

На правах рукописи

Холодов Артём Андреевич

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

3.1.26. Фтизиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Пьянзова Татьяна Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Филинюк Ольга Владимировна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, заведующий, г. Томск)

доктор медицинских наук, доцент

Комиссарова Оксана Геннадьевна

(Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», администрация, заместитель директора по научной и лечебной работе, г. Москва)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» «_____» 2024 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <https://new.ngmu.ru/dissers/dissertation/367>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

И. В. Куимова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. 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 (WHO, 2022; Васильева И. А., 2017). 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 (Eribo O. A., du Plessis N., 2020). Сочетание ВИЧ-инфекции и лекарственно-устойчивого туберкулеза значительно повышают риски формирования побочных эффектов при проведении специфического лечения (Можокина Г. Н. и др., 2021; Kumari A. et al., 2018). Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при проведении противотуберкулезной терапии (ПТТ) являются гастроинтестинальные реакции (Иванова Д. А., 2020), развитие которых осложняет проведение лечения и может приводить к снижению его эффективности (Дегтярева С. Ю., 2022).

Диспептический синдром (ДС) – это нарушение пищеварения, обусловленное причинами органического и функционального характера, включающее диарею, тошноту, рвоту, запоры, метеоризм, объединенные в понятия кишечной и желудочной диспепсии (Сюняева Н. А., 2022). Синдром кишечной диспепсии (СКД) является ведущим в структуре ДС, ассоциированного с приемом антибактериальных и противотуберкулезных препаратов (ПТП) (Дегтярева С. Ю. и др., 2018). Микробиота кишечника человека оказывает большое влияние на возникновение и течение заболеваний органов пищеварения, эндокринной, центральной нервной системы (Guo X. et al., 2022; Zhou J. et al., 2022; Li D. et al., 2022; Qian X. et al., 2022; Булгакова С. В. и др., 2022). 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 (Комиссарова О. Г. и др., 2021; Ших Е. В. и др., 2021). Для проведения эффективной персонализированной терапии при ДС и нарушениях микрoэкологического состояния кишечного биотопа необходимо установление закономерностей формирования изменений микробиоты при лекарственно-устойчивом туберкулезе, ВИЧ-инфекции в условиях проведения ПТТ.

В литературе представлены данные о влиянии антибактериальной терапии на микробиоценоз кишечника вплоть до глубоких нарушений микрoэкологического состояния кишечника (Khan N., Mendonca L., 2017), 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 (Мозжухина Л. И., 2022). Диспептический синдром снижает эффективность лечения, поскольку мальабсорбция является причиной уменьшения концентрации ПТП в плазме крови (Marte M. G. N., Celi F. S., 2022; Ахмедов В. А., Гаус О. В., 2022). Колебания концентраций ПТП в плазме являются прямым следствием СКД, возникающего из-за микробиологических нарушений кишечника, вызванных проведением ПТТ. Глубокие микробиологические сдвиги в кишечном биотопе вызывают ПТП I ряда (Wipperman M. F., 2017; Namasivayam S., 2017). Однако влияние ПТП, входящих в схемы лечения по МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ режимам химиотерапии требует дальнейшего изучения.

В литературе отсутствуют данные об особенностях микробиоты 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. 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 ДС и дисбактериоза у пациентов с туберкулезом в процессе ПТТ, а также корректировать дисбиоз при помощи КПТ.

Степень разработанности темы диссертации. В настоящее время вопрос НЯ во фтизиатрии достаточно хорошо изучен, существуют и способы прогнозирования их развития (Блихар Е. И., 1984; Мордык А. В., 2010; Степанова Н. А., 2014). 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. Кроме того, существует потребность в разработке прогностической модели при помощи современных методов для возможности быстрого и удобного прогнозирования развития ДС.

В литературе имеются публикации о состоянии микробиоты кишечника больных туберкулезом (Линева З. Е. и др., 2013; Соловьева И. В. и др., 2019; Комиссарова О. Г. и др., 2021; Lu O. et al., 2017; Wipperman M. F. et al., 2017). Однако данные отражают ситуацию пациентов с лекарственной чувствительностью МБТ,

тогда как когорта пациентов с МЛУ/ШЛУ и ко-инфекцией ТБ/ВИЧ требует дальнейшего изучения (Хасанова Г. Р. и др., 2013; Захарова Ю. В. и др., 2019).

Имеются единичные публикации об эффективности применения пробиотической терапии у пациентов с туберкулезом препаратами с сочетанием *Bifido-* и *Lacto*-флоры (Белова И. В. и др., 2017; Комиссарова О. Г. и др., 2021; Eribo O. A. et al., 2020; Baral T. et al., 2023). 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.

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 ДС у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя и ВИЧ-инфекцией на стационарном этапе лечения.

Впервые определены факторы риска развития ДС 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 АРТ, лечение по МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ режимам химиотерапии.

Впервые создана прогностическая модель, основанная на методе бинарной логистической регрессии (электронный калькулятор), позволяющая рассчитать риск развития ДС 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 ДС, 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 КПТ 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 ДС 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 ДС 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 ДС на этапе первичного приема пациента. Предлагаемый способ не предполагает использования рутинных лабораторных методов исследования, предусматривает прогнозирование ДС 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 научного исследования. Диссертационное исследование представляет собой решение проблемы прогнозирования и коррекции ДС 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 ДС, микробиота кишечника пациентов, а также ее динамические изменения в процессе ПТТ и КПТ. Работа включала 3 этапа: на 1-м этапе проводилась оценка частоты развития и структуры ДС у больных туберкулезом, факторов риска и способа прогнозирования его развития; на 2-м этапе изучалось первоначальное состояние микробиоты кишечника больных туберкулезом, а также влияние на нее ПТТ по МЛУ/ШЛУ режимам; на 3-м этапе оценивались результаты применения у данных пациентов КПТ.

В исследовании использовали анкетирование пациентов, анализ медицинской документации, общеклинические методы обследования, исследование микробиоценоза кишечника выполняли количественным бактериологическим методом. Статистическая обработка выполнена в программе IBM SPSS. Качественные признаки представлены абсолютными и относительными частотами, выраженными в процентах с рассчитанными показателями отношения 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. 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 «p» 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 результатов. 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 в предшествующие годы.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы представлены в виде научных докладов на 17 научных конференциях и форумах: на 9-й ежегодной научной конференции, посвященной Дню Российской науки (Новосибирск, 2021), на Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Проблемы медицины и биологии» (Кемерово, 2021), на межрегиональной научно-практической онлайн-конференции «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: вызовы и пути решения» (Кемерово, 2021), на Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Проблемы фундаментальной медицины» (Кемерово, 2021), на 2-й Международной научно-практической конференции «Медико-биологические и нутрициологические аспекты здоровьесберегающих технологий» (Кемерово, 2021), на 11-й Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы профилактической медицины» (Москва, 2021), на 10-й юбилейной Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, посвященной Дню Российской науки «Развитие науки и перспективы фтизиатрии: прикладные и фундаментальные аспекты» (Новосибирск, 2022), на межрегиональной конференции молодых ученых с Международным участием «Междисциплинарные аспекты фтизиатрии и инфекционных заболеваний: теория и практика» (Кемерово, 2022), на Всероссийской конференции с международным участием «Коморбидность: междисциплинарный подход» (Барнаул, 2022), на 3-м Дальневосточном Международном медицинском конгрессе (Хабаровск, 2022), на обучающем семинаре для врачей-фтизиатров «Побочные эффекты противотуберкулезной терапии: профилактика и коррекция» (Кемерово, 2022), на 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), на 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», посвященной памяти академика РАМН М. И. Перельмана (Москва, 2022), на 1-м Международном конгрессе «Новейшие достижения в области медицины, здравоохранения и

здоровьесберегающих технологий» (Кемерово, 2022), на 3-й Международной научно-практической конференции «Медико-биологические и нутрициологические аспекты здоровьесберегающих технологий» (Кемерово, 2023), на 9-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулёза у детей и подростков» (Нижний Новгород, 2023), на 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 клиническую работу ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр имени И. Ф. Копыловой», ГБУЗ «Новокузнецкий клинический противотуберкулезный диспансер», ГБУЗ «Прокопьевский противотуберкулезный диспансер» и используются в образовательном процессе на кафедре фтизиатрии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. По материалам диссертационного исследования изданы методические рекомендации для врачей «Диспептический синдром в практике врача-фтизиатра» (Кемерово, 2022). Организован и проведен обучающий семинар для врачей (Приказ Минздрава Кузбасса №331 от 07.03.2023 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 2 свидетельства о государственной регистрации программы для электронных вычислительных машин, 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 K1 и 1 статья в журнале категории K2, входящих в список изданий, распределённых по категориям K1, K2, K3, 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 осуществлялись планирование дизайна, постановка цели и задач исследования, подготовка базы данных путем синтеза данных «медицинской карты стационарного больного», данных программы «БакЛаборатория», анкетирование пациентов. Автор лично проводил отбор пациентов для исследования, проводил ежедневный мониторинг жалоб пациентов на предмет наличия и выраженности ДС, 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование включало 367 пациентов с туберкулезом, разделенных на 8 групп. В качестве источников информации рассматривали медицинскую карту стационарного больного, компьютерную базу данных «БакЛаборатория», данные анкетирования пациентов, данные бактериологического исследования кала, компьютерную программу «Федеральный регистр больных туберкулезом», региональные референсные значения для представителей кишечного биотопа человека. Исследование проводили в 3 этапа.

На первом этапе работы объектом сплошного ретроспективного исследования явились 194 взрослых пациента с туберкулезом в процессе ПТТ. 1-ю группу ($n = 106$) составили лица с диспептическим синдромом, 2-ю ($n = 88$) – без него. Задачей этапа являлась оценка частоты развития и структуры ДС у больных туберкулезом, факторов риска и способа прогнозирования его развития. В качестве факторов риска и прогностических факторов рассматривали медико-социальные характеристики пациентов.

Второй этап носил проспективный характер. Этап 2.1 включал 30 пациентов (3-я группа) с туберкулезом до начала ПТТ и без ДС с целью оценки изначального

состояния микробиоценоза кишечника. В этап 2.2. включены 60 пациентов с туберкулезом и МЛУ/ШЛУ возбудителя: до начала ПТТ (4-я группа, $n = 30$) и пациенты в процессе приема ПТП (5-я группа, $n = 30$). Задачей этапа 2.2 являлось изучение особенностей воздействия ПТП на микробиоценоз кишечника и проявления ДС у пациентов. На этапе 2.3. те же пациенты ($n = 60$) были разделены на 2 группы согласно ВИЧ-статусу: 34 – с сочетанием ТБ/ВИЧ (группа 4А) и 26 – с моноинфекцией туберкулеза (группа 5А) для определения особенностей течения ДС и состояния микробиоценоза кишечника больных с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ.

Третий этап включал оценку клинических и микробиологических результатов применения КПТ у больных туберкулезом и МЛУ/ШЛУ возбудителя. На 3А этапе оценивали клинические результаты КПТ. Объектом исследования были 83 чел.: 28 чел. контролируемо принимали КПТ (6-я группа), 25 чел. не принимали ее (7-я группа). Группы сравнены по динамике интоксикационного, диспептического синдрома, а также лабораторных показателей общего и биохимического анализа крови. Этап 3Б включил 30 пациентов (8-я группа) для изучения микробиологических результатов КПТ. Исследование кала на микробиоценоз проводили двухкратно: на момент развития ДС и через 37 дней после завершения КПТ, после чего оценивалась динамика данных бактериологического исследования кала.

Исследование кишечной микрофлоры проводили количественным бактериологическим методом. Кал забирали утром в стерильный одноразовый контейнер и в течение 2 часов доставляли в лабораторию. Преаналитический этап включал раститровку материала в физиологическом растворе. Аналитический этап заключался в посевах материала на селективные и дифференциально-диагностические среды в объеме 0,1 мл. Идентификацию микроорганизмов до вида осуществляли на основании фенотипических свойств. Результаты выражали в lg КОЕ/г и сопоставляли с региональными референсными значениями представителей кишечной микробиоты для Кемеровской области – Кузбасса.

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-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. 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 значимыми при значении «р» менее 0,05. Прогностическая модель создана при помощи метода логистической регрессии в программе IBM SPSS. После определения набора прогностических признаков для каждого из них рассчитаны коэффициенты регрессии. Качество созданной модели проверяли посредством ROC-анализа. Проверка общей согласованности модели с реальными данными осуществлена по критерию согласия Хосмера – Лемешова.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Факторы риска развития диспептического синдрома и его прогнозирование. Диспептический синдром встречался у 106 (54,6 %) пациентов, при этом показано преобладание СКД над СЖД: диарея – 26 чел. (24,5 %), запоры – 20 чел. (18,9 %), метеоризм – 25 чел. (23,6 %), тошнота и рвота – 13 чел. (12,3 %), болевой абдоминальный синдром – 28 чел. (26,4 %) ($p = 0,035$).

В ходе исследования между 1-й и 2-й группами не выявлено различий по полу ($p = 0,798$) и возрасту ($p = 0,815$). Развитие ДС коррелировало с синдромом зависимости от алкоголя ($\chi^2 = 32,481$; $p = 0,001$; ОШ = 5,723 при 95 % ДИ [3,080–10,635]) и от курения ($\chi^2 = 10,830$; $p = 0,001$; ОШ = 2,654 при 95 % ДИ [1,475–4,775]). Группы не различались по частоте синдрома зависимости от наркотических веществ ($p = 0,085$) и безработицы ($p = 0,815$).

Структура клинических форм туберкулеза, а также частота сопутствующих заболеваний (в т. ч. связанных с ЖКТ) в представленных группах не различалась. Однако в 1-й группе наблюдали 66 (62,3 %) чел. с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ, во 2-й группе – 41 (46,6 %) чел. (ОШ = 1,891; 95 % ДИ [1,065–3,359]). Низкую приверженность к АРТ имели 27 (41,0 %) чел. 1-й и 6 (14,6 %) чел. 2-й групп (ОШ = 4,038; 95 % ДИ [1,493–10,927]). Количество CD4+ лимфоцитов у лиц 1-й группы составило 238 [201; 231] кл. в 1 мкл, во 2-й – 311 [250; 411] кл. в 1 мкл ($p = 0,0004$).

Установлено, что у пациентов 1-й группы чаще встречались схемы лечения с комбинацией препаратов из Bq Fq Lzd ($\chi^2 = 9,282$; $p = 0,003$; ОШ = 3,239 при 95 % ДИ [1,486–7,071]). Частота приема отдельных ПТП II ряда в группах не различалась.

Выявленные факторы риска легли в основу прогнозирования ДС, основанного на изначальном разделении пациентов по ВИЧ-статусу для получения оптимальных показателей чувствительности модели – 80,2 % (ТБ/ВИЧ), 79,3 % (ТБ).

При помощи машинного обучения выделены факторы риска, рассчитанные показатели для которых представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Факторы как переменные в уравнении для расчета риска диспепсии

Фактор риска	Пациенты с ВИЧ-и		Пациенты без ВИЧ-и	
	коэффициент регрессии	средняя ошибка	коэффициент регрессии	средняя ошибка
Синдром зависимости от алкоголя (K_1)	1,845	0,534	2,211	0,532
Z (K_2)	–1,238	0,372	0,598	0,625
Pto (K_3)	0,116	0,798	–0,614	0,649
Лечение по МЛУ/ШЛУ режиму химиотерапии (K_4)	1,266	0,947	1,173	0,874
Низкая приверженность к АРТ (K_5)	–1,422	0,947	—	—
Отсутствие КППТ в анамнезе (K_5)	—	—	22,027	16,565
Константа (C)	0,578	0,841	–2,355	0,839

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. Таблицу 1);

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.

После расчета «у» необходим расчет вероятности возникновения ДС 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 ДС нет, если выше 0,5 – есть. Площадь под ROC-кривой (AUC) в данном исследовании равна 0,8 для обеих моделей.

Микробиоценоз кишечника у больных туберкулезом до назначения противотуберкулезной терапии. У всех пациентов (3-я группа, n = 30) регистрировались дисбиотические изменения в кишечном биотопе, характеризующиеся преобладанием нарушений II и III степени (73,3 %) над I (26,7 %). Уровень pH был слабощелочным и составил 6,5 [6; 6,5].

Отмечено снижение титров *Bifidobacterium spp.* до 8 [7; 8] lg КОЕ/г при региональной норме 9,5 [9; 10] lg КОЕ/г. Концентрация *Lactobacterium spp.* составила

6 [6; 8] lg КОЕ/г, *E. Coli lac*⁺ 6 [5; 6] lg КОЕ/г, при региональной норме 7,5 [7; 8] lg КОЕ/г. Количество *E. faecalis* было в пределах нормы – 6 [5; 6,7] lg КОЕ/г.

Среди факультативных микроорганизмов преобладали представители *Enterobacteriaceae* (57,4 %), кокковая флора встречалась реже (42,6 %). В 13,3 % случаев встречали *E. Coli lac*[–], *E. Coli hly*⁺. При этом концентрация *E. Coli lac*[–] была в 15 раз выше, чем *hly*⁺. У 16,7 % чел. наблюдали представителей рода *Klebsiella spp.* в титре 6 [4; 6] lg КОЕ/г., также встречали *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Kluuyvera* в титрах превышающие диагностические – 4 [4; 6] lg КОЕ/г.

Титр *Staphylococcus spp.* находился в пределах 4 lg КОЕ/г, в сравнении с региональной нормой 3 [2; 4] lg КОЕ/г. *Streptococcus spp.* проявляли β-гемолитическую активность, их титры составили 5 [4,5; 5,5] lg КОЕ/г. У 5 чел. (16,7 %) в кишечном биотопе вегетировали *Pseudomonas aeruginosa*.

Грибы рода *Candida* обнаружены в 93,3 % случаев с титрами 4 [2; 4] lg КОЕ/г, что превышает референсные значения – 3 [2; 4] lg КОЕ/г. В видовой структуре преобладали *C. albicans*, их было 85,7 %, а *Candida* видов *non-albicans* – 14,3 %.

Влияние противотуберкулезной терапии по МЛУ/ШЛУ режимам на состояние микробиоценоза кишечника больных туберкулезом. В 5-й группе ДС был представлен тошнотой у 20 чел. (66,6 %), метеоризмом у 17 чел. (56,6 %), болевым абдоминальным синдромом у 14 чел. (46,6 %), диареей – у 11 чел. (36,6 %), запорами у 10 чел. (33,3 %). Все пациенты 5-й группы получали симптоматическую терапию согласно клиническим проявлениям ДС.

В структуре степеней дисбиоза (4-я группа) преобладал дисбиоз I и II степени – 8 (26,7 %) и 11 (36,7 %) чел. С III степенью наблюдали 11 (36,8 %) чел. У пациентов 5-й группы III степень встречалась чаще – 15 (50,0 %) чел., а нарушения I и II степени регистрировали реже – у 3 (10,0 %) и 12 (40,0 %) чел. Показатель pH в группах не различался ($p = 0,586$).

Титры *Lactobacterium spp.* у пациентов 4-й группы составил 6 [6; 8] lg КОЕ/г, в 5-й группе – 4 [4; 6] lg КОЕ/г ($p = 0,011$), концентрация *Bifidobacterium spp.* в указанных группах не различалась ($p = 0,284$). У пациентов 4-й группы титры *Escherichia spp.* составили $< 10^4$ lg КОЕ/г, а в 5-й группе составили 4 [4; 7] lg КОЕ/г ($p = 0,009$). При этом различий среди *E. coli lac*⁺ и *E. coli hly*⁺ не найдено ($p = 0,108$ и $p = 0,321$ соответственно). Других УПЭБ наблюдали в титре 4 [4; 4,75] lg КОЕ/г – в 4-й и 4 [4; 7] lg КОЕ/г – в 5-й группе ($p = 0,023$). Концентрация *Clostridium spp.* и *Klebsiella spp.* в группах не различалась.

S. hly⁺ наблюдали в титре 2 [2; 4] lg КОЕ/г (4-я группа) и 4 [4; 4] lg КОЕ/г (5-я группа) ($p = 0,004$). Количество энтерококков в 4-й группе составило 6 [5; 6,75] lg КОЕ/г, в 5-й – 5 [4; 6] lg КОЕ/г ($p = 0,037$). Титр *Streptococcus hly*⁺ в 4-й группе

находился в пределах 5 [4,5; 5,5] lg КОЕ/г, а в 5-й – 4 [4; 4] lg КОЕ/г ($p = 0,041$). Титры *S. epidermidis*, *S. aureus*, аэробные бациллы в группах не различались.

В 4-й группе титр грибов рода *Candida* составил 4 [2; 4] lg КОЕ/г, в 5-й – 4,5 [4; 5] lg КОЕ/г ($p = 0,005$). Виды выделенных кандид (4-я группа): *C. glabrata* 2 чел. (6,6 %), *C. famata* и *C. kefyr* по 1 чел. (3,3 %), *C. albicans* 26 чел. (86,6 %). В 5-й группе *C. albicans* выявлена у 23 чел. (76,6 %), *C. kefyr* у 5 чел. (16,6 %), *C. ciferii* у 2 пациентов (6,6 %). При изучении влияния ПТП на микроэкологические нарушения установлена взаимосвязь приема *Pas* со снижением концентрации представителей рода *Lactobacillus spp.* ($\chi^2 = 7,950$; $p = 0,005$; ОШ = 17,000 95 % ДИ [1,683–171,711]) и *E. Coli lac+* ($\chi^2 = 4,658$; $p = 0,030$; ОШ = 9,333 95 % ДИ [0.958–90.913]), а прием *Z* ассоциировался с угнетением *E. coli lac+* ($\chi^2 = 5,117$; $p = 0,024$).

Клинические результаты применения комплексной пробиотической терапии у пациентов с туберкулезом и МЛУ/ШЛУ возбудителя. Диспептический синдром в 6-й группе ($n = 28$) купирован в среднем за 7 [5; 8] дней, в 7-й группе ($n = 25$) за 9 [8,5; 10] дней ($p = 0,022$). Частота рецидива диспепсии в группах не различалась и не превышала показатель 20 %.

В 6-й группе 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 ($p = 0,161$). Количество пациентов с ночной потливостью оставалось неизменным в 6-й ($p = 0,398$) и 7-й ($p = 0,419$) группе. 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 группе ($p = 0,001$).

Регистрировали снижение количества лейкоцитов с 11 [9; 12] $\times 10^9$ /л до 9 [6,75; 9] $\times 10^9$ /л ($p = 0,001$) в 6-й группе, и с 12 [10; 11] $\times 10^9$ /л до 10 [8; 9,5] $\times 10^9$ /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) в группах не изменилась. Отмечено увеличение концентрации 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 ($p = 0,856$). Количество CD4+ лимфоцитов у пациентов 6-й группы увеличилось на 5,5 [4,5; 19,5] кл. в 1 мкл, в 7-й группе – на 5 [1; 4] кл. в 1 мкл ($p > 0,05$). 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). При этом концентрация АЛТ, общего белка, фибриногена, тромбоцитов, эритроцитов значимо не изменились в обеих исследуемых группах.

Взаимосвязь степени микроэкологических нарушений в кишечном биотопе больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом с частотой возникновения диспептического синдрома. У пациентов 8-й группы (n = 30) до начала КПТ 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 2 представлена структура ДС у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя в зависимости от степени угнетения облигатных и условно-патогенных представителей микробиоценоза кишечника.

Таблица 2 – Характеристика зависимости структуры диспептического синдрома от степени микроэкологических нарушений в кишечном биотопе больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом

Симптомы диспепсии	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: * – χ^2 с использованием точного теста Фишера						

Представленная таблица демонстрирует зависимость частоты встречаемости СКД от степени микроэкологических нарушений в кишечном биотопе больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом. 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 микроэкологических нарушений (ОШ = 7,6; 95 % ДИ [1,5–38,2]). При этом зависимость частоты возникновения запоров, тошноты и рвоты от степени дисбиоза не установлена.

Микробиологические результаты применения комплексной пробиотической терапии у пациентов с туберкулезом и множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. До КПТ с III степенью дисбиоза наблюдали 15 (50,0 %), со II степенью 12 (40,0 %), с I – 3 (10,0 %) чел. После КПТ отмечено преобладание I и II степени дисбиоза – по 12 чел. (40,0 %), а III степень встречали у 6 чел. (20,0 %). Показатель pH в процессе КПТ не изменился (p = 0,143). В процессе пробиотикотерапии не отмечено изменений в пуле облигатных микроорганизмов – *Bifidobacterium spp.* (p = 0,249), *Lactobacillus spp.* (p = 0,052), *E. coli lac+* (p = 0,127), при этом отмечено снижение титров представителей *E. coli lac-* с 4 [4; 7] IgKOE/г до 4 [4; 5] IgKOE/г (p = 0,028), а также *E. coli hly+* с 4 [4; 4]

IgKOE/г до 4 [4; 5,75] IgKOE/г ($p = 0,001$). Концентрация *Klebsiella spp.* ($p = 0,158$), *Proteus spp.* ($p = 1,000$), *Clostridium spp.* ($p = 0,189$), других УПЭБ ($p = 0,255$) не изменилась. Изменения в грамположительной микробиоте заключались в снижении концентрации *S. hly+* с 4 [4; 4] IgKOE/г до 2 [2; 4] IgKOE/г ($p = 0,0001$) и увеличении титров *Enterococcus spp.* с 5 [4; 6] IgKOE/г до 6 [5; 7] IgKOE/г ($p = 0,033$). При этом концентрация *S. epidermidis* ($p = 0,204$), *S. aureus* ($p = 0,639$), *Staphylococcus hly+* ($p = 0,114$) не изменилась.

Candida выделены у всех пациентов, однако до приема КПТ идентификации до рода поддались 24 (80,0 %), а после КПТ – 20 (66,7 %). Концентрация данных представителей в ходе КПТ снизилась с 4 [4; 5] IgKOE/г до 4 [2; 4] IgKOE/г ($p = 0,029$), что приблизило показатель к норме – 3 [2; 4] IgKOE/г. 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 нее *C. albicans* регистрировали в 19 (95,0 %) случаях и единичном случае (5,0 %) находили *C. Ciferii*. Уровень плесневых грибов, также как аэробных бацилл не изменился ($p = 0,056$ 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; $p = 0,031$).

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), курение (ОШ = 2,7), наличие ВИЧ-инфекции (ОШ = 1,9), низкая приверженность к антиретровирусной терапии (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 являлись 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 комплексной пробиотической терапии 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 комплексной пробиотической терапии в процессе противотуберкулезной терапии 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 комплексной пробиотической терапии.

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 комплексной пробиотической терапии. При значении более 0,5 (высокий риск развития диспептического синдрома) рекомендуется курс комплексной пробиотической терапии 30 дней и проведение бактериологического исследования кала.

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

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Микробиоценоз кишечника у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с синдромом кишечной диспепсии, возникшим в условиях противотуберкулезной терапии / **А. А. Холодов**, Ю. В. Захарова, Л. Ю. Отдушкина [и др.] // **Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза**. – 2022. – № 1. – С. 79–86.

2. Кишечный микробиом ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом легких / Л. Ю. Отдушкина, Ю. В. Захарова, **А. А. Холодов** [и др.] // **Фундаментальная и клиническая медицина**. – 2022. – Т. 7, № 4. – С. 83–90.

3. Особенности структуры сообщества грибов рода *Candida* в кишечном биотопе больных туберкулезом / **А. А. Холодов**, Ю. В. Захарова, Л. Ю. Отдушкина [и др.] // **Инфекция и иммунитет**. – 2022. – Т. 12, № 6. – С. 1169–1174.

4. Факторы риска микробиологической неэффективности комплексной пробиотической терапии в отношении облигатной микрофлоры кишечника больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя /

А. А. Холодов, Е. О. Брюхачева, Н. В. Лузина [и др.] // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 111–117.

5. Факторы риска развития диспептического синдрома у пациентов фтизиатрического стационара и состояние микрофлоры кишечника больных до начала противотуберкулезной терапии / **А. А. Холодов, Ю. В. Захарова, Л. Ю. Отдушкина, Т. В. Пьянзова // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 46–51.**

6. Клиническая эффективность применения комплексной пробиотической терапии при наличии синдрома кишечной диспепсии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в сочетании с ВИЧ-инфекцией / **А. А. Холодов, Е. О. Брюхачева, М. В. Примкулова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 7. – С. 34–40.**

7. Результаты применения комбинированной пробиотической терапии для коррекции нарушений микробиоценоза кишечника больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / **А. А. Холодов, Е. О. Брюхачева, Л. Ю. Отдушкина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 81–88.**

8. **Холодов, А. А.** Взаимосвязь состояния микробиоценоза кишечника и риска развития диспептического синдрома у больных туберкулезом / **А. А. Холодов, Т. В. Пьянзова // Сибирское медицинское обозрение. – 2023 (1). – С. 22–30.**

9. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022614976** Российская Федерация. Прогнозирование развития синдрома диспепсии у детей, получающих противотуберкулезную терапию : № 2022614261 : заявл. 21.03.2022 : опубл. 28.03.2022 / Брюхачева Е. О., Иванов В. И., Пьянзова Т. В., **Холодов А. А.**; правообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет». – 2,7 МБ.

10. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022612134** Российская Федерация. Прогнозирование диспептического синдрома у пациентов с туберкулезом с помощью модели логистической регрессии : 2022611079 : заявл. 28.01.2022 : опубл. 08.02.2022 / Иванов В. И., **Холодов А. А.**, Пьянзова Т. В.; правообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет». – 23 МБ.

11. **Патент № 2789274** C1 Российская Федерация, МПК A61B 5/00, G01N 33/00. Способ прогнозирования развития гастроинтестинальных побочных реакций у больных туберкулезом детей, получающих противотуберкулезную терапию :

2022105734; заявл. 03.03.2022; опубл. 31.01.2023 / Брюхачева Е. О., **Холодов А. А.**, Иванов В. И., Пьянзова Т. В.; патентообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 6 с.

12. Отдушкина, Л. Ю. Энтерококки в кишечном микробиоме больных туберкулезом / Л. Ю. Отдушкина, **А. А. Холодов** // 6-й Национальный конгресс бактериологов : материалы конгресса // Бактериология. – 2021. – Т. 6, № 3. – С. 59.

13. **Холодов, А. А.** Характеристика кишечного микробиоценоза больных туберкулезом с различным ВИЧ статусом / **А. А. Холодов** // Коморбидность: междисциплинарный подход : тезисы Всероссийской конференции с международным участием, 23-24 мая 2022 года, г. Барнаул // Scientist (Russia). – 2022. – № 3 (21). – С. 13.

14. **Холодов, А. А.** Оценка влияния противотуберкулезных препаратов на представителей кишечного биотопа больных туберкулезом / **А. А. Холодов**, Т. В. Пьянзова // Актуальные вопросы современной медицины : материалы 6-го Дальневосточного медицинского молодежного форума. – Хабаровск, 2022. – С. 34–37.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аламинотрансфераза
АРТ	– антиретровирусная терапия
АСТ	– аспарагинаминотрансфераза
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ДС	– диспептический синдром
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
КОЕ/г	– колониеобразующие единицы на 1 грамм материала
КПТ	– комплексная пробиотическая терапия
МЛУ/ШЛУ	– множественная и широкая лекарственная устойчивость
НЯ	– нежелательное лекарственное явление
ОШ	– отношение шансов
ПТП	– противотуберкулезные препараты
ПТТ	– противотуберкулезная терапия
CD4+лимфоциты	– Т-хелперы/индукторы
СЖД	– синдром желудочной диспепсии
СКД	– синдром кишечной диспепсии
ТБ	– туберкулез
УПЭБ	– условно-патогенные энтеробактерии
Bq	– бедаквилин
Fq	– фторхинолоны
Lzd	– линезолид
Pas	– парааминосалициловая кислота
Pto	– протионамид
Z	– пиразинамид