

На правах рукописи

Цыгина Татьяна Юрьевна

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С
МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ
ВОЗБУДИТЕЛЯ ПРИ ДИСБИОЗЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ**

14.01.16 – фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2010

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава» (ректор, заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук, профессор Рудольф Ростиславович Шиляев) г. Иваново и в ГУЗ «Областной противотуберкулезный диспансер имени М.Б.Стоюнина» г. Иваново

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Чеботарева Татьяна Викторовна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Эргешов Атаджан Эргешович

Доктор медицинских наук, профессор Митрохин Сергей Дмитриевич

Ведущая организация:

Ярославская Государственная Медицинская Академия

Защита диссертации состоится « 08 » июня 2010 г. в 13 часов на заседании диссертационного Совета Д 001.052.01 при Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза РАМН по адресу: 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Центрального научно-исследовательского института туберкулеза РАМН.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного Совета
при ЦНИИТ РАМН, заслуженный деятель науки,
доктор медицинских наук, профессор

В.А.Фирсова

Актуальность научного исследования

В настоящее время туберкулез продолжает оставаться одной из наиболее распространенных инфекций в мире и представляет огромную опасность для здоровья населения. В последние годы туберкулез стал характеризоваться высокой тенденцией к прогрессированию, быстрым развитием полостей распада, множественной устойчивостью (МЛУ) возбудителя болезни к противотуберкулезным препаратам (ПТП).

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) чаще возникает при глубоких и стойких нарушениях защитных механизмов и обмена веществ, снижающих эффективность химиотерапии (Мишин В.Ю., 2005).

Естественные иммунные механизмы барьерных систем организма человека – это первая линия обороны, стоящая на пути инфекции и аллергенов любой природы и любых чужеродных соединений – ксенобиотиков. Одним из таких механизмов является нормальная микрофлора органов и систем человека (Шендеров Б.А., 2008).

С современных позиций микрофлора человека с многообразием ее функций рассматривается в качестве одного из важнейших факторов гомеостаза (Шендеров Б.А., 1998, 2008; Митрохин С.Д., 1997, 2000, 2004).

Специфическая терапия, используемая у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом, включает в себя препараты, оказывающие бактериостатическое действие и обладающие к тому же высокой токсичностью не только на микобактерии, но и на микрофлору кишечника. Сроки лечения этих форм туберкулеза составляют не менее 18 месяцев.

Таким образом, и туберкулез легких как инфекционное заболевание, создающее предпосылки для возникновения выраженных нарушений микробиоценоза, и длительная антимикробная терапия, неизменно ведут к развитию дисбиоза (ДБ) кишечника у данной категории больных.

В литературе до настоящего времени недостаточно данных, которые позволили бы судить о развитии дисбиоза у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания при длительной комбинированной химиотерапии и о влиянии его на эффективность лечения, а так же полностью отсутствуют сведения о влиянии дисбиоза на какую-либо определенную форму туберкулезного процесса при МЛУ возбудителя.

Необходимость разработки этих вопросов и их высокая актуальность послужили основой для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Повышение эффективности комплексного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в сочетании с дисбиозом толстой кишки.

Задачи исследования

1. Оценить взаимное влияние клинических проявлений туберкулезного процесса и дисбиотических нарушений кишечника различной степени выраженности у больных инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя.
2. Изучить клинические и микробиологические проявления дисбиоза толстой кишки у больных инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя до начала лечения резервными противотуберкулезными препаратами и в процессе химиотерапии.
3. Определить влияние дисбиоза толстой кишки различной степени тяжести на частоту возникновения гепатотоксических реакций, связанных с применением резервных противотуберкулезных препаратов.
4. Оценить эффективность лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя на фоне комплексной противотуберкулезной терапии в сочетании с коррекцией дисбиоза толстой кишки.

5. Разработать схему коррекции дисбиоза толстой кишки в качестве терапии сопровождения в комплексном лечении лекарственно-устойчивого инфильтративного туберкулеза легких.

Научная новизна

1. Впервые изучены особенности изменений микробиоценоза толстой кишки у больных инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя.
2. Впервые доказано влияние комплексной терапии с использованием коррекции дисбиоза толстой кишки на повышение эффективности лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя.
3. Доказана зависимость частоты развития побочных гепатотоксических реакций, связанных с применением резервных противотуберкулезных препаратов, от степени тяжести дисбиотических нарушений в толстой кишке.
4. Впервые разработана схема коррекции дисбиоза толстой кишки с применением жидких пробиотиков в качестве терапии сопровождения у больных инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя.

Практическая значимость

Обосновано проведение исследования содержимого толстой кишки на дисбактериоз у больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя до начала и в процессе лечения резервными противотуберкулезными препаратами.

Изучение состояния микробиоценоза толстой кишки позволяет выделить группу больных с дисбиозом кишечника, нуждающихся в проведении корригирующих мероприятий.

Доказана целесообразность применения жидких пробиотиков в комплексном лечении больных лекарственно-устойчивым инфильтративным туберкулезом легких.

Использование коррекции дисбиотических нарушений в толстой кишке у больных инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ на фоне применения резервных ПТП способствует улучшению их переносимости и повышению эффективности проводимого лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Больные инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя до начала лечения резервными ПТП в большинстве случаев имеют микробиологические нарушения в толстой кишке, которые сопровождаются характерными клиническими симптомами (диспепсией, метеоризмом, чувством дискомфорта в животе и изменением характера стула). Степень тяжести дисбиоза кишечника зависит от наличия синдрома интоксикации и длительности предшествующей стандартной химиотерапии.
2. Применение терапии, корригирующей дисбиотические нарушения, с использованием жидких пробиотиков в течение 6 месяцев, позволяет частично восстановить кишечную микрофлору и способствует ликвидации клинических проявлений дисбиоза у большинства больных. Проведение противотуберкулезной терапии по РХТ IV без коррекции дисбиоза ведет к утяжелению степени микродисбиотических нарушений и нарастанию клинической симптоматики.
3. Доказано, что коррекция дисбиоза толстой кишки улучшает переносимость резервных противотуберкулезных препаратов и способствует повышению эффективности проводимого лечения.
4. Обосновано применение жидких пробиотиков «Биовестин» и «Биовестин-лакто» в качестве терапии сопровождения у больных инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, получающих лечение резервными ПТП, при дисбиозе толстой кишки. Разработаны показания для их использования.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу отделений Областного противотуберкулезного диспансера имени М.Б. Стоюнина г. Иваново и его филиалов (Акт о внедрении от 14.05.2008 г.), используются в учебном процессе на кафедре фтизиопульмонологии и терапии и эндокринологии факультета дополнительного и последипломного профессионального образования (ФДППО) ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на VIII Российском съезде фтизиатров (Москва, 2007), XVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2009), научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Неделя науки» (Иваново, 2008, 2010), научно-практической конференции фтизиатров Ивановской области (Иваново, 2009), научно-практической конференции молодых ученых, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом «Новые технологии в эпидемиологии, диагностики и лечении туберкулеза взрослых и детей» (Москва, 2010), на заседании кафедры фтизиопульмонологии ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава 1 февраля 2010 года, расширенной межкафедральной научной конференции сотрудников кафедр фтизиопульмонологии, инфекционных болезней, эпидемиологии и военной эпидемиологии лечебного факультета, терапии и эндокринологии ФДППО ГОУ ВПО ИвГМА 25 марта 2010 года.

Публикации

По результатам исследования опубликовано 8 печатных работ, из них 2 в журнале, рекомендованном ВАК, выпущены методические рекомендации для врачей-фтизиатров «Дисбактериоз толстой кишки и методы его коррекции с помощью жидких пробиотиков «Биовестин» и «Биовестин-лакто» у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких» (Иваново, 2010).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиография включает 156 источников, в том числе 123 отечественных и 33 иностранных. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 43 рисунками.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в Государственном Учреждении Здравоохранения Областном противотуберкулезном диспансере имени М.Б.Стоюнина г. Иваново, в 2006-2009 г.г. Для решения поставленных задач проведены клинические наблюдения и проанализированы результаты обследования и лечения 120 больных инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, находящихся на стационарном лечении.

Среди наблюдаемых преобладали мужчины - 83 человека (69,2%), преимущественно молодого и зрелого трудоспособного возраста (от 20 до 50 лет). Основное место занимали безработные (54,2%).

Туберкулез легких был впервые выявлен у 79 (65,8%), рецидив заболевания у 22 (18,3%), обострение процесса из I А ГДУ - у 3 (2,5%) пациентов. Лечение после неэффективного курса химиотерапии проводилось 15 (12,5%), после прерывания курса химиотерапии одному (0,9%) больному.

До начала исследования химиотерапию не получали 10 пациентов, всем остальным проводилось лечение стандартными противотуберкулезными препаратами в рамках I, IIА, III режимов сроком от 1 до 4 месяцев.

Клиническое, рентгенологическое и лабораторное обследование проводилось по общепринятым методикам.

Клинические проявления туберкулеза характеризовались наличием синдрома интоксикации у 89 (74,2%) наблюдаемых, а также симптомами

поражения органов дыхания – у 83 (69,2%) пациентов. Эти симптомы определяли общее состояние больных и подтверждались данными лабораторного обследования.

Патологический процесс в легочной ткани носил распространенный характер с поражением более 2 сегментов у 72 (60%) наблюдаемых, у остальных – 48 (40%), туберкулезное поражение ограничивалось 1-2 сегментами одного легкого.

Деструкция лёгочной ткани была выявлена у 88 (73,3%) больных.

В результате бактериологического обследования в начале работы у 92 (76,6%) пациентов бактериовыделение обнаружено методом микроскопии мазка мокроты и подтверждено ростом культуры. У 28 (23,3%) больных бактериовыделение установлено только культурально.

При определении лекарственной чувствительности у всех 120 больных были выделены штаммы МБТ с МЛУ: у 94 (78,3%) – отмечалась устойчивость к препаратам I ряда, у 26 (21,7%) – к препаратам I ряда и канамицину.

Сопутствующую патологию имели 106 (88,3%) из 120 наблюдаемых: в том числе патологию со стороны ЖКТ - 39 (32,5%). У 14 (11,7%) пациентов туберкулезному процессу в легких сопутствовала язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки вне обострения; у 12 (10%) обследованных был диагностирован гастрит, однако у 8 из них он развился в результате раздражающего действия противотуберкулезных препаратов на слизистую желудка и не сочетался с другой патологией ЖКТ; 13 (10,8%) пациентов страдали хроническим панкреатитом, 15 (12,5%) – хроническим гепатитом (6 – хронический вирусный гепатит С, у 5-ти из них он сочетался с хроническим вирусным гепатитом В, у 9 человек – хронический алкогольный гепатит), 4 пациента перенесли вирусный гепатит А в детстве; 3 больных страдали хроническим холециститом. Отмечено, что на момент микробиологического исследования содержимого толстой кишки все

заболевания ЖКТ находились вне обострения, что подтверждалось клиническим обследованием, а также результатами фиброзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС).

По данным ультразвукового исследования, диффузные изменения в печени были выявлены у преобладающего числа пациентов (83 – 69,2%), они сочетались с диффузными изменениями в поджелудочной железе у 59 (49,2%) и увеличением размеров печени у 48 (40%) больных.

Таким образом, было отмечено, что более половины наблюдаемых представляли собой достаточно тяжелый контингент со значительной пораженностью легочной ткани, наличием полостей распада, массивным бактериовыделением, выраженным синдромом интоксикации.

Определение состояния микробной флоры толстой кишки осуществлялось в бактериологической лаборатории ОПТД по методике бактериологической диагностики дисбактериоза кишечника по Р.В. Эпштейн – Литвак и Ф.Л. Вильшанской с использованием методических приемов, разработанных Московским научно-исследовательским институтом эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габрического. Для оценки степени дисбиоза использовали рабочую классификацию, предложенную Куваевой И.Б., Ладодо К.С. (1991 год), основываясь на результатах бактериологических исследований в совокупности с клинической картиной.

Данные о распространенности и степени тяжести дисбиотических изменений толстой кишки у больных инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ до начала лечения по IV РХТ, представлены на рисунке 1.

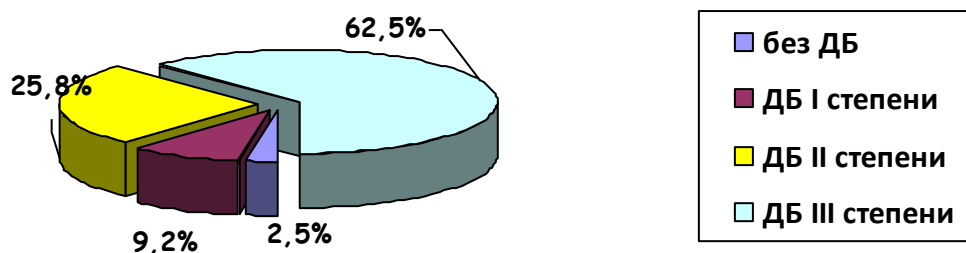


Рис. 1. Распределение больных по степени тяжести дисбиоза толстой кишки

По результатам данного исследования у больных отмечались характерные изменения, касающиеся защитной флоры толстой кишки. Так, содержание бифидобактерий было снижено у 50 (41,7%) обследованных, а у 22 (18,3%) они отсутствовали. Содержание лактобактерий оказалось нормальным лишь у 7 (5,8%) наблюдаемых, у 30 (25%) их количество было ниже нормы, а в остальных случаях (83- 69,2%) они отсутствовали. Содержание эшерихий с нормальной ферментативной активностью было снижено у 13 (10,8%), повышено у 11 (9,2%), и не определялось у 70 (58,3%) больных. Однако измененные штаммы кишечной палочки встречались лишь у 6 обследованных: лактозоотрицательные у 4 (3,3%), гемолитические – у двух (1,7%). Причем, в трех случаях лактозонегативные эшерихии полностью заменяли эшерихии с нормальной ферментативной активностью, а в остальных лактозонегативные и гемолитические штаммы кишечной палочки появлялись самостоятельно. У 64 (53,3%) больных также было снижено содержание энтерококков. Появление в клинически значимых количествах условно-патогенных микроорганизмов, принадлежащих семейству *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*) отмечено у 11 (9,2%) пациентов. Присутствие дрожжеподобных грибов рода *Candida* было выявлено у 79 (65,8%) обследованных, у 32 (26,7%) пациентов их содержание превышало допустимые значения. Условно-патогенные энтеробактерии у 7 пациентов появлялись самостоятельно, у четырех заменяли нормальную кишечную флору, а грибы рода *Candida* у 11 (9,2%) и 21 (17,5%) наблюдаемых соответственно.

Клинические проявления дисбиоза имели место у 99 (82,5%) больных, у 18 (15%) дисбиоз был выявлен только при лабораторном исследовании. Наиболее частым клиническим симптомом были явления метеоризма – у 96 (80%) наблюдаемых, которые проявлялись в виде ощущения вздутия и урчания в животе. Явления диспепсии в виде изжоги, отрыжки, горечи во рту, тошноты или рвоты регистрировались у 88 (73,3%), чувство

дискомфорта в животе – у 83 (69,2%) , изменения характера стула - у 78 (65%) пациентов. Сочетание нескольких патологических симптомов отмечали 86 (71,7%) больных

Было отмечено, что микробиологические нарушения в толстой кишке, регистрируемые при бактериологическом исследовании фекалий, соответствующие II и III степени дисбиоза, у большинства больных сопровождались характерными клиническими симптомами.

В дальнейшем все наблюдаемые были разделены на 2 группы:

I-я группа – основная (90 человек) включала в себя больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью МБТ в сочетании с дисбиозом толстой кишки, которые получали этиотропное лечение по четвертому режиму химиотерапии (РХТ IV) и коррекцию дисбиоза кишечника с применением жидких пробиотиков.

II-ю группу – контрольную (30 человек), составили лица с аналогичной формой туберкулезного процесса, характером лекарственной устойчивости МБТ и схемой противотуберкулезной терапии, которым коррекция дисбиоза кишечника не проводилась вследствие отсутствия данных нарушений или проводилась только симптоматическая терапия вследствие отказа больных от приема пробиотиков.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, социальному статусу и характеру туберкулезного процесса.

Всем наблюдаемым больным проводилась идентичная этиотропная терапия. Для этого использовали комбинацию из 5 резервных противотуберкулезных препаратов: офлоксацина, канамицина или капреомицина, протионамида, циклосерина и ПАСК. Суточную дозу противотуберкулезных препаратов больные получали в три приема, лечение было строго контролируемое. Наблюдение за больными проводилось в течение 6 месяцев, что соответствует минимальным срокам интенсивной фазы лечения назначенного режима.

Всем пациентам основной группы и больным контрольной группы, имеющим клинические проявления кишечного дисбиоза, на фоне противотуберкулезной терапии проводилась коррекция дисбиотических нарушений в соответствии с отраслевым стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника», утвержденным приказом Минздрава России № 231 от 09.06. 2003 г. Терапию проводили поэтапно.

Начинали с назначения одного из средств, применяемых для элиминации избыточного роста условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике. С этой целью назначали противогрибковые средства (нистатин – 1 500 000– 6000 000 ЕД в 4 приема в течение 10 дней).

Для энтеросорбции и энтеропротекции использовался карболол (2 таблетки 4 раза в день – 3-5 дней).

Коррекция моторно-секреторной функции желудочно-кишечного тракта включала ферментотерапию (мезим-форте по 1 таблетке 3 раза в день во время еды в течение 10-14 дней), спазмолитики (но-шпа, баралгин), антидиарейные препараты (лоперамид).

Коррекцию состава кишечной микрофлоры проводили только пациентам основной группы. С этой целью назначали жидкие пробиотики (Биовестин, Биовестин-лакто).

«Биовестин» (патент № 2099956) разработан специалистами НПФ «Био-Веста» (г. Новосибирск). Содержащиеся в нем в живой активной форме бифидобактерии *B. adolescentis* MC-42 отличаются высокой скоростью роста, кислотообразующей способностью и высокой антагонистической активностью к целому ряду условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Это позволяет им быстро адаптироваться и функционировать в кишечнике. Титр бифидобактерий 10^{10} КОЕ/мл.

«Биовестин-лакто» содержит 2 штамма бифидобактерий: фармакопейный *B. bifidum* 791 и *B. adolescentis* MC-42 в количестве 10^{10}

КОЕ/мл и 1 штамм лактобактерий, такой как фармакопейный *L. plantarum* 8P A3 в титре 10^8 КОЕ/мл.

В жидких пробиотиках «Биовестин» и «Биовестин-лакто» присутствует большое количество мурамилдипептида, входящего в состав клеточной стенки бифидобактерий. Мурамилдипептид способствует неспецифической иммуностимуляции и активации Т- и В- лимфоцитов и макрофагов, повышению общей резистентности организма.

Особенностью бифидобактерий, содержащихся в данных препаратах, является их устойчивость к терапевтическим дозам аминокликозидов, используемых в схеме этиотропной терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза.

При снижении бифидобактерий назначали «Биовестин», при недостатке бифидо- и лактобактерий – «Биовестин-лакто» по 3–6 мл (в зависимости от степени дисбиоза) 2 раза в день за 20 минут до еды в разведенном виде. Курс приема пробиотиков составлял 4 недели в начале лечения, а затем по 10–14 дней ежемесячно на протяжении всего периода наблюдения (6 месяцев) для поддержания стабильного состояния кишечного микробиоценоза.

Функциональное питание включало в себя прием кисломолочных продуктов, содержащих бифидобактерии («Бифидок», бифидумкефир, биоогурты), а также фруктовые и овощные соки, салаты, сыры, сметану, масло, творог. Данные продукты так же входили в рацион питания пациентов контрольной группы.

Эффективность коррекции дисбиоза толстой кишки оценивалась по клиническим (исчезновение уже имеющихся клинических проявлений) и бактериологическим показателям (восстановление нормальной микрофлоры кишечника).

Бактериологическое исследование кишечного содержимого осуществлялось до назначения РХТ IV, а также через 2 и 6 месяцев лечения.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением методов вариационной статистики, рекомендованных для медикобиологических исследований, на IBM PC AT Pentium IV. Результаты обработаны при помощи пакета программ Microsoft Excel v.7.0 для Windows 98. При статистической обработке материала учитывались средние величины и их ошибки. При достоверном числе наблюдений возможная ошибка не превышала 5% (* – $p < 0,05$), при коэффициенте 1,96; 1% (** – $p < 0,01$) – 2,58; 0,1% (***) – $p < 0,001$) – 3,29.

Результаты исследования и их обсуждение

Данное исследование было проведено для разработки методов коррекции дисбиоза толстой кишки с целью повышения эффективности лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя и улучшения переносимости резервных ПТП.

У пациентов основной группы через 2 месяца наблюдения на фоне проводимой коррекции дисбиотических нарушений отмечалась положительная динамика за счет нормализации количества бифидобактерий, энтерококков, увеличения содержания кишечных палочек с нормальной ферментативной активностью и лактобактерий. Данная динамика сохранялась и спустя 6 месяцев корригирующего лечения, благодаря которому была достигнута нормализация показателей неизменной кишечной палочки. Содержание лактобактерий на фоне проводимой терапии оставалось ниже нормальных показателей, хотя и отмечалось их частичное восстановление. Количество дрожжеподобных грибов рода *Candida* на всех этапах наблюдения было в пределах допустимых значений, однако на фоне лечения дисбиоза содержание их снизилось. Через 2 месяца лишь у одного больного определялись микробы рода *Proteus*, а через 6 месяцев представителей условно-патогенной флоры выявлено не было. Результаты данного исследования у больных основной группы представлены в таблице 1.

Таблица 1

Среднее содержание основных видов кишечной микрофлоры у больных основной группы в зависимости от длительности лечения по РХТ IV

Микроорганизмы	Уровень микроорганизмов Ig КОЕ/г (M±m)			Нормальные показатели абс. Ig КОЕ/г (M±m)
	Основная группа (n=90)			
	Исходно	Через 2 мес. ХТ	Через 6 мес. ХТ	
Бифидобактерии	7,26±0,42**	8,78±0,19	8,98±0,11	9,6±0,6
Лактобактерии	0,71±0,25***	1,7±0,31***	2,32 ±0,47***	6,9±0,3
Энтерококки	3,53±0,42**	4,36±0,39	5,12±0,39	5,6±0,5
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	2,39±0,44***	5,53±0,45***	7,49±0,39	7,7±0,3
Условно-патогенные энтеробактерии	0,13±0,13	0,05±0,05	0	3,4±0,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0	0
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	3,16±0,28	2,75±0,29	2,31±0,33	2,5±0,5

Примечание: показатели основной группы достоверно отличаются от нормальных показателей (*- p<0,05; **- p<0,01; ***- p<0,001)

Таким образом, проведенное исследование показало, что корректирующее лечение способствовало частичному восстановлению микрофлоры толстой кишки у больных основной группы, которое привело к элиминации условно-патогенных микроорганизмов.

У пациентов контрольной группы, в отличие от пациентов основной, выявленные дисбиотические нарушения кишечной микрофлоры, не только сохранялись, но и усугублялись в течение всего периода наблюдения. Кроме того, к шестому месяцу противотуберкулезной терапии содержание грибов рода *Candida* у лиц этой группы оказалось достоверно выше по сравнению с нормальными показателями. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Среднее содержание основных видов кишечной микрофлоры у больных контрольной группы в зависимости от длительности лечения по РХТ IV

Микроорганизмы	Уровень микроорганизмов lg КОЕ/г (M±m)			Нормальные показатели абс. lg КОЕ/г (M±m)
	Контрольная группа (n-30)			
	Исходно	Через 2мес. ХТ	Через 6 мес. ХТ	
Бифидобактерии	8,0±0,43*	7,97±0,32*	7,4±0,5**	9,6±0,6
Лактобактерии	1,77±0,48***	0,73±0,31***	0,62±0,43***	6,9±0,3
Энтерококки	4,0±0,57*	3,57±0,59*	3,76±0,66**	5,6±0,5
E. coli с нормальной ферментативной активностью	4,13±0,79***	3,73±0,8***	3,52±0,94***	7,7±0,3
Микробы рода Proteus	0	0	0	3,4±0,2
Staphylococcus aureus	0	0,17±0,17	0	0
Дрожжеподобные грибы рода Candida	2,77±0,40	3,23±0,34	4,33±0,13***	2,5±0,5

Примечание: показатели группы сравнения достоверно отличаются от нормальных показателей (*- p<0,05; **- p<0,01; ***- p<0,001)

Положительная динамика в микробиологическом состоянии кишечника у больных основной группы способствовала исчезновению клинических проявлений дисбактериоза, в отличие от пациентов контрольной, о чем свидетельствуют данные, представленные на рисунках 2 и 3 (показатели контрольной группы достоверно отличаются от показателей основной).

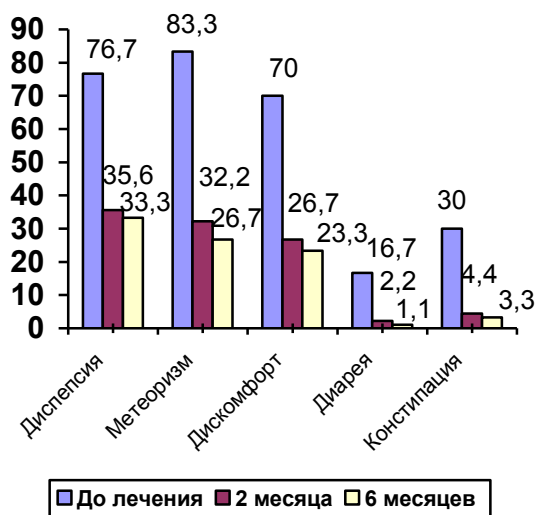


Рис.2. Динамика клинических проявлений дисбактериоза у больных основной группы

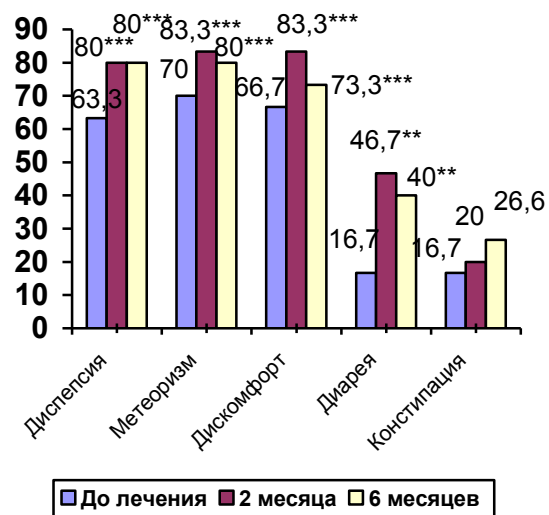


Рис.3. Динамика клинических проявлений дисбактериоза у больных контрольной группы

Таким образом, корригирующая терапия дисбактериоза способствовала восстановлению микрофлоры толстой кишки у подавляющего числа пациентов основной группы. Так, уже через 2 месяца лечения в 4,5 раза увеличилось число пациентов с дисбиозом I степени – с 6 до 27 человек; в 1,8 раза возросло количество пациентов с дисбиозом II степени – с 24 до 47 наблюдаемых. При этом число больных, имеющих выраженный дисбаланс кишечной микрофлоры (дисбиоз III степени), уменьшилось в 4 раза.

Через 6 месяцев наблюдения только у одного больного основной группы сохранялся дисбиоз III степени, у 30 (33,3%) имелись умеренные дисбиотические нарушения, а у большинства больных – 56 (62,3%) были незначительные нарушения микробиоценоза, что явилось следствием положительного воздействия терапии, направленной на коррекцию дисбактериоза. Кроме того, к шестому месяцу лечения у 3 пациентов удалось достичь полного восстановления нормальной микрофлоры толстой кишки.

В отличие от больных основной группы, дисбиотические нарушения у пациентов контрольной группы носили прогрессирующий характер. Уже через 2 месяца лечения за счет уменьшения количества наблюдаемых, имеющих I степень дисбиоза и пациентов, у которых в начале исследования определялись нормальные показатели кишечной микрофлоры, в 1,4 раза

увеличилось число больных с умеренными и в 1,3 раза с выраженными нарушениями микробиоценоза. Через 6 месяцев наблюдения у 22 (73,3%) больных контрольной группы был диагностирован дисбиоз III степени.

Известно, что антибактериальная терапия, используемая для лечения туберкулеза, нередко приводит к нарушению антитоксической функции печени. В то же время первым барьером, вступающим во взаимодействие со всеми субстанциями, попадающими в пищеварительный тракт естественным путем, является кишечная микрофлора. Именно поэтому, при снижении детоксикационной функции последней, увеличивается нагрузка на печень, что нередко ведет к метаболическим и структурным ее повреждениям, выраженность которых оценивается по биохимическим показателям крови. Развитие гепатотоксических реакций на фоне лечения нередко требует отмены специфической химиотерапии и проведения целого комплекса мероприятий, направленных на восстановление нарушенных функций печени. Вынужденные перерывы в лечении, в свою очередь, способствуют снижению эффективности противотуберкулезной терапии.

До начала лечения резервными противотуберкулезными препаратами (РХТ IV), побочные реакции со стороны печени регистрировались одинаково часто у пациентов обеих групп (у 46,6% основной и 43,3% больных контрольной группы). Однако уже через 2 месяца химиотерапии побочные гепатотоксические реакции в 8,7 раза чаще ($p < 0,001$) возникали у пациентов контрольной группы (66,6%), чем у наблюдаемых основной (7,7%). Данная тенденция имела место и через 6 месяцев лечения по РХТ IV. Обращал на себя внимание и тот факт, что побочные реакции со стороны печени преимущественно возникали у больных, имеющих дисбиотические нарушения кишечника II и III степени, в то время, как пациенты с нормальным состоянием микрофлоры и с незначительными ее изменениями, хорошо переносили назначенную химиотерапию.

Критериями эффективности лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ, получающих противотуберкулезную терапию

по IV режиму, явились: исчезновение клинических и лабораторных признаков процесса, регрессия рентгенологических проявлений (в том числе закрытие полостей распада), негativaция мазка мокроты и прекращение бактериовыделения по данным культурального исследования.

В основной группе уже через 2 месяца наблюдения отмечалось значительное снижение частоты встречаемости основных симптомов интоксикации: жалобы на слабость уменьшились в 4 раза, потливость – в 10 раз, снижение аппетита – в 4,5 раза и потеря массы тела – в 6 раз, повышение температуры тела через 2 месяца сохранялось лишь у одного больного основной группы. Через 6 месяцев наблюдения у всех пациентов данной группы было достигнуто полное купирование синдрома интоксикации.

В то же время, в контрольной группе динамика регрессии вышеуказанных симптомов была значительно медленнее, кроме того увеличилось число больных, предъявляющих жалобы на снижение аппетита и потерю массы тела. Через 2 месяца наблюдения симптомы интоксикации (за исключением повышения температуры тела) в контрольной группе встречались достоверно чаще, чем у пациентов основной группы. Обращает на себя внимание и то, что через 6 месяцев химиотерапии треть больных контрольной группы отмечали общую слабость, более половины - снижение аппетита, и около половины из них имели дефицит массы тела, в то время, как потливость и повышение температуры тела (симптомы, отражающие воспалительный процесс) практически не встречались. Данное обстоятельство, на наш взгляд, можно было объяснить нарастанием тяжести дисбактериоза среди этих пациентов.

Частота встречаемости симптомов интоксикации у больных основной и контрольной групп в динамике через 2 и 6 месяцев лечения представлены на рисунках 4 и 5 (показатели контрольной группы достоверно отличаются от показателей основной группы (**- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$)).

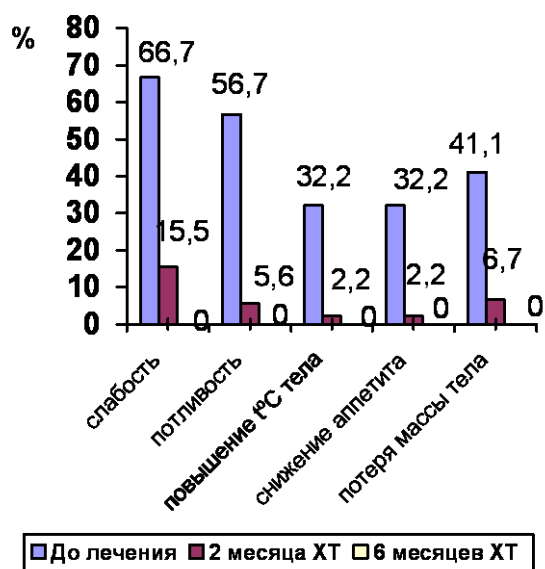


Рис. 4. Динамика симптомов интоксикации у больных основной группы

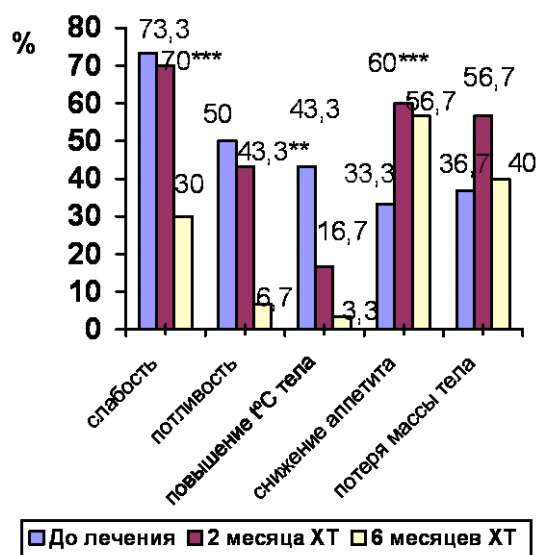
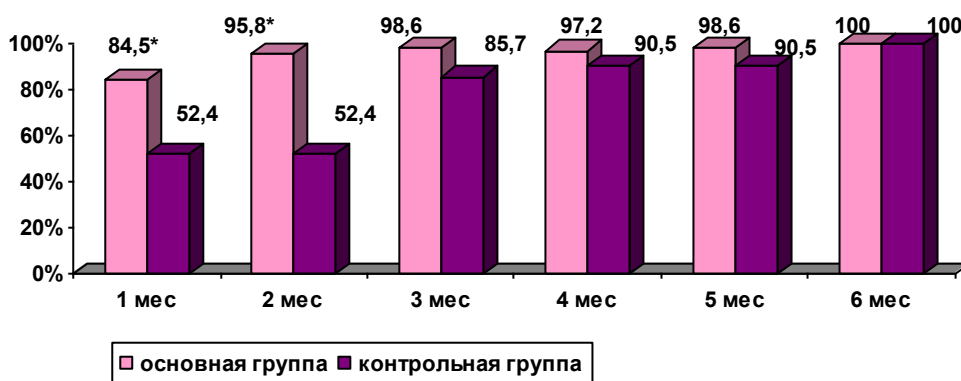


Рис. 5. Динамика симптомов интоксикации у больных контрольной группы

Было также отмечено, что на фоне лечения в контрольной группе регрессия симптомов поражения органов дыхания происходила значительно медленнее, чем у пациентов основной группы. Жалобы на кашель с мокротой у больных контрольной группы через 2 и 6 месяцев наблюдения встречались достоверно чаще, чем в основной группе.

Динамика негативации мазка мокроты и прекращения бактериовыделения по данным культурального исследования представлены на рисунках 6 и 7.



Примечание: * - показатели основной группы достоверно отличаются от показателей контрольной группы ($p < 0,05$)

Рис. 6. Динамика прекращения бактериовыделения по методу микроскопии мокроты

Анализируя данные, полученные в ходе исследования, отметили, что негативация мазка мокроты на 1 и 2 месяцах лечения была достоверно чаще у больных основной группы. К концу второго месяца химиотерапии 95,8% пациентов основной группы имели отрицательные результаты микроскопии мокроты, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 52,4%. Далее статистической достоверности между пациентами исследуемых групп не получено. Через 6 месяцев лечения по РХТ IV у всех наблюдаемых пациентов была достигнута негативация мазка мокроты.

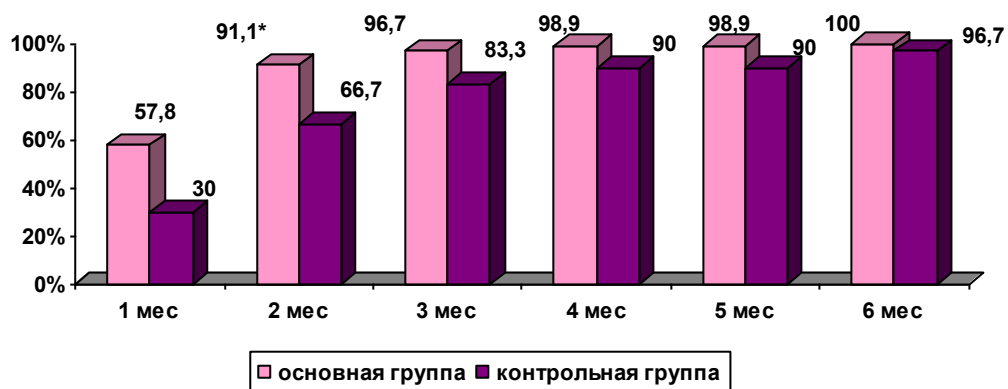


Рис.7. Динамика прекращения бактериовыделения по методу посева мокроты

Прекращение бактериовыделения по данным культурального исследования на плотных средах также достоверно ($p < 0,05$) быстрее наблюдалось у пациентов основной группы. Через 2 месяца лечения прекращение бактериовыделения было достигнуто у 91,1% наблюдаемых основной и только у 66,7% пациентов контрольной группы. Через 6 месяцев химиотерапии практически все больные прекратили бактериовыделение, положительный результат посева мокроты сохранялся лишь у одного пациента контрольной группы.

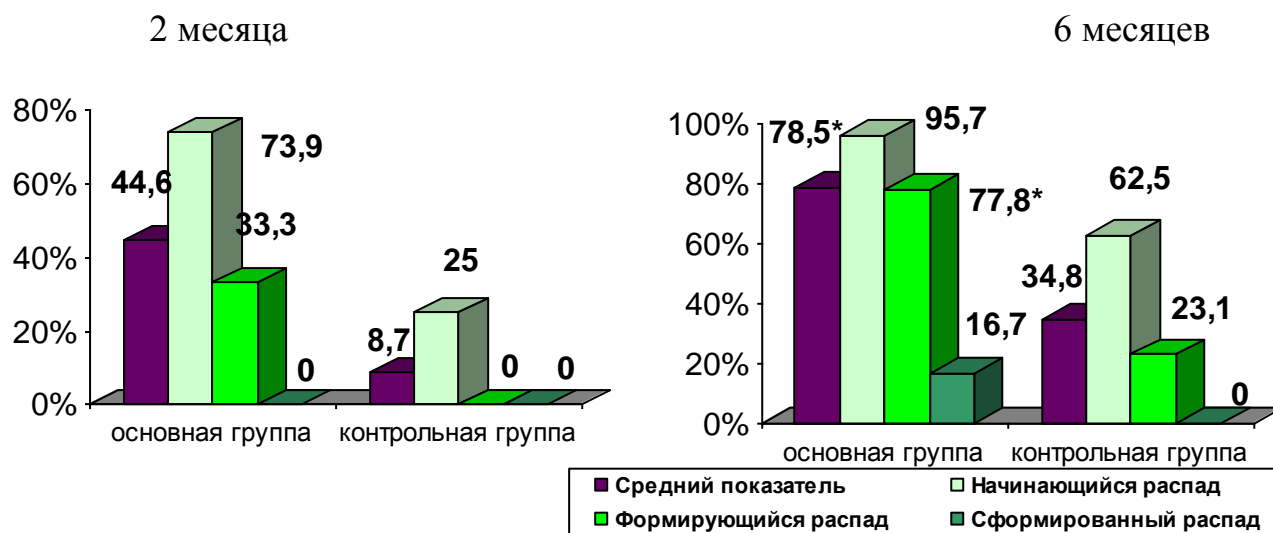
Таким образом, применение противотуберкулезной терапии в сочетании с коррекцией дисбиоза толстой кишки позволило достичь более быстрого прекращения бактериовыделения как по данным микроскопии мазка, так и по посеву мокроты.

Положительная рентгенологическая динамика наблюдалась у подавляющего числа больных основной группы, как на втором, так и на

шестом месяцах лечения (86,7 и 91,1% соответственно), отрицательной динамики не было отмечено ни у одного пациента. Рентгенологическая картина оставалась стабильной у 11 (12,3%) и 8 (8,9%) больных соответственно.

У пациентов контрольной группы наблюдалась более вялая рентгенологическая динамика туберкулезных изменений. Так, через 2 месяца менее половины больных имели положительную динамику, у 53,3% рентгенологическая картина не изменилась, а у двух пациентов отмечалось прогрессирование туберкулезного процесса, несмотря на проводимую терапию. Через 6 месяцев наблюдения у 56,7% пациентов контрольной группы удалось достичь положительной рентгенологической динамики, у остальных картина оставалась стабильной.

Одним из важных критериев эффективности лечения туберкулеза является закрытие полостей распада. В основной группе через 2 месяца лечения процент закрытия полостей распада составил 44,6, в то время как в контрольной группе он оказался ниже в 5 раз и составил только 8,7%. Через 6 месяцев химиотерапии эти показатели были равны 78,5 и 34,8% соответственно ($p < 0,05$). Полученные данные представлены на рисунке 8.



Примечание: *- показатели основной группы достоверно отличаются от показателей контрольной группы ($p < 0,05$)

Рис. 8. Процент закрытия полостей распада у больных исследуемых групп через 2 и 6 месяцев наблюдения

Таким образом, сопоставляя результаты лечения инфильтративного туберкулеза легких с МЛУ возбудителя, повышение которых было основной нашей задачей, мы убедились в положительном действии корригирующей дисбиоз терапии. Ее применение способствовало благоприятной клинико-рентгенологической динамике специфического процесса в легких и параллельно улучшению характера дисбиотических нарушений кишечника у больных в условиях длительной, непрерывной, поливалентной химиотерапии резервными противотуберкулезными препаратами.

Выводы

1. У больных инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя отмечалось взаимное влияние синдрома интоксикации и дисбиотических нарушений в толстой кишке. При наличии синдрома интоксикации дисбиоз III степени определялся в 1,5 раза чаще, чем при его отсутствии (68,5 и 45,2% соответственно). У больных с дисбиозом толстой кишки III степени синдром интоксикации встречался в 1,3 раза чаще (81,3%), чем у пациентов с дисбиозом I (63,6%) и II (64,5%) степени.

2. Микробиологические нарушения в толстой кишке имели место у 97,5% больных инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя еще до начала лечения резервными ПТП: у 62,5% был выявлен дисбиоз III степени, у 25,8% – II степени и у 9,2% – I степени. Дисбиозы II и III степени сопровождались явлениями метеоризма у 80%, желудочной диспепсии - у 73,3%, дискомфортом в животе – у 69,2%, изменениями характера стула - у 65% наблюдаемых.

3. Проведение комплексной противотуберкулезной терапии и коррекции дисбиотических нарушений, с использованием жидких пробиотиков, позволило частично восстановить кишечную микрофлору в течение 6 месяцев у 82% и способствовало ликвидации клинических проявлений дисбактериоза у 63% пациентов основной группы. Проведение противотуберкулезной терапии по РХТ IV без коррекции дисбиоза вело к

утяжелению степени дисбиотических нарушений кишечника и, как следствие, нарастанию клинической симптоматики у 76,7% наблюдаемых.

4. Коррекция дисбиоза кишечника на фоне химиотерапии способствовала улучшению переносимости резервных ПТП. Через 2 месяца лечения побочные гепатотоксические реакции в 8,6 раза чаще возникали у пациентов контрольной группы (66,6%), чем у наблюдаемых основной (7,7%). Данная тенденция имела место и через 6 месяцев лечения по РХТ IV. Побочные эффекты преимущественно возникали у больных, имеющих дисбиоз кишечника III степени (у 44,1% пациентов через 2 месяца и 69,6% больных через 6 месяцев).

5. Применение коррекции дисбиоза в комплексе лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя способствовало повышению эффективности лечения. Прекращение бактериовыделения по данным культурального исследования через 2 месяца химиотерапии резервными ПТП в 1,4 раза чаще отмечалось у больных основной группы, чем у пациентов контрольной (у 91,1 и 66,7% соответственно).

6. В группе больных МЛУ туберкулезом, получавших комплексное лечение с использованием жидких пробиотиков, заживление деструкций отмечалось чаще и в более ранние сроки, чем среди больных, получавших только химиотерапию, в 44,6% и 78,5% через 2 месяца и 6 месяцев соответственно, в то время как в контрольной группе данные показатели составили 8,7% и 34,5% ($p < 0,05$).

Практические рекомендации

1. Всем больным лекарственно-устойчивым инфильтративным туберкулезом легких в комплексе обследования рекомендовано проведение микробиологического исследования содержимого толстой кишки до начала химиотерапии, а также при динамическом наблюдении по показаниям через 2 и 6 месяцев.

2. Проведенные исследования и наблюдение за 120 больными инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ позволили разработать следующие показания для использования коррекции дисбиотических нарушений с применением жидких пробиотиков в качестве терапии сопровождения в комплексном лечении легочного туберкулеза:

- профилактика развития дисбактериоза толстой кишки при назначении IV режима химиотерапии;
- развитие дисбактериоза толстой кишки любой степени тяжести на фоне приема противотуберкулезных препаратов в течение 2 и более месяцев;
- развитие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме противотуберкулезных препаратов;
- замедленное обратное развитие туберкулезного процесса;
- наличие хронических заболеваний органов брюшной полости в стадии ремиссии.

3. Биологически активные бактериальные препараты «Биовестин» и «Биовестин-лакто» должны назначаться с началом специфической терапии на срок не менее 4 недель и использоваться в дальнейшем в течение всего периода лечения курсами по 10-14 дней ежемесячно. Для более эффективного действия пробиотиков рекомендуется включать в диету продукты, содержащие бифидогенные факторы: кисломолочные продукты, овощные и фруктовые соки.

Алгоритм коррекции дисбиоза представлен на рисунке 9.

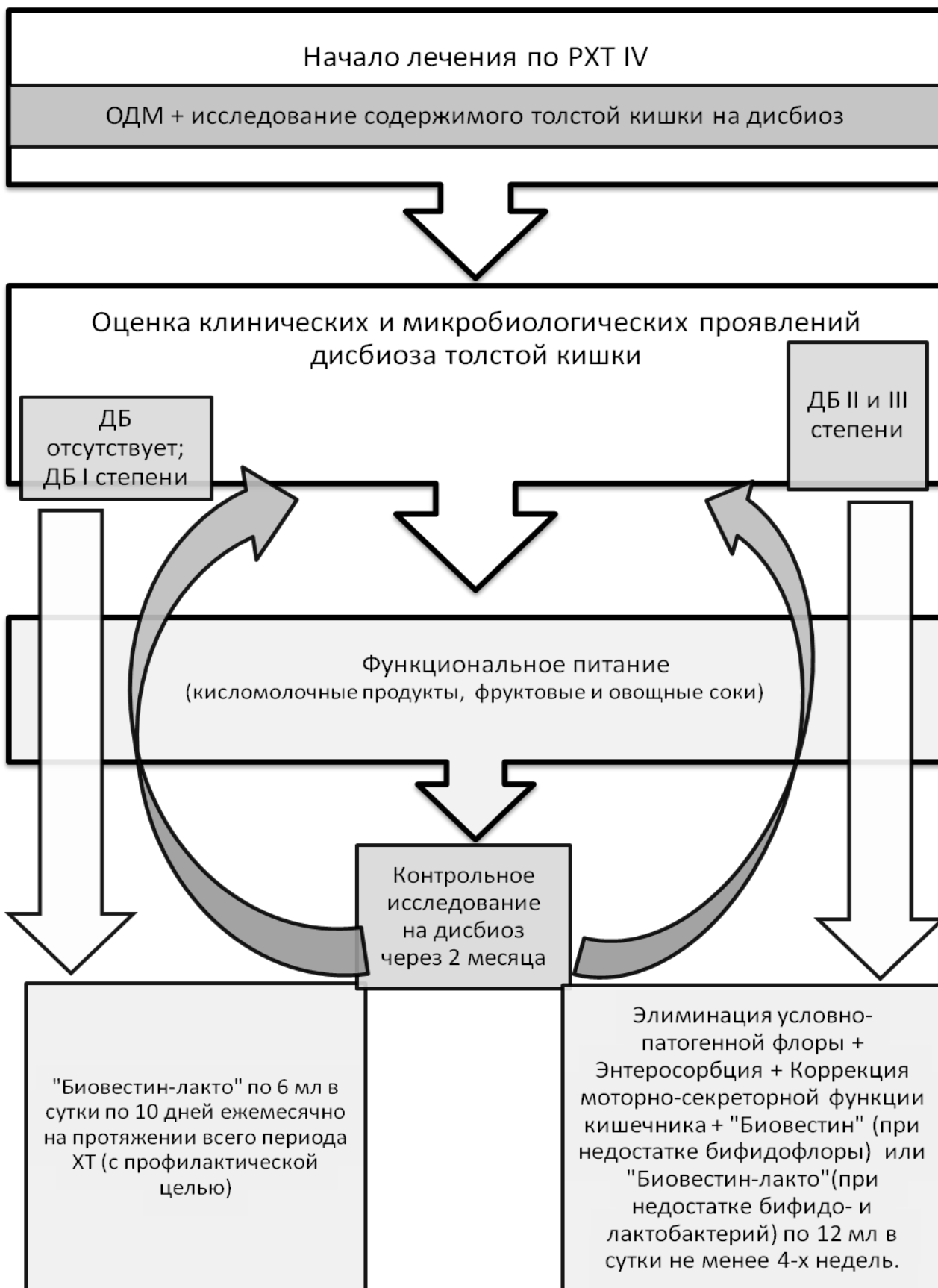


Рис. 9. Алгоритм коррекции дисбиоза толстой кишки у больных инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Характер изменений микробной флоры толстой кишки у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания / **Т.Ю. Цыгина**, Т.В. Чеботарева, Л.И. Облогина, О.А. Медведева // Материалы VIII Российского съезда фтизиатров «Туберкулез в России»: Сб. научн. трудов. – Москва, 2007. – С.190.
2. Возможности коррекции дисбактериоза толстой кишки у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / **Т.Ю. Цыгина** // Научно-практическая конференции студентов и молодых ученых ИвГМА «Неделя науки – 2008»: Сб. материалов. – Иваново, 2008. – С. 71.
3. Изменения микробной флоры толстой кишки у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / **Т.Ю. Цыгина**, Л.И. Богданова // Материалы XVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»: Сб. научн. трудов. – Москва, 2009. – С.294-295.
4. Эффективность комплексного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в сочетании с дисбактериозом толстой кишки / **Т.Ю. Цыгина** // Научные исследования: информация, анализ, прогноз: монография / [С.А. Аминов, Е.В. Бекетова, С.Н. Бережко и др.]; под общей ред. проф. О.И.Кирикова. – Книга 26. – Воронеж: ВГПУ, 2009. – С. 207-221.
5. Проявления дисбактериоза кишечника у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания / **Т.Ю. Цыгина**, Т.В. Чеботарева // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – №12. – С. 62-71.
6. Дисбактериоз толстой кишки и методы его коррекции с помощью жидких пробиотиков «Биовестин» и «Биовестин-лакто» у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / **Т.Ю. Цыгина**, Т.В. Чеботарева // Методические рекомендации для врачей-фтизиатров. – Иваново, 2010. – 18с.

7. Влияние жидких пробиотиков на рост микобактерий туберкулеза *in vitro* / **Т.Ю. Цыгина**, Т.В. Чеботарева, Н.И. Катулина, Н.М. Яшенкова // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – №4. – С. 23-27.
8. Возможности коррекции дисбактериоза толстой кишки у больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью на фоне продолжающейся химиотерапии / **Т.Ю. Цыгина**, В.А. Козлов, Н.И. Катулина, Н.М. Яшенкова // Научно-практическая конференция молодых ученых, посвященная Всемирному дню борьбы с туберкулезом «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей»: Сб. научн. трудов. – Москва, 2010. – С.137-140.
9. Коррекция дисбактериоза толстой кишки у больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью на фоне продолжающейся химиотерапии / **Т.Ю. Цыгина**, Л.И. Богданова // Научно-практическая конференции студентов и молодых ученых ИВГМА «Неделя науки – 2010»: Сб. материалов. – Иваново, 2010. – С.74