

На правах рукописи

ШОРОХОВА ВИОЛЕТТА АНДРЕЕВНА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ И
РАНЕЕ ЛЕЧЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПРИ РАЗНОМ
СОСТОЯНИИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА

3.1.26. Фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Комиссарова Оксана Геннадьевна

Научный консультант:

Кандидат медицинских наук

Андреевская Софья Николаевна

Официальные оппоненты:

Мордык Анна Владимировна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней, заведующий

Шовкун Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор, Главный внештатный фтизиатр ЮФО, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра туберкулеза, заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится

« 5 » июля 2022 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2; www.critub.ru).

Автореферат разослан «__» _____ 2022 года.

Ученый секретарь

Диссертационного совета, д.м.н.

Юхименко Наталья Валентиновна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в 2020 г. число заболевших туберкулезом (ТБ) в мире составило 9,9 млн. человек [WHO, 2021]. Количество умерших от ТБ в 2020 г. в мире - 1 млн. 514 тысяч человек. В Российской Федерации показатель заболеваемости туберкулезом в 2020 г. составил 32,4 на 100 000 населения, а смертности – 4,7 на 100 000 населения [Нечаева О.Б., 2021].

Несмотря на некоторые улучшения эпидемическая ситуация по туберкулезу в мире и в РФ остается напряженной. Связано это в том числе с увеличением числа случаев заболевания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) [Нечаева О.Б., 2021; Эргешов А.Э., 2018]. По данным ВОЗ в период с 2018 по 2020 гг. в мире было зарегистрировано 482 683 случая больных туберкулезом с устойчивостью МБТ к рифампицину (РУ) и множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ [WHO, 2021]. В Российской Федерации (РФ) в 2020 году было зарегистрировано 27 301 больных туберкулезом с МЛУ МБТ [Нечаева О.Б., 2021]. При этом доля МЛУ ТБ среди впервые выявленных больных в РФ выросла с 26,6% в 2015 г. до 33,6% в 2020 г., а среди ранее леченных – с 44,9% до 58,9%.

Одной из причин распространенности МЛУ/ШЛУ штаммов МБТ является низкая эффективность лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом [Эргешов А.Э., Комиссарова О.Г., 2017]. По данным ВОЗ в 2020 году эффективность лечения этой категории пациентов в мире в среднем составила 59% [WHO, 2021], в РФ – 55% [Нечаева О.Б., 2021]. Наряду с другими факторами, важная роль в низкой эффективности принадлежит высокой частоте возникновения нежелательных побочных явлений на фоне приема противотуберкулезных препаратов (ПТП) [Комиссарова О.Г., и др., 2018; Нечаева О.Б., 2021]. Одной из наиболее часто встречающейся нежелательной побочной реакцией на ПТП у больных туберкулезом легких является нарушение состояния

кишечной микробиоты [Цыгина Т.Ю., 2010; Vecattini S., et al., 2016; Eribo O.A., et al., 2020; Luo M., et al., 2017]. Считается, что нарушение состояния кишечной микробиоты наряду с другими факторами (сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, недоедание и дефицит генов, кодирующих интерферон-гамма (ИФН- γ)) является фактором риска развития туберкулеза [Eribo O.A., et al., 2020].

До настоящего времени сравнительного аналитического изучения состояния микробиоты кишечника у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких не проводилось. Детальное изучение состояния кишечной микробиоты у впервые выявленных больных может позволить ответить на вопрос - является ли нарушение состояния кишечной микробиоты патогенетическим звеном развития туберкулеза, и насколько взаимосвязаны клиничко-рентгенологические и лабораторные особенности течения туберкулеза легких с нарушением кишечной микробиоты? Изучение динамики состояния кишечной микробиоты в процессе химиотерапии с применением новых противотуберкулезных препаратов и разработка подходов к коррекции при наличии нарушений состояния кишечной микробиоты представляет отдельный научный интерес.

Степень разработанности исследования

В литературе имеется определенный объем информации, посвященной изучению состояния кишечной микробиоты только у больных впервые выявленным туберкулезом легких [Цыгина Т.Ю., 2010; Vecattini S., et al., 2016]. В большинстве этих исследований изменение микробиоты кишечника у больных туберкулезом рассматривалось только как следствие влияния противотуберкулезных препаратов. Лишь в одной работе проведено изучение состояния кишечной микробиоты во взаимосвязи с особенностями течения процесса только у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких [Цыгина Т.Ю., 2010]. При анализе литературных данных мы не встретили исследований, где была бы проведена комплексная оценка особенностей течения туберкулеза и состояния микробиоты кишечника у больных впервые выявленным туберкулезом легких. Также ранее не изучалось состояние кишечной микробиоты

у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких до начала и в процессе лечения, а также влияние коррекции нарушений кишечной микробиоты на эффективность лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом лёгких.

Цель исследования

Повышение эффективности комплексного лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких путем разработки научно-обоснованного алгоритма диагностики и коррекции нарушений кишечной микробиоты.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-рентгенологические и лабораторные особенности течения туберкулезного процесса у впервые выявленных и ранее леченных больных в условиях современной эпидемической ситуации.
2. Изучить частоту и выраженность изменений состояния кишечной микробиоты у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких до начала химиотерапии.
3. Изучить частоту различных энтеротипов кишечной микробиоты у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких до начала химиотерапии.
4. Изучить взаимосвязь между состоянием микробиоты кишечника и тяжестью туберкулезного процесса у впервые выявленных больных до начала лечения.
5. Оценить динамику изменения состояния микробиоты кишечника в процессе лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких.
6. Изучить эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких с учетом применения методов коррекции нарушения состояния микробиоты кишечника.
7. Разработать алгоритм ведения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких с учетом состояния кишечной микробиоты.

Научная новизна

Впервые проведен сравнительный анализ и установлены различия в состоянии кишечной микробиоты у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких до начала и в процессе лечения.

Впервые дифференцированы энтеротипы кишечной микробиоты по преобладающему представителю микробного сообщества у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких.

Впервые установлена связь между клинико-рентгенологическими проявлениями впервые выявленного туберкулеза легких и состоянием микробиоты кишечника до начала химиотерапии.

Впервые установлено, что у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом легких усугубляются имеющиеся исходные нарушения микробиоты кишечника в процессе химиотерапии без применения методов коррекции.

Впервые установлено, что применение методов коррекции кишечного дисбиоза позволяет снизить частоту и выраженность нарушения состояния кишечной микробиоты и повысить эффективность лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких в более ранние сроки.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования показали, что течение туберкулеза легких у впервые выявленных больных и состояние кишечной микробиоты тесно взаимосвязаны. Установлено, что до начала лечения у этой категории пациентов имело место нарушение состояния кишечной микробиоты. При этом частота и выраженность нарушений кишечной микробиоты зависела от формы туберкулеза легких, от распространенности туберкулезного процесса в легких, от наличия и массивности бактериовыделения, а также от наличия и выраженности туберкулезной интоксикации. Также установлено, что нарушение кишечной микробиоты выявлялось и у ранее леченных пациентов, но эти изменения носили более выраженный характер по сравнению с больными впервые выявленным туберкулезом легких. Коррекция выявленных нарушений кишечной микробиоты

позволила повысить эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких.

Методология и методы диссертационного исследования

Для решения поставленных в работе задач обследованы пациенты в количестве 147 человек, которые были разделены на 2 группы. В первую группу включили 71-го впервые выявленного больного туберкулезом легких. Вторую группу составили 76 ранее леченных больных туберкулезом легких. Всем больным проводилось комплексное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование. Для решения поставленных в работе задач применялись специальные методы исследования. Оценку состояния микробиоты кишечника проводили бактериологическим методом исследования содержимого толстого кишечника. Все исследования проводились при поступлении пациентов в стационар, через 1 неделю химиотерапии и далее через 1 и 3 месяца лечения. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ MS EXCEL. Учитывались результаты с уровнем статистической надежности ($p < 0,05$).

Положения, выносимые на защиту

1. У больных туберкулезом легких до начала химиотерапии имело место нарушение состояния кишечной микробиоты в виде дисбиоза. При этом у впервые выявленных больных нарушение кишечной микробиоты в большинстве случаев было 1 степени, а у больных ранее леченным туберкулезом — 1 и 2 степени.
2. Тяжесть туберкулезного процесса у больных впервые выявленным туберкулезом легких до начала химиотерапии оказывала влияние на частоту и выраженность нарушений кишечной микробиоты.
3. У больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких в процессе химиотерапии без коррекции нарушений состояния микробиоты кишечника усугублялись исходные нарушения в виде увеличения частоты 2 и 3 степени дисбиоза.

4. Научно-обоснованное применение методов коррекции состояния кишечной микробиоты позволяет уменьшить частоту и выраженность дисбиоза кишечника и повысить эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких в виде прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада в более ранние сроки.

Степень достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и апробация полученных результатов

Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом исследований (147 пациентов), использованием современных методов диагностики и лечения в соответствии с поставленными задачами, а также с применением современных методик статистического анализа.

Апробация диссертации проведена 20.07.2021 г. на заседании отделов: фтизиатрии, дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких и экстракорпоральных методов лечения, хирургии, микробиологии, патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, иммунологии, детско-подросткового и научно-организационного отделов ФГБНУ «ЦНИИТ».

Основные положения диссертации представлены в виде устных докладов на конференциях и конгрессах: Всероссийской научной конференции молодых ученых с международным участием «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» 21-22 марта 2019г., Москва; Всероссийской научной конференции молодых ученых с международным участием «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» 25-26 марта 2020г.; X Конгресс национальной ассоциации фтизиатров, 25-26 ноября 2021 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифру научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в научную и практическую деятельность отдела фтизиатрии, а также в программу последипломного обучения врачей-фтизиатров РФ и клинических ординаторов и аспирантов в ФГБНУ «ЦНИИТ».

Личный вклад автора

Автор принимал участие на всех этапах работы от выбора темы исследования, постановки и реализации его задач, до обсуждения и выводов, сделанных в научных публикациях и докладах, а также внедрения в практическую деятельность. Автором лично проведен сбор исследовательского литературного, клинического и лабораторного материала, дано научное обоснование. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, 2 из них в журналах, рецензируемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации

Диссертационная работа проводилась в рамках научно-исследовательской работы отдела фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ» «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом» (регистрационный № 121122000261-4).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 183 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, 2 главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 55 отечественных и 56 иностранных источников. Диссертация документирована 61 таблицей, содержит 2 клинических примера, 10 рисунков, 2 алгоритма.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

На базе терапевтических отделений ФГБНУ «Центральный научно – исследовательский институт туберкулеза» за период 2018-2021 гг. проведено открытое, проспективное, когортное исследование 147 пациентов, больных туберкулезом легких. Набор пациентов осуществлялся сплошным методом на этапе поступления в стационар согласно критериям включения и исключения.

Расчет выборки производился с помощью онлайн калькулятора Epi Tools для проспективного когортного исследования и исследования «случай»-«контроль». В исследование включались пациенты от 18 лет до 60 лет с впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких. Из исследования исключались пациенты, имеющие аутоиммунные и онкологические заболевания, ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты, наркоманию и алкоголизм, табакокурение, тяжелые соматические заболевания, беременные женщины, пациенты, получавшие антибиотики широкого спектра в течение 1 месяца до поступления в стационар.

Все больные были разделены на две группы в зависимости от характера процесса: в первую группу включены пациенты с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания (выявленные менее чем за 1 месяц до включения в исследование), не получавшие ранее противотуберкулезные препараты - 71 пациент (48,3%), во вторую - ранее леченные больные - 76 пациентов (51,7%) (Рис 1). Контрольную группу составили 27 здоровых добровольцев, не получавших антибиотики широкого спектра в течение 1 месяца и пробиотические препараты.

На втором этапе у 54 впервые выявленных и 53 ранее леченных больных изучалась динамика состояния микробиоты кишечника в процессе химиотерапии без применения методов коррекции дисбиоза кишечника.

На третьем этапе для изучения влияния корригирующих методов лечения на состояние кишечной микробиоты и на эффективность лечения включены 17

больных впервые выявленным и 17 больных ранее леченным туберкулезом легких. Использовали метод «случай»-«контроль».

Дизайн исследования

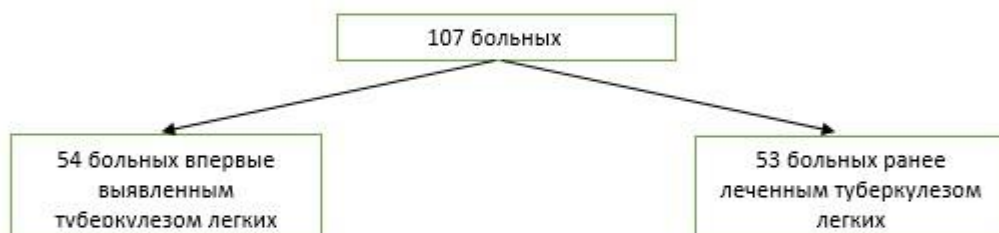
1 Этап – Изучение состояния микробиоты кишечника у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких до начала лечения.



Исследование – проспективное, когортное.

Набор материала проводился сплошным методом с учетом критериев включения/исключения.

2 Этап – Изучение динамики состояния микробиоты кишечника у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких в процессе химиотерапии без применения методов коррекции дисбиоза.



3 Этап – Изучение влияния коррекции дисбиоза на состояние микробиоты кишечника и на эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких.



Исследование – «случай»-«контроль».

Рисунок 1 - Дизайн исследования

Всем больным проводилось детальное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование с применением общеклинических методов обследования, лучевых методов диагностики (в том числе компьютерная томография), микробиологических методов исследования (анализ мокроты на микобактерии туберкулеза методом люминесцентной микроскопии и посева на жидкие и плотные питательные среды, молекулярно-генетические методы – выявление ДНК МБТ), клинического анализа крови и мочи, биохимических методов исследования, ЭКГ.

Для решения поставленных в работе задач использовали специальные методы исследования. Состояние кишечной микробиоты исследовали с применением бактериологического метода исследования нативных фекалий в 4 контрольных точках: при поступлении на стационарное лечение, через 1 неделю, 1 месяц и 3 месяца приема ПТП. Культивируемые сообщества кишечной микробиоты оценивали по общему количеству микроорганизмов и по относительному распределению флотипов в паттерне каждого пациента. Были изучены следующие флотипы: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *E. coli* типичные, *E. coli* лактозонегативные, *E. coli* гемолитические, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Providencia sp.*, *Morganella sp.*, *Citrobacter sp.*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Serratia sp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus*, грибы рода *Candida* и другие неферментирующие бактерии. Энтеротип пациентов при поступлении определяли по преобладающему в сообществе микроорганизму: если количество микроорганизмов определенного флотипа составляло 75% и более от всего состава, то название энтеротипу давали по этому флотипу, если несколько флотипов в равном соотношении суммарно составляли от 75% и более, то название энтеротипа складывалось из названий 2-х и более флотипов. Также мы определяли степень нарушения кишечной микробиоты согласно отраслевому стандарту - "Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника", утвержденным приказом Минздрава России от 9 июня 2003 года N 231. Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 года), а также

Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 года) при утверждении локального этического комитета ФГБНУ «ЦНИИТ». У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В лечении туберкулеза использовались режимы химиотерапии, регламентированные в Приказе Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. №951 “Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания”, а также Федеральных клинических рекомендаций «Туберкулез у взрослых» от 2020 и 2021 года. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ MS EXCEL. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента или критерий суммы рангов Уилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. При сравнении качественных (категориальных) переменных в группах использовали χ^2 Пирсона. Статистическую значимость демонстрировало значение вероятности $p < 0,05$.

Результаты исследования

Результаты сравнительного анализа показали, что как в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, так и ранее леченным туберкулезом легких преобладали мужчины, статистически значимые различия между группами по полу отсутствовали (в первой группе мужчин было 52,1%, во-второй - 55,4% ($p > 0,05$)). Женщин было соответственно 47,9% и 44,6% ($p > 0,05$). Возраст пациентов в сравниваемых группах колебался в пределах 18-60 лет. Более половины больных в обеих группах составили лица от 18 до 40 лет. Впервые выявленные и ранее леченные больные по возрасту статистически значимо не различались.

Анализ частоты различных форм туберкулеза легких показал, что инфильтративный туберкулез несколько чаще выявлялся среди больных впервые

выявленным туберкулезом легких по сравнению с больными ранее леченным туберкулезом легких (соответственно 47,9% и 35,5%; $p=0,08$). Диссеминированный туберкулез значимо чаще диагностировался у впервые выявленных больных (соответственно 11,3% и 1,3%; $p=0,004$). Фиброзно-кавернозный (соответственно 25,1% и 5,6%; $p=0,0001$) и цирротический туберкулез (соответственно 11,8% и 1,4%; $p=0,002$) значимо чаще выявлялись у ранее леченных больных. Различия по остальным формам туберкулеза легких в группах были статистически не значимыми.

В группе впервые выявленных больных распад в легочной ткани наблюдался в 49,3% случаев, в группе ранее леченных больных - в 71,0% случаев ($p=0,002$). Бактериовыделение методом люминесцентной микроскопии и бактериологического посева мокроты наблюдалось у более половины больных в обеих группах, но чаще в группе пациентов с ранее леченным туберкулезом легких (соответственно у впервые выявленных больных – в 54,9%% и у ранее леченных пациентов – в 71,0% случаев; $p=0,027$). В группе больных впервые выявленным туберкулезом легких превалировали больные со сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ (соответственно 78,6% и 2,6%; $p=0,00\dots$), а в группе пациентов с ранее леченным туберкулезом - большинство составили больные с МЛУ/ШЛУ МБТ (соответственно 79,0% и 21,1%; $p=0,00\dots$).

В начале исследовали паттерн филотипов кишечной микробиоты в группе здоровых добровольцев (Рис.2). Было установлено, что суммарное количество выделенных микроорганизмов составило 10^9 - 10^{10} КОЕ/г, причем во всех случаях доминировали *Bifidobacterium*, которые составляли от 82,6 до 99,8 % от всего микробного сообщества. В меньшем количестве (не более 9,0%) были представлены другие представители микробиоты: *Lactobacillus*, *Enterococcus* и *E. coli* типичные. Следовательно, все здоровые добровольцы имели бифидо-энтеротип (доминирование *Bifidobacterium*).

В группе впервые выявленных больных при поступлении структура микробной популяции кишечника отличалась от контрольной группы (Рис.3).

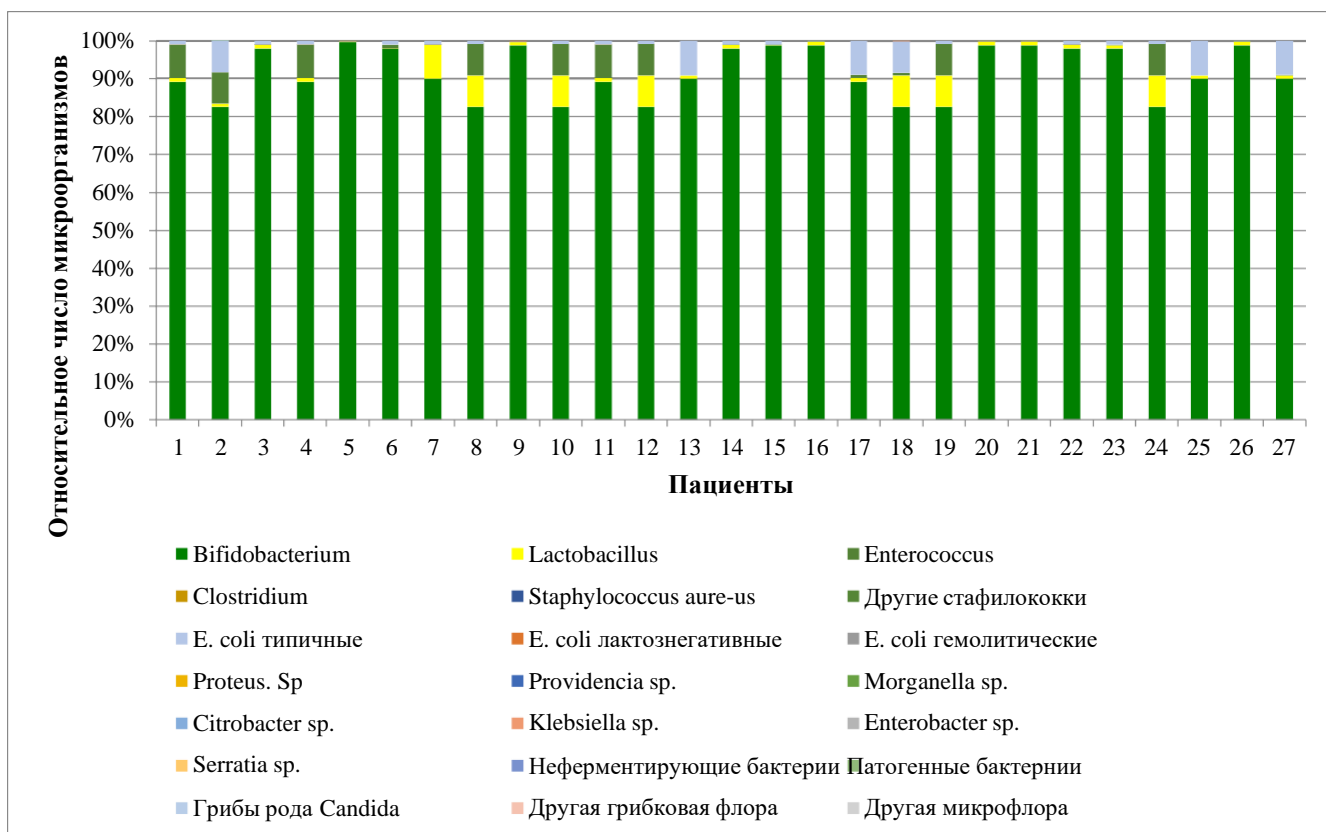


Рисунок 2 – Паттерн фило типов кишечной микробиоты у здоровых добровольцев

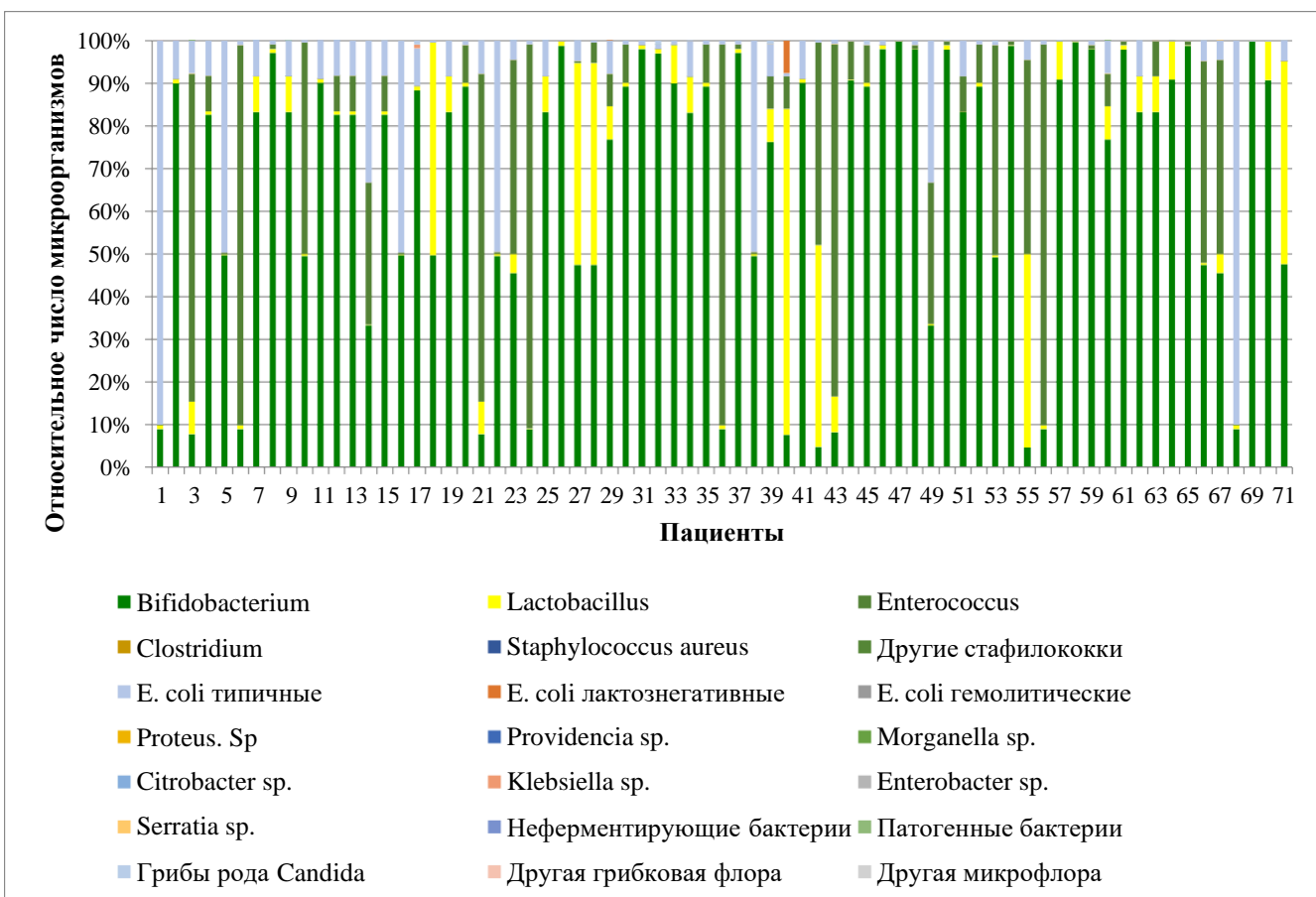


Рисунок 3 - Паттерн фило типов кишечной микробиоты в группе впервые выявленных больных туберкулезом легких

Как видно из приведенных данных, бифидо-энтеротип, характерный для здоровых лиц, был выявлен у 44 (62,0%) больных, дисбалансные энтеротипы, содержащие сниженное число *Bifidobacterium* (от 30 до 50%) в комбинации с другими представителями нормофлоры, встречались у 15 (21,1%) пациентов. Оставшиеся 12 (16,9%) энтеротипов содержали менее 10,0% *Bifidobacterium*, доминирующими были другие представители нормальной микрофлоры: *Lactobacillus*, *Enterococcus* и *E.coli* типичные.

В группе ранее леченных больных энтеротипы значительно отличались от группы здоровых добровольцев (Рис.4).

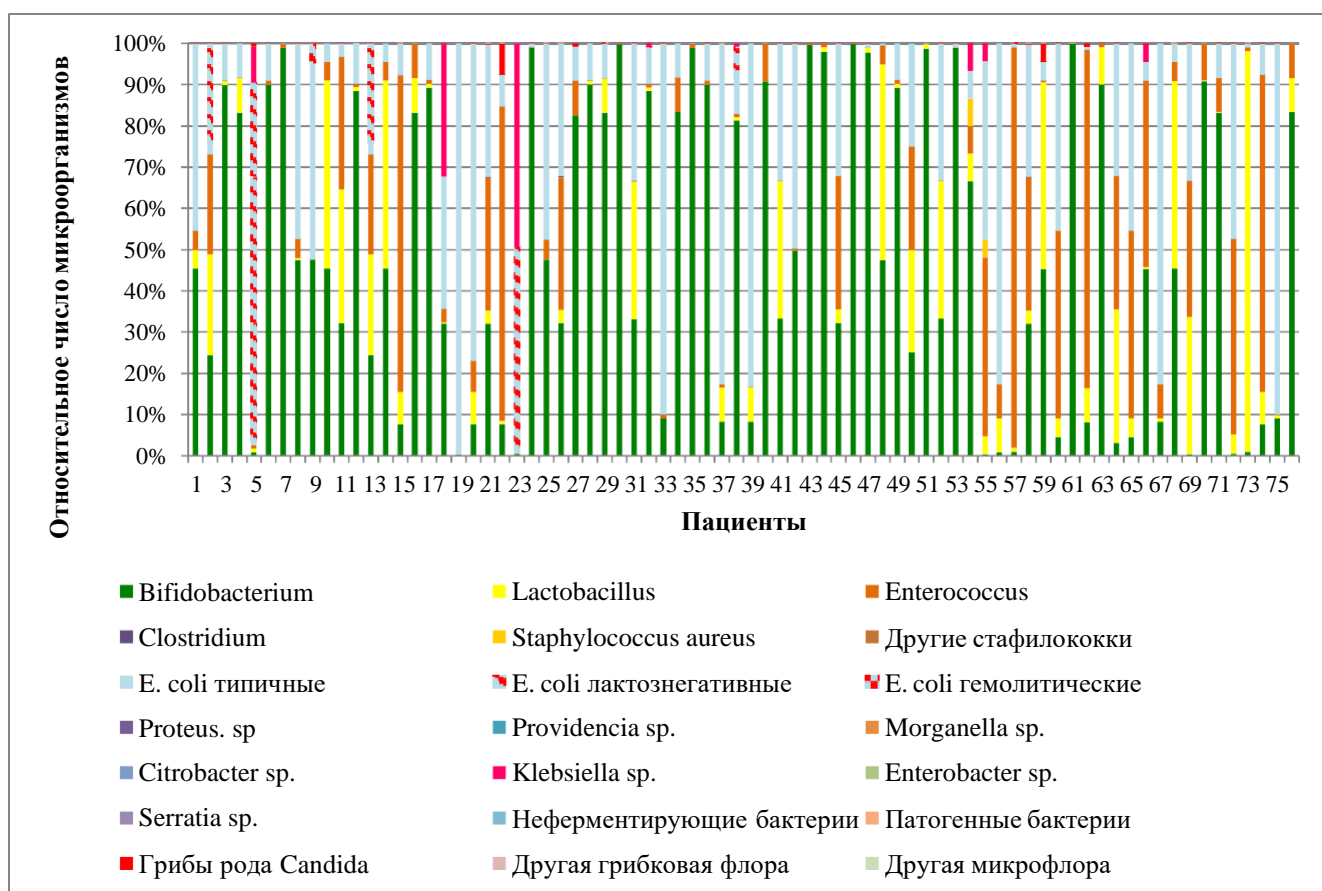


Рисунок 4- Паттерн филоотипов кишечной микробиоты в группе ранее леченных больных туберкулезом

Бифидо-энтеротип встречался у 31 (40,8%) больного, дисбалансные энтеротипы со сниженным числом *Bifidobacterium* от 30 до 50% в комбинации с другими представителями микробиоты – у 22 (28,9%) больных. У 18 (23,7%) больных энтеротипы содержали менее 10,0% *Bifidobacterium* и доминирующими были другие представители нормальной микрофлоры. У 5 (6,6%) пациентов в

число доминирующих флотипов входили условно-патогенные бактерии.

При анализе микробиоты кишечника пациентов изучаемых групп из всего спектра микроорганизмов изменения наблюдались у нескольких представителей нормоценоза (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* и *E.coli* типичные) и условно-патогенной и патогенной флоры (*E.coli* лактозонегативные, *E.coli* гемолитические, грибы рода *Candida*, реже *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Staphylococcus aureus*), в дальнейшем будем рассматривать эти флотипы.

При анализе результатов исследования выраженности нарушений кишечной микробиоты было установлено, что до начала лечения у большинства больных впервые выявленным туберкулезом легких наблюдалась 1 степень дисбиоза (71,8%). У больных ранее леченным туберкулезом легких 1 степень дисбиоза кишечника наблюдалась в 44,7% случаев ($\chi^2=14,92$; $p=0,0001$). Дисбиоз 2 степени у впервые выявленных больных наблюдался в 14,1% случаев, а у больных ранее леченным туберкулезом легких – в 43,4% случаев ($\chi^2=20,64$; $p=0,000008$). Частота встречаемости дисбиоза 3 степени в сравниваемых группах статистически значимо не различалась (соответственно 8,5% и 11,9%). У 5,6% больных впервые выявленным туберкулезом легких нарушения кишечной микробиоты не наблюдались.

Далее мы проводили сравнительный анализ показателей кишечной микробиоты у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких. Анализ частоты выявления нарушений кишечной микробиоты показал, что у большинства больных впервые выявленным туберкулезом легких наблюдалось снижение уровня маркеров нормоценоза (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *E.coli* типичных). Также у ¼ больных выявлялось снижение уровня *Enterococcus*. У ряда больных этой категории также наблюдалось повышение уровня условно-патогенной микрофлоры. В частности, у 15,5% пациентов выявлялось повышение уровня грибов рода *Candida*. Повышение уровней *Klebsiella sp.* и *Enterobacter sp.* наблюдалось у небольшого количества пациентов. Колебаний количественных показателей других представителей кишечной микробиоты (*Clostridium*, *E.coli* гемолитических, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*,

Providencia sp., *Morganella sp.*, *Citrobacter sp.*, *Serratia sp.*, *Staphylococcus aureus*) у больных впервые выявленным туберкулезом легких до начала лечения не выявлялось.

У большинства ранее леченных пациентов до начала лечения также выявлялось снижение уровней *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *E.coli* типичных. Снижение уровня *Enterococcus* выявляли у 1/5 пациентов. Повышенное содержание грибов рода *Candida* наблюдалось у 15,8% пациентов. Повышение уровней *Klebsiella sp.* и *Enterobacter sp.* выявлялось у небольшого количества пациентов. Вместе с тем, только у больных данной категории выявлялись такие представители патогенной микрофлоры кишечника как *E.coli* лактозонегативные, *E.coli* гемолитические и *Staphylococcus aureus*.

Анализ средних значений маркеров нормоценоза показал, что количество представителей нормальной микрофлоры (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*) было статистически значимо снижено как у больных впервые выявленным, так и ранее леченным туберкулезом легких по сравнению со здоровыми. Вместе с тем, наиболее выраженное снижение уровней маркеров нормоценоза (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*) выявлялось у больных ранее леченным туберкулезом. Уровень грибов рода *Candida* в 1,4 раза был выше у больных ранее леченным туберкулезом по сравнению с больными впервые выявленным туберкулезом.

Мы проводили детальный анализ показателей кишечной микробиоты в зависимости от пола, возраста и особенностей течения туберкулезного процесса.

Сравнительный анализ частоты встречаемости снижения уровней маркеров кишечного нормоценоза у впервые выявленных больных в зависимости от пола показал, что по частоте снижения *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* мужчины и женщины не различались. Вместе с тем, по снижению уровня *E.coli* типичных и *Enterococcus* различия между мужчинами и женщинами были статистически значимыми. Снижение этих маркеров нормоценоза чаще наблюдали у женщин. По частоте встречаемости повышения уровня грибов рода *Candida* сравниваемые группы достоверно не различались. Близкие данные были получены при анализе

средних значений показателей кишечной микробиоты у обследованных групп больных.

Анализ частоты снижения и среднего уровня маркеров нормоценоза у впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от возраста показал, что наиболее значимое снижение уровня нормальной микрофлоры (*Bifidobacterium*, *E.coli* типичных и *Enterococcus*) наблюдалось у пациентов в возрасте старше 50 лет. Уровень грибов рода *Candida* во всех возрастных группах был сопоставим со здоровыми и различия между группами носили недостоверный характер.

Было установлено, что снижение уровней маркеров нормоценоза кишечника менее всего наблюдалось у больных с очаговым туберкулезом и туберкулемами легких. С утяжелением туберкулезного процесса (инфильтративный, диссеминированный и фиброзно-кавернозный туберкулез легких) количество больных со сниженным уровнем маркеров нормоценоза кишечника возрастало, а выраженность снижения существенно нарастала. Частота и выраженность снижения нормальной микрофлоры кишечника (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *E.coli* типичных и *Enterococcus*) у больных с распространенностью процесса в легких более 2 долей были статистически значимо больше по сравнению с больными с распространенностью процесса в легких до 2 долей. Взаимосвязи между показателями кишечной микробиоты и наличием распада в легочной ткани не наблюдалось. Снижение уровня нормальной микрофлоры (*Lactobacillus*, *E.coli* типичных и *Enterococcus*) чаще наблюдалось у больных с наличием бактериовыделения. Вместе с тем, отсутствовала взаимосвязь между частотой и выраженностью нормальной кишечной микрофлоры и спектром лекарственной устойчивости МБТ. Частота и выраженность снижения уровня нормальной микрофлоры кишечника (*Bifidobacterium* и *Lactobacillus*) были значимо больше у больных с наличием туберкулезной интоксикации.

Далее мы изучали изменения показателей кишечной микробиоты в процессе химиотерапии отдельно у больных впервые выявленным и ранее

леченным туберкулезом легких. Было установлено, что в процессе лечения как у больных впервые выявленным, так и ранее леченным туберкулезом легких, имеющиеся до начала лечения нарушения кишечной микробиоты усугублялись. Об этом свидетельствовал рост доли как впервые выявленных, так и ранее леченных больных со 2 и 3 степенью дисбиоза.

Известно, что изменения в количественном составе представителей кишечной микробиоты приводят к нарушению множества жизненно-важных функций. Поэтому мы допускали, что применение корригирующей терапии окажет положительный эффект в комплексном лечении больных туберкулезом органов дыхания с нарушением состояния микробиоты кишечника. Показанием для назначения корригирующей терапии явилось как снижение показателей нормоценоза (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *E.coli* типичных, *Enterococcus*), так и появление условно-патогенной микрофлоры, грибковой флоры, в частности грибов рода *Candida*.

Коррекцию выявленных нарушений кишечной микробиоты проводили по следующему алгоритму.

1. При появлении или увеличении количественного содержания грибов рода *Candida* назначали антимикотическую терапию.
2. При снижении уровня *Bifidobacterium* назначали препарат, содержащий *Bifidobacterium*, снижении уровня *Lactobacillus* - препарат, содержащий *Lactobacillus*, снижении уровня *E.coli* типичных - препарат, содержащий микробную массу из живых кишечных палочек штамма *Escherichia coli*.
3. Коррекцию нарушений кишечной микробиоты проводили через 1 неделю после начала химиотерапии и в течении 3 недель.
4. Оценку состояния кишечной микробиоты проводили до начала лечения, через 1 неделю после начала химиотерапии, через 1 месяц после начала химиотерапии (через 3 недели после начала корригирующей терапии) и через 3 месяца после начала химиотерапии (через 7 недель после начала корригирующей терапии).

Данный подход важен, поскольку представители нормофлоры обладают высокой антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-

патогенных микробов включая *Staphylococcus spp.*, *E.coli* энтеропатогенные, *Proteus sp.*, *Shigella sp.*, и др.

Далее мы исследовали изменения показателей кишечной микробиоты до начала и в процессе комплексного лечения у 17 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких с применением коррекции дисбиотических нарушений кишечной микробиоты. Группу сравнения составили 17 больных впервые выявленным туберкулезом легких (подобраны по методу «случай»–«контроль»), которым не применяли корригирующие методы. Группы исследования по полу, возрасту, клинико-рентгенологической и лабораторной картине были сопоставимы.

Через 1 неделю после начала химиотерапии частота встречаемости снижения уровней *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *E.coli* типичных и *Enterococcus* статистически значимо повысилась в обеих группах больных. Анализ средних значений этих маркеров показал, что содержание представителей нормоценоза (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *E.coli* типичных и *Enterococcus*) в обеих группах пациентов к этому сроку статистически значимо снизилось. Частота встречаемости и уровень грибов рода *Candida* были повышены в обеих группах по сравнению со здоровыми. При этом группы между собой достоверно не различались.

Через 1 месяц химиотерапии в группе пациентов, получавших корригирующую терапию, количество больных со сниженными уровнями *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *E.coli* типичных и *Enterococcus* статистически значимо уменьшилось. Анализ абсолютных значений этих показателей показал их статистически значимое повышение. Через 3 месяца лечения происходило дальнейшее уменьшение количества больных со сниженным уровнем нормофлоры, и наблюдалось повышение содержания маркеров нормоценоза. Вместе с тем, их уровень не доходил до уровня у здоровых добровольцев. Через 1 и 3 месяца комплексного лечения больных с повышенным уровнем грибов рода *Candida*, получавших корригирующую терапию, не наблюдалось, а их среднее значение статистически значимо не отличалось от здоровых добровольцев.

В группе пациентов, не получавших корректирующую терапию, через 1 месяц химиотерапии частота встречаемости больных со сниженными уровнями *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *E.coli* типичных, *Enterococcus* увеличивалась, а их количественные показатели продолжали статистически значимо снижаться. Через 3 месяца лечения наблюдалось дальнейшее увеличение частоты встречаемости пациентов со сниженными уровнями маркеров нормоценоза, а также снижение их содержания. Через 1 месяц лечения количество больных с повышенным содержанием грибов рода *Candida* продолжало расти. Через 3 месяца лечения частота встречаемости больных с повышенным содержанием грибов рода *Candida* несколько снизилась. Содержание грибов рода *Candida* через 1 и 3 месяца химиотерапии неуклонно и статистически значимо повышалось.

Далее проводилось исследование изменения показателей кишечной микробиоты до начала и в процессе комплексного лечения у 23 больных ранее леченным туберкулезом легких с применением корректирующего лечения кишечного дисбиоза. Группу сравнения составили 23 больных ранее леченным туберкулезом легких (подобраны по методу «случай»–«контроль»), которым не применяли корректирующие методы. Группы исследования по полу, возрасту, клинико-рентгенологической и лабораторной картине были сопоставимы.

Среди больных, получавших и не получавших корректирующую терапию, через 1 неделю после начала химиотерапии частота встречаемости пациентов со сниженным уровнем *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *E.coli* типичных и *Enterococcus* увеличивалась, а их абсолютное значение снижалось. Однако, через 1 и 3 месяца лечения в группе больных, получавших корректирующую терапию, частота встречаемости больных со сниженными уровнями представителей нормоценоза снижалась, а содержание их неуклонно росло, но не доходило до уровня здоровых добровольцев. В группе больных, не получавших корректирующую терапию, частота встречаемости больных со сниженными уровнями представителей нормоценоза продолжала расти, а их содержание снижалось.

Через 1 неделю лечения как в группе получавших, так и не получавших корректирующую терапию, наблюдалось увеличение частоты встречаемости

больных с повышенным содержанием грибов рода *Candida*, при этом их уровень нарастал. Через 1 и 3 месяца лечения в группе больных, получавших корригирующую терапию, отсутствовали пациенты с повышенным уровнем грибов рода *Candida*, а в группе сравнения наблюдалось неуклонное и статистически значимое повышение как доли больных с повышенным уровнем *Candida*, так и рост уровня грибковой флоры.

В отличие от впервые выявленных больных, у ранее леченных больных через 1 неделю лечения наблюдали повышение уровня *Klebsiella sp.* Результаты исследования показали, что через 1 и 3 месяца лечения частота встречаемости повышенного уровня *Klebsiella sp.* в группе пациентов, получавших корригирующую терапию, снижалась, а в группе сравнения, наоборот, увеличивалась. Близкие данные были получены при анализе средних значений *Klebsiella sp.* *Staphylococcus aureus* наблюдались у небольшого количества больных в обеих группах. *E.coli* лактозонегативные и *E.coli* гемолитические выявлялись только у пациентов, не получавших корригирующую терапию.

При оценке изменения степени выраженности нарушений кишечной микробиоты у впервые выявленных больных в процессе комплексного лечения с применением корригирующей терапии было установлено, что у большинства больных до начала лечения определялся дисбиоз 1 (47,1%) и 2 (35,3%) степени. Через 1 неделю химиотерапии увеличилось число больных с дисбиозом 2 степени в 2 раза (76,5%; $\chi^2=34,03$; $p=0,00\dots$). Через 1 месяц комплексного лечения с коррекцией нарушений кишечной микробиоты у большинства пациентов определялся дисбиоз 1 степени. У 17,7% пациентов состояние кишечной микробиоты не отличалось от здоровых. Через 3 месяца лечения количество больных с отсутствием нарушений кишечной микробиоты выросло до 35,3% ($\chi^2=8,42$; $p=0,005$). Больные с дисбиозом 3 степени через 1 и 3 месяца химиотерапии не наблюдались.

У впервые выявленных больных, которым не проводили коррекцию нарушений состояния кишечной микробиоты, до начала лечения определялся дисбиоз 1 (41,2%) и 2 (41,2%) степени. Через 1 неделю химиотерапии

увеличилось число больных с дисбиозом 2 степени (70,6%; $\chi^2=17,03$; $p=0,00006$). К этому периоду количество больных с дисбиозом 3 степени увеличилось от 5,8% до 29,4% ($\chi^2=18,32$; $p=0,00002$). Через 1 месяц лечения существенных изменений в степенях нарушений кишечной микробиоты не наблюдалось. Через 3 месяца лечения увеличилось количество больных с дисбиозом 3 степени до 47,1%.

Изучение изменения степени дисбиоза кишечника у ранее леченных больных в процессе комплексного лечения с применением корригирующей терапии показало, что до начала лечения дисбиоз 1 степени определялся у 30,4%, а у 65,2% - 2 степени. Через 1 неделю химиотерапии увеличилось число больных с дисбиозом 2 степени - 95,6% ($\chi^2=28,13$; $p=0,00\dots$). Через 1 месяц комплексного лечения с коррекцией дисбиоза у 13,2% больных маркеры нормоценоза не отличались от здоровых, у 17,6% выявлен дисбиоз 1 степени, у 64,8% - 2 степени. Через 3 месяца лечения количество больных с 1 степенью дисбиоза выросло и составило 52,8% ($\chi^2=27,1$; $p=0,00\dots$). Больные с 3 степенью дисбиоза на всех этапах наблюдения составили 4,4%.

Результаты изучения степени нарушений состояния кишечной микробиоты у ранее леченных больных в процессе лечения без коррекции показали, что до начала лечения дисбиоз 1 степени определялся у 26,1%, 2 степени - у 52,2% и 3 степени – у 21,7%. Через 1 неделю химиотерапии увеличилось число больных со 2 степенью дисбиоза - 73,9% ($\chi^2=9,41$; $p=0,003$). К этому периоду количество больных с 3 степенью дисбиоза не изменилось. Через 1 месяц лечения существенных изменений по степеням нарушения кишечной микробиоты не наблюдалось. Через 3 месяца лечения увеличилось количество больных с 3 степенью дисбиоза с 13,0 до 52,2% ($\chi^2=34,67$; $p=0,00\dots$).

Анализ эффективности комплексного лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких показал, что прекращение бактериовыделения по методу бактериологического посева мокроты через 2 месяца химиотерапии у пациентов, получавших корригирующую терапию, составило 70,6%, а в сравниваемой группе (без коррекции) - 35,3% ($\chi^2=24,56$; $p=0,000001$), через 4 месяца лечения соответственно – 82,3 и 76,4%, через 6 месяцев – 100,0% и 88,2%

соответственно ($\chi^2=13,9$; $p=0,0001$). Закрытие полостей распада через 4 месяца лечения составило 83,3% и 50,0%; ($\chi^2=24,44$; $p=0,000001$), а через 6 месяцев лечения – 100,0% и 75,0% соответственно ($\chi^2=28,57$; $p=0,00\dots$).

Анализ эффективности комплексного лечения ранее леченных больных туберкулезом легких показал, что у пациентов, получавших корригирующую терапию, прекращение бактериовыделения через 2 месяца лечения по методу бактериологического посева составило 30,4%, а в сравниваемой группе (без коррекции) - 11,7% ($\chi^2=11,08$; $p=0,001$), через 4 месяца лечения – 47,4 и 26,1% соответственно ($\chi^2=10,38$; $p=0,002$), через 6 месяцев – 86,9% и 73,9%. Закрытие полостей распада через 4 месяца лечения составило 47,4% и 37,5%, а через 6 месяцев лечения – 63,2% и 43,8% соответственно ($\chi^2=8,03$; $p=0,002$).

ВЫВОДЫ

1. В условиях современной эпидемической ситуации впервые выявленный туберкулез легких чаще протекает в виде инфильтративного туберкулеза (47,9%), с бактериовыделением (54,9%) с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ (78,9%); ранее леченный туберкулез чаще протекает в виде инфильтративного (35,5%) и фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (25,1%), с наличием распада легочной ткани (71,0%) и бактериовыделением (71,0%) с множественной и широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* (79,0%).
2. У больных впервые выявленным туберкулезом легких до начала химиотерапии 1 степень дисбиоза кишечника наблюдалась в 71,8%, у больных ранее леченным туберкулезом - в 44,7% случаев ($\chi^2=14,92$; $p=0,0001$); дисбиоз 2 степени – соответственно в 14,1% и 43,4% случаев ($\chi^2=20,64$; $p=0,000008$); дисбиоз 3 степени в сравниваемых группах диагностировался в 8,5% и 11,9% случаев соответственно.
3. У больных впервые выявленным туберкулезом легких уровни *Bifidobacterium* по сравнению со здоровыми ($7,95\pm 0,09$ lg КОЕ/1г и $9,50\pm 0,09$ lg КОЕ/1г; $p<0,01$), *Lactobacillus* - $6,33\pm 0,12$ lg КОЕ/1г и $7,5\pm 0,1$ lg КОЕ/1г; $p<0,01$ и *E.coli* типичных ($6,52\pm 0,10$ lg КОЕ/1г и $7,5\pm 0,1$ lg КОЕ/1г; $p<0,01$) соответственно

были значимо ниже. У больных ранее леченным туберкулезом легких снижение уровней представителей нормофлоры кишечника было более выраженным: *Bifidobacterium* - $7,22 \pm 0,14$ lg КОЕ/1г; $p < 0,01$ и *Lactobacillus* - $5,89 \pm 0,14$ lg КОЕ/1г; $p < 0,02$. Значимых различий в показателях *E.coli* типичных, *Enterococcus* и грибов рода *Candida* у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом не наблюдалось. *E.coli* гемолитические и *Staphylococcus aureus* выявлялся только в группе больных ранее леченным туберкулезом легких.

4. У больных впервые выявленным туберкулезом легких до начала лечения бифидо-энтеротип наблюдался в 61,97%, среди ранее леченных больных – в 40,79% ($\chi^2=8,83$; $p=0,004$), у здоровых добровольцев – в 100,0% случаев. Частота дисбалансных энтеротипов, состоящих только из представителей нормофлоры, у впервые выявленных и ранее леченных больных значимо не различалась. Дисбалансные энтеротипы, в состав которых входили условно-патогенные бактерии, встречались только у ранее леченных больных (в 6,58% случаев).

5. У больных впервые выявленным туберкулезом легких частота встречаемости и выраженность нарушений кишечной микробиоты зависели от тяжести туберкулезного процесса. Наиболее выраженные изменения наблюдались при инфильтративном и фиброзно-кавернозном туберкулезе легких, при распространенности процесса более 2-х долей, при наличии массивного бактериовыделения и туберкулезной интоксикации.

6. В процессе лечения нарушение состояния кишечной микробиоты усугублялось в виде нарастание частоты кишечного дисбиоза 3 степени как у больных впервые выявленным (до начала лечения - 1,8%, через 3 месяца – у 50,0%; $\chi^2=59,88$; $p=0,00\dots$), так и ранее леченным туберкулезом легких (15,1% и 71,7% соответственно; $\chi^2=63,97$; $p=0,00\dots$).

7. Через 3 месяца комплексной терапии у больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания частота встречаемости кишечного нормоценоза возросла с 5,8% до 35,3% ($\chi^2=25,8$; $p=0,00\dots$), кишечного дисбиоза 1 степени - с 47,1% до 64,7% ($\chi^2=6,57$; $p=0,015$); кишечный дисбиоз 2 и 3 степени не выявляли. У пациентов с ранее леченным туберкулезом легких также возросла частота

встречаемости кишечного дисбиоза 1 степени с 30,4 до 52,8% ($\chi^2=10,89$; $p=0,001$) и 2 степени - с 65,2 до 38,4% ($\chi^2=14,59$; $p=0,0002$).

8. При применении коррекции дисбиоза кишечника у больных впервые выявленным туберкулезом легких через 2, 4 и 6 месяцев химиотерапии прекращение бактериовыделения по методу бактериологического посева регистрировали чаще по сравнению с группой сравнения (без коррекции) - 70,6% и 35,3% ($\chi^2=24,56$; $p=0,000001$); 82,3 и 76,4%; 100,0% и 87,5% ($\chi^2=13,9$; $p=0,0001$). Закрытие полостей распада через 4 и 6 месяцев химиотерапии наблюдали соответственно у 83,3% и 50,0%; ($\chi^2=24,44$; $p=0,000001$), а также у 100,0% и 75,0% ($\chi^2=28,57$; $p=0,00\dots$).

9. При применении коррекции дисбиоза кишечника у больных ранее леченным туберкулезом легких через 2, 4 и 6 месяцев химиотерапии прекращение бактериовыделения по методу бактериологического посева регистрировали чаще по сравнению с группой сравнения (без коррекции) - 30,4% и 11,7% ($\chi^2=11,08$; $p=0,001$); 47,4% и 26,1% ($\chi^2=10,38$; $p=0,002$), 86,9% и 73,9% соответственно. Закрытие полостей распада через 4 и 6 месяцев химиотерапии отмечали соответственно в 47,4% и 37,5%, а также 63,2% и 43,8% случаев ($\chi^2=8,03$; $p=0,002$).

10. Разработанный научно-обоснованный алгоритм по ведению больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких способствовал повышению эффективности комплексного лечения пациентов за счет мониторинга состояния микробиоты кишечника и своевременной индивидуализированной коррекции кишечного дисбиоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным впервые выявленным туберкулезом легких с целью оценки тяжести влияния туберкулезной интоксикации, побочного действия противотуберкулезной терапии на состояние кишечной микробиоты и выбора препарата для коррекции нарушений рекомендовано проводить исследование микробиоты кишечника через 1 неделю химиотерапии. Далее для контроля за

состоянием кишечной микробиоты в процессе химиотерапии рекомендовано проводить исследование через 1 и 3 месяца химиотерапии.

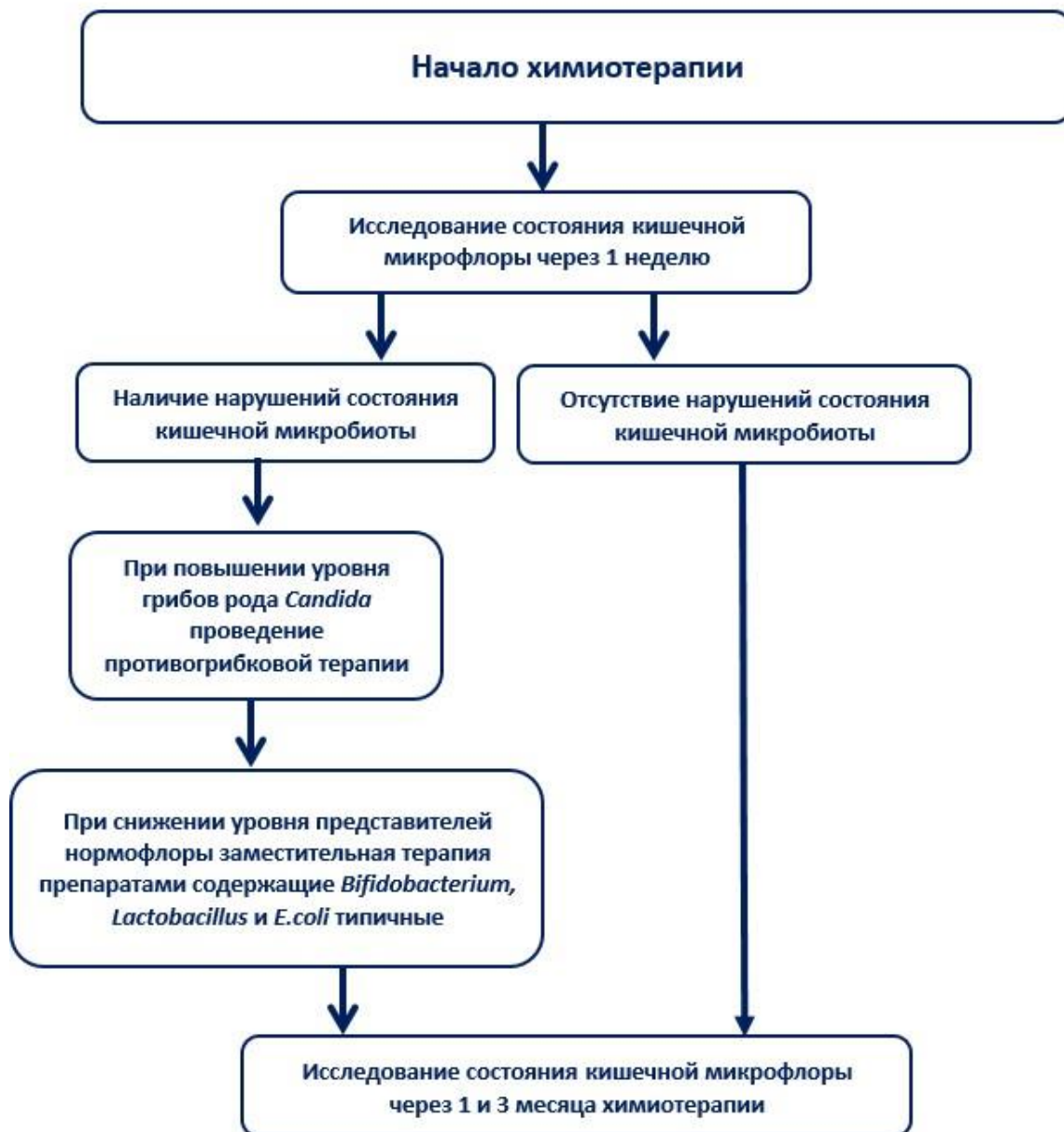
2. Больным ранее леченным туберкулезом легких перед началом лечения в стационаре рекомендовано предварительное исследование состояния кишечной микробиоты для оценки тяжести нарушений на предыдущем этапе лечения и для дальнейшего контроля. Далее исследование проводить через 1 месяц и 3 месяца лечения.

3. При необходимости выбора информативных маркеров состояния кишечной микробиоты диагностически значимыми считать следующих представителей нормофлоры – *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *E. coli* типичные, *Enterococcus*. Диагностически значимыми представителями условно-патогенной и патогенной микрофлоры рассматривать грибы рода *Candida*, *E.coli* лактозонегативные, *Klebsiella sp.*, *E.coli* гемолитические и *Staphylococcus aureus*.

4. Больным как впервые выявленным, так и ранее леченным туберкулезом легких при повышении уровня грибковой флоры рекомендуется назначать противогрибковые препараты (флуконазол в дозе 150 мг однократно), а при снижении уровня представителей нормофлоры назначать замещающую терапию препаратами, содержащими *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *E.coli* типичные (за 20-30 минут до еды внутрь по 5 доз 2 раза в день в течение 3 недель). Интервал между приемом противотуберкулезных препаратов и препаратов коррекции состояния кишечной микробиоты должен составлять 3-4 часа.

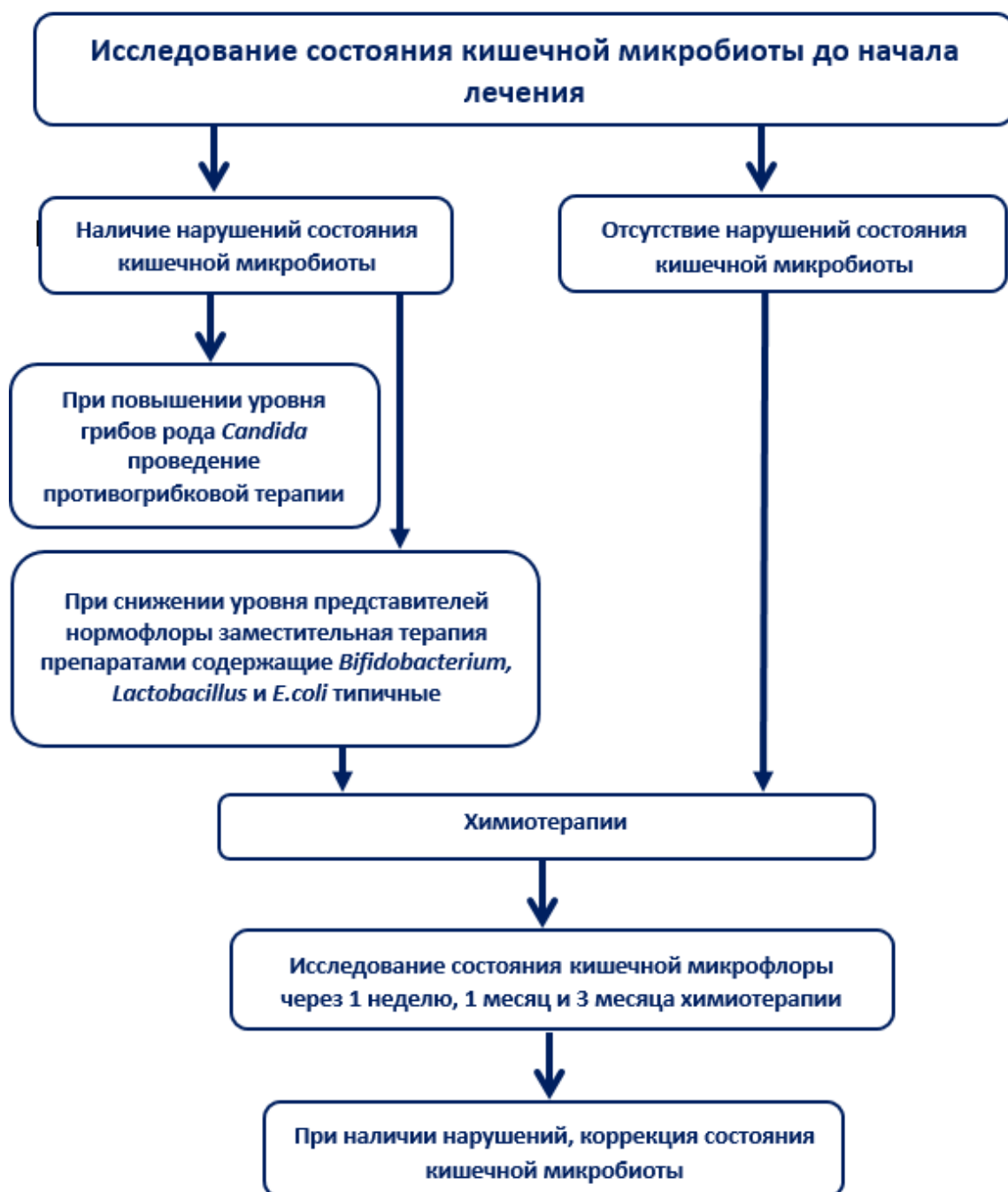
Алгоритм 1 – Алгоритм коррекции нарушений состояния кишечной микробиоты у впервые выявленных больных туберкулезом легких

АЛГОРИТМ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ СОСТОЯНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ.



Алгоритм 2 – Алгоритм коррекции нарушений состояния кишечной микробиоты у ранее леченных больных туберкулезом легких

АЛГОРИТМ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ СОСТОЯНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У РАНЕЕ ЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ.



Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Шорохова, В. А. Показатели микробиоты кишечника у впервые выявленных больных туберкулезом легких до начала лечения / В. А. Шорохова // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2019. – № S1. – С. 35. – DOI 10.7868/S2587667819050145.
2. Шорохова, В. А. Состояние кишечной микробиоты у больных туберкулезом легких до начала специфической химиотерапии / В. А. Шорохова // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2020. – № S1. – С. 90-91. – DOI 10.7868/S2587667820050441.
3. Комиссарова, О. Г. Состояние кишечной микрофлоры при туберкулезе /О. Г. Комиссарова, В. А. Шорохова, Р. Ю. Абдуллаев //Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2021. – № 3. – С. 19-29. – DOI 10.7868/S258766782103002X.
4. О.Г. Комиссарова, В.А. Шорохова, Р.Ю. Абдуллаев, В.В. Романов Состояние кишечной микробиоты у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких. Врач, 2021; (4): 71-76 <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-13>.
5. Shorokhova V., Abdullaev R., Komissarova O. The gut microbiota state in patients with pulmonary tuberculosis Eur. Respir. J. -2021. – Vol. 58 (Suppl. 65) – PA2470. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA2470.

Список сокращений

- ИФН- γ - интерферон-гамма
МБТ – микобактерии туберкулеза
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
ПТП – противотуберкулезные препараты
ТБ – туберкулез
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость
ЭКГ - электрокардиограмма