Front. Microbiol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 925.
151. Outcomes from the first multidrug -resistant tuberculosis programme in Kenya / H. Huerga, M. Bastard, M. Kamene // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21, № 3. – P. 314–331.
152. Potential risks in modern antibiotic therapy / S. M. Drogovoz, K. O. Kalko, O. Yu. Toziuk, M. B. Hainiuk // *Likars' ka sprava*. – 2021. – № 1-2. – P. 32–39.
153. Potential roles for probiotics in the treatment of COVID -19 patients and prevention of complications associated with increased antibiotic use / R. Kullar, S. Johnson, L. V. McFarland [et al.] // *Antibiotics*. – 2021. – Vol. 10, № 4. – P. 408.

154. Predictors of therapy failure in newly diagnosed pulmonary tuberculosis cases in Beira, Mozambique / D. Pizzol, N. Veronese, C. Marotta [et al.] // BMC Res Notes. – 2018. – Vol. 11, № 1. – P. 99.

155. Probiotics prevent hypertension in a murine model of systemic lupus erythematosus induced by Toll-like receptor 7 activation / N. de la Visitación, I. Robles-Vera, J. Moleón-Moya [et al.] // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, № 8. – P. 2669.

156. Proof of concept in utilizing in-trans surface display system of *Lactobacillus plantarum* as mucosal tuberculosis vaccine via oral administration in mice / A. D. Mustafa, J. Kalyanasundram, S. Sabidi [et al.] // BMC Biotechnol. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 63.

157. Reduced levels of D-dimer and changes in gut microbiota composition after probiotic intervention in HIV-infected individuals on stable ART / S. Stiksrud, P. Nowak, F. C. Nwosu [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2015. – Vol. 4, № 70. – P. 329–337.

158. A rare case of tuberculosis spine on antitubercular drug succumbing to pseudomembranous enterocolitis / S. S. Rehsi [et al.] // International Journal of Applied and fundamental research. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 105–108.

159. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes / D. Falzon, N. Gandhi, G. B. Migliori [et al.] // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42, № 1. – P. 156–168.

160. Risk factors affecting the mortality of HIV-infected patients with pulmonary tuberculosis in the cART era: a retrospective cohort study in China / Y. J. Ji, P. P. Liang, J. Y. Shen [et al.] // Infect. Dis. Poverty. – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 25.

161. Role of Microbiome in Inflammation During Tuberculosis / K. Sharma, M. E. Kreft, M. Š. Sterle, D. Vasic // Microb. Inflammatory Lung Dis. – Singapore : Springer Nature Singapore, 2022. – P. 29–41.

162. Role of the duodenal microbiota in functional dyspepsia / G. Brown, E. C. Hoedt, S. Keely [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. – 2022. – Vol. 34, № 11. – P. e14372.

163. Seo, G. S. Clostridium difficile infection: what's new? / G. S. Seo // Intest.

Res. – 2013. – Vol. 11, № 1. – P. 1–13.

164. Shaarawy, H. Assessment of the prevalence of pulmonary embolism in patients with severe pulmonary tuberculosis / H. Shaarawy, M. E. El-Sayed Mohamed // Egypt. J. Chest. Dis. Tuberc. – 2018. – Vol. 67, № 1. – P. 62–67.

165. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review / J. Rehm, A. V. Samokhvalov, M. G. Neuman [et al.] // BMC Publ. Health. – 2009. – Vol. 9. – P. 450.

166. The correlation between dysfunctional intestinal flora and pathology feature of patients with pulmonary tuberculosis / S. Ye, L. Wang, S. Li // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2022. – Vol. 12. – P. 1090889.

167. The feasibility of rifampicin Re-administration in patients with tuberculosis and Clostridioides difficile infection / Y. Kurahara, T. Kobayashi, K. Tachibana, K. Tsuyuguchi // J. Infect. Chemother. – 2022. – Vol. 28, № 4. – P. 558–562.

168. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? / O. A. Eribo, N. du Plessis, M. Ozturk [et al.] // Cell. Mol. Life Sci. – 2020. – Vol. 77, № 8. – P. 1497–1509.

169. The impact of specialized palliative care on cancer patients' health-related quality of life : a systematic review and meta-analysis / A. P. Kassianos, M. Ioannou, M. Koutsantoni [et al.] // Support Care Cancer. – 2018. – Vol. 26, № 1. – P. 61–79.

170. The Microbiome as Part of the Contemporary View of Tuberculosis Disease / M. Barbosa-Amezcu, D. Galeana-Cadena, N. Alvarado-Peña, E. Silva-Herzog // Pathogens. – 2022. – Vol. 11, № 5. – P. 584.

171. The role of gastrointestinal microbiota in functional dyspepsia: A review / L. Zhou, Y. Zeng, H. Zhang, Y. Ma // Front. Physiol. – 2022. – Vol. 13. – P. 910568.

172. Troublesome friends within us: the role of gut microbiota on rheumatoid arthritis etiopathogenesis and its clinical and therapeutic relevance / N. Vipin, B. Ajay, S. Prashant [et al.] // Clin. Experiment. Med. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 1–13.

173. Turrone, F. Bifidobacteria and their role in the human gut microbiota / F. Turrone, D. Berry, M. Ventura // Front. microbiol. – 2017. – Vol. 7. – P. 2148.

174. Tuychiev, N. N. Complex treatment of spinal tuberculosis in functional

disorders of the gastrointestinal system / N. N. Tuychiev, P. K. Nazirov // Central Asian Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 3. – P. 115–120.

175. Unique Gut Microbiome in HIV Patients on Antiretroviral Therapy (ART) Suggests Association with Chronic Inflammation / A. Ishizaka, M. Koga, T. Mizutani [et al.] // Microbiol. Spectr. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. e00708–e00721.

176. Wu, C. Characteristics of Gut Microbiota in Cerulein-Induced Chronic Pancreatitis / C. Wu, M. Li, W. Chen // Diabetes, Metab. Syndr. Obes. – 2021. – Vol. 14. – P. 285–294.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Схема диссертационного исследования.	С. 45
2.	Рисунок 2 – Схема 1-го этапа исследования.	С. 47
3.	Рисунок 3 – Схема 2-го этапа исследования.	С. 52
4.	Рисунок 4 – Схема «3А» этапа исследования.	С. 55
5.	Рисунок 5 – Схема «3Б» этапа исследования.	С. 57
6.	Рисунок 6 – Количество CD4+ лимфоцитов у пациентов исследуемых групп (кл. в 1 мкл).	С. 65
7.	Рисунок 7 – ROC-кривая используемой модели для пациентов с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ.	С. 70
8.	Рисунок 8 – ROC-кривая используемой модели для пациентов с моноинфекцией туберкулеза.	С. 71
9.	Рисунок 9 – Интерфейс разработанного электронного калькулятора с примером расчета риска развития диспептического синдрома у пациента с ВИЧ-инфекцией.	С. 72
10.	Рисунок 10 – Структура диспептического синдрома у пациентов с ВИЧ-инфекцией и моноинфекцией туберкулеза.	С. 83
11.	Рисунок 11 – Динамика видового разнообразия грибов рода Candida в процессе КПТ.	С. 95
12.	Рисунок 12 – Изменение степени дисбиоза у пациентов 8-й группы под воздействием КПТ.	С. 96
13.	Таблица 1 – Этапы диссертационного исследования и их характеристика.	С. 41
14.	Таблица 2 – Качественно-количественный состав пробиотика, используемого для купирования диспептического синдрома.	С. 58
15.	Таблица 3 – Социальная характеристика пациентов, включенных в 1-й этап исследования.	С. 63
16.	Таблица 4 – Структура форм туберкулеза у пациентов, включенных в 1-й этап исследования.	С. 63

17.	Таблица 5 – Структура коморбидной патологии у пациентов, включенных в 1-й этап исследования.	С. 64
18.	Таблица 6 – Характеристика структуры ПТП, принимаемых пациентами, включенными в 1-й этап исследования.	С. 66
19.	Таблица 7 – Факторы риска как переменные в уравнении для расчета риска диспепсии в группе ВИЧ-позитивных пациентов. ...	С. 68
20.	Таблица 8 – Факторы риска как переменные в уравнении для расчета риска диспепсии в группе ВИЧ-негативных пациентов. ...	С. 68
21.	Таблица 9 – Критерии качества модели на основе ROC-анализа. ...	С. 70
22.	Таблица 10 – Комплексная оценка титров представителей микробиоты кишечника в/в больных туберкулезом до назначения ПТТ (3-я группа, n = 30).	С. 77
23.	Таблица 11 – Корреляция между приемом ПТП II ряда и развитием гастроинтестинальных реакций у больных туберкулезом в процессе лечения по МЛУ/ШЛУ режимам химиотерапии.	С. 79
24.	Таблица 12 – Корреляция между приемом ПТП и развитием микрoэкологических нарушений микробиоценоза кишечника у больных туберкулезом в процессе лечения МЛУ/ШЛУ ТБ.	С. 82
25.	Таблица 13 – Динамика биохимических показателей при оценке функций печени у пациентов, принимающих КПТ и не принимающих ее.	С. 89
26.	Таблица 14 – Динамика лабораторных показателей пациента Б., 35 лет, в процессе противотуберкулезной терапии с курсом КПТ (клиническое наблюдение 3).	С. 90
27.	Таблица 15 – Характеристика зависимости структуры СКД от степени микрoэкологических нарушений в кишечном биотопе больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом, n = 30.	С. 92
28.	Таблица 16 – Сравнительная характеристика количества представителей группы кишечной палочки при применении КПТ у пациентов 8-й группы.	С. 93

- 29. Таблица 17 – Микробиологическая динамика грамположительной микрофлоры под воздействием КПП у пациентов 8-й группы. С. 94
- 30. Таблица 18 – Результаты бактериологического исследования кала после КПП у пациента З., 46 лет (клиническое наблюдение 4). С. 98
- 31. Таблица 19 – Результаты бактериологического исследования кала после КПП у пациентки М., 38 лет (клиническое наблюдение 5). . . С. 100

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

**АНКЕТА НА ПРЕДМЕТ ВЫЯВЛЕНИЯ ДИСПЕПТИЧЕСКОГО
СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

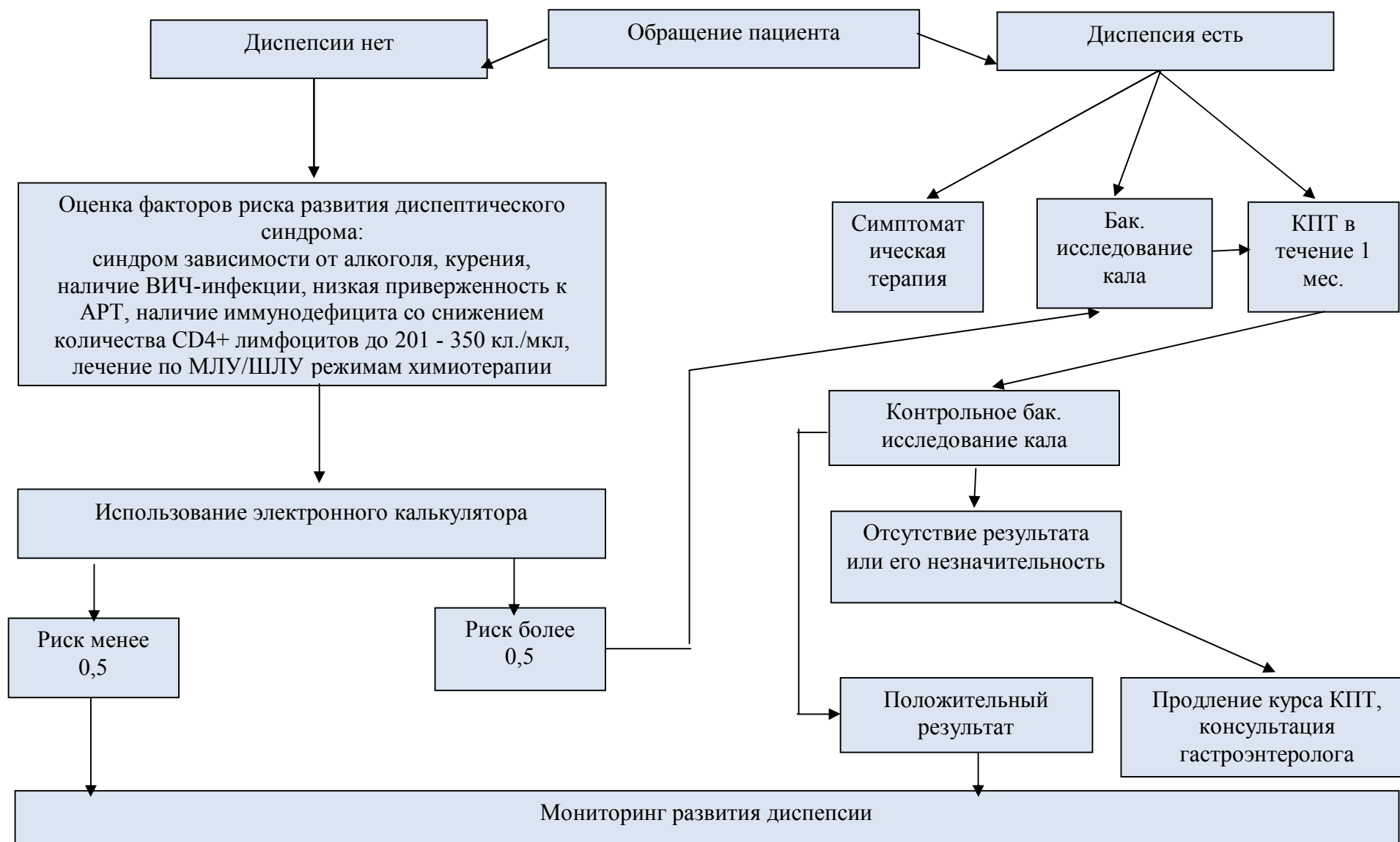
Уважаемый пациент!

Просим принять участие в опросе посредством ответа на представленные вопросы.
Подходящий вариант ответа можно отметить любым понравившемся способом. Вопросы,
помеченные *, требуют ответа в свободной форме
Благодарим за участие!

№	Вопрос	Варианты ответов
1	Отмечали ли Вы с начала приема противотуберкулезной терапии проблемы с работой желудочно-кишечного тракта?	1. Да 2. Нет 3. Затрудняюсь ответить
2	Есть ли у Вас хронические заболевания желудочно-кишечного тракта? *	
3	Отмечали ли Вы с начала приема противотуберкулезной терапии тошноту или рвоту?	1. Да 2. Нет 3. Затрудняюсь ответить
4	Отмечали ли Вы с начала приема противотуберкулезной терапии боли в животе?	1. Да 2. Нет 3. Затрудняюсь ответить
5	Если Вы отмечали боли, оцените их интенсивность от 0 до 10 (0-нет боли, 10- боль невыносима) *	
6	Если Вы отмечали боли, выберите их локализацию	1. Вверху живота 2. Около пупка 3. Внизу живота
7	Отмечали ли Вы с начала приема противотуберкулезной терапии вздутие живота?	1. Да 2. Нет 3. Затрудняюсь ответить
8	Отмечали ли Вы с начала приема противотуберкулезной терапии запоры?	1. Да 2. Нет 3. Затрудняюсь ответить
9	Отмечали ли Вы с начала приема противотуберкулезной терапии диарею (жидкий стул)?	1. Да 2. Нет 3. Затрудняюсь ответить
10	Если Вы отмечали наличие диареи, как часто Вы ходили в туалет за сутки (максимально)? *	
11	Назначал ли Вам лечащий врач какие-либо препараты для улучшения работы желудочно-кишечного тракта?	1. Да 2. Нет 3. Затрудняюсь ответить
12	Принимали ли Вы пробиотические препараты в течение 2-х месяцев до настоящего времени?	1. Да 2. Нет 3. Затрудняюсь ответить
13	Если Вы принимали пробиотический препарат, укажите какой именно? *	

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА ПРИ ОБРАЩЕНИИ К ВРАЧУ-ФТИЗИАТРУ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ДИСПЕПТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

АЛГОРИТМ КОРРЕКЦИИ ДИСПЕПТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ МЛУ/ШЛУ M. TUBERCULOSIS

