На правах рукописи

СТЕРЛИКОВА СВЕТЛАНА СЕРГЕЕВНА

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С НАРУШЕНИЕМ СОСТОЯНИЯ КИШЕЧНОЙ И ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ

3.1.26. Фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026 г.

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

Научный руководитель:
доктор медицинских наук **Юхименко Наталья Валентиновна**

Научный консультант:
доктор медицинских наук **Каюкова Светлана Ивановна**

Официальные оппоненты:
Шовкун Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра туберкулеза, заведующий.

Мордык Анна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, заведующий.

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

Защита состоится «13» октября 2026 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2.

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

Автореферат разослан «____» _____ 20____ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В Российской Федерации в период с 2022 по 2025 гг. отмечалось снижение показателя заболеваемости туберкулёзом детей 0-14 лет с 6,7 до 5,8 на 100 000 населения, при этом отмечается рост доли детей, зарегистрированных на МЛУ режим химиотерапии: с 13,6% в 2022 г. до 17,5% в 2025 г (И.А. Васильева 2026).

Лечение туберкулеза, в том числе с лекарственной устойчивостью возбудителя, требует назначения длительных режимов химиотерапии (ХТ) в течение не менее 6–18 месяцев, в состав которых помимо противотуберкулезных препаратов (ПТП) входят антибиотики широкого спектра действия, которые являются одним из основных факторов риска развития кишечного дисбиоза (J. F. Acar 2001, M. E. McCusker 2003, М. Д. Ардатская 2021, Клинические рекомендации 2024).

Исследования, проведенные с участием взрослых пациентов, показали, что многокомпонентная медикаментозная противотуберкулезная химиотерапия в большинстве случаев приводит к развитию дисбиоза кишечной микробиоты с изменением ее функции и нормального состава, вплоть до необратимых изменений (M. F. Wipperman 2017, J. Wang 2020, О. Г. Комиссарова 2022).

Кишечный и вагинальный биотопы тесно связаны между собой. За счет близкого анатомического расположения они находятся в постоянном взаимодействии, обмениваясь микроорганизмами и продуктами их метаболизма (А. Б. Хурасева 2019, 2014). Согласно литературным данным у женщин, больных туберкулезом специфическая терапия нарушает баланс микрофлоры в вагинальном биотопе, которая является главным звеном защиты женских половых путей (С. И. Каюкова 2020). У девочек подобных исследований не проводилось.

Учитывая изменение подходов к химиотерапии туберкулеза, основанных на внедрении современных режимов лечения, инновационных методов изучения дисбиоза микробиоты разных биотопов человека, внедрение в практику новых препаратов для коррекции дисбиоза, актуальным является изучение состояния микробиоты кишечника и влагалища у детей, больных туберкулезом, на современном методологическом уровне для разработки научно-обоснованного подхода к ведению детей, получающих противотуберкулезную химиотерапию, с учетом состояния кишечной и вагинальной микробиоты.

Степень разработанности исследования

На сегодняшний день имеются единичные работы по изучению влияния туберкулезной инфекции и противотуберкулезной терапии на микробиоту кишечника и ее коррекции с применением пробиотиков у детей с туберкулезом

органов дыхания (А. Н. Юсубова 2009, И. В. Соловьева 2011). Эти исследования касались детей раннего и дошкольного возраста, ограничивались короткими сроками наблюдения (в течение 3-х месяцев интенсивной фазы химиотерапии), изучались режимы с применением противотуберкулезных препаратов основного ряда. Только в одной работе микробиота кишечника изучена на этапе химиотерапии по режимам МЛУ/ШЛУ туберкулеза у детей старшего возраста (Е. О. Брюхачева 2025). Исследование микробиоценоза кишечника проводились методом бактериологического посева. С целью корригирующей терапии применялись моноштаммовые пробиотические препараты. Отсутствуют данные о длительности сохранения лечебного эффекта после применения корригирующей дисбиоз терапии и связи с частотой развития нежелательных побочных реакций на ПТП.

Не изученным остается вопрос о влиянии противотуберкулезной химиотерапии с учетом лекарственной чувствительности возбудителя к ПТП на состав кишечной и вагинальной микробиоты, а также эффективность синбиотической терапии в комплексном лечении детей с туберкулезом органов дыхания, что послужило поводом для проведения данного исследования.

Цель исследования

Разработать научно обоснованный дифференцированный подход к тактике ведения детей с туберкулезом органов дыхания путем изучения нарушений состояния кишечной и вагинальной микробиоты и их коррекции в условиях проведения противотуберкулезной химиотерапии.

Задачи исследования

1. Изучить структуру клинических форм и течение лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания у детей.
2. Изучить состояние кишечной микробиоты у детей, больных туберкулезом органов дыхания до начала химиотерапии и в динамике в условиях проведения противотуберкулезной химиотерапии с учетом лекарственной чувствительности возбудителя.
3. Изучить состояние вагинальной микробиоты у девочек, больных туберкулезом органов дыхания до начала и на этапе противотуберкулезной химиотерапии.
4. Оценить влияние синбиотика на состояние кишечной и вагинальной микробиоты у детей с туберкулезом органов дыхания и дисбиозом в условиях проведения противотуберкулезной терапии.

5. Оценить эффективность комплексного лечения туберкулеза органов дыхания с включением корригирующей терапии синбиотиком у детей с дисбиозом кишечника.
6. Разработать алгоритм ведения детей с туберкулезом органов дыхания, получающих противотуберкулезную химиотерапию с учетом лекарственной чувствительности возбудителя и состояния кишечной и вагинальной микробиоты.

Научная новизна

Впервые для оценки состояния микробиоты толстого кишечника у детей, больных туберкулезом проведено исследование 43 таксонов, составляющих не менее 99,9% суммарной прокариотической массы фекалий ребёнка с использованием молекулярно-генетического метода ПЦР с детекцией результата в режиме реального времени.

Впервые у детей, больных туберкулезом органов дыхания в процессе мониторинга химиотерапии представлены отличия в изменении состава микробиоты кишечника при использовании лекарственно-чувствительного режима и режима МЛУ туберкулеза.

Впервые у девочек 2–13 лет, больных туберкулезом органов дыхания, изучен состав вагинальной микробиоты до начала и на этапе проведения химиотерапии.

Впервые у девочек, больных туберкулезом и получающих противотуберкулезную химиотерапию проведена идентификация патогенных видов грибов рода *Candida* spp. в вагинальном мазке методом ПЦР в режиме реального времени.

Впервые оценено влияние корригирующей дисбиоз терапии синбиотиком у детей больных туберкулезом органов дыхания, получающих химиотерапию по режиму МЛУ туберкулеза на эффективность лечения, переносимость противотуберкулезных препаратов и состав кишечной и вагинальной микробиоты.

Теоретическая значимость исследования

В результате исследования доказано негативное влияние современных режимов химиотерапии МЛУ туберкулеза детей с включением в схему двух противотуберкулезных препаратов группы А (оральные антибиотики линезолид и фторхинолон) на состояние кишечной микробиоты, не зависящее от количества противотуберкулезных препаратов в схеме.

Установлено, что вагинальный дисбиоз у девочек в условиях проведения противотуберкулезной химиотерапии сопровождается развитием кандидозного вульвита в 47,8% случаев.

Установлено, что патогенные виды грибов рода *Candida* spp. в вагинальном мазке у девочек, получающих противотуберкулезную химиотерапию в 91,0% случаев представлены *Candida glabrata* и *Malassezia* spp., некультивируемыми на селективных для дрожжевых грибов плотных питательных средах и идентифицируемые методом ПЦР в режиме реального времени.

Установлено, что применение синбиотика у детей с дисбиозом, получающих химиотерапию туберкулеза по режиму МЛУ туберкулеза, способствует улучшению состояния кишечной и вагинальной микробиоты с максимальным положительным эффектом через 1–2 месяца от начала корригирующей терапии с последующим снижением или возвращением показателей к исходному уровню к 3 месяцам.

Установлено, что коррекция дисбиоза кишечника у детей с туберкулезом органов дыхания, получающих противотуберкулезную терапию по режиму МЛУ туберкулеза, способствует улучшению переносимости противотуберкулезных препаратов и повышению эффективности проводимого лечения за счет купирования в более ранние сроки симптомов интоксикации у большинства больных.

Практическая значимость исследования

Разработаны алгоритмы мониторинга состояния кишечной и вагинальной микробиоты у детей, больных туберкулезом органов дыхания в процессе проведения противотуберкулезной химиотерапии для своевременного выявления нарушений микробиоты и выбора тактики терапии сопровождения и коррекции нарушений состава биотопов с учетом используемого режима.

Разработаны показания для проведения терапии сопровождения и коррекции нарушений состава кишечной микробиоты синбиотиком у детей, получающих противотуберкулезную химиотерапию с учетом применяемого режима и количества антибактериальных препаратов в схеме.

Обосновано назначение пролонгированного курса коррекции нарушений кишечной и вагинальной микробиоты у детей, получающих противотуберкулезную терапию по режиму МЛУ туберкулеза с применением двух противотуберкулезных препаратов группы А (антибиотики линезолид и фторхинолон).

Методология и методы диссертационного исследования

В период 2022–2025 гг. было обследовано 212 детей в возрасте 2-13 лет: 122 ребенка, больных туберкулезом органов дыхания, и 90 здоровых детей I–II группы здоровья. Для достижения цели исследование проводилось в 4 этапа. На первом этапе проводилась сравнительная оценка характеристики туберкулезного процесса

у детей с различной лекарственной чувствительностью возбудителя (сплошное, поперечное, одноцентровое исследование). На втором этапе изучали состав кишечной и вагинальной микробиоты у детей, больных ТБ органов дыхания, обследованных до начала ХТ, поступивших в периоде проведения противотуберкулезной ХТ и детей I–II групп здоровья (сплошное поперечное исследование). На третьем этапе оценивали влияние различных режимов ХТ на динамику изменения состава кишечной микробиоты (проспективное когортное исследование). На заключительном этапе оценивали результаты комплексной терапии туберкулеза по режиму МЛУ ТБ с применением синбиотика (продольное исследование с последовательным контролем) и влияние корригирующей терапии на состояние кишечной и вагинальной микробиоты (проспективное когортное исследование).

Использовали общеклинические методы обследования и специализированное исследование состава кишечной и вагинальной микробиоты молекулярно-генетическим методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени.

Для проверки гипотез использовали непараметрические методы статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Характер туберкулезного процесса (структура клинических форм, фаза, степень распространенности) у детей на момент выявления заболевания не зависит от лекарственной чувствительности возбудителя. Основными клиническими формами как при лекарственно-чувствительном, так и при лекарственно-устойчивом туберкулезе являлись туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и первичный туберкулезный комплекс, преобладали ограниченные процессы в фазе уплотнения и частичной кальцинации, при отсутствии жалоб и бессимптомном начале заболевания.
2. У детей с туберкулезом органов дыхания до начала специфической химиотерапии состав кишечной микробиоты сопоставим с составом здоровых детей и не зависит от клинической формы туберкулеза, фазы, распространенности процесса, осложненного течения.
3. Состояние кишечной микробиоты в процессе мониторинга лечения туберкулеза зависит от используемого режима химиотерапии: при химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза отклонения в составе кишечной микробиоты были в пределах референтных значений; химиотерапия МЛУ туберкулеза сопровождается выраженными нарушениями состояния кишечной микробиоты: снижением доли

нормобиоты и повышением доли условно-патогенной микробиоты в общей бактериальной массе, снижением показателя разнообразия микробиоты и альфа-разнообразия по индексу Шеннона, снижением абсолютного количества представителей нормобиоты и увеличением количества маркеров патогенности и резистентности к 2 месяцам с сохранением значений этих показателей к 4 месяцам химиотерапии.

4. Дисбиоз вагинальной микробиоты у девочек в условиях проведения противотуберкулезной химиотерапии характеризуется снижением или повышением доли и количества *Lactobacillus* spp. (в зависимости от стадии полового развития), повышением доли факультативно-анаэробной флоры в общей бактериальной массе, и повышением количества грибов рода *Candida* (преимущественно патогенные виды *Candida glabrata* и *Malassezia* spp.), сопровождается клиническими проявлениями вульвита.
5. Применение одного курса корригирующей терапии дисбиоза (синбиотик 20 дней) обеспечивает частичное восстановление состава кишечной и вагинальной микробиоты без сохранения долгосрочного положительного эффекта и позволяет купировать клинические проявления дисбиоза у детей, получающих химиотерапию по режиму МЛУ туберкулеза.
6. Комплексная терапия с включением синбиотика для коррекции кишечного дисбиоза повышает эффективность лечения детей, больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ возбудителя в виде сокращения сроков купирования симптомов интоксикации, способствует лучшей переносимости противотуберкулезных препаратов за счет снижения частоты регистрации нежелательных побочных реакций.

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

Достоверность полученных результатов обеспечена адекватным дизайном и использованием современных статистических методов, соответствующих цели и задачам проведенного исследования, достаточным объемом клинического материала.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 11 научно-практических конференциях, в том числе с международным участием.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки), направлению исследования: пункт 8. Негативные эффекты полихимиотерапии: диагностика, предикторы развития, коррекция

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность детско-подросткового отделения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», материалы исследования используются в учебном процессе Учебного центра ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

Личный вклад автора

Автор принимала участие в выборе темы исследования, разработки дизайна исследования, создания и ведение базы данных. Автором проведен поиск и анализ современной литературы в соответствии с тематикой работы. Осуществляла курацию больных, принимала участие в совместном осмотре пациенток с детским гинекологом. Лично автором проведен сбор и анализ результатов клинических, лабораторных исследований, проведена статистическая обработка материала, подготовлены статьи по результатам исследования, написаны главы диссертации, сформулированы выводы, практические рекомендации, разработаны алгоритмы ведения детей с туберкулезом и дисбиозом.

Публикации

Материалы диссертационного исследования нашли отражение в 10 работах, в том числе 8 статей опубликованы в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертации, из них 7 публикаций с результатами исследования, в том числе в научных изданиях, индексируемых международной базой Scopus – 2; 2 публикации – в сборниках материалов национальных конгрессов. 1 Патент №2858619C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48, A61K 35/741, A61P 1/00 «Способ определения показаний для назначения пробиотической терапии детям с туберкулезом органов дыхания, получающим противотуберкулезную терапию».

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации

Диссертационная работа проводилась в рамках научно-исследовательской работы детско-подросткового отдела ФГБНУ «ЦНИИТ» «Комплексное лечение детей с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания и дисбиозом кишечника» (уникальный номер 123061500085–1).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 263 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, 4 главы результатов собственных исследований, заключение, выводы,

практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Библиографический указатель включает 196 источников, из них 115 публикация отечественных авторов, 81 – иностранных. Диссертация иллюстрирована 46 рисунками, 53 таблицами, 5 клиническими примерами, 2 алгоритма.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В период с 2022г по 2025г. проведено исследование 122 детей, больных туберкулезом органов дыхания, находившихся на лечении в детском отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» (основная группа), и 90 детей I-II группы здоровья, обследованных при плановой диспансеризации в общей лечебной сети у врача-педиатра/гинеколога по месту прикрепления (группа сравнения). Набор пациентов основной группы осуществлялся сплошным методом при поступлении в стационар.

Критерии включения в группу детей, больных туберкулезом органов дыхания: дети в возрасте 2–13 лет, с активным туберкулезом органов дыхания, поступившие в отделение для проведения основного курса химиотерапии и переведенные из других противотуберкулезных стационаров для продолжения основного курса лечения, при наличии добровольного информированного согласия родителей (законного представителя) пациента на участие в исследовании.

Критерии включения детей в группу сравнения: дети I–II группы здоровья в возрасте 2–13 лет, с отсутствием локальной формы туберкулеза, при наличии добровольного информированного согласия родителей (законного представителя) пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения: *для детей, больных туберкулезом органов дыхания* – наличие тяжелых соматических, онкологических, психиатрических заболеваний, сахарного диабета, ВИЧ-инфекция, иммунодефицитные состояния, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и почек, в том числе, заболеваний, требующих применения базовых системных лекарственных препаратов, прием пробиотических препаратов за 6 месяцев до исследования. *Для детей группы сравнения* – наличие острых вирусных и бактериальных заболеваний за 3 месяца до исследования, прием антибактериальных препаратов за 6 месяцев до исследования, наблюдение по IV и VI группе диспансерного учета, отсутствие добровольного информированного согласия родителей (законного представителя) на участие в исследовании.

Дизайн исследования состоял из 4 этапов и определялся целью и задачами исследования. На первом этапе проводилась сравнительная оценка характеристики туберкулезного процесса у детей с ЛЧ ТБ (52 чел.) и ЛУ ТБ (70 чел.) (сплошное, поперечное, одноцентровое исследование). На втором этапе изучали состав кишечной и вагинальной микробиоты у детей, больных ТБ органов дыхания, обследованных до начала ХТ – 57 чел. (из них 24 девочки); поступившие на этапе проведения ХТ (без учета ЛЧ МБТ) – 65 чел. (из них 46 девочек) и детей I–II групп здоровья – 90 чел. (из них 59 девочек) (сплошное, поперечное исследование). На третьем этапе оценивали влияние различных режимов ХТ на динамику изменения состава кишечной микробиоты в трех точках: до начала ХТ, через 2 и 4 мес. по режимам ЛЧ ТБ (22 чел.) и МЛУ ТБ (20 чел.) и в зависимости от количества антибиотиков в схеме (проспективное когортное исследование). На четвертом этапе оценивали результаты комплексной терапии туберкулеза по режиму МЛУ ТБ с применением синбиотика (1 группа – 20 чел.) в сравнении с группой, получавших стандартную ХТ по режиму МЛУ ТБ без синбиотика (2 группа – 20 чел.) (проспективное когортное исследование) и влияние корригирующей терапии на состояние кишечной (20 чел.) и вагинальной микробиоты (12 чел.) (продольное исследование с последовательным контролем) (Рисунок 1).

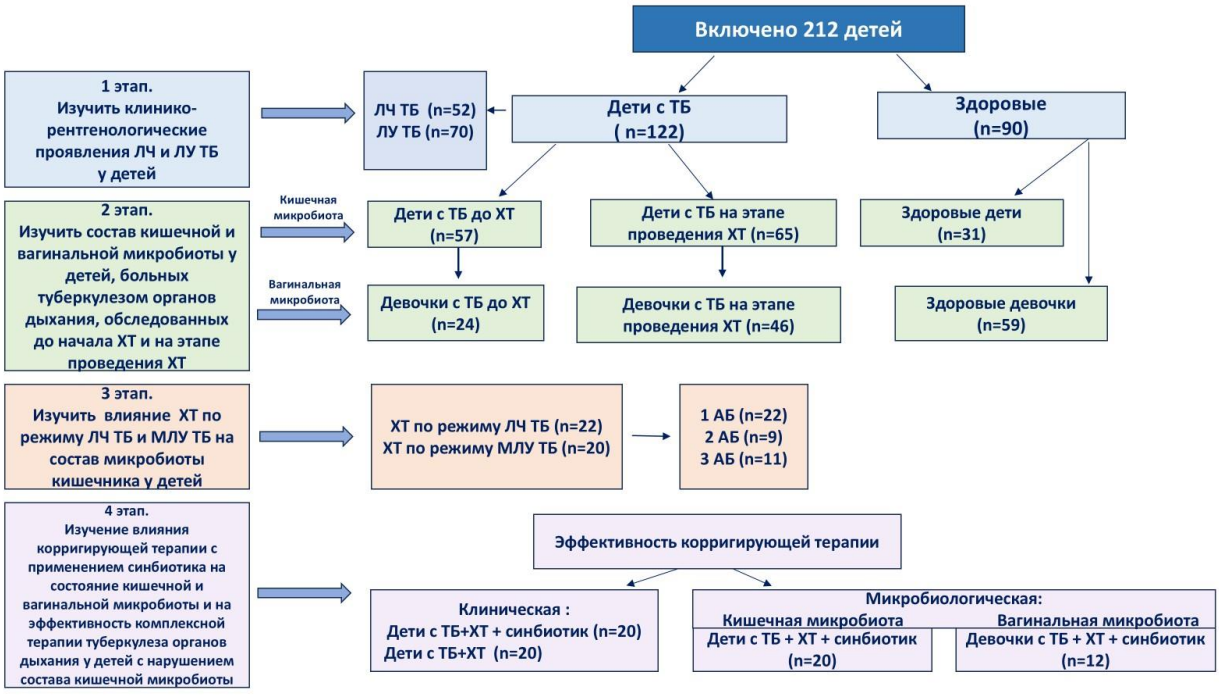


Рисунок 1. Дизайн исследования

Коррекцию дисбиотических нарушений проводили синбиотиком Максилак® (Maxilac®), DANISCO FRANCE, SAS (Франция), который назначали

курсом 20 дней (по 1 капсуле 1 раз в день во время еды в вечернее время, согласно официальной инструкции).

Всем детям проводилось обследование с применением клинических, рентгенологических, лабораторных и инструментальных методов исследования, предусмотренных обязательным диагностическим минимумом.

Специализированное исследование микробиоценоза включало в себя изучение микробиоты с применением молекулярно-генетического метода ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием набора реагентов ЭНТЕРОФЛОР®Дети (для кишечной микробиоты), «Фемофлор®16» (для вагинальной микробиоты). Для идентификации патогенных видов грибов использовали тест-систему МикозоСкрин. Был изучен качественный состав (частота выявления ДНК представителей биотопа), оценивались количественные (абсолютные) показатели, представленные в виде медианы (Me) и квартильных значений ([Q1; Q3]) и оценивалась частота выявления нарушений (частота регистрации отклонений абсолютного количественного показателя каждого представителя кишечной микробиоты от референтных значений; по представителям вагинальной микробиоты в сравнении с показателями здоровых девочек I–II группы здоровья). Статистическую обработку данных проводили в электронных таблицах Microsoft Office Excel с использованием точного критерия Фишера и χ^2 Пирсона и скриптов в среде R версии 4.4.0 "Puppy Cup". Использовали методы непараметрической статистики (U-тест Манна-Уитни для сравнения количественных показателей микробиоты и долевого распределения в двух несвязанных группах наблюдений, тест Вилкоксона для сравнения двух связанных групп наблюдений), рассчитывали 95% доверительный интервал (ДИ) (вероятность статистической ошибки первого рода), отношение шансов (ОШ) и относительный риск (RR). Учитывались статистически значимые различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения 1 задачи проведен сравнительный анализ течения лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей на момент выявления заболевания. В результате исследования не отмечена статистически значимая разница между группами по характеру клинических форм, фазе, распространенности, частоте и характере осложнений, клинико-лабораторных проявлений туберкулезного процесса, частоте и характере жалоб, степени симптомов интоксикации. Среди клинических форм преобладали туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (48,1% и 31,4%, $p>0,05$, соответственно), первичный туберкулезный комплекс (28,8% и 32,9%, $p>0,05$),

преобладали ограниченные процессы (59,6% и 48,6%, p>0,05), в большинстве случаев выявленные в фазе уплотнения и частичной кальцинации (61,5% и 60,0%, p>0,05), при отсутствии жалоб и бессимптомном начале заболевания (63,5% и 51,4%, p>0,05). Контакт с больным активным ТБ органов дыхания установлен чаще у детей 2 группы (85,7%) по сравнению с детьми 1 группы (38,5%), p<0,001. Собственные данные о лекарственной чувствительности были получены из материала мокроты, бронхоальвеолярного лаважа и операционного материала у 7,7% детей 1 группы и у 14,3% 2 группы. Бактериовыделение отмечалось в единичных случаях (1,9% в 1 группе и 2,9% во 2 группе, p=1,0). Таким образом, у детей 1 группы имелись данные о лекарственной чувствительности МБТ у 40,4%. У детей 2 группы данные о МЛУ имелись у 78,6%, о пре-ШЛУ у 12,8%, ЛУ к изониазиду у 5,7%, изониазиду и стрептомицину у 2,9%.

Для решения 2 задачи изучен состав кишечной микробиоты у детей, больных ТБ органов дыхания, до начала ХТ и в динамике в условиях проведения противотуберкулезной химиотерапии с учетом лекарственной чувствительности возбудителя. Полученные результаты показали отсутствие выраженного отрицательного влияния туберкулезной инфекции на состояние кишечной микробиоты. У детей с туберкулезом органов дыхания до начала специфического лечения состав кишечной микробиоты был сопоставим с детьми здоровыми без локальной формы туберкулеза по показателю разнообразия нормобиоты (количество таксонов) – 15[14;16] и 16[14;16], p>0,05, доли нормобиоты – 99,1% [98,4;99,3] и 99,1% [97,8;99,6], p>0,05, и доли УПМ – 0,9% [0,7;1,6] и 0,9% [0,5;2,3], p>0,05) в ОБМ. Медиана абсолютного количества у всех определяемых симбионтов кишечной микробиоты у детей с ТБ органов дыхания не выходила за пределы референтных значений. Маркер патогенности *Clostridioides difficile* и его гены энтеротоксинов А и В *(tcdA*, *tcdB*) не определялись. Частота регистрации дисбиотических нарушений по отдельным представителям микробиоты у детей с туберкулезом органов дыхания до начала ХТ была сопоставима с группой здоровых. По основному представителю *Bifidobacterium* spp. нарушения выявлены в 3,5% случаев, в группе здоровых детей – 6,5%. Грибы рода *Candida* spp. в повышенном количестве определялись в 2 раза чаще – 43,8% у больных ТБ органов дыхания, обследованных до начала ХТ, по сравнению с здоровыми детьми 22,6%, p>0,05.

Не отмечено статистически значимой разницы в состоянии микробиоты кишечника у детей с туберкулезом органов дыхания, обследованных до начала ХТ в зависимости от клинической формы туберкулеза, распространенности, фазы процесса и наличия осложнений по показателю разнообразия, доли нормобиоты и

доли УПМ в ОБМ и частоте выявленных нарушений – все показатели укладывались в пределы колебаний референтных значений.

Противотуберкулезная химиотерапия оказала отрицательное влияние на состояние кишечной микробиоты. Дисбиотические нарушения у детей в условиях проведения противотуберкулезной ХТ (без учета режима ХТ, Me срока обследования – 4 мес [2;7]) выявлены в 61,5% случаев по основному представителю нормобиоты *Bifidobacterium* spp. (Рисунок 2).

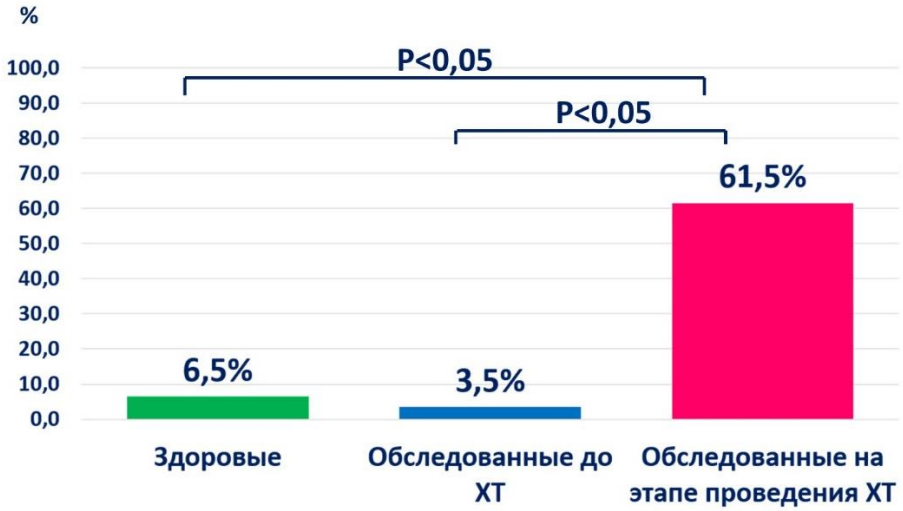


Рисунок 2 – Частота выявления дисбиотических нарушений по представителю нормобиоты *Bifidobacterium* spp. в группах наблюдения

У детей, первично обследованных на этапе проведения противотуберкулезной ХТ (без учета режима ХТ) статистически значимо реже по сравнению с группой детей с ТБ органов дыхания, обследованных до начала ХТ регистрировались представители нормобиоты – *Bifidobacterium* spp. (53,8% и 100%, p<0,001), *Butyricimonas* spp. (56,9% и 91,2%, p<0,001), *Alistipes* spp. (80,0% и 94,7%, p=0,03), *Akkermansia muciniphila (*52,3% и 78,9%, p=0,03*), Desulfovibrio* spp. (53,8% и 84,2%, p<0,001); представители УПМ - *Clostridium perfringens gr.* (29,2% и 70,2%, p<0,001*), Enterobacterales* (83,1% и 98,2%, p=0,005*), Peptoniphilaceae* (75,4% и 91,2%, p=0,03) и у 1/3 детей (29,2%) определялись представители маркеров патогенности *Clostridioides difficile* с генами энтеротоксинов А и В (*tcdA* и *tcdB),* p<0,001, при отсутствии их в группе обследованных до начала ХТ.

Микроэкологические нарушения микробиоты кишечника у детей, первично обследованных на этапе противотуберкулезной ХТ сопровождались статистически значимым снижением показателя разнообразия нормобиоты по сравнению с группой детей с ТБ органов дыхания, обследованных до начала ХТ (14[12;15] и 15[14;16], p<0,001), но в пределах референтных значений, снижением ниже

референтных значений медианы абсолютного количества представителей нормобиоты: *Bifidobacterium* spp. (Lg 3,0[0,0;7,6]ГЭ/г и Lg 8,0[7,7;8,3]ГЭ/г, p<0,001) и *Butyricimonas* spp. (Lg 3,5[0,0;4,8]ГЭ/г и Lg5 ,3[4,7;5,7]ГЭ/г, p<0,001).

В группе детей, первично обследованных на этапе проведения противотуберкулезной ХТ, отклонения абсолютного количества от референтных значений со статистически значимой разницей по сравнению с группой детей с ТБ органов дыхания, обследованных до начала ХТ, выявлены среди представителей нормобиоты: *Bifidobacterium* spp. (61,5% и 3,5%, p<0,001), *Coriobacteriia* (40,0% и 5,3%, p<0,001)*; Butyricimonas* spp. (76,9% и 36,8%, p<0,001), *Alistipes* spp. (38,5% и 17,5%, p<0,05). При одинаковой частоте регистрации повышенного количества *Candida* spp. – 46,2% и 43,8%, p>0,05, отмечено статистически значимое повышение частоты регистрации абсолютного количества маркера патогенности *Clostridioides difficile* – 29,2% и 0%, p<0,001 и его генов эндотоксинов А и В *(tcdA*, *tcdB*) – 30,8% и 0%, p<0,001.

Результаты исследования показали, что состояние кишечной микробиоты в условиях проведения противотуберкулезной ХТ зависит от используемого режима. При динамическом изучении состояния кишечной микробиоты через 2 и 4 мес. от начала ХТ доказано, что ХТ по режиму ЛЧ туберкулеза не оказала выраженного отрицательного влияния на общее разнообразие нормобиоты кишечника, альфа-разнообразие по индексу Шеннона и достоверно значимо не увеличила частоту регистрации отклонений от референтных значений абсолютного количества симбионтов. Несмотря на то, что к 2 мес. ХТ по режиму ЛЧ ТБ доля нормобиоты в ОБМ статистически значимо снизилась (с 99,1%[98,7;99,4] до 98,6%[97,4;99,0], p=0,01), а доля УПМ статистически значимо повысилась (с 0,9%[0,6;1,3] до 1,4%[1,0;2,6], p=0,02), изменения укладывались в пределах референтных интервалов, маркеры патогенности определялись в единичных случаях (9,1%) к 2 мес. ХТ с незначительным нарастанием частоты их регистрации к 4 мес. (16,7%). Снижение *Bifidobacterium* spp. выявлено в 4,5% и 11,1% случаев (p>0,05), соответственно к 2 и 4 месяцам ХТ, *Coriobacteriia* в 9,1% и 16,7% случаев (p>0,05), *Butyricimonas* spp. в 59,1% и 33,3% случаев (p>0,05). Токсигенный штамм *Clostridioides difficile* с его генами энтеротоксинов А и В (*tcdA*, *tcdB)* определялся в 4,5% и 5,5% случаев (p>0,05) к 2 и 4 месяцам ХТ.

Применение схемы ХТ по режиму МЛУ туберкулеза оказало выраженное отрицательное влияние на состав микробиоты кишечника у детей, больных туберкулезом органов дыхания. По сравнению с показателями до начала ХТ, в процессе лечения отмечено статистически значимое снижение (в пределах референтных значений) показателя разнообразия микробиоты фекальных масс (с

15[14;17] до 13[10,8;14], p=0,001), уменьшение доли нормобиоты (с 99,0%[98,0;99,3] до 94,2%[85,5;97,9], p=0,001) и увеличение доли УПМ (с 1,1%[0,7;2,0] до 5,9%[2,1;14,6], p=0,002) к 2 месяцам и сохранением значений этих показателей к 4 месяцам ХТ. Анализ разнообразия бактериальных сообществ по индексу Шеннона показал статистически значимое снижение показателя в период наблюдения: до ХТ – 1,65[1,42;1,74], через 2 месяца ХТ – 1,41[1,12;1,76], p=0,3, через 4 месяца ХТ – 1,35[1,12;1,56], p=0,01. Максимально выраженные нарушения по отдельным представителям нормобиоты были выявлены к 2 месяцам ХТ, с последующим сохранением значений к 4 месяцам.

В качестве маркеров кишечного дисбиоза у детей, получающих противотуберкулезную ХТ по режиму МЛУ ТБ, можно рассматривать представителей кишечной нормобиоты, количественный уровень которых статистически значимо снизился в процессе проведения ХТ, вплоть до полного исчезновения к 2 мес. ХТ: *Bifidobacterium* spp. – снижение абсолютного количества ниже референтных значений до начала ХТ не отмечалось, в то время как к 2 мес. ХТ снижение регистрировалось в 100% случаев, p<0,001, в том числе отсутствовали у 65%; *Coriobacteriia* – снижение абсолютного количества отмечалось в 0,0% случаев до ХТ, к 2 мес. у 80,0%, p=0,00005, χ^2=14,436, в том числе отсутствовали у 15,0%; *Butyricimonas* spp. – снижение до ХТ в 45,0%, через 2 мес. в 90,0%, p=0,003, χ^2=7,293, в том числе отсутствовали у 70,0%. К маркерам дисбиоза отнесены также токсигенный штамм *Clostridioides difficile* и гены энтеротоксинов А и В *(tcdA, tcdB),* которые к 2 мес. ХТ определялись в 60% случаев при отсутствии их до начала ХТ, (p=0,00002, χ^2=14,405) (Рисунок 3).

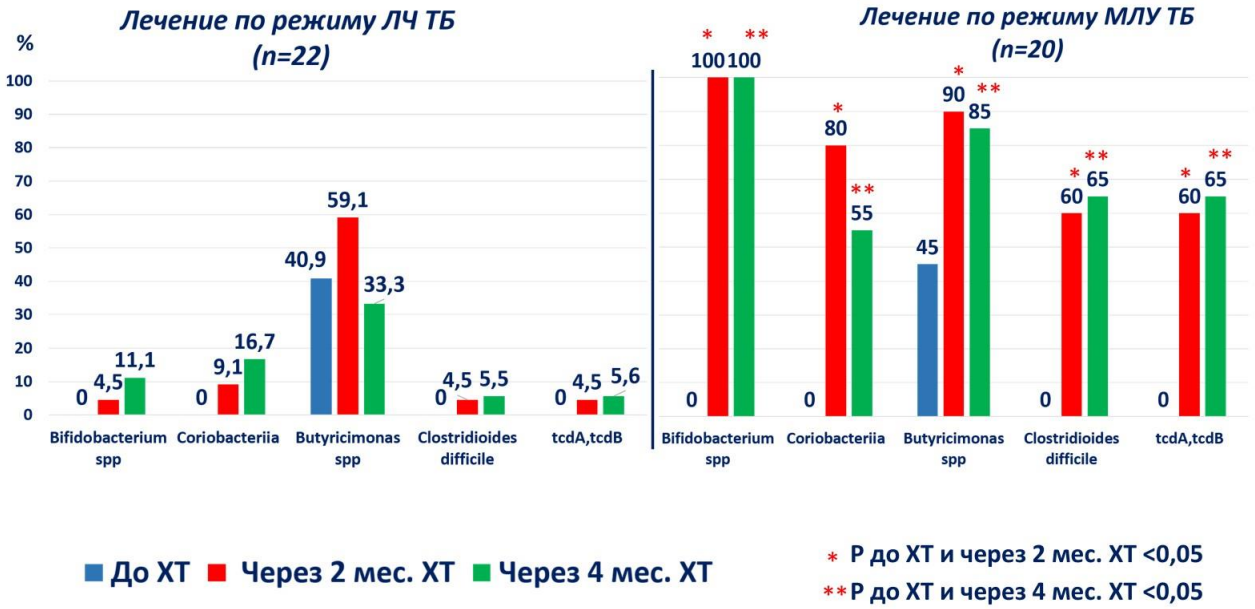


Рисунок 3 – Частота регистрации дисбиотических нарушений представителей нормобиоты (*Bifidobacterium* spp., *Coriobacteriia, Butyricimonas* spp.) и маркера патогенности (*Clostridioides difficile/tcdA,tcdB)* при лечении по ЛЧ и МЛУ режиму ХТ в процессе наблюдения до ХТ, через 2 и 4 мес. лечения

Установлено, что с увеличением количества антибиотиков в схеме ХТ нарастает частота дисбиотических изменений по отдельным представителям кишечной микробиоты. Наличие 2-х противотуберкулезных препаратов группы А (оральные антибиотики линезолид и фторхинолон) в схеме ХТ является абсолютным фактором риска, приводящим к развитию дисбиоза кишечной микробиоты в 100% случаев по основному представителю нормобиоты *Bifidobacterium* spp. к 2 месяцам ХТ, не зависимо от количества применяемых ПТП в схеме (RR=22,0; 95%ДИ 3,2-149,3).

Для решения 3 задачи проведена оценка состояния вагинальной микробиоты у детей, больных туберкулезом органов дыхания, до начала и на этапе противотуберкулезной химиотерапии. Состав вагинальной микробиоты у девочек, больных туберкулезом, обследованных до начала ХТ, не зависимо от стадии полового развития, характеризовался сопоставимыми с группой здоровых количеством ОБМ, показателем разнообразия нормобиоты (по индексам Шеннона и Симпсона) и долевым соотношением групп микроорганизмов (нормобиота – *Lactobacillus* spp., факультативно-анаэробная и облигатно-анаэробной флора) в ОБМ, но отличался повышенным абсолютным количеством отдельных представителей облигатно-анаэробной флоры и грибов рода *Candida* (8,3%) в сочетании с жалобами (4,2%) и клиническими признаками вульвита (37,5%).

Анализ состояния вагинальной микробиоты с учетом стадии полового развития показал, что в группе девочек с ТБ органов дыхания, обследованных до ХТ с половым развитием Таннер I, II–III преобладали представители облигатно-анаэробной флоры, количество которых статистически значимо было выше по сравнению со здоровыми (Lg 7,5[7,1;8,1]ГЭ/обр и Lg 5,8[4,0;6,5]ГЭ/обр, p<0,001 в группе Таннер I; Lg 7,2 [6,7;7,5]ГЭ/обр и Lg 5,8[5,3;6,6]ГЭ/обр, p=0,02 в группе Таннер II–III). Особенностью девочек с ТБ органов дыхания с половым развитием Таннер I являлось статистически значимое повышение доли *Lactobacillus* spp. по сравнению со здоровыми (0,1%[0,1;0,1] и 0,001%[0;0,1] , p=0,01) и их количества (Lg 2,9[2,5;3,5]ГЭ/обр и Lg 0,0[0,0;0,0]ГЭ/обр, p=0,002). У девочек, больных ТБ органов дыхания, с половым развитием Таннер IV вагинальная микробиота до ХТ по количественному и долевому соотношению групп микроорганизмов не отличалась от здоровых и характеризовалась преобладанием *Lactobacillus* spp. (96,5%[95,3;98] и 97,6%[5,5;93,3], p=0,6).

У девочек, первично обследованных на этапе проведения ХТ выявлен дисбиоз вагинальной микробиоты, характеризующийся сниженным по сравнению с группой здоровых абсолютным количеством ОБМ (Lg 6,1[5,4;7,0] ГЭ/обр и Lg 6,5[5,0;7,8] ГЭ/обр, p=0,8 Таннер I; Lg 6,4[4,9;6,8] ГЭ/обр и Lg 7,0[6,2;7,5] ГЭ/обр, p=0,06 Таннер II–III; Lg 5,9[5,0;6,8] ГЭ/обр и Lg 7,2[6,9;7,7] ГЭ/обр, p=0,01 Таннер IV); снижением разнообразия по индексам Шеннона (1,06[0,88;1,22] и 1,30[1,02;1,46], p=0,04 Таннер I; 0,99[0,24;1,30] и 1,21[0,16;1,33], p=0,9 Таннер II–III; 0,21[0,08;0,35] и 0,33[0,03;0,95], p=0,8 Таннер IV) и Симпсона (0,44[0,37;0,59] и 0,35[0,29;0,47], p=0,02 Таннер I; 0,46[0,31;0,90] и 0,46[0,31;0,90], p=0,7 Таннер II–III; 0,92[0,81;0,98] и 0,82[0,52;0,99], p=0,9 Таннер IV); снижением или повышением количества и доли *Lactobacillus* spp. в зависимости от стадии полового развития; повышением доли факультативно-анаэробной флоры в ОБМ (5,6%[0,4;35,4] и 0,22%[0,01;1,77], p=0,002 Таннер I; 7,6%[1,2;71,5] и 1,0%[0;10], p<0,001 Таннер II–III; 0,3%[0,1;12,5] и 0,1%[0;0,8], p=0,04 Таннер IV).

Грибы рода *Candida* spp. в повышенном количестве (более 10^3) определялись статистически значимо чаще у девочек, получающих противотуберкулезную терапию по сравнению с девочками, обследованными до начала ХТ у 22 (47,8%) и у 2 (8,3%), p=0,001. У девочек, обследованных на этапе ХТ в 91,0% случаев (20 из 22 чел.) были идентифицированы патогенные виды грибов *Candida glabrata* – у 10 (45,5%) и *Malassezia* spp. – у 10 (45,5%), которые практически не культивируются на селективных для дрожжевых грибов плотных питательных средах, и характеризуются нечувствительностью к флуконазолу, препарату первой линии лечения кандидозного вульвовагинита, что надо учитывать при выборе метода

диагностики и определении тактики лечения. Реже определялись патогенные грибы C. *albicans* – у 5 (22,7%), *Candida tropicalis* – у 1 (4,5%). У одной девочки могло быть идентифицировано несколько видов грибов. Вагинальный дисбиоз сопровождался наличием жалоб в 10,8% и клинических признаков вульвита в 63,1% случаев.

Согласно проведенному исследованию, значимыми маркерами вагинального дисбиоза у девочек больных ТБ органов дыхания определены: *Lactobacillus* spp., представители факультативно-анаэробной флоры (*Enterobacterium* spp., *Staphylococcus* spp.), представители облигатно-анаэробной флоры (*Lachnobacterium* spp.+ *Clostridium* spp.) и грибы *Candida* spp.

Для решения задачи 4 проведена оценка влияния применения синбиотика на состояние кишечной и вагинальной микробиоты у детей с туберкулезом органов дыхания и дисбиозом, получающих противотуберкулезную химиотерапию. Корригирующая дисбиоз терапия синбиотиком привела к статистически значимому увеличению показателя таксономического разнообразия нормобиоты кишечника к 1 и 2 месяцам от начала коррекции и оказала положительный эффект на состояние отдельных представителей микробиоты по основным показателям, в большей степени *Bifidobacterium* spp.: статистически значимо увеличилась частота регистрации микроорганизма (с 20,0% до 80,0%, p=0,0002, соответственно до и через 1 мес. от начала коррекции) и количественный уровень (с Lg 0,0[0,0;0,0] ГЭ/г до Lg 5,1[3,8;5,4] ГЭ/г, p=0,0007, соответственно до и через 1 месяц от начала коррекции), при этом, только в 10,0% случаев к 1 мес. и в 20% к 2 мес. его количественный уровень достиг уровня референтных значений к этому сроку при изначальном уровне ниже референтных значений у всех пациентов (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Частота регистрации *Bifidobacterium* spp. до корригирующей терапии, через 1 мес., 2 мес. и 3 мес. от начала курса применения синбиотика

Применение синбиотика сопровождалось снижением доли УПМ в 2,3 раза через 2 месяца от начала корригирующей терапии (с 2,5%[1,2;4,8] до 1,1%[0,7;5,4] соответственно, p>0,05) и статистически значимым снижением частоты регистрации представителя патогенной микробиоты – *Clostridioides difficile* (с 55,0% до 20,0%, p=0,04), и количественного уровня (с Lg 3,7[0,0;5,5] ГЭ/г до Lg 0,0[0,0;0,0] ГЭ/г, p=0,01), а также его генов энтеротоксинов А и В (*tcdA tcdB)* (с 60,0% до 25,0%, p<0,05) и количественного их уровня (с Lg 4,1[0,0;6,4] ГЭ/г до Lg 0,0[0,0;0,9] ГЭ/г, p=0,01) с максимальным положительным эффектом к 2 месяцам от начала курса коррекции (Рисунок 5).

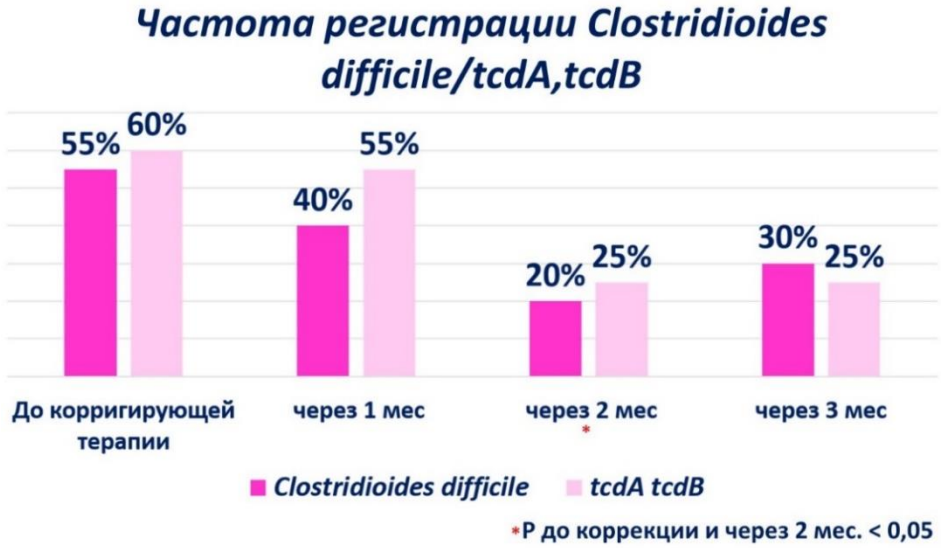


Рисунок 5 – Частота регистрации *Clostridioides difficile/tcdA tcdB* до корригирующей терапии, через 1 мес., 2 мес. и 3 мес. от начала курса применения синбиотика

Купирование гастроинтестинальных жалоб и клинических проявлений дисбиоза к окончанию курса коррекции отмечено у всех больных. Несмотря на полученный положительный эффект, через 2 месяца от начала курса коррекции отмечается снижение количественного уровня, частоты регистрации представителей нормобиоты и увеличение частоты отклонений абсолютного количества от референтных значений симбионтов кишечной микробиоты и возвращение данных показателей к исходному уровню (до проведения корригирующей терапии) к 3 месяцам. Данный факт указывает на необходимость мониторинга нарушений состава кишечной микробиоты в условиях противотуберкулезной ХТ и проведение повторных курсов корригирующей терапии, длительность которых должна определяться не сроками купирования клинических проявлений дисбиоза, а сроками восстановления состава и абсолютного количества ключевых компонентов здоровой микробиоты.

На основании результатов нашего исследования в условиях проведения ХТ по режиму МЛУ ТБ доказана необходимость пролонгирования курса коррекции, вплоть до постоянного применения синбиотика в интенсивную фазу для поддержания динамического равновесия состава кишечной микробиоты.

Динамика изменения состояния вагинальной микробиоты при проведении комплексной терапии с применением одного курса синбиотика повторяет тенденции в динамике состава кишечной микробиоты: максимальный положительный эффект отмечался к 1–2 месяцам наблюдения с последующей тенденцией к ухудшению показателей вагинальной микробиоты и в ряде случаев возвращением показателей с исходному (до коррекции) уровню к 3 мес. наблюдения.

Корригирующая дисбиоз терапия оказала положительный эффект на состояние вагинальной микробиоты: у девочек препубертатного и пубертатного возраста, получающих противотуберкулезную терапию по режиму МЛУ ТБ отмечено увеличение частоты регистрации основного представителя вагинальной нормобиоты – *Lactobacillus* spp. (с 25,0% до 91,7%, $p<0,05$) и его абсолютного количества (с Lg 0,0 [0,0;0,5] ГЭ/обр до Lg 3,3 [2,5;5,8] ГЭ/обр, $p=0,04$) через 2 мес. от начала коррекции, при этом только в 25,0% случаев был достигнут нормоценоз. Статистически значимой разницы в частоте регистрации и абсолютном количестве представителей группы факультативно-анаэробной и облигатно-анаэробной флоры при наблюдении в динамике не выявлено. Однако, применение синбиотика привело через 1-2 мес. комплексной терапии к снижению до уровня здоровых девочек абсолютного количества представителей факультативно-анаэробных микроорганизмов: *Enterobacterium* spp. (с Lg 3,3[0,0;3,7] до Lg 3,1[0,0;4,0] ГЭ/обр. через 1 мес.; Lg 1,6[0,0;3,6] ГЭ/обр. через 2 мес., $p>0,05$) и *Staphylococcus* spp. (с Lg 1,6[0,0;3,4] ГЭ/обр до Lg 0,0[0,0;3,2] ГЭ/обр через 1 мес., $p>0,05$), повышенное количество которых ассоциируется с развитием бактериального вагиноза. К 2 мес. повысилось абсолютное количество и достигнут уровень здоровых у представителей облигатно-анаэробных микроорганизмов: *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp. (с Lg 1,6[0,0;3,6] ГЭ/обр до Lg 3,8[2,3;4,2] ГЭ/обр, $p>0,05$) и *Peptostreptococcus* spp. (с Lg 0,0[0,0;4,2] ГЭ/обр до Lg 3,6[0,0;3,8] ГЭ/обр, $p>0,05$).

У девочек с туберкулезом органов дыхания при применении синбиотика статистически значимо снизилась частота отклонений количественного уровня от уровня здоровых только у *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp. (до коррекции – 33,3%, через 1 мес. – 16,7%, $p=0,4$, через 2 мес. – 0%, $p=0,004$, через 3 мес. – 0%, $p=0,09$). По остальным представителям вагинальной микробиоты статистически значимых различий по сравнению с исходными данными не отмечено.

Частота выявления повышенного абсолютного количества грибов рода *Candida* spp. снизилась с 58,3% до 36,4% соответственно до коррекции и к 3 мес. наблюдения (p>0,05), с незначительным снижением абсолютного количества – Lg 3,8[2,5;5,3] ГЭ/обр до коррекции и Lg 3,4[2,7;4,5]ГЭ/обр через 3 мес (p>0,05), которое было статистически значимо выше по сравнению со здоровыми девочками.

К окончанию курса терапии синбиотиком гинекологические жалобы у девочек купировались, клинические проявления вульвита не определялись к 2 мес. наблюдения. Отмечалось уменьшение признаков воспаления в вагинальном мазке при проведении цитологического исследования и снижение частоты регистрации мицелия грибов рода *Candida* – с 41,7% (до начала терапии) до 18,2% к 3 мес. наблюдения, p>0,05. Через 3 мес. наблюдения клиническая симптоматика вульвита появилась у 1 девочки (8,3%) без предъявления активных жалоб.

Задача 5 была решена путем оценки эффективности комплексного лечения ТБ органов дыхания с включением корригирующей терапии синбиотиком у детей с кишечным дисбиозом. Применение синбиотика в комплексной терапии туберкулеза привело к сокращению сроков купирования симптомов интоксикации к 2 месяцам ХТ в 68,4% случаев (у 13 из 19 чел. с наличием симптомов интоксикации), в то время как в группе его не получавших только в 27,8% случаев (5 из 18 чел.), (p=0,02), способствовало снижению частоты регистрации НПР при наблюдении в течение 4 мес. – 5,0% (1 из 20 чел.) и 35,0% (7 из 20 чел.), соответственно, (p=0,04, χ^2=5,625), при этом шанс развития НПР после проведения курса синбиотиком в 11,6 раз ниже у детей, его получивших (ОШ=0,086; 95%ДИ [0,009;0,815]). Структура развившихся после применения синбиотика НПР была представлена в 1 группе лейкопенией, у детей 2 группы на аналогичных сроках наблюдения в равных долях определялись нейротоксические (2 чел.), гастроинтестинальные реакции (2 чел.), лейкопения (2 чел.) и кардиотоксическими реакциями (1 чел.). За весь период наблюдения у детей 1 группы с применением синбиотика в комплексной терапии, отмена препарата без его восстановления была необходима у 7 (35,0%), в то время как у детей 2 группы – у 16 (80%), p=0,005, χ^2=6,547 (с поправкой Йейтса). К окончанию курса коррекции произошло купирование гастроинтестинальных жалоб у всех (12 чел.) детей с их наличием. Возобновление жалоб отмечено через 4 месяца после коррекции в 15,0% случаев (3 чел.).

На основании анализа полученных данных решена *задача 6*: разработаны научно-обоснованные показания к использованию синбиотика, тактика проведения терапии сопровождения синбиотиком и разработаны алгоритмы ведения детей с ТБ органов дыхания с учетом используемого режима противотуберкулезной ХТ и состояния кишечной и вагинальной микробиоты. Результаты решения данных

задач нашли отражение в практических рекомендациях к диссертации и в графических алгоритмах (Рисунок 6 и 7).



Рисунок 6 – Алгоритм выбора тактики терапии сопровождения и коррекции нарушения состава кишечной микробиоты у детей в условиях проведения противотуберкулезной ХТ по режимам ЛЧ ТБ и МЛУ ТБ



Рисунок 7 – Алгоритм выбора тактики ведения девочек с туберкулезом органов дыхания в условиях проведения противотуберкулезной ХТ с учетом состояния вагинальной микробиоты

ВЫВОДЫ

1. Туберкулез органов дыхания у детей с лекарственной чувствительностью и лекарственной устойчивостью возбудителя имел сходные клинико-рентгенологические проявления и характеризовался преобладанием среди клинических форм туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (48,1% и 31,4%; p=0,1, соответственно) и первичного туберкулезного комплекса (28,8% и 32,9%; p=0,7); ограниченных процессов (59,6% и 48,6%, p=0,3) в большинстве случаев, выявленных в фазе уплотнения и частичной кальцинации (61,5% и 60,0%; p>0,05) при отсутствии жалоб и бессимптомном начале заболевания (63,5% и 51,4%; p=0,2).

2. У детей с туберкулезом органов дыхания до начала противотуберкулезной химиотерапии состав кишечной микробиоты был сопоставим с детьми здоровыми без локальной формы туберкулеза и не зависел от клинической формы специфического процесса, фазы, распространенности, осложненного течения. Дисбиоз кишечной микробиоты до начала химиотерапии выявлен в 3,5% случаев по снижению уровня представителя нормобиоты *Bifidobacterium* spp.

3. У детей в процессе проведения химиотерапии по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза нарушение состояния кишечной микробиоты характеризовалось статистически значимым снижением доли нормобиоты и повышением доли условно патогенной микробиоты в общей бактериальной массе к 2 месяцам химиотерапии, без изменения показателя разнообразия нормобиоты, абсолютного количества представителей нормобиоты и маркеров патогенности и резистентности. При динамическом наблюдении снижение абсолютного количества *Bifidobacterium* spp. выявлено в 4,5% и 11,1% случаев (p>0,05), соответственно к 2 и 4 месяцам химиотерапии и повышение уровня токсигенного штамма *Clostridioides difficile* с генами энтеротоксинов А и В (*tcdA*, *tcdB)* в 4,5% и 5,5% случаев (p>0,05), соответственно.

4. У детей в процессе проведения химиотерапии по режиму МЛУ туберкулеза нарушение состояния кишечной микробиоты характеризовалось статистически значимым снижением доли нормобиоты, повышением доли условно-патогенной микробиоты в общей бактериальной массе и снижением показателя разнообразия к 2 месяцам химиотерапии. Наиболее значимыми маркерами дисбиоза среди представителей нормобиоты являлись: *Bifidobacterium* spp. – снижение абсолютного количества ниже референтных значений к 2 мес. химиотерапии регистрировалось в 100% случаев (p<0,001), в том числе до полного отсутствия у 65%; *Coriobacteriia* – снижение у 80,0% (p<0,001), в том числе до

полного отсутствия у 15,0%; *Butyricimonas* spp. – снижение у 90,0% (p<0,001), в том числе до полного отсутствия у 70,0%. Маркерами дисбиоза среди представителей патогенной микробиоты являлись токсигенный штамм *Clostridioides difficile* с генами энтеротоксинов А и В (*tcdA*, *tcdB)* – к 2 мес. химиотерапии определялся в 60% случаев при отсутствии их регистрации до начала лечения (p<0,001).

5. Состав вагинальной микробиоты у девочек, больных туберкулезом органов дыхания, обследованных до начала химиотерапии отличался по сравнению с группой здоровых повышенным абсолютным количеством отдельных представителей облигатно-анаэробной флоры и повышением грибов рода *Candida* (8,3%) в сочетании с жалобами (4,2%) и клиническими признаками вульвита (37,5%). У девочек, обследованных на этапе проведения химиотерапии, состав вагинальной микробиоты характеризовался снижением абсолютного количества общей бактериальной массы, снижением разнообразия, снижением или повышением количества и доли *Lactobacillus* spp. (в зависимости от стадии полового развития), повышением доли факультативно-анаэробной флоры в общей бактериальной массе и повышением количества грибов рода *Candida* (47,8%) по сравнению с группой здоровых, с наличием жалоб в 10,8% и клинических признаков вульвита в 63,1% случаев. Наиболее значимыми маркерами вагинального дисбиоза являлись: *Lactobacillus* spp., *Enterobacterium* spp., *Staphylococcus* spp., *Lachnobacterium* spp.+ *Clostridium* spp., *Candida* spp.

6. Применение синбиотика для коррекции кишечного дисбиоза у детей, получавших химиотерапию по режиму МЛУ туберкулеза сопровождалось статистически значимым максимальным повышением через 1-2 месяца от начала комплексной терапии показателей таксономического разнообразия нормобиоты кишечника с 12,0 [11,8;14,0] до 14,0 [11,0;15,0] (p=0,03), частоты регистрации *Bifidobacterium* spp. с 20,0% до 80,0% (p=0,002) и его абсолютного количества с Lg 0,0 [0,0;0,0] ГЭ/г до Lg 5,1 [3,8;5,4] ГЭ/г (p=0,04), а также снижением частоты регистрации *Clostridioides difficile* с 55,0% до 20,0% (p=0,03) и его абсолютного количества с Lg 3,7 [0,0;5,5] ГЭ/г до Lg 0,0 [0,0;0,0] ГЭ/г (p=0,01), с последующим возвращением показателей к исходному уровню к 3 месяцам от начала коррекции. Купирование гастроинтестинальных жалоб и клинических проявлений дисбиоза к окончанию курса коррекции отмечено у всех больных.

7. Применение синбиотика для коррекции вагинального дисбиоза у девочек препубертатного и пубертатного возраста, получавших лечение по режиму МЛУ туберкулеза сопровождалось купированием жалоб и клинических проявлений вульвита в 100,0% случаев к 2 мес. и положительным влиянием на

состав вагинальной микробиоты: повышение абсолютного количества представителя нормобиоты *Lactobacillus* spp. с Lg 0,0 [0,0;0,5] ГЭ/обр до Lg 3,3 [2,5;5,8] ГЭ/обр (p=0,04) и снижение абсолютного количества представителей факультативно-анаэробной флоры (*Enterobacterium* spp. Lg 3,3 [0,0;3,7] ГЭ/обр до Lg 1,6 [0,0;3,6]ГЭ/обр и *Staphylococcus* spp. с Lg 1,6 [0,0;3,4] ГЭ/обр до Lg 0,0 [0,0;3,2] ГЭ/обр) через 1 месяц корригирующей терапии до показателей, сопоставимых с аналогичными у здоровых девочек; снижение частоты регистрации нарушений количественного уровня представителей облигатно-анаэробной флоры *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp. (с 33,3% до 0%, p=0,004) через 2 месяца с последующим возвращением показателей к исходному уровню.

8. Коррекция кишечного дисбиоза у детей, получавших лечение по режиму МЛУ туберкулеза способствовала сокращению сроков исчезновения симптомов интоксикации по сравнению с группой сравнения (без коррекции) у большинства пациентов к 2 месяцам химиотерапии – 68,4% и 27,8%, (p=0,02); лучшей переносимости противотуберкулезных препаратов за счет снижения частоты регистрации нежелательных побочных реакций при наблюдении в течение 4 месяцев у 5,0% и 35,0%, (p=0,04), (шанс развития нежелательных побочных реакций после проведения курса синбиотиком в 11,6 раз ниже (ОШ=0,086; 95%ДИ [0,009;0,815])).

9. Разработаны научно-обоснованные алгоритмы ведения детей с туберкулезом органов дыхания с учетом используемого режима противотуберкулезной химиотерапии и состояния кишечной и вагинальной микробиоты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с туберкулезом органов дыхания, получающим противотуберкулезную терапию, для своевременного выявления и коррекции дисбиоза необходимо проводить исследование микробиоты кишечного биотопа молекулярно-генетическим методом ПЦР в режиме реального времени перед назначением химиотерапии и каждые 2 месяца последующего лечения в интенсивную фазу и к завершению курса химиотерапии, также при возникновении жалоб гастроинтестинального характера.
2. Рекомендовано назначение синбиотика одновременно с назначением противотуберкулезной терапии при выявлении нарушений биоценоза кишечника; при отсутствии нарушений биоценоза при условии назначения химиотерапии по режиму МЛУ туберкулеза с присутствием в схеме химиотерапии двух противотуберкулезных препаратов группы А (оральные

антибиотики линезолид и фторхинолон) и при возникновении нарушений биоценоза в процессе мониторинга противотуберкулезной химиотерапии.

3. Рекомендован дифференцированный подход к проведению терапии сопровождения синбиотиком:

- у детей, получающих противотуберкулезную терапию по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза – назначение одного курса в течение 20 дней пробиотической терапии при выявлении дисбиоза с последующим его пролонгированием в зависимости от состояния микробиоты кишечника.
- у детей, получающих противотуберкулезную терапию по режиму МЛУ туберкулеза с наличием в схеме двух противотуберкулезных препаратов группы А (оральные антибиотики линезолид и фторхинолон) терапия сопровождения синбиотиком назначается на весь период интенсивной фазы не зависимо от исходного состояния кишечной микробиоты; в фазе продолжения – в зависимости от сохранения в схеме двух антибиотиков и от состояния кишечной микробиоты.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Юхименко Н. В. Состояние микробиоты кишечника у детей, больных туберкулезом. X конгресс Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием (25–26 ноября 2021 года, Санкт-Петербург) [Электронный ресурс]: тезисы докладов / под ред. П. К. Яблонского (президент конгресса) / Юхименко Н. В., Губкина М. Ф., Стерликова С. С. // СПб., 2021. – 50 с. Электронное приложение к журналу «МедАльянс». –2021. – № 4 (ISSN 2307–6348). – С. 123–125.

2. Состояние кишечной микробиоты у детей, больных туберкулезом органов дыхания, в процессе мониторинга химиотерапии / Стерликова С. С., Юхименко Н.В., Каюкова С.И., Губкина М.Ф., Донников А.Е., Евсеева Н.И., Карпина Н.Л. // IV Национальный конгресс с международным участием Лабораторные Технологии в Репродуктивной Медицине и Неонатологии: «Цифровая трансформация: современный тренд в лабораторной диагностике» 28-30 сентября 2022 г., Москва. Тезисы докладов, электронный вариант, стр. 96–97.

3. Кишечная микробиота и туберкулез легких (обзор литературы)/ Юхименко Н. В., Стерликова С. С., Губкина М. Ф., Каюкова С. И. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 86–96. http://doi. org/10.58838/2075–1230-2024-102-2-86-96.

4. Состояние кишечной микробиоты у детей с туберкулезом органов дыхания / Стерликова С. С., Юхименко Н. В., Губкина М. Ф., Каюкова С.И., Донников А.Е., Огнева Л. В., Кириллов М. Ю. // Вестник ЦНИИТ. – 2024. – №0(1). – С.82–96. – doi.org/10.57014/2587–6678-2024-0-1-82-96.

5. Юхименко Н. В. Переносимость противотуберкулезной терапии у детей / Юхименко Н. В., Губкина М. Ф., Стерликова С. С. //Вестник ЦНИИТ. – 2024. – №0(1). – С. 34–42. – doi.org/10.57014/2587-6678-2024-0-1-34-42.

6. Влияние синбиотика на состав микробиоты кишечника у детей, получающих противотуберкулезную химиотерапию / Юхименко Н.В., Стерликова С. С., Губкина М. Ф., Каюкова С. И., Донников А.Е. // Вестник ЦНИИТ. – 2025. – Т.9, №4. С.93–108. – doi.org/10/57014/2587–6678-2025-9-4-93–108.

7. Влияние химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания на состав микробиоты фекальных масс у детей / Юхименко Н. В., Стерликова С. С., Губкина М. Ф., Каюкова С. И., Донников А. Е. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2026. – Т. 104, № 1. – С. 8–18. – doi.org/10.58838/2075–1230-2026-104-1-8-18.

8. Влияние химиотерапии по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза на кишечную микробиоту у детей с туберкулезом органов дыхания / Стерликова С. С., Юхименко Н. В., Губкина М. Ф., Каюкова С. И., Донников А. Е. // Вестник ЦНИИТ. –2026. – Т.10, №1. С.75–88. – doi.org/10.57014/2587–6678-2026-10-1-75–88.

9. Состав вагинальной микробиоты у девочек 2–13 лет, больных туберкулезом органов дыхания, получающих противотуберкулезную химиотерапию / Юхименко Н. В., Стерликова С. С., Каюкова С. И.., Губкина М. Ф., Уварова Е. В., Казакова А. В., Донников А. Е. //Вестник ЦНИИТ. – 2025. –Т.9, №3. – С.85–97. – doi.org/10.57014/2587–6678-2025-9-3-85–97.

10. Состояние вагинальной микробиоты у девочек 2–13 лет, больных туберкулезом органов дыхания, в процессе химиотерапии / Стерликова С. С., Юхименко Н. В., Каюкова С. И., Губкина М. Ф., Уварова Е. В., Казакова А. В., Донников А. Е. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, №5. – С. 73–83. – doi.org/10.58838/2075–1230–2025-103-5-73-83.

11. Патент. №2858619C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48, A61K 35/741, A61P 1/00. Способ определения показаний для назначения пробиотической терапии детям с туберкулезом органов дыхания, получающим противотуберкулезную терапию: № 2025115764: заявл. 08.06.2025: опубл. 19.03.2026 / Стерликова С. С., Юхименко Н. В., Губкина М. Ф., Каюкова С. И., Эргешов А.Э.; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза".

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГЭ – геном эквивалент
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
КТ – компьютерная томография
ЛЧ – лекарственная чувствительность
ЛУ – лекарственная устойчивость
МБТ – микобактерии туберкулеза
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
НПР – нежелательные побочные реакции
ОБМ – общая бактериальная масса
Пре-ШЛУ – пре-широкая лекарственная устойчивость
ПТП – противотуберкулезные препараты
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ТБ – туберкулез
УПМ – условно патогенные микроорганизмы
ХТ – химиотерапия
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость